

PRO/QOL評価を医療の費用対効果にどう生かすか



国立がん研究センター東病院 乳腺外科

岩谷 胤生

Tsuguo Iwatani, M.D., Ph.D.

効果指標としての「QOL」と「QALY」

個人的ないし経験的アプローチ

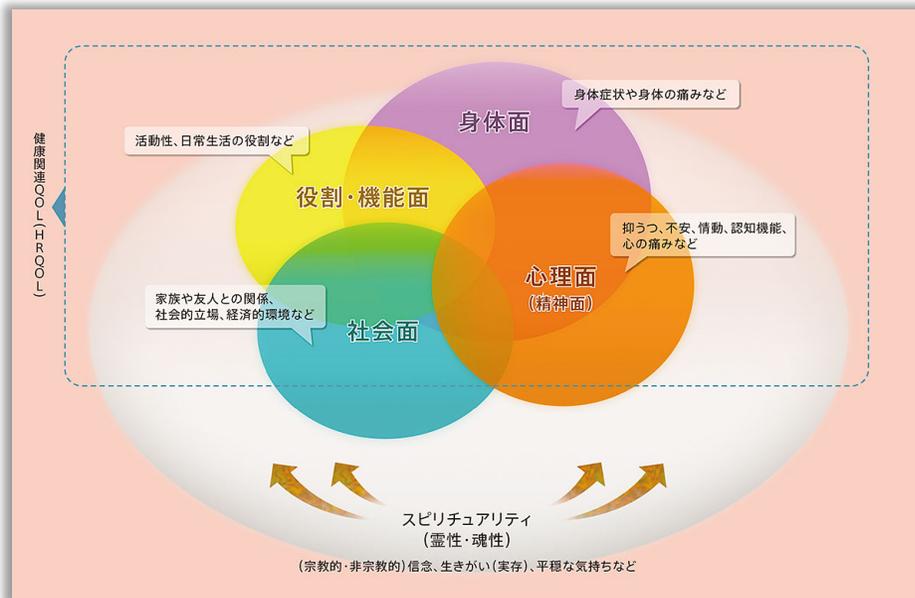
合意的・規範的アプローチ

臨床研究のアウトカム指標

患者の視点

主観的事象を科学的に測定するため計量心理学

から発展してきた尺度を用いる。



営利目的でのご利用はご遠慮ください

医療経済評価の指標

社会の視点

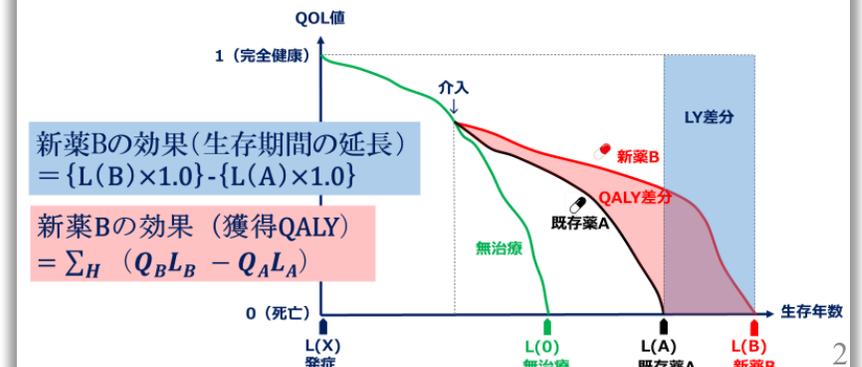
(一般国民の視点)

QOLを一次元の概念として捉え、単一の指標として

価値付けを行い、効用値 (死亡を0、健康を1) に置き

換える。

生存年数(LY)と質調整生存年(QALY)の関係



医療経済評価の指標

社会の視点

(一般国民の視点)

患者が回答しているのに

「社会の視点」とはどういう事か？

各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角(□)1つに✓印をつけてください

移動の程度

- 歩き回るのに問題はない
- 歩き回るのに少し問題がある
- 歩き回るのに中程度の問題がある
- 歩き回るのにかなり問題がある
- 歩き回ることができない

身の回りの管理

- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない

ふだんの活動 (例: 仕事、勉強、家事、家族・余暇活動)

- ふだんの活動を行うのに問題はない
- ふだんの活動を行うのに少し問題がある
- ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある
- ふだんの活動を行うのにかなり問題がある
- ふだんの活動を行うことができない

痛み/不快感

- 痛みや不快感はない
- 少し痛みや不快感がある
- 中程度の痛みや不快感がある
- かなりの痛みや不快感がある
- 極度の痛みや不快感がある

不安/ふさぎ込み

- 不安でもふさぎ込んでもない
- 少し不安あるいはふさぎ込んでいる
- 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
- かなり不安あるいはふさぎ込んでいる
- 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

Figure 1: EQ-5D-5L (UK English sample version)

Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY

MOBILITY

- I have no problems in walking about
- I have slight problems in walking about
- I have moderate problems in walking about
- I have severe problems in walking about
- I am unable to walk about

SELF-CARE

- I have no problems washing or dressing myself
- I have slight problems washing or dressing myself
- I have moderate problems washing or dressing myself
- I have severe problems washing or dressing myself
- I am unable to wash or dress myself

USUAL ACTIVITIES (e.g. work, study, housework, family)

- I have no problems doing my usual activities
- I have slight problems doing my usual activities
- I have moderate problems doing my usual activities
- I have severe problems doing my usual activities
- I am unable to do my usual activities

PAIN / DISCOMFORT

- I have no pain or discomfort
- I have slight pain or discomfort
- I have moderate pain or discomfort
- I have severe pain or discomfort
- I have extreme pain or discomfort

ANXIETY / DEPRESSION

- I am not anxious or depressed
- I am slightly anxious or depressed
- I am moderately anxious or depressed
- I am severely anxious or depressed
- I am extremely anxious or depressed

各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角(□)1つに✓印をつけてください

移動の程度

- 歩き回るのに問題はない
- 歩き回るのに少し問題がある
- 歩き回るのに中程度の問題がある
- 歩き回るのにかなり問題がある
- 歩き回ることができない

1

身の回りの管理

- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない

2

ふだんの活動 (例: 仕事、勉強、家事、家族・余暇活動)

- ふだんの活動を行うのに問題はない
- ふだんの活動を行うのに少し問題がある
- ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある
- ふだんの活動を行うのにかなり問題がある
- ふだんの活動を行うことができない

2

痛み/不快感

- 痛みや不快感はない
- 少し痛みや不快感がある
- 中程度の痛みや不快感がある
- かなりの痛みや不快感がある
- 極度の痛みや不快感がある

3

不安/ふさぎ込み

- 不安でもふさぎ込んでいない
- 少し不安あるいはふさぎ込んでいる
- 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
- かなり不安あるいはふさぎ込んでいる
- 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

4

表4 5項目の各水準における係数の推定値

項目	水準	推定値	標準誤差	P値
定数項		-0.060924	0.013625	<0.0001
Mo	2	-0.063865	0.008996	<0.0001
	3	-0.112618	0.009287	<0.0001
	4	-0.179043	0.010231	<0.0001
	5	-0.242916	0.009425	<0.0001
Sc	2	-0.043632	0.008931	<0.0001
	3	-0.076660	0.009972	<0.0001
	4	-0.124265	0.010129	<0.0001
Ua	5	-0.159659	0.008924	<0.0001
	2	-0.050407	0.009205	<0.0001
	3	-0.091131	0.010005	<0.0001
	4	-0.147929	0.009744	<0.0001
	5	-0.174786	0.009115	<0.0001
Pd	2	-0.044545	0.008354	<0.0001
	3	-0.068178	0.010052	<0.0001
	4	-0.131436	0.008985	<0.0001
	5	-0.191203	0.009604	<0.0001
	2	-0.071779	0.009701	<0.0001
Ad	3	-0.110496	0.010863	<0.0001
	4	-0.168171	0.009850	<0.0001
	5	-0.195961	0.009164	<0.0001

Mo: 移動の程度, Sc: 身の回りの管理, Ua: ふだんの活動, Pd: 痛み/不快感, Ad: 不安/ふさぎ込み

0.609

表4 5項目の各水準における係数の推定値

日本語版EQ-5D-5Lにおけるスコアリング法の開発

池田俊也¹⁾、白岩健²⁾、五十嵐中³⁾、能登真一⁴⁾、福田敬⁵⁾、齋藤信也⁶⁾、下妻晃二郎⁷⁾

抄録
目的：EQ-5Dは、医療技術の経済評価において質調整生存年（Quality-Adjusted Life Year；QALY）の算出に用いるためのQOL値を提供することができる。EQ-5Dは、5項目からなる質問票であり、従来のバージョンであるEQ-5D-3Lでは各項目3つの水準で構成されていた。しかし、感度が十分とは言えないことや、回答が高得点に集まってしまう天井効果が課題とされていたため、各項目をそれぞれ5水準に変更したEQ-5D-5Lが開発された。本稿では、日本においてEQ-5D-5Lの換算表（タリフ）を作成するために実施されたcomposite time trade-off（cTTO）の調査結果について報告し、EQ-5D-5LによるQOL値の計算方法について示す。

方法：調査は、全国5カ所（東京、岡山、名古屋、大阪、新潟）において、**一般の人々を対象としてコンピュータ端末を使用した調査を実施した。**調査対象者数は性別・年齢階級で調整された各地域200名、全国で1,000名を目標とした。各個人からはコンピュータ上で提示された仮想的な10種類の健康状態についてcTTOによるQOL値の回答を得た。QOL値は線形混合モデルを用いて解析し、得られた係数から各健康状態のタリフを算出した。

結果：5地点合わせて1,026名から得られた回答が解析対象となった。解析結果として得られた係数には大きさが逆転するなどの不整合はなく、測定可能な3,125の健康状態についてタリフを得ることができた。完全な健康状態を除いて最大のQOL値は0.895であり、3Lの0.812と比べて、天井効果は一定程度改善されていると考えられた。

結論：**本研究により、EQ-5D-5Lから日本人の価値観を反映したQOL値が算出できるようになった。**わが国における医療経済評価のさらなる進展が期待される。

**回答 患者
 価値付け 一般日本人**

項目	水準	推定値	標準誤差	P値
定数項		-0.060924	0.013625	<0.0001
Mo	2	-0.063865	0.008996	<0.0001
	3	-0.112618	0.009287	<0.0001
	4	-0.179043	0.010231	<0.0001
	5	-0.242916	0.009425	<0.0001
Sc	2	-0.043632	0.008931	<0.0001
	3	-0.076660	0.009972	<0.0001
	4	-0.124265	0.010129	<0.0001
	5	-0.159659	0.008924	<0.0001
Ua	2	-0.050407	0.009205	<0.0001
	3	-0.091131	0.010005	<0.0001
	4	-0.147929	0.009744	<0.0001
	5	-0.174786	0.009115	<0.0001
Pd	2	-0.044545	0.008354	<0.0001
	3	-0.068178	0.010052	<0.0001
	4	-0.131436	0.008985	<0.0001
	5	-0.191203	0.009604	<0.0001
Ad	2	-0.071779	0.009701	<0.0001
	3	-0.110496	0.010863	<0.0001
	4	-0.168171	0.009850	<0.0001
	5	-0.195961	0.009164	<0.0001

Mo：移動の程度，Sc：身の回りの管理，Ua：ふだんの活動，Pd：痛み/不快感，Ad：不安/ふさぎ込み 5

医学と経済学の本質

- 医学は個々の患者の生命を救い健康を回復・維持することを主眼とする
- 経済学は社会全体での最適な資源配分のあるべき姿を追求する



財源の出どころは「一般国民」

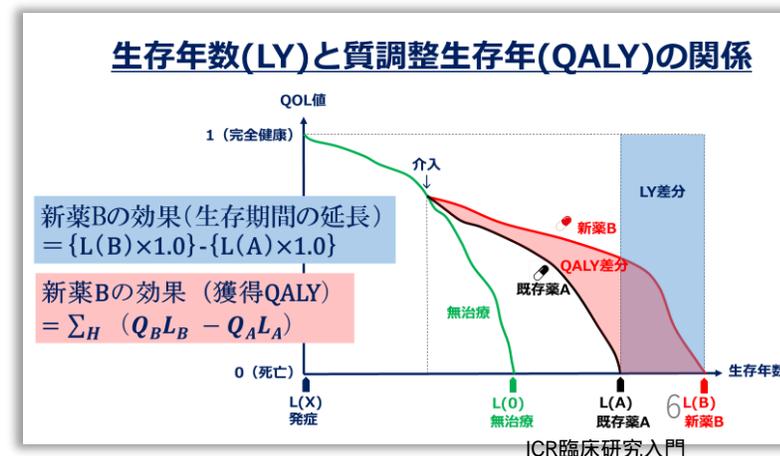
合意的・規範的アプローチ

医療経済評価の指標

社会の視点

(一般国民の視点)

QOLを一次元の概念として捉え、単一の指標として
価値付けを行い、**効用値**（死亡を0、健康を1）に置き
換える。



医学と経済学の本質

医学は個々の患者の生命を救い
健康を回復・維持することを
主眼とする

救命原則

Rule of rescue

経済学は社会全体での最適な
資源配分のあるべき姿を追求
する

功利主義

最大多数の最大幸福

目の前の患者を救う

目の前にはいない他の
大多数の患者にも思いを馳せる

適切な資源配分

費用対効果分析による定量的な分析結果

「人々の豊かな生活や幸福を目指すこと」は医学・経済学共通の本質



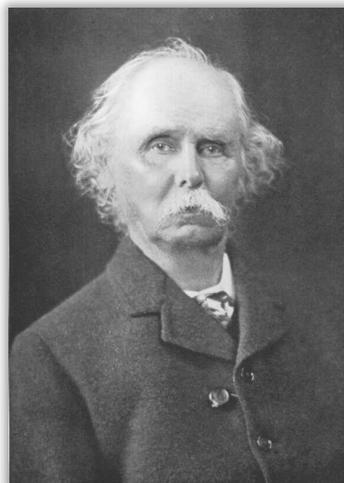
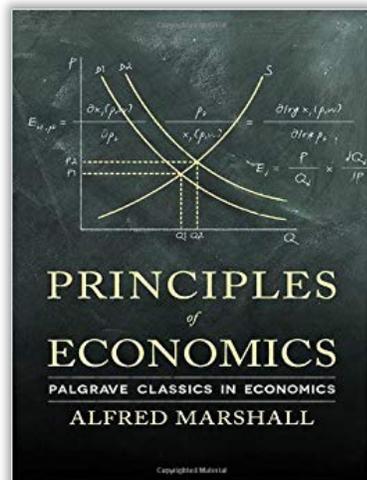
医学と経済学はベクトルの終点は同じ。 ただしアプローチの方法が異なる。



鬼手仏心

「外科手術は体を切り開き鬼のように残酷に見えるが、患者を救いたい仏のような慈悲心に基づいているということ」

広辞苑（第5版）



Cool heads but warm hearts

(24 February, 1885 Marshall, A.)

がん治療選択の「価値判断」の枠組み

VOLUME 33 · NUMBER 23 · AUGUST 10 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options

Lowell E. Schnipper, Nancy E. Davidson, Dana S. Wollins, Courtney Tyne, Douglas W. Blayney, Diane Blum, Adam P. Dicker, Patricia A. Ganz, J. Russell Hoverman, Robert Langdon, Gary H. Lyman, Neal J. Meropol, Therese Mulvey, Lee Newcomer, Jeffrey Peppercorn, Blase Polite, Derek Raghavan, Gregory Rossi, Leonard Saltz, Deborah Schrag, Thomas J. Smith, Peter P. Yu, Clifford A. Hudis, and Richard L. Schilsky

Defining Value

ASCO, through the Value in Cancer Care Task Force, has chosen to define value in cancer care by emphasizing three critical elements articulated by the IOM: clinical benefit (efficacy), toxicity (safety), and cost (efficiency).

- ① 臨床的な効能（有効性）
- ② 毒性（安全性）
- ③ コスト（効率性）

がん治療選択の「価値判断」の枠組み

VOLUME 33 · NUMBER 23 · AUGUST 10 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options

Lowell E. Schnipper, Nancy E. Davidson, Dana S. Wollins, Courtney Tyne, Douglas W. Blayney, Diane Blum, Adam P. Dicker, Patricia A. Ganz, J. Russell Hoverman, Robert Langdon, Gary H. Lyman, Neal J. Meropol, Therese Mulvey, Lee Newcomer, Jeffrey Peppercorn, Blase Polite, Derek Raghavan, Gregory Rossi, Leonard Saltz, Deborah Schrag, Thomas J. Smith, Peter P. Yu, Clifford A. Hudis, and Richard L. Schilsky

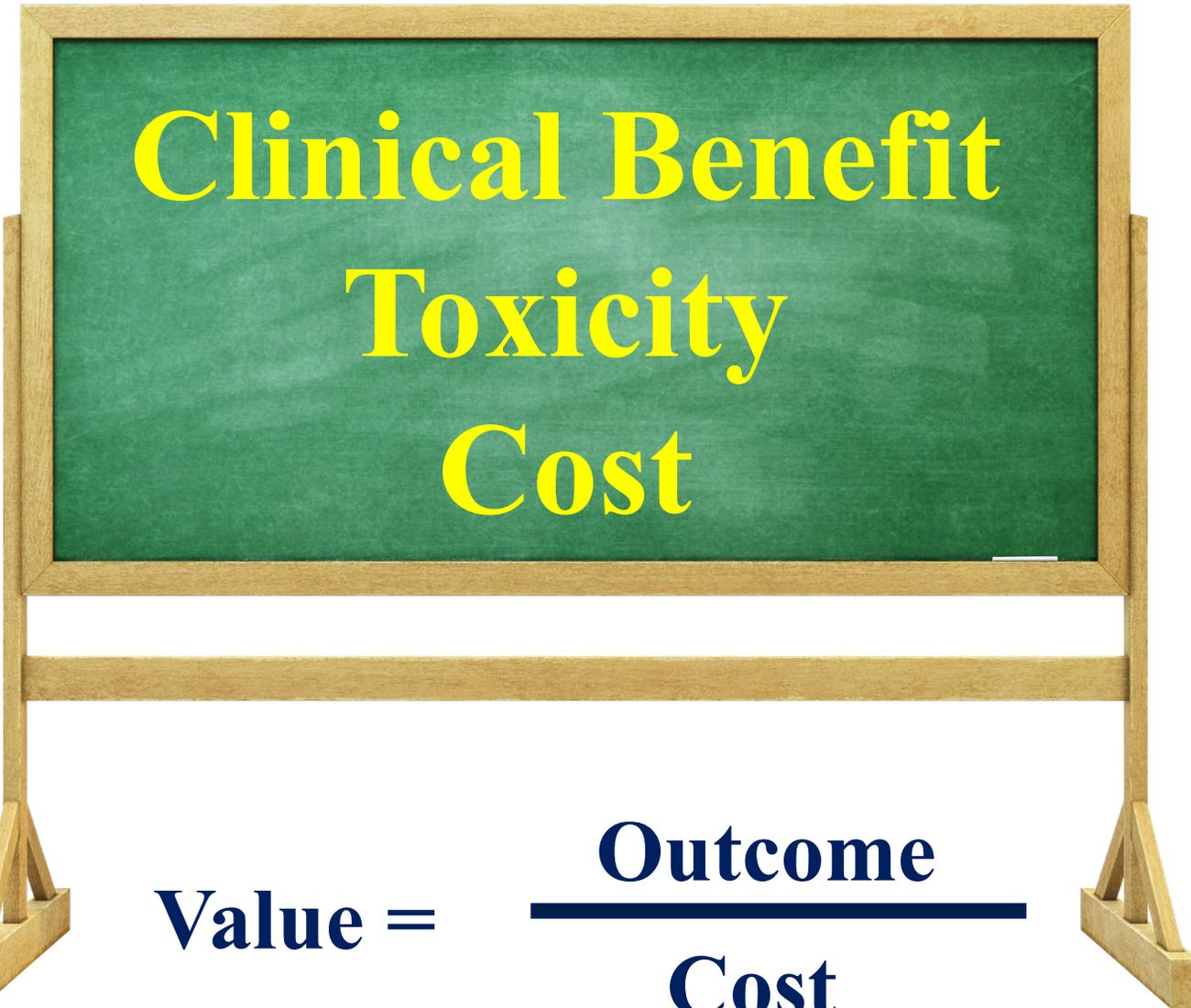
Defining Value

ASCO, through the Value in Cancer Care Task Force, has chosen to define value in cancer care by emphasizing three critical elements articulated by the IOM: **clinical benefit (efficacy)**, **toxicity (safety)**, and **cost (efficiency)**.

コスト（効率性）

コストの差分に見合った効果の改善はあるか？

がん治療の価値を評価する「ものさし」



Clinical Benefit
Toxicity
Cost

$$\text{Value} = \frac{\text{Outcome}}{\text{Cost}}$$

Metrics to Assess Value in Health Care

A number of methodologies have been employed by health economists to assess the value of medical therapies. Two commonly used metrics are quality-adjusted life-years (QALYs) and incremental cost-effectiveness ratios (ICERs).

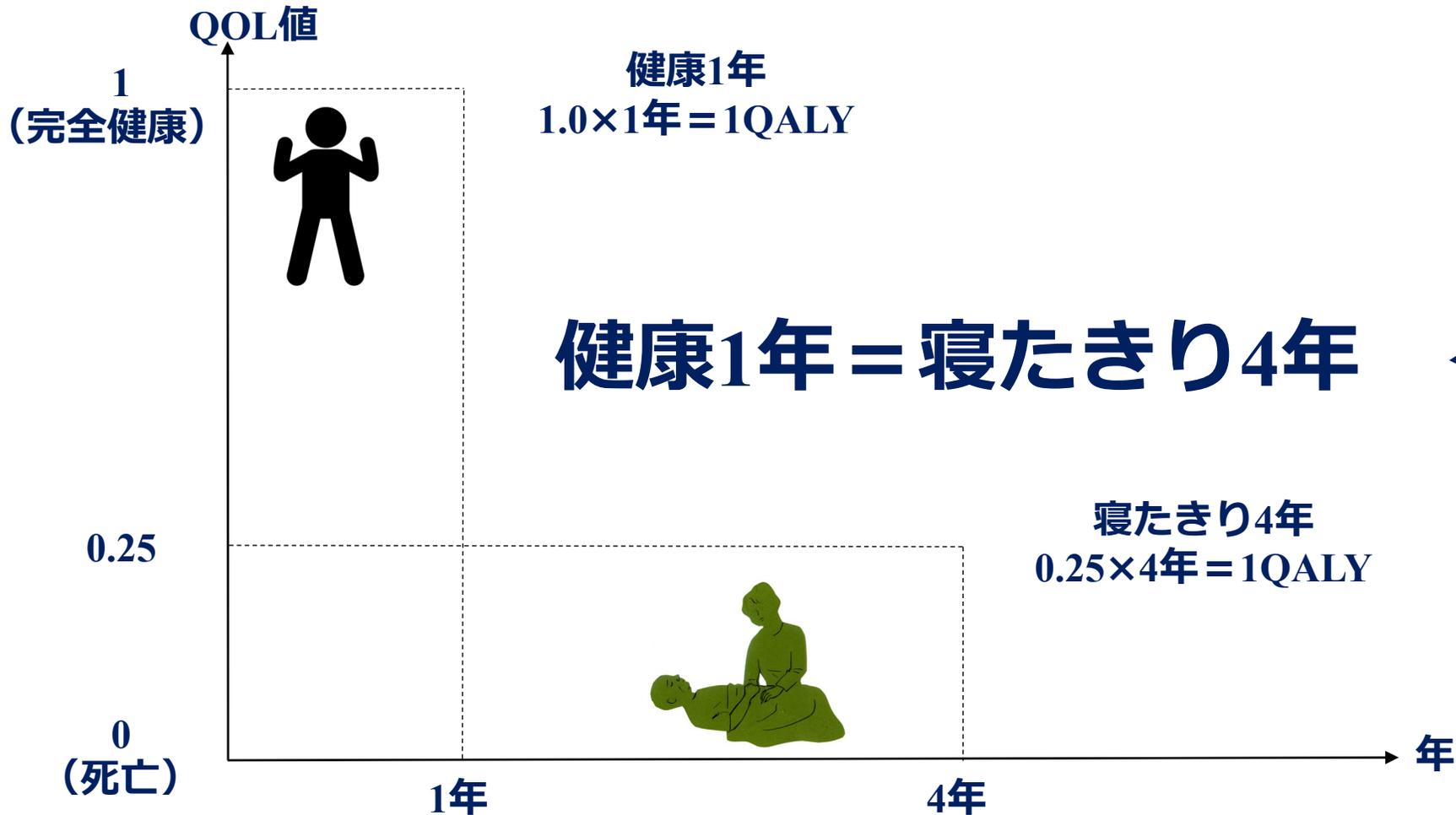
QALY. A QALY is a measure of disease burden, including both the quality and quantity of life lived. QALYs can provide an indication of the benefits obtained from medical procedures in terms of quality of life and survival. The QALY is often used in cost-effectiveness analyses to evaluate and compare the value of specific treatments for purposes of allocating resources across a health care system or systems.²⁷ An intervention with a lower cost-to-QALY ratio would be preferred over an intervention with a higher ratio. Although the QALY can be adapted for individual decision making, it is not the purpose for which it is most commonly used. There are significant limitations to the application of QALYs, because individuals with the same illness may have different preferences for a health state. For example, one individual with advanced cancer may prefer length of overall survival (OS) above all else, whereas another might view minimization of symptoms as the highest priority.



QALY

QALYs (Quality Adjusted Life years) 質調整生存年とは？

長生きすることと生活の質の両方を含んだ評価



生存年 (LY: life years) を
1点満点の
QOL値で重み
付けしたもの

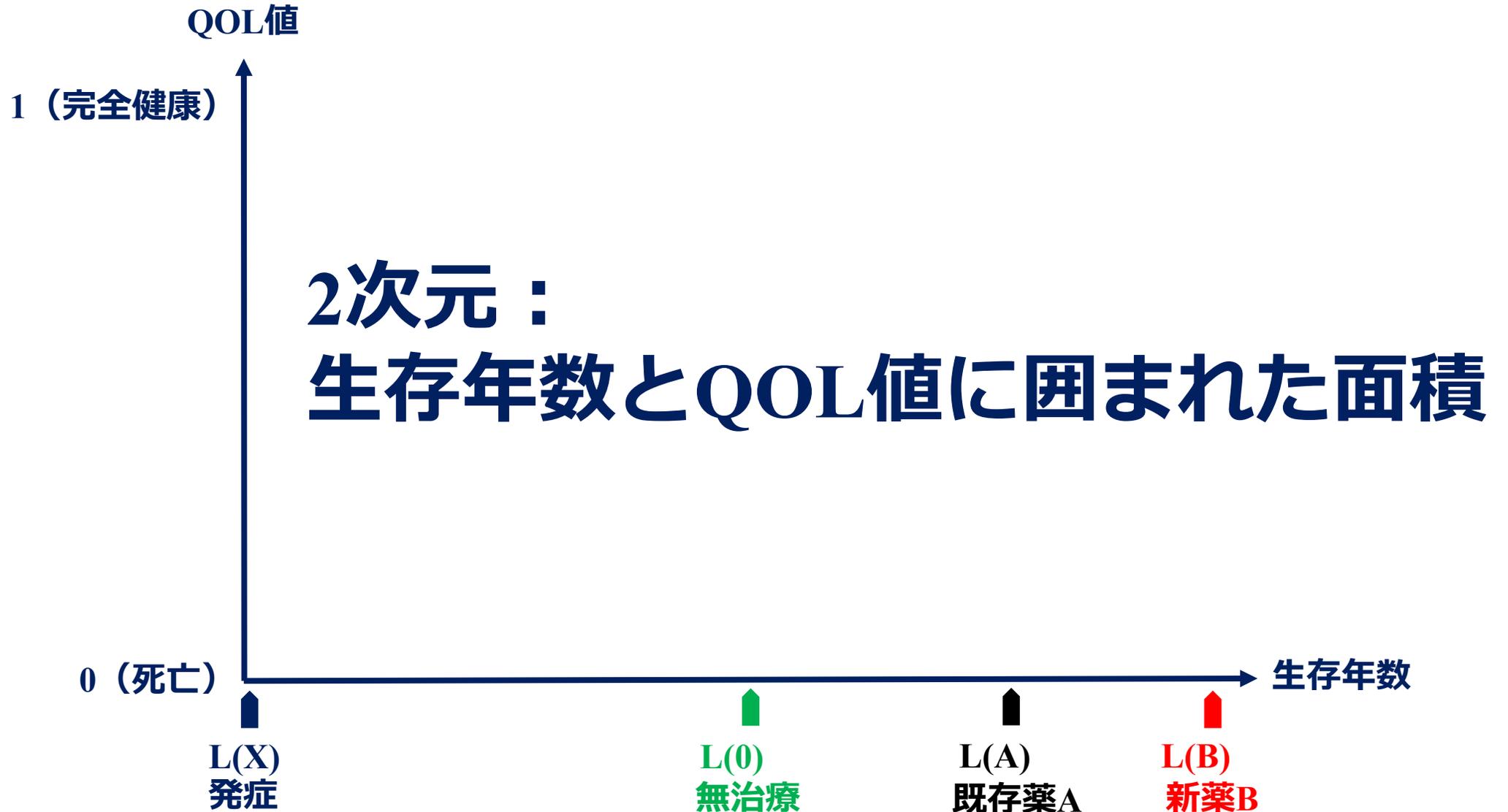
生存年数(LY)と質調整生存年(QALY)の関係

1次元：
線分の長さ

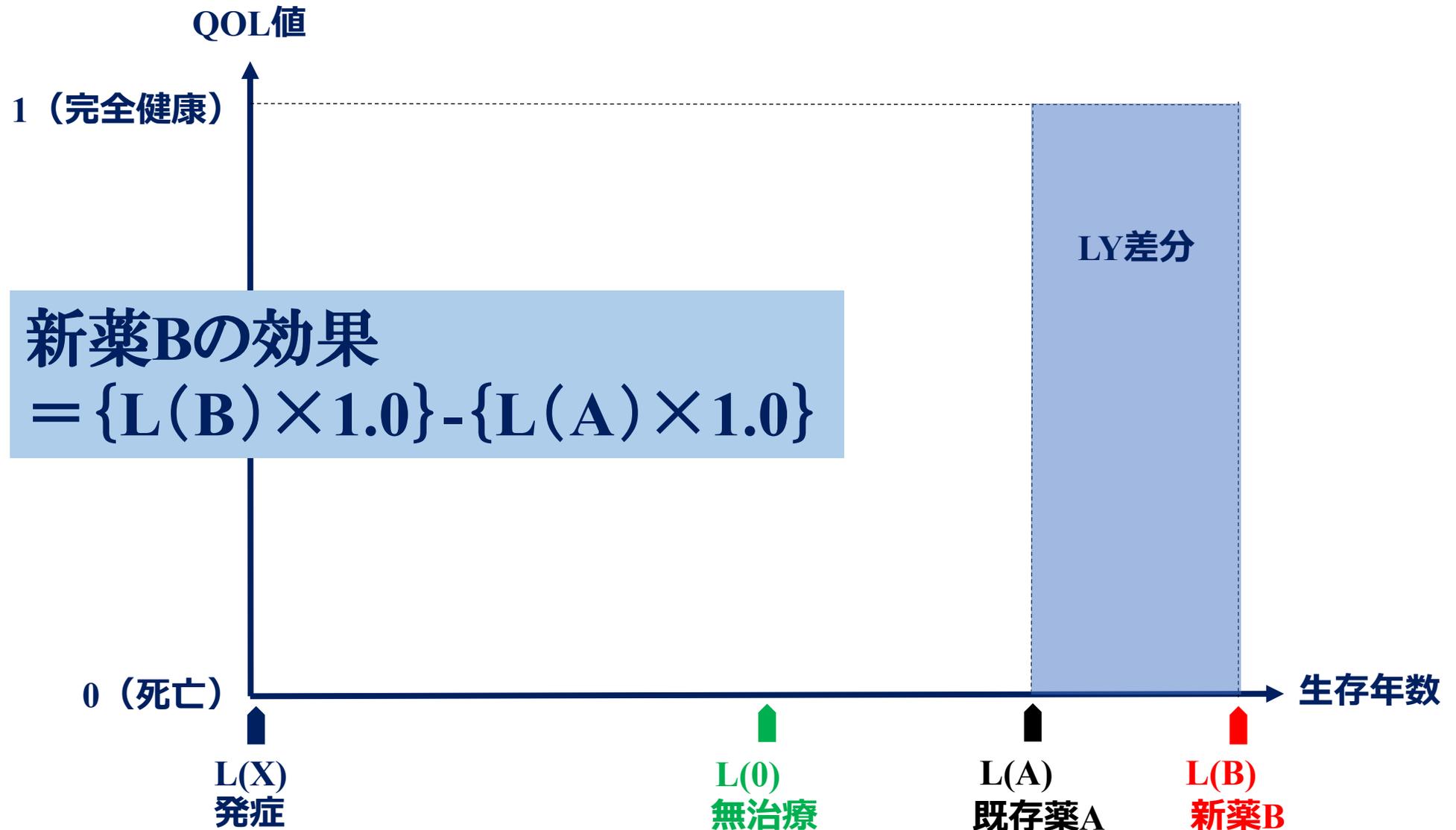
$$\text{新薬Bの効果} = L(B) - L(A)$$



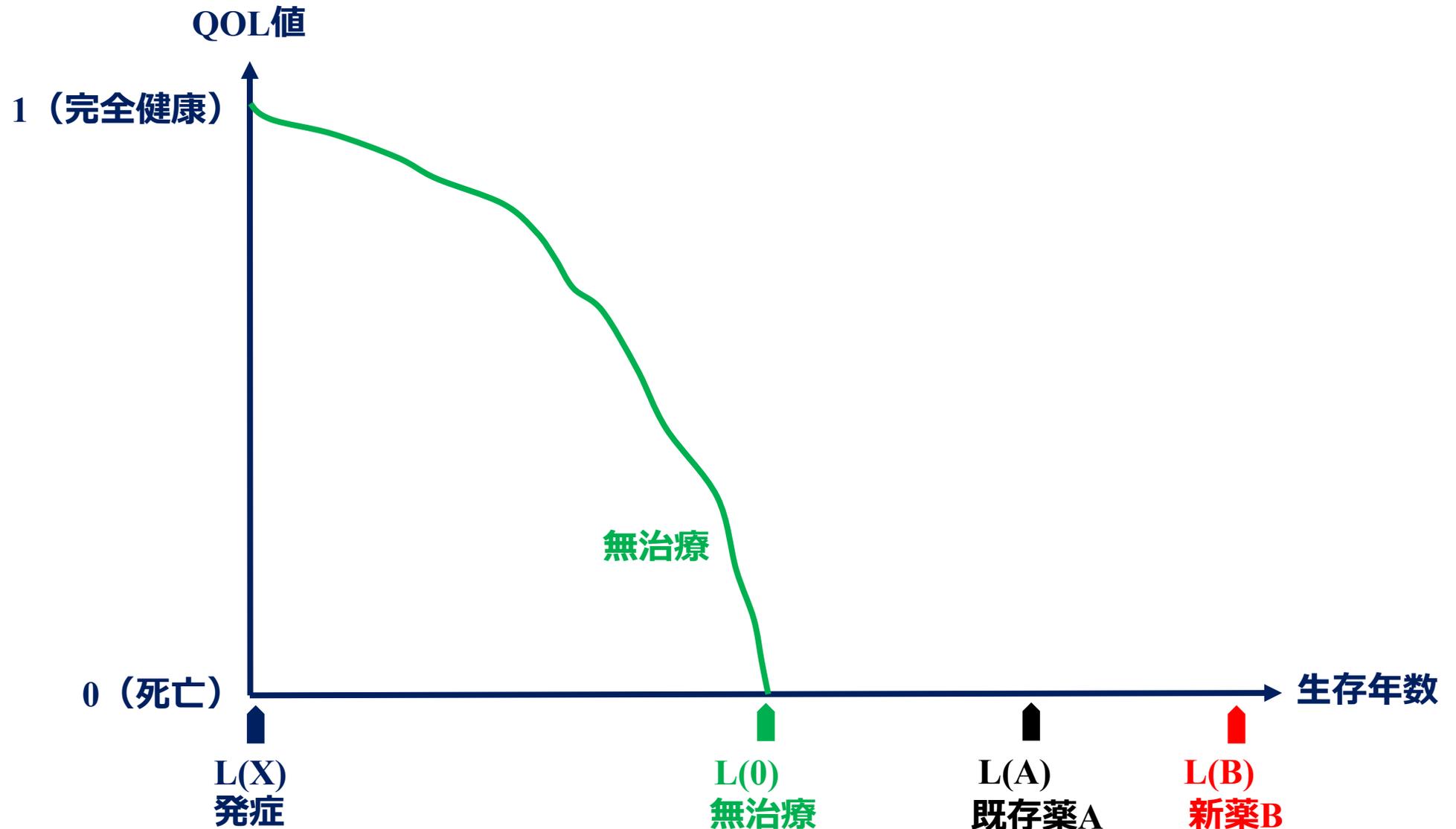
生存年数(LY)と質調整生存年(QALY)の関係



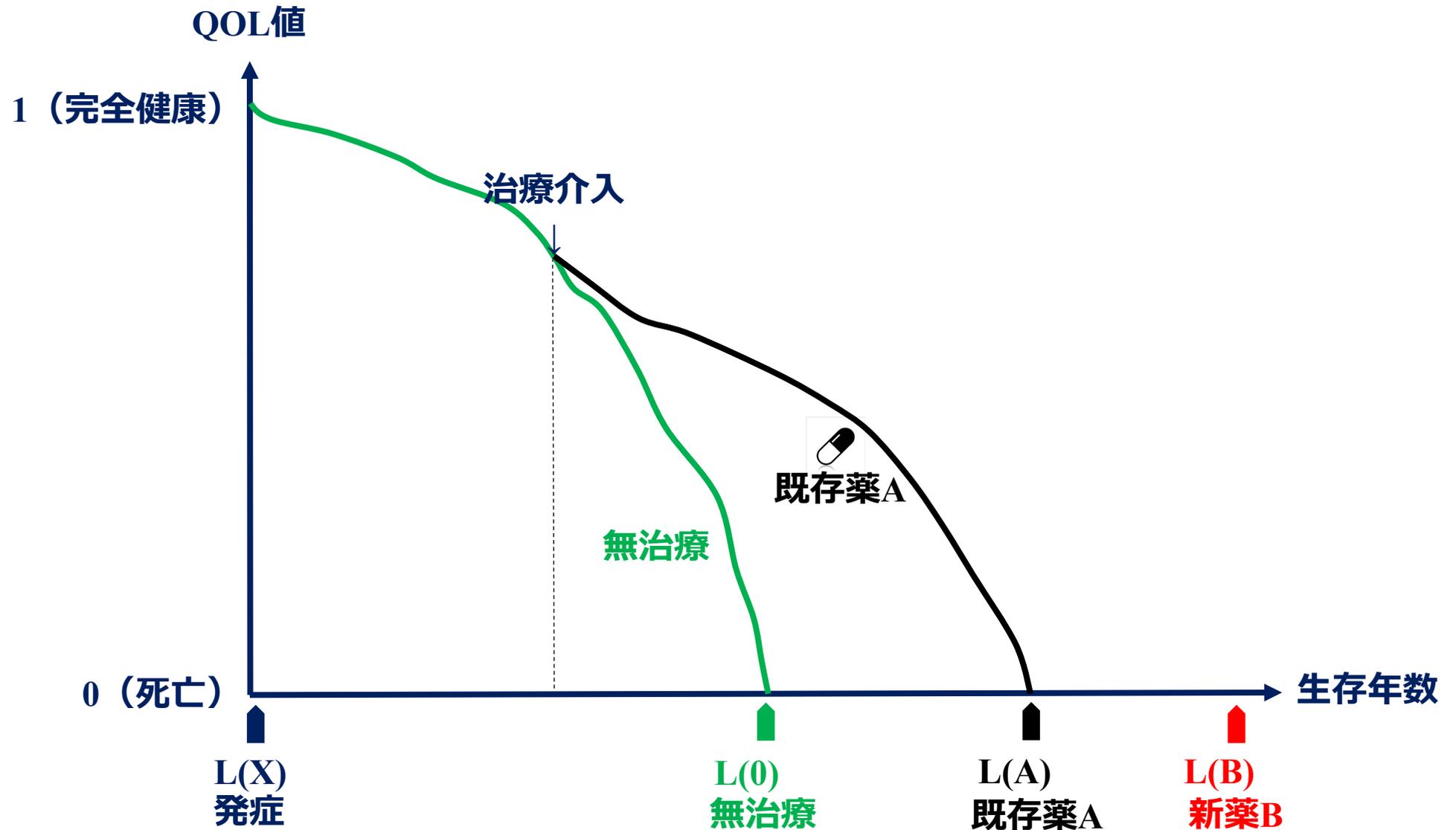
生存年数(LY)と質調整生存年(QALY)の関係



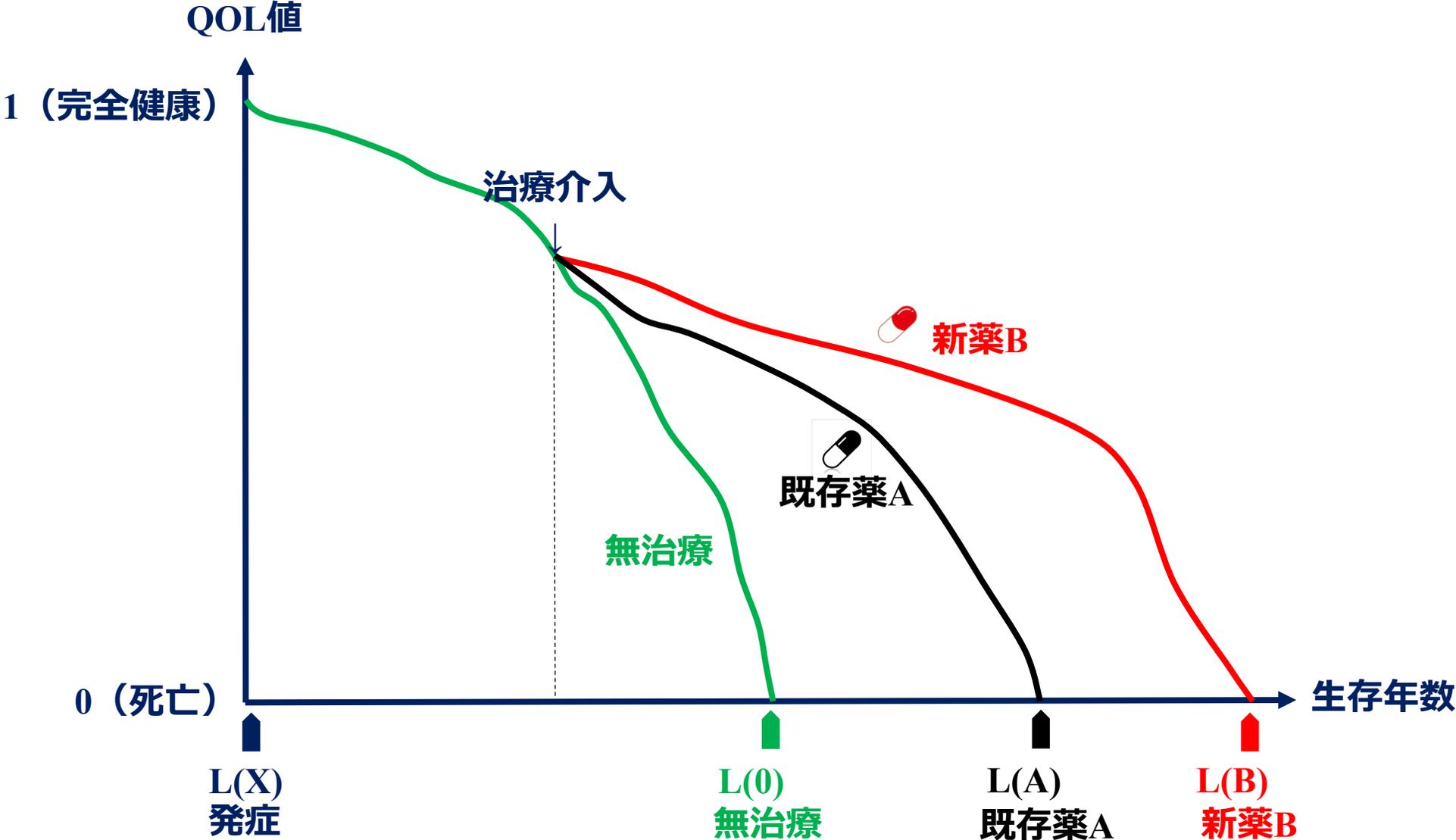
生存年数(LY)と質調整生存年(QALY)の関係



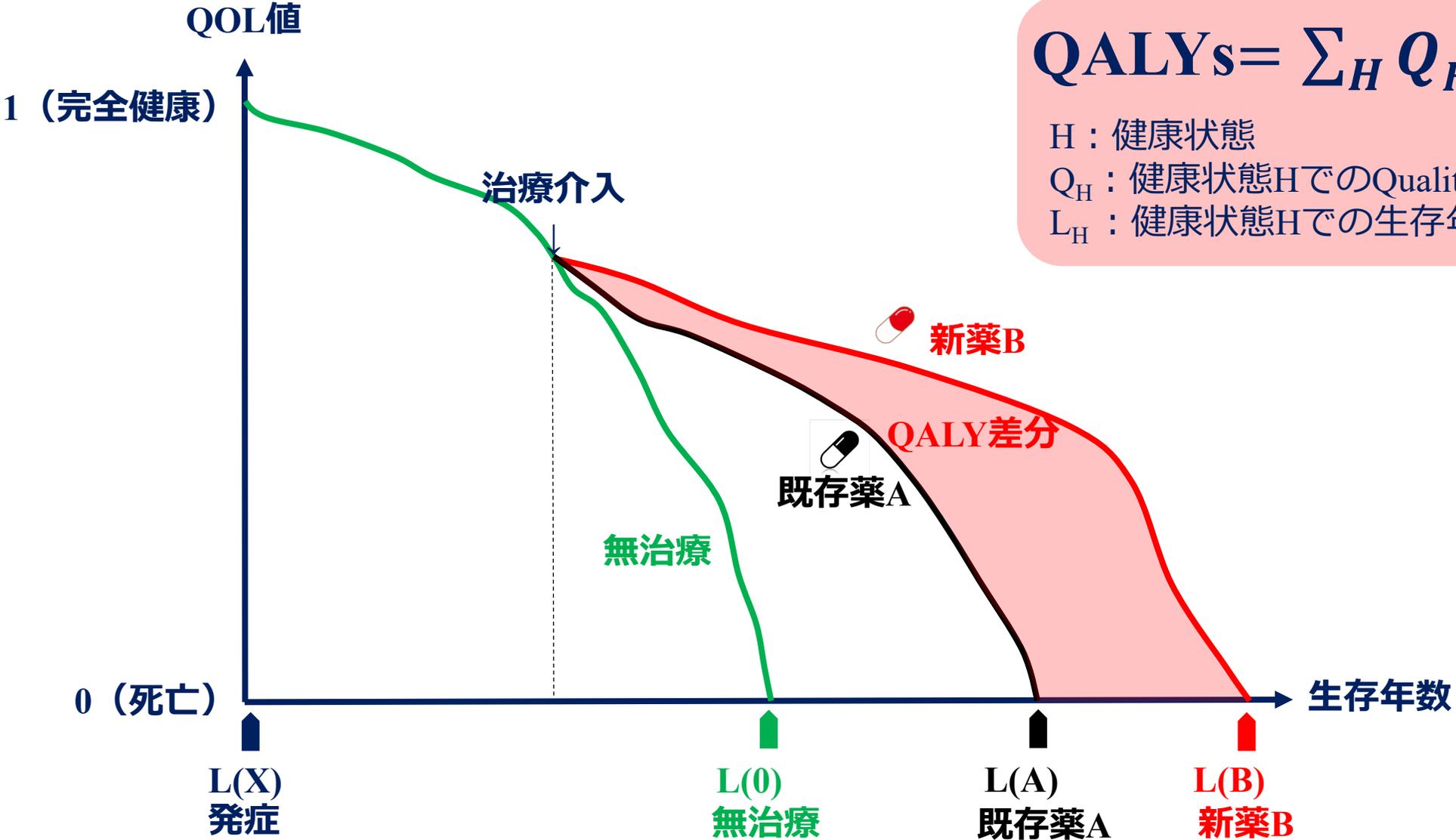
生存年数(LY)と質調整生存年(QALY)の関係



生存年数(LY)と質調整生存年(QALY)の関係



生存年数(LY)と質調整生存年(QALY)の関係



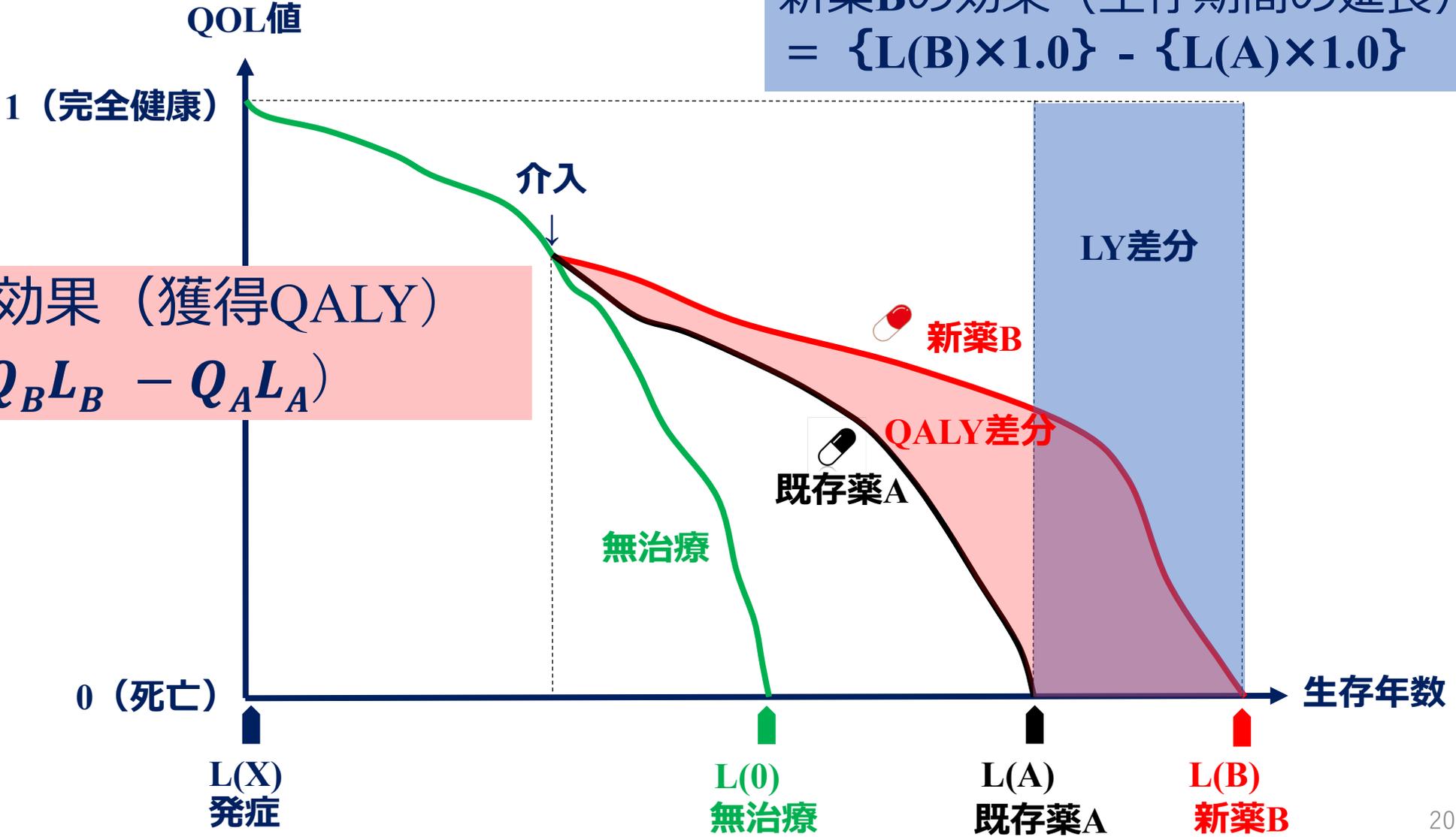
$$QALYs = \sum_H Q_H \times L_H$$

- H : 健康状態
- Q_H : 健康状態HでのQuality Weight
- L_H : 健康状態Hでの生存年数

生存年数(LY)と質調整生存年(QALY)の関係

新薬Bの効果（生存期間の延長）
 $= \{L(B) \times 1.0\} - \{L(A) \times 1.0\}$

新薬Bの効果（獲得QALY）
 $= \sum_H (Q_B L_B - Q_A L_A)$



「質」の測り方の例：EQ-5D-5L

各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角(□)1つに✓印をつけてください

移動の程度

- 歩き回るのに問題はない
- 歩き回るのに少し問題がある
- 歩き回るのに中程度の問題がある
- 歩き回るのにかなり問題がある
- 歩き回ることができない

身の回りの管理

- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある

合意的・規範的アプローチ

医療経済評価の指標

社会の視点

(一般国民の視点)

- かなり不安あるいはふさぎ込んでいる
- 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

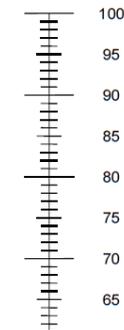
Japan (Japanese) © 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

2

- あなたの今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを教えてください。
- このものさしには0から100までの目盛がふつてあります。
- 100はあなたの想像できる最も良い健康状態を、0はあなたの想像できる最も悪い健康状態を表しています。
- 今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを、このものさし上に×印をつけて表してください。
- ものさし上に×印をつけたところの目盛を下の四角に記入してください。

想像できる最も良い

健康状態

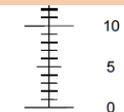


あなたの今日の健康状態 =

個人的ないし経験的アプローチ

臨床研究のアウトカム指標

患者の視点



想像できる最も悪い

健康状態

Japan (Japanese) © 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

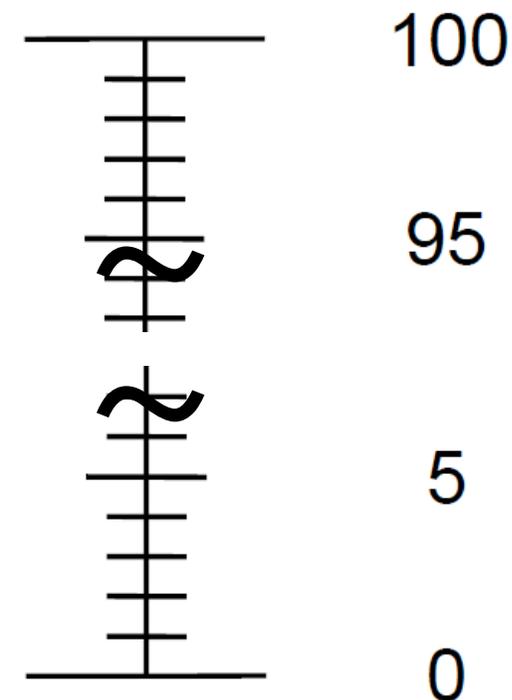
3

臨床研究のアウトカム指標 患者の視点

- あなたの今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを教えてください。
- このものさしには **0** から **100** までの目盛がふってあります。
- **100** はあなたの想像できる最も良い健康状態を、**0** はあなたの想像できる最も悪い健康状態を表しています。
- 今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを、このものさし上に×印をつけて表してください。
- ものさし上に×印をつけたところの目盛を下の四角に記入してください。

想像できる最も良い

健康状態



想像できる最も悪い

健康状態



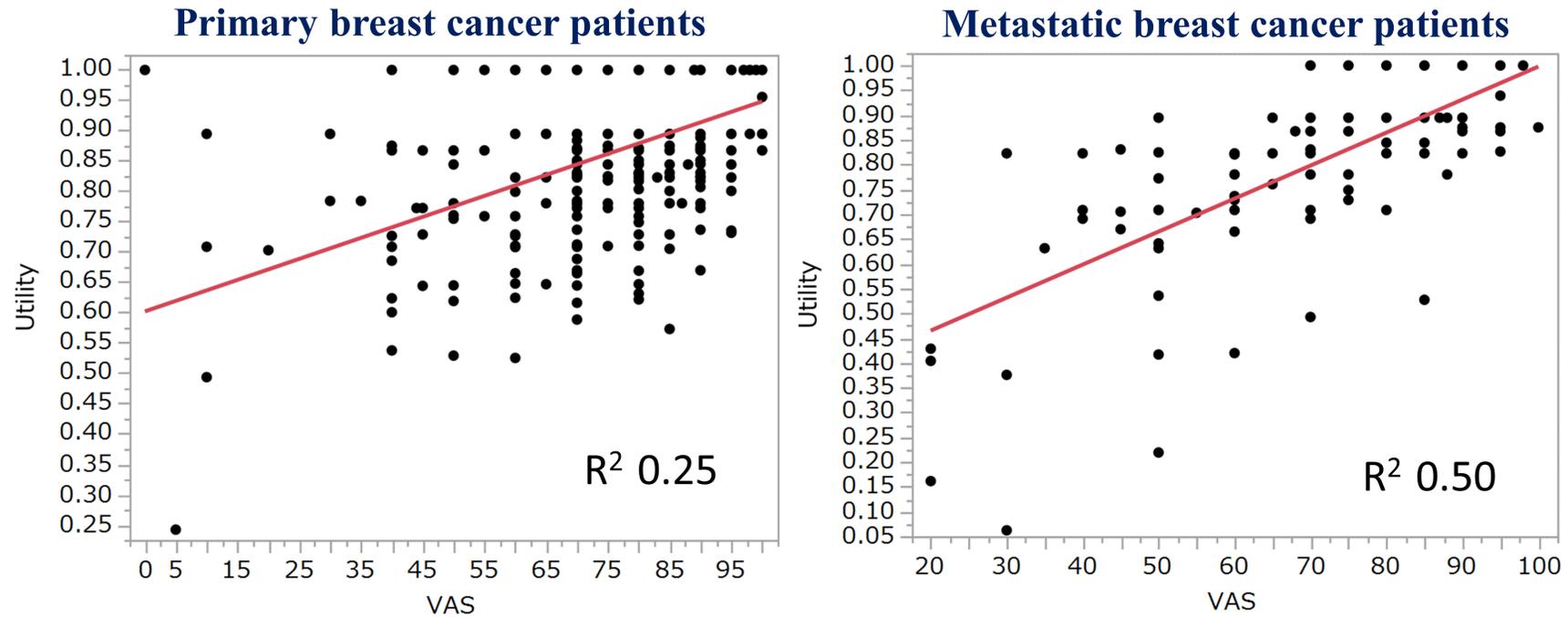
CORRELATION ANALYSIS BETWEEN HEALTH STATE VALUES DERIVED FROM EQ-5D-5L AND EQ-VAS IN JAPANESE BREAST CANCER PATIENTS.

Tsuguo Iwatani*¹, Shinichi Noto², Koichiro Tsugawa¹

1: Department of Surgery, Division of Breast and Endocrine Surgery, St. Marianna University School of Medicine, Japan

2: Niigata University of Health and Welfare, Japan

Fig.3 Correlations between utilities and EQ-VAS scores



The corresponding correlations between utilities and VAS scores in primary breast cancer patients were 0.25, whereas those for metastatic breast cancer patients were 0.50.

Past and Current Practice of Patient-Reported Outcome Measurement in Randomized Cancer Clinical Trials: A Systematic Review

Johannes M. Giesinger PhD ^{a,*,} Fabio Efficace PhD ^{b,} Neil Aaronson PhD ^{c,} Melanie Calvert PhD ^{d, e,} Derek Kyte PhD ^{f,} Francesco Cottone PhD ^{g,} David Cella PhD ^{h,} Eva-Maria Gamper PhD ⁱ

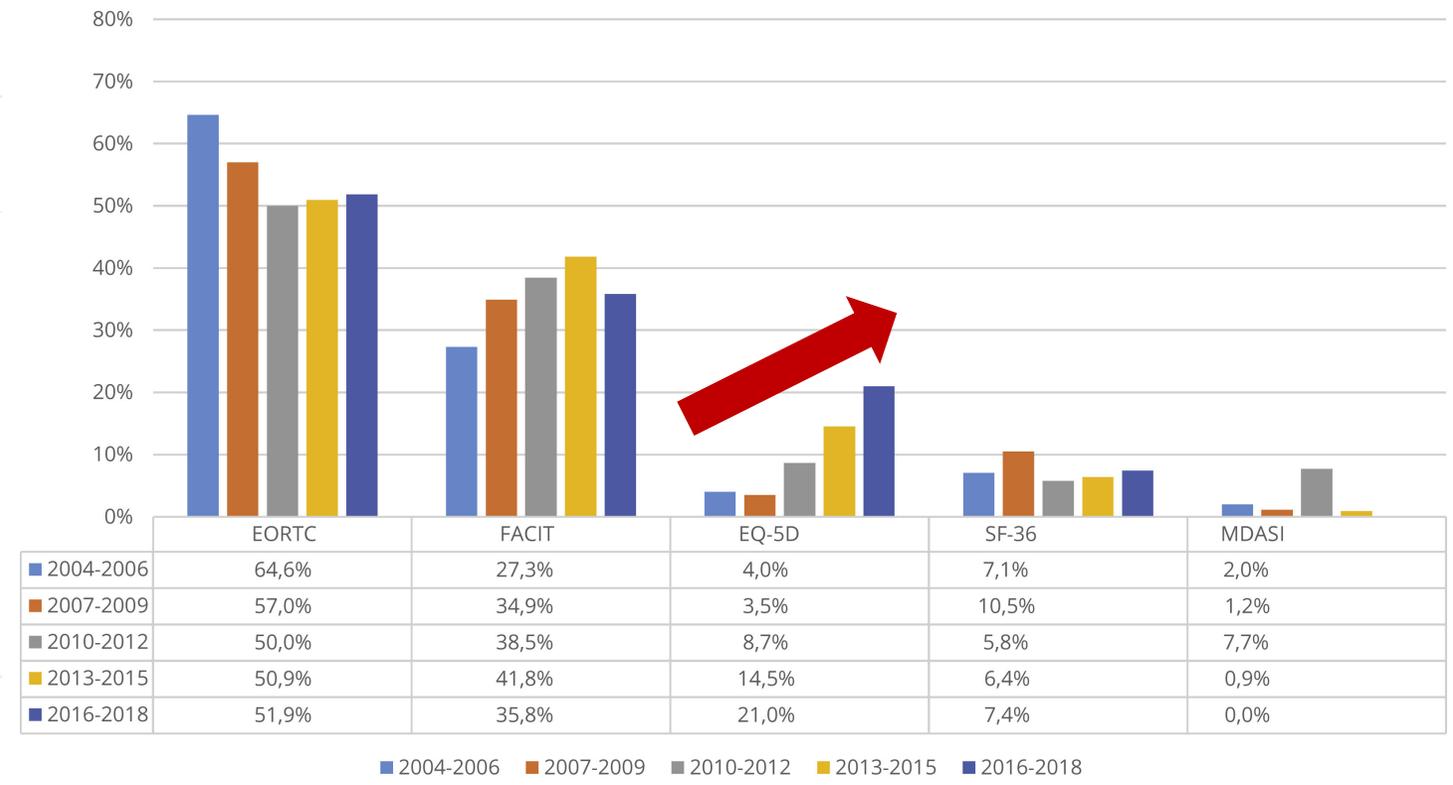


Table 3. Frequency of PRO measures used in registered randomized clinical trials by cancer site.

Cancer site	No. of trials	EORTC	FACIT	EQ-5D	SF-36	PRO-CTCAE	PROMIS	MDASI
Lung	137	70.1%	20.4%	24.8%	2.2%	2.2%	0.7%	2.9%
Breast	127	66.1%	27.6%	21.3%	1.6%	3.1%	2.4%	0.8%
Colorectal	86	75.6%	12.8%	20.9%	14.0%	1.2%	1.2%	0.0%
Gynecological	79	67.1%	30.4%	20.3%	3.8%	2.5%	1.3%	1.3%
Prostate	71	42.3%	46.5%	26.8%	7.0%	1.4%	4.2%	0.0%
Bladder	37	73.0%	21.6%	27.0%	2.7%	2.7%	0.0%	0.0%
Total	537	66.1%	25.9%	23.1%	4.8%	2.2%	1.7%	1.1%

Note. Percentages are given relative to the number of trials starting between January 2014 and June 2019 and using any of the 7 PRO measures (N = 537).

Frequency of PRO measures in cancer RCTs published 2004-2018





Health Reform Monitor

New decision-making processes for the pricing of health technologies in Japan: The FY 2016/2017 pilot phase for the introduction of economic evaluations^{☆,☆☆}

Takeru Shiroiwa^{a,*}, Takashi Fukuda^a, Shunya Ikeda^b, Tomoyuki Takura^c^a Department of Health and Welfare Service, National Institute of Public Health, 2-3-6 Minami, Wako, Saitama 3510197, Japan^b Department of Public Health, School of Medicine, International University of Health and Welfare, 4-3 Kōzunomori, Narita, Chiba 286-8686, Japan^c Department of Healthcare Economics and Health policy, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 1130033, Japan**Table 1**

Selected products for trial implementation.

(a) Drugs				
Brand name	Generic name	Indication	Manufacturer	Selection criteria
Sovaldi	Sofosbuvir	Hepatitis C	Gilead Sciences	(1), (2)
Harvoni	ledipasvir/Sofosbuvir		Gilead Sciences	Similar to Sovaldi
Viekirax	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	Melanoma/Lung cancer	AbbVie	(3)
Daklinza	Daclatasvir		Bristol-Myers Squibb	
Sunvepra	Asunaprevir		Bristol-Myers Squibb	
Opdivo	Nivolumab		Ono	
Kadcyla	Ado-trastuzumab mtansine		Chugai	
(b) Medical devices				
Brand name	Generic name	Indication	Manufacturer	Selection criteria
Kawasumi Najuta Thoracic Stent Graft System	Stent graft	Thoracic aortic Aneurysm	Kawasumi	(1)
Activa RC	Deep brain stimulator	Parkinson disease etc.	Medtronic	(2)
Vercise DBS system	Autologous cultured cartilage	Traumatic Cartilage defects	Boston Scientific	Same reimbursement category as Activa
Brio Dual 8 neurostimulator			St. Jude	
JACC	Transcatheter aortic heart valve	Aortic stenosis	Japan Tissue Engineering	(3)
Sapien XT			Edwards	(4)

(1) Highest premium rate, calculated using the similar efficacy (category) comparison method, (2) $\geq 10\%$ premium and highest sales (or price), calculated using the similar efficacy (category) comparison method, (3) highest premium rate, calculated using the cost calculation method, and (4) $\geq 10\%$ premium and highest sales (price), calculated using the cost calculation method.



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval

CrossMark

Development of an Official Guideline for the Economic Evaluation of Drugs/Medical Devices in Japan

Takeru Shiroiwa, PhD^{1,*}, Takashi Fukuda, PhD¹, Shunya Ikeda, MD, PhD², Tomoyuki Takura, PhD³, Kensuke Moriwaki, PhD⁴

¹Department of Health and Welfare Services, National Institute of Public Health, Wako, Saitama, Japan; ²Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, International University of Health and Welfare, Ohtawara, Tochigi, Japan; ³Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Osaka, Japan; ⁴Department of Medical Statistics, Kobe Pharmaceutical University, Kobe, Hyogo, Japan

データが存在しない場合はどうする？

Choice of Outcome Measure

QALY should be used as a basic outcome in this guideline on the basis of the subcommittee discussions. Other outcomes can be used depending on the characteristics of the disease, drugs, and/or medical devices. If QALY is not selected as an outcome, appropriateness must be discussed through a preliminary consultation that considers the characteristics of the drugs, medical devices, or other factors.

QALY is the most preferred outcome measure in the guidelines of many countries (e.g., England/Wales [20], Scotland [11], the Netherlands [22], Sweden [9], Finland [21], Norway [18], Ireland [14], and New Zealand [19]), and is one of the preferred outcome measures in other countries (e.g., France [16], Belgium [17], Canada [10], Australia [12], and Poland [13]). It is noteworthy that French and Belgian guidelines recommend the use of only life-year (LY) or QALY. The Japanese guideline prefers QALY and is in line with the former countries in this regard, but it also recommends that an LY-based analysis be submitted if the evaluated technology impacts LYs.

When new quality-of-life (QOL) data for economic evaluation are collected, preference-based measures with scoring algorithms developed in Japan should be used. For example, the EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D [28-30]) meets this requirement. Direct methods such as standard gamble and time trade-off are less preferred. Nevertheless, in this guideline, because only a few domestic surveys on QOL scores are available, this rule cannot be applied to all existing QOL scores used for economic evaluation. If QOL data are not available, QOL scores converted from other patient-reported outcome data by mapping are also allowed.

In the guidelines of England/Wales [20], the Netherlands [22], and New Zealand [19], only the use of the EQ-5D is recommended. The French guideline [16] allows the use of the Health Utilities Index 3 in addition to the EQ-5D. The guidelines of some countries (e.g., Belgium [17], Norway [18], and Ireland [14]) do not refer to any specific instrument, although they recommend the use of generic preference-based measures rather than direct methods. The guidelines of the other countries do not have a preference between direct and indirect methods.

Health state utilities for metastatic breast cancer

A Lloyd^{*,1}, B Nafees¹, J Narewska¹, S Dewilde¹ and J Watkins²

$$\text{Utility} = \frac{\exp(\text{sum_coefficients})}{1 + \exp(\text{sum_coefficients})}$$

Table 2 Results of the mixed model analysis

Parameter	Parameter estimate
Intercept	0.008871
Age	0.0239
Treatment response	0.4063
Disease progression	-1.1477
Febrile neutropenia	-0.6603
Diarrhoea and vomiting	-0.4629
Hand-foot syndrome	-0.5184
Stomatitis	-0.6634
Fatigue	-0.5142
Hair loss	-0.5086

A 40-year old patient who is stable on treatment, with diarrhea and vomiting, hair loss and fatigue has a utility value of:

$$\frac{\exp(0.008871+0.0239*40-0.4629-0.5142-0.5086)}{1+\exp(0.008871+0.0239*40-0.4629-0.5142-0.5086)} = 0.37$$

【患者例】40歳の転移再発乳癌患者。病状は安定しているが、薬物療法の有害事象として下痢・嘔吐・脱毛・倦怠感がある。
この患者のQOL値を、

EQ-5D-5L(QOL値実測値)

変数をmodelに代入し、QOL値を予測

各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角(□)1つに✓印をつけてください

移動の程度

- 歩き回るのに問題はない
- 歩き回るのに少し問題がある
- 歩き回るのに中程度の問題がある
- 歩き回るのにかなり問題がある
- 歩き回ることができない

身の回りの管理

- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない

ふだんの活動 (例: 仕事、勉強、家事、家族・余暇活動)

- ふだんの活動を行うのに問題はない
- ふだんの活動を行うのに少し問題がある
- ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある
- ふだんの活動を行うのにかなり問題がある
- ふだんの活動を行うことができない

痛み/不快感

- 痛みや不快感はない
- 少し痛みや不快感がある
- 中程度の痛みや不快感がある
- かなりの痛みや不快感がある
- 極度の痛みや不快感がある

不安/ふさぎ込み

- 不安でもふさぎ込んでいない
- 少し不安あるいはふさぎ込んでいる
- 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
- かなり不安あるいはふさぎ込んでいる
- 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

表4 5項目の各水準における係数の推定値

項目	水準	推定値	標準誤差	P値	
定数項		-0.060924	0.013625	<0.0001	
	Mo	2	-0.063865	0.008996	<0.0001
		3	-0.112618	0.009287	<0.0001
		4	-0.179043	0.010231	<0.0001
		5	-0.242916	0.009425	<0.0001
Sc	2	-0.043632	0.008931	<0.0001	
	3	-0.076660	0.009972	<0.0001	
	4	-0.124265	0.010129	<0.0001	
Ua	2	-0.050407	0.009205	<0.0001	
	3	-0.091131	0.010005	<0.0001	
	4	-0.147929	0.009744	<0.0001	
Pd	2	-0.044545	0.008354	<0.0001	
	3	-0.068178	0.010052	<0.0001	
	4	-0.131436	0.008985	<0.0001	
Ad	2	-0.191203	0.009604	<0.0001	
	3	-0.071779	0.009701	<0.0001	
	4	-0.110496	0.010863	<0.0001	
Ad	2	-0.168171	0.009850	<0.0001	
	3	-0.110496	0.010863	<0.0001	
	4	-0.168171	0.009850	<0.0001	
Ad	2	-0.195961	0.009164	<0.0001	
	3	-0.110496	0.010863	<0.0001	

Mo: 移動の程度, Sc: 身の回りの管理, Ua: ふだんの活動, Pd: 痛み/不快感, Ad: 不安/ふさぎ込み

$$\exp(0.008871+0.0239*40-0.4629-0.5142-0.5086)$$

$$1+\exp(0.008871+0.0239*40-0.4629-0.5142-0.5086)$$

=0.37

【Research Question】

日本人転移再発乳癌患者にLloyd modelを当てはめて予測したQOL値は、EQ-5D-5Lを用いたQOL値の実測値を正確に予測できるか？

転移・再発乳癌患者HSUVs(QOL値)予測モデル; Lloyd modelの 日本人患者における予測精度の検証

岩谷胤生^{1,3}、井上永介²、津川浩一郎³

1. 国立がん研究センター東病院 乳腺外科
2. 昭和大学 統括研究推進センター
3. 聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科

【目的】 日本人転移再発乳癌患者にQOL値予測モデル（Lloyd model）を適用して算出したQOL値は、QOL値実測値を正確に予測できるかを明らかにする。

- 【方法】**
1. 日本人乳癌患者QOL/PROデータベースから転移再発患者を選択する。
 2. 患者の臨床データをLloyd modelに当てはめ、QOL値予測値を計算した。
 3. EQ-5D-5Lを用いて調査したQOL値と、2で計算したQOL値予測値の一致度をBland-Altman分析を行い精度評価を行った。

【日本人乳癌患者QOL/PROデータベース】

【患者背景】

乳癌病状調査（原発/転移再発・手術歴・放射線治療歴・薬物療法歴）

【QOL評価尺度】

① EQ-5D-5L：QOL値測定のためのインデックス型尺度

【薬物療法有害事象調査】

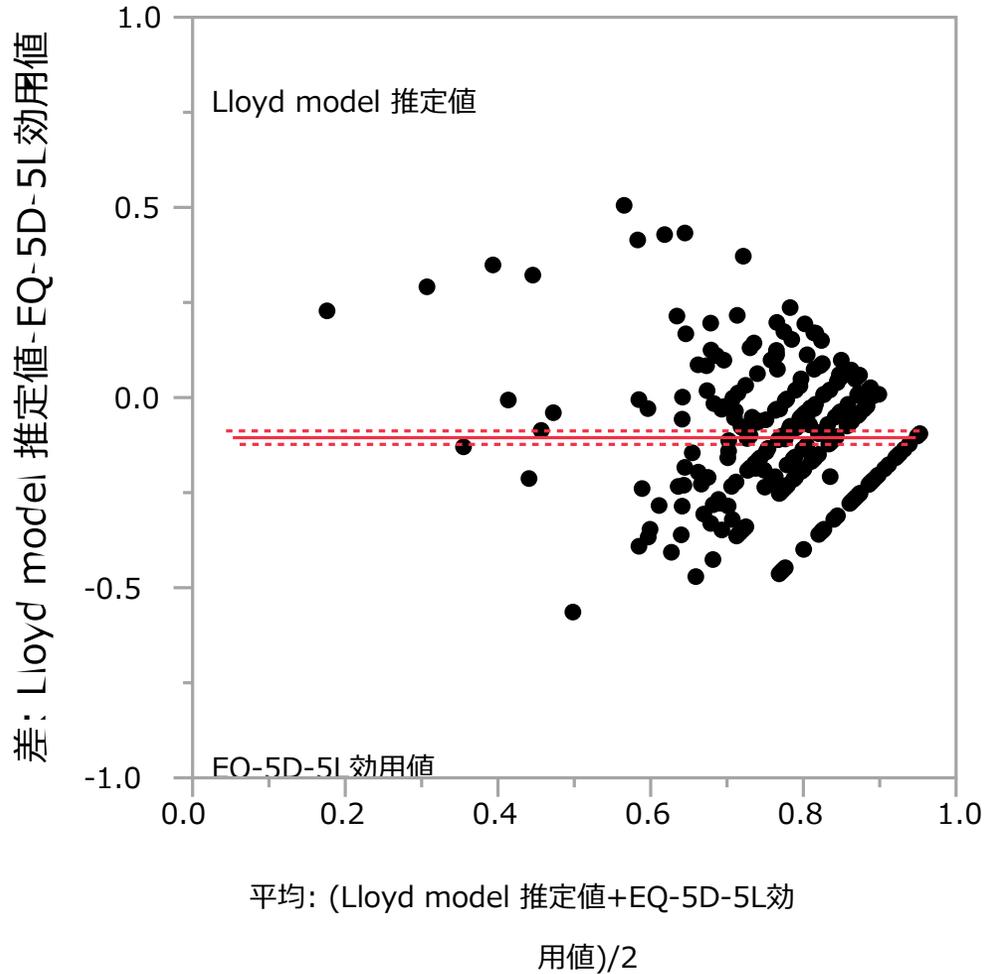
下痢・便秘・嘔気・嘔吐・頭痛・ほてり・口内炎・口腔内乾燥・味覚障害・食思不振・集中力低下・関節痛・末梢神経障害・膣乾燥・発熱・倦怠感・浮腫・不眠・息切れ・イライラ・手足症候群

【Lloyd modelの精度評価に用いた患者データ】



【結果】

【Bland-Altman分析】



Lloyd model 推定値	0.72627	t値	-11.7207
EQ-5D-5L効用値	0.83172	自由度	335
差の平均	-0.1055	p値(Prob> t)	<.0001*
標準誤差	0.009	p値(Prob>t)	1.0000
上側95%	-0.0878	p値(Prob<t)	<.0001*
下側95%	-0.1231		
N	336		
相関	0.24894		

【結果】

【対応するQOL値の差（difference）の検討：加算誤差】

	繰り返し測定の補正なし	繰り返し測定の補正あり
平均的偏り（bias）	-0.1055	
精密度(Precision) =測定値の差の標準偏差	0.165	0.166
95%一致限界LOA=bias±2SD	(-0.4355, 0.2245)	(-0.4375, 0.2265)

【対応するQOL値の差（difference）の検討：比例的-一致関係の分析】

相関の有意性の検定

n=336の場合

自由度n-2、有意水準5%のt値 = 4.30 < $t = \gamma \sqrt{\frac{n-2}{1-\gamma^2}} = 4.6972$

上記の結果より比例誤差が存在すると判断される。

日本人転移再発乳癌患者にQOL値予測モデル（Lloyd model）を適用して算出したQOL値予測値は、EQ-5D-5Lより算出したQOL値実測値との精度評価において加算誤差と比例誤差が存在する。

【結論】

本研究によって日本人転移再発乳癌患者に QOL値予測モデル（Lloyd model）を適用して算出したQOL値予測値は、EQ-5D-5Lより算出したQOL値実測値と誤差があることがわかった。

したがって、われわれは、ガイドラインに示されたパラメータの不確実性評価にQOL予測値を含めた感度分析を行うことを条件に、Lloyd modelで推定したQOL値を用いて費用対効果分析を行うことは許容されると結論付けた。



Development of an Official Guideline for the Economic Evaluation of Drugs/Medical Devices in Japan

Takeru Shiroiwa, PhD^{1,2}, Takashi Fukuda, PhD¹, Shunya Ikeda, MD, PhD², Tomoyuki Takura, PhD², Kensuke Morinabi, PhD⁴



Uncertainty

There are numerous uncertainties associated with the results of economic evaluation. Thus, it is important to quantify and present the degree of uncertainty in a clear manner.

Heterogeneity is a part of uncertainty in the broad sense. It means that factors such as comparators, patterns of clinical practice, and patient populations vary. If these factors vary to an extent that influences results, sensitivity analysis should be performed on the basis of various scenarios.

We classified uncertainty narrowly as 1) model uncertainty and 2) parameter uncertainty. Model uncertainty results from methodological uncertainty and the structure and assumption of models. Methodological uncertainty arises from issues such as discount rates and methods to estimate QOL scores that cannot be theoretically decided in one way. Uncertainty due to the structure and assumption of models arises from factors such as modeling of health states and treatment process, selection of parameters, and assumptions that extrapolate observed data for prognosis predictions. These types of uncertainties should be evaluated in a sensitivity analysis of parameters. In addition, if analyses have a high degree of uncertainty because of a long time horizon, analyses with a shorter time horizon should also be performed.

Parameter uncertainty results from uncertainty in parameter estimations. To deal with uncertainty caused by statistical inference, probabilistic and deterministic sensitivity analyses should be performed [48,49]. In the present guideline, probabilistic sensitivity analysis is also recommended, when possible.

Policy

Cite this article: Shiroiwa T (2020). Cost-effectiveness evaluation for pricing medicines and devices: A new value-based price adjustment system in Japan. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 36, 270–276. <https://doi.org/10.1017/S0266462320000264>

Received: 23 June 2019
Revised: 16 March 2020
Accepted: 7 April 2020
First published online: 18 May 2020

Key words:
Technology assessment; Cost-benefit analysis;
Value-based health insurance; Medicine costs

Cost-effectiveness evaluation for pricing medicines and devices: A new value-based price adjustment system in Japan

Takeru Shiroiwa 

Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H), National Institute of Public Health, Wako, Japan

Objectives. In Japan, a new cost-effectiveness evaluation system for medicine and medical device pricing was employed in April 2019 after a trial implementation. This study describes the discussions held from April 2016 to March 2019 concerning the newly introduced system. **Methods.** Using published government documents, discussions with stakeholders, and the minutes of the *Chuikyo* committee meetings, the following issues are addressed: (i) the results of the trial implementation and (ii) an overview of the newly introduced system. **Results.** During the trial implementation, thirteen products were evaluated and their prices adjusted. The process of the new system—which was to be implemented in FY 2019—takes about 15–18 months to complete after listing of the target products by the National Health Insurance. The target products are selected principally based on sales volume, degree of innovation (premium), and disclosure of rationale for price setting. First, a manufacturer submits the cost-effectiveness data, which is then reviewed by the Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H) in collaboration with academics. The results of the cost-effectiveness evaluation are not considered during the decision-making process concerning the product’s listing. The price adjustment system is similar to value-based pricing (VBP); hence, the new system can be considered as VBP adjustment. **Conclusion.** Cost-effectiveness evaluation can help promote both technological innovation and sustainability of the healthcare system. We need to create a greater capacity for enhancing this academic review system.

Table 1. Results of Trial Implementation

Generic name	Population	Subpopulation	Comparator	ICER (cost per QALY)
Medicines				
Sofosbuvir	Chronic hepatitis C GT2	IFN-naive	Follow-up	B
		IFN-experienced		B
	Compensated cirrhosis C GT2	IFN-naive	Follow-up	B
		IFN-experienced		B
Ledipasvir and Sofosbuvir	Chronic hepatitis C GT1	Y93/L31 wildtype	Daclatasvir and Asunaprevir	C
		Y93/L31 mutant	Follow-up	A
	Compensated cirrhosis C GT1	Y93/L31 wildtype	Daclatasvir and Asunaprevir	C
		Y93/L31 mutant	Follow-up	A
Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir	Chronic hepatitis C GT1	Y93/L31 wildtype	Daclatasvir and Asunaprevir	C
		Y93/L31 mutant	Follow-up	A
	Compensated cirrhosis C GT1	Y93/L31 wildtype	Daclatasvir and Asunaprevir	D
		Y93/L31 mutant	Follow-up	A
Daclatasvir and Asunaprevir	Chronic hepatitis C GT1	Y93/L31 wildtype	Follow-up	B
		Y93/L31 mutant	Follow-up	B
Nivolumab	Non-small cell lung cancer	Nonsquamous	Docetaxel	F
		Squamous	Docetaxel	F
	Renal cell cancer	Everolimus	F	
	Melanoma	Dacarbazine	E	
Ado-trastuzumab emtansine	Breast cancer		Chemotherapy only	D
Medical devices				
Stent graft	Distal aortic arch aneurysm		Open surgery	A
Deep brain stimulator (DBS)	Parkinson’s disease, essential tremor, and dystonia		Nonrechargeable DBS	A
Autologous cultured cartilage	Traumatic cartilage defects and osteochondritis dissecans for knee joints		Drug therapy	G
Transcatheter aortic heart valve	Aortic stenosis	High-risk patients	Open surgery	B
		Inoperable patients	Standard treatment	B

A: dominant; B: ICER is less than JPY 5 million (USD 45,000)/QALY; C: ICER is from JPY 7.5 to 10 million (USD 68,000–90,000)/QALY; D: ICER is JPY 10 million (USD 90,000)/QALY and over; E: ICER is JPY 11.25–15 million (USD 100,000–140,000)/QALY; F: ICER is JPY 15 million (USD 140,000)/QALY and over; G: impossible to analyze.

費用対効果評価の結果に基づく価格調整結果

- 費用対効果評価の試行的実施の対象品目については、費用対効果評価専門組織による評価結果を踏まえ、平成30年4月より価格調整を実施することとされている。

「薬価制度の抜本改革について 骨子 別紙」(平成 29 年 12 月 20 日中医協 薬-2)(抜粋)
「平成 30 年度保険医療材料制度改革の骨子」(平成 29 年 12 月 13 日中医協 材-1)(抜粋)

- 費用対効果評価の試行的導入の対象品目については、費用対効果評価専門組織による評価結果を踏まえ、価格調整を行う。
- 評価結果において企業分析と再分析の結果が併記された品目については、両分析の結果のうち、価格の変動のより少なくなる方の結果を採用して価格調整を行う。これらの品目については、原則として、検証(検証作業としての分析)を行い、当該検証(分析)を通して得られた評価結果に基づき最終的な価格調整を行う。最終的な価格調整結果が、今回の価格調整結果と異なることとなった場合には、平成 30 年4月に遡って価格調整が行われたと仮定した結果を踏まえ、最終的な価格調整を行う。

- 費用対効果評価専門組織による評価結果に基づき、平成30年4月より行う価格調整の内容は以下の通り。

価格の引き下げを行う品目	オブジーボ カドサイラ
価格の引き上げを行う品目	カワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム

医療経済評価の構成要素

【まとめ】

データソース

- 臨床試験
- データベース
- 疫学研究
- 費用分析
- 文献
- 専門医の意見

QOL/PRO研究

モデリング

- 判断分析モデル (decision tree)
- マルコフモデル (Markov model)



医療経済評価



分析手法

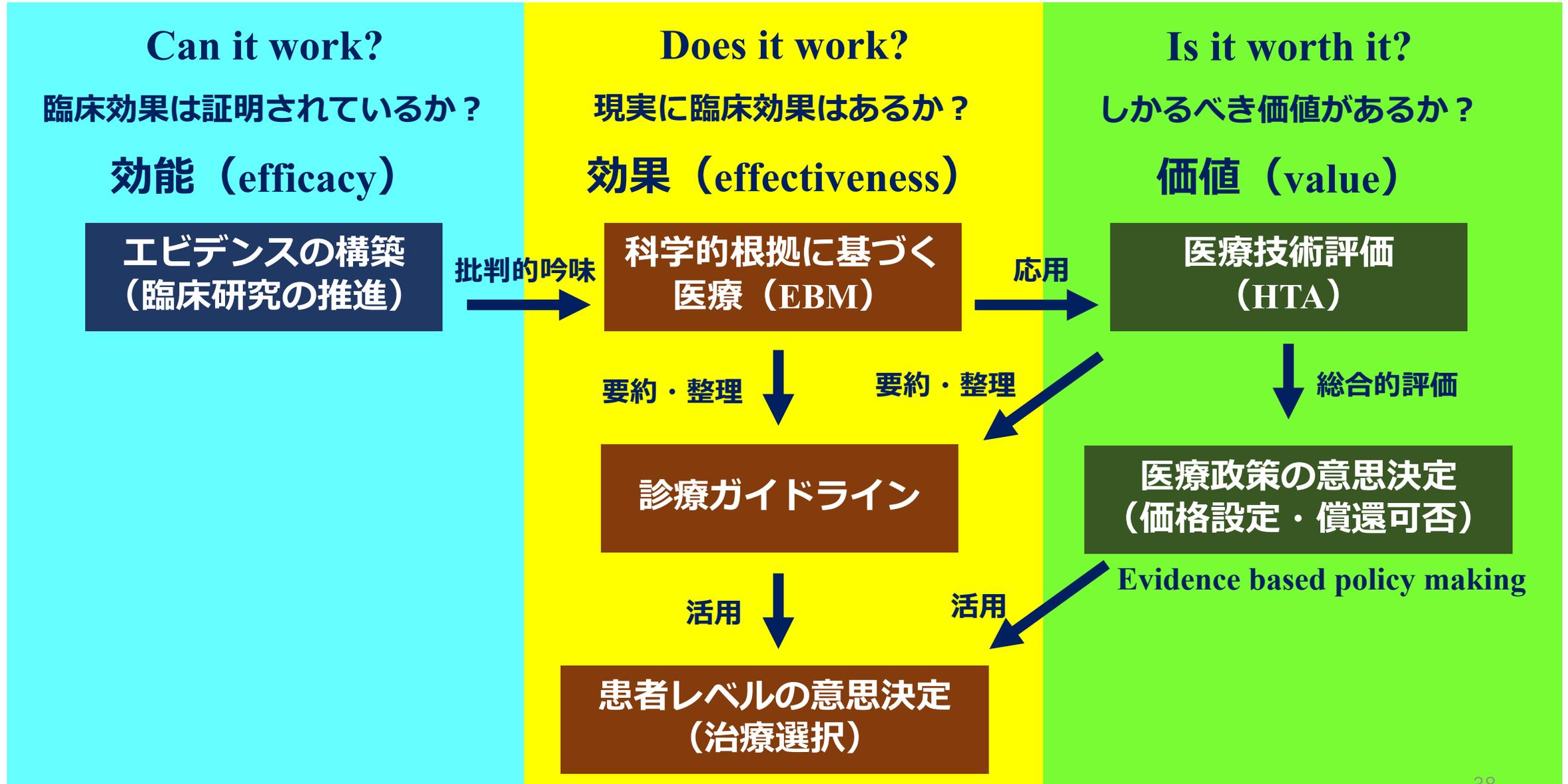
- 費用最小化分析
- 費用効果分析
- 費用効用分析
- 費用便益分析



分析における経済学的留意点

- 分析期間 (time horizon)
- 分析の視点 (perspective)
- 感度分析 (sensitivity analysis)
- 割引 (discounting)
- 増分分析 (incremental analysis)

Value Based Medicine





営利目的でのご利用はご遠慮ください

主たる更新箇所一覧表 - 2021年4月6日修正版 (Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 vver.3.0)

章	更新・新規追加箇所	
1	ガイドラインの定義	更新
2	COI管理チェックリスト	新規追加
	患者・市民参画	
3	スコーピングサーチの方法	新規追加
	GPS (good practice statement) の扱い	
	分析的枠組み (Analytic framework) の利用	
	診療ガイドラインがカバーする視点 (perspective)	
4	既存のシステマティックレビューの評価ツールをAMSTAR 2に変更	更新
	診断精度研究のシステマティックレビュー	新規追加
	診断精度研究、比較効果研究、価値観の文献検索戦略	
	Cochraneバイアスリスクツールv.2.0、ROBINS-IおよびAHRQのバイアスの分類	
	決断分析における効果推定値の取り扱い	
	診断精度研究のメタアナリシス、ネットワークメタアナリシスのRスクリプト、OpenBUGSコードその他および解説 (補足資料)	
5	資源利用	新規追加
	診療ガイドラインにおける費用対効果の考慮について	
	レファレンスケース	
	費用対効果の評価手順	
	費用対効果プラン	
	医療経済評価のシステマティックレビュー	
	新規の医療経済評価	
	費用対効果のエビデンスの解釈	
医療経済評価と推奨作成の関係		
6	研究推奨 (Future research recommendation, Future research Question)	新規追加
	EtDフレームワークのテンプレート	
7	タイトルの変更: 旧「最終化」→新「(公開に向けた) 最終調整」	更新
	利用者視点からの再確認	新規追加
8	診療ガイドラインの改訂のタイミングの目安: 旧「3~4年」→新「3~5年」	更新
用語集	「EtDフレームワーク」「前景疑問」「ネットワークメタアナリシス」などの見出し語: 旧計62語→新154語	新規追加

本一覧表の前版 (2021年3月22日公開) からの修正点を赤字で表記

ご清聴ありがとうございました

