

トラスツズマブ（ハーセプチン[®]）の 医療経済評価

乳がんプレスセミナー（2008.3.3）

東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻
臨床疫学・経済学分野 福田 敬

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

医療の効率性評価が必要とされる背景

医療における市場の失敗

効率的な資源配分の方法の必要性

医療財源の逼迫

公的財源、保険者財源の有効利用

EBM(Evidence Based Medicine)

clinical evidence→economic evidence

効率を評価する

A車とB車はどちらが効率的か？

ガソリンを満タンにした場合

	走行可能距離		タンク容量		燃費
A車	500km	/	40リットル	=	12.5km/リットル
B車	600km	/	50リットル	=	12.0km/リットル

効率性を評価するために重要な 2つの要素

○投入(input)と産出(output)の両方を考慮していること

医療経済評価では 投入→費用(cost)

産出→結果(outcome)

○複数のプログラムの比較をしていること

(コントロールがあること)

経済評価の要素

医療技術の経済的評価

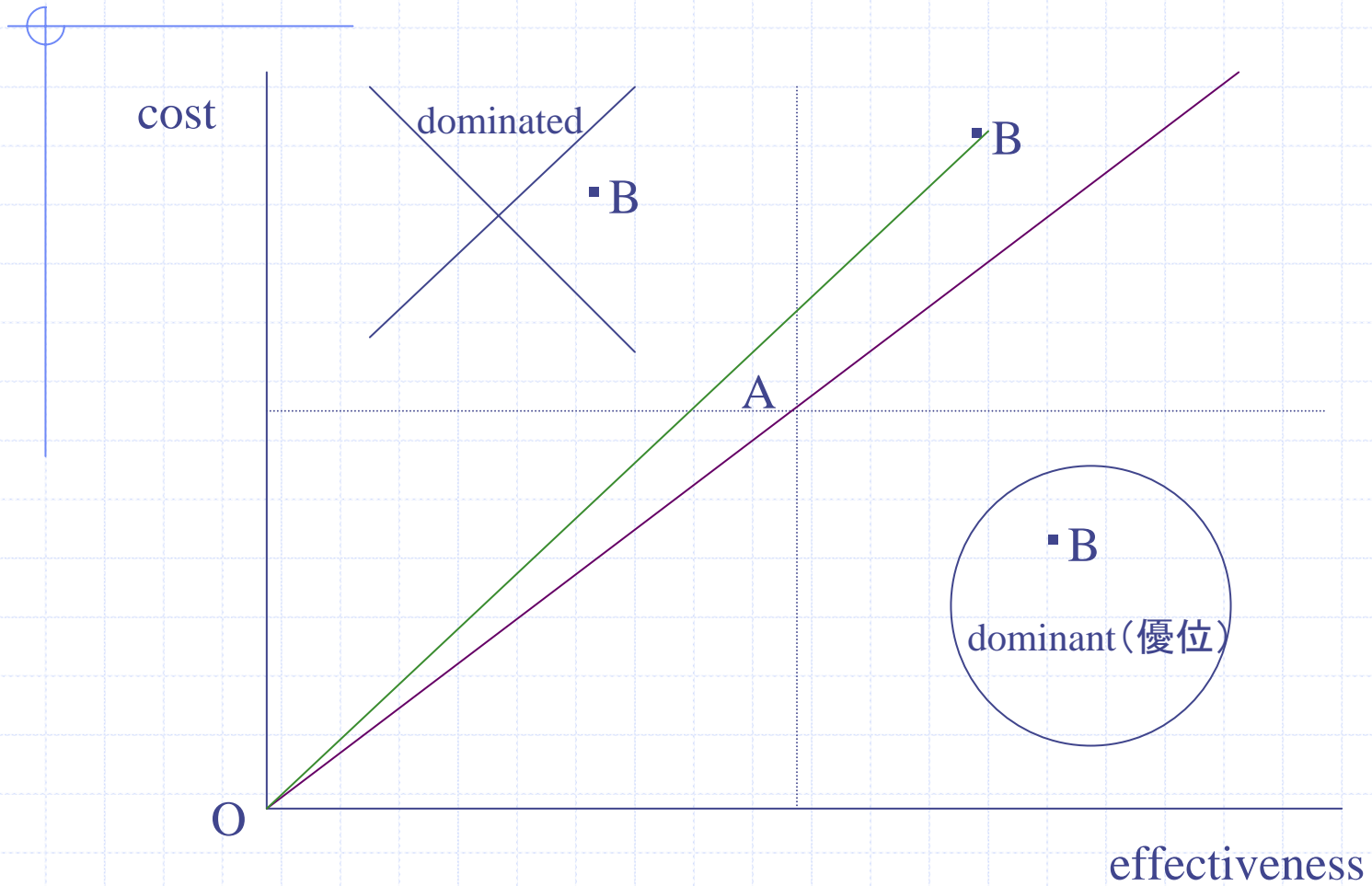
費用(input)と結果(output)の両方を検討しているか

2つ以上の
プログラムを
比較しているか

		NO		YES
		結果のみ検討	費用のみ検討	
2つ以上の プログラムを 比較しているか	NO	PARTIAL EVALUATION Outcome description Cost description		PARTIAL EVALUATION Cost-outcome description
	YES	PARTIAL EVALUATION Efficacy or Effectiveness evaluation Cost analysis		FULL ECONOMIC EVALUATION Cost-minimization analysis Cost-effectiveness analysis Cost-utility analysis Cost-benefit analysis

(Drummond et al., 1997より)

効率性の判断



医薬品の場合には

既存薬 (A) と新薬 (B) はどちらが効率的か？

条件：薬はどちらも 1 年間投与

年間費用は A薬：100万円／人

B薬：150万円／人

効果は5年後生存数

100人中 A薬：60人生存

B薬：80人生存

医薬品の場合には

既存薬 (A) と新薬 (B) はどちらが効率的か？

	費用		効果		費用効果比
A薬	1億円	/	60人	=	167万円/ Life Saved
B薬	1.5億円	/	80人	=	188万円/ Life Saved

- ・ B薬はA薬よりも効率が低いので従来通りA薬を使う？
 - ・ B薬の効果が95人 (CE比=158万円/LS) だとしたらB薬を使う？
- 医療としてはより効果の高い薬を求めるのは当然
重要なのは追加の5千万円を払う価値があるかどうか

CERとICER

A:対照薬、B:新薬

Cost Effectiveness Ratio (CER):費用効果比

$$= \frac{\text{cost(B)}}{\text{effectiveness(B)}}$$

Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER):増分費用効果比

$$= \frac{\text{cost(B)} - \text{cost(A)}}{\text{effectiveness(B)} - \text{effectiveness(A)}}$$

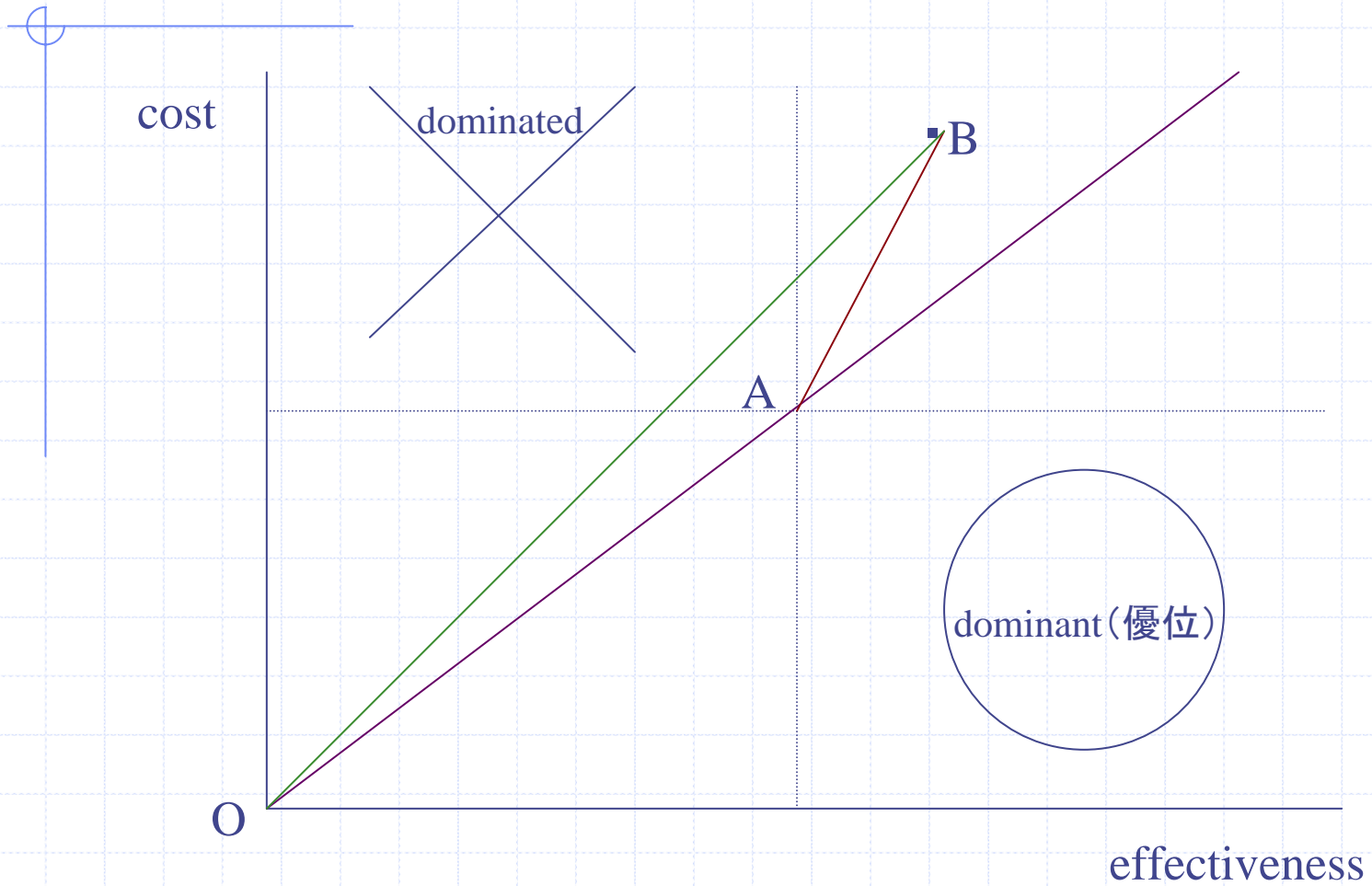
医薬品の場合には

既存薬 (A) と新薬 (B) はどちらが効率的か？

	費用		効果		費用効果比
A薬	1億円	/	60人	=	167万円/Life Saved
B薬	1.5億円	/	80人	=	188万円/Life Saved

$$\text{増分費用効果比} = \frac{1.5\text{億円} - 1\text{億円}}{80\text{人} - 60\text{人}} = 250\text{万円/Life Saved}$$

効率性の判断



医療経済評価の方法

- 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



費用の考え方は同じ

結果の測定方法が異なる

費用効果分析

(Cost Effectiveness Analysis: CEA)

効果として、生存年数の延長 (Life Years Gained) や物理的な尺度 (血圧値等) を用いる。



最も一般的な方法であるが、効果の尺度を一つに決める必要がある。

費用効用分析

(Cost Utility Analysis: CUA)

効果として、生存年数とQOL(Quality of Life)の両方を考慮したQALY(Quality Adjusted Life Years: 質調整生存年)などの効用値を用いる。



様々な薬や医療行為、予防活動などについて評価結果を比較することが可能。QOL評価方法が課題。

QALYの算出

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

H : 健康状態

Q_H : 健康状態HでのQuality Weight (Full health=1, Dead=0)

L_H : 健康状態Hでの生存年数

1QALY: 完全な健康状態で生存する1年

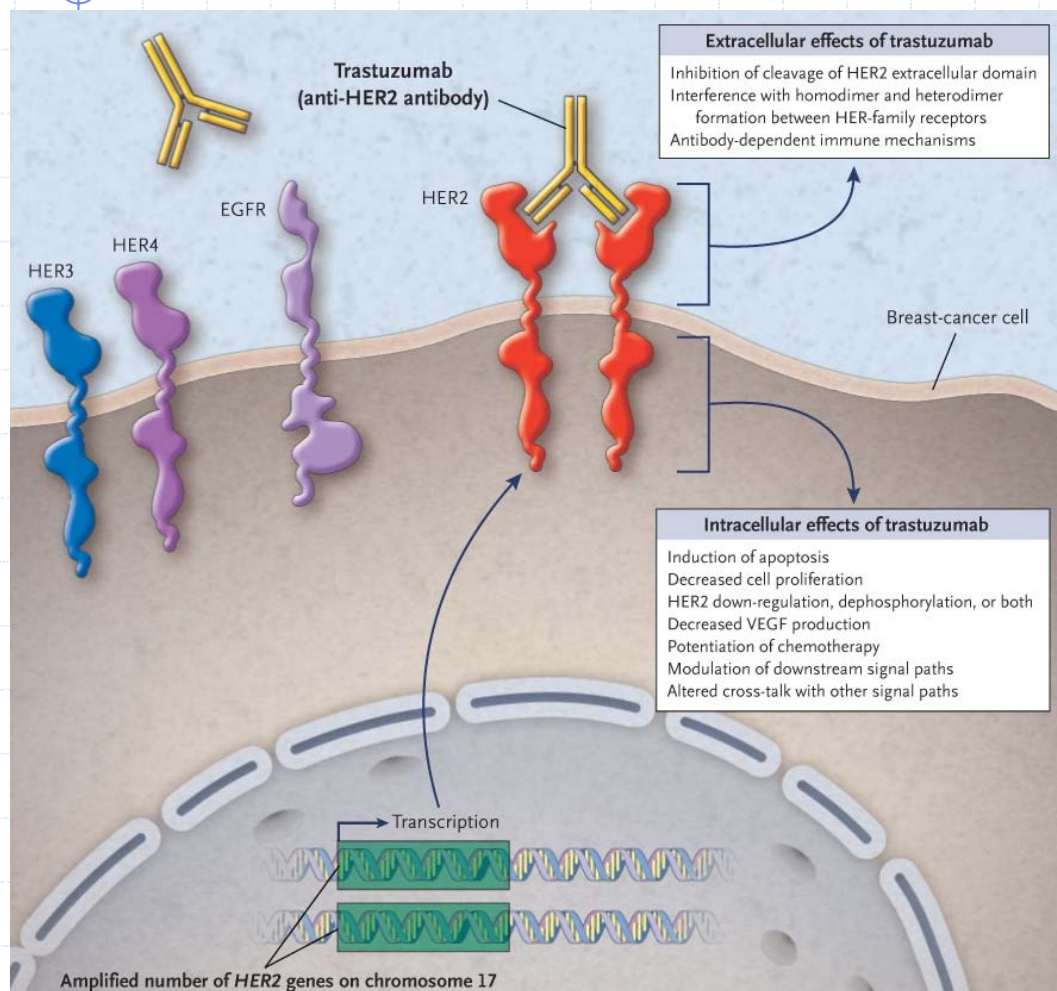
トラスツズマブ（ハーセプチン®） の費用効果分析

**Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Ohashi Y,
Tsutani K.**

**The model-based cost-effectiveness analysis of 1-year
adjuvant trastuzumab treatment: based on 2-year
follow-up HERA trial data.**

Breast Cancer Res Treat 2007

背景

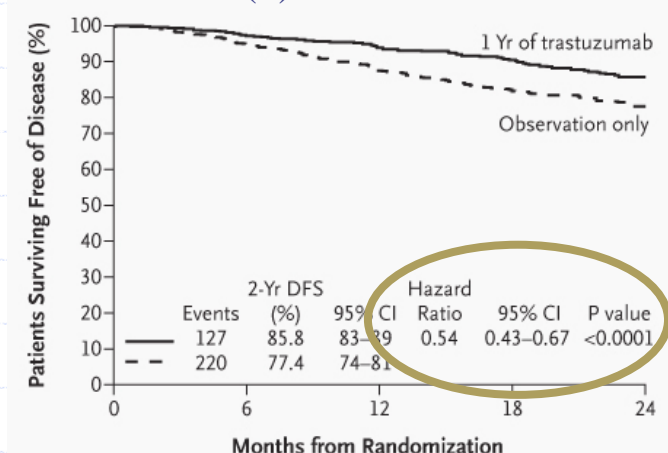


- ・トラスツズマブは細胞表面上に発現しているHER2 proteinに特異的に結合するモノクローナル抗体。
- ・細胞内へのシグナル伝達を遮断することにより、細胞増殖を抑制する。
- ・日本では2001年に転移性乳癌に対して承認。
- ・HER2 proteinが過剰発現している患者にのみ適応がある。

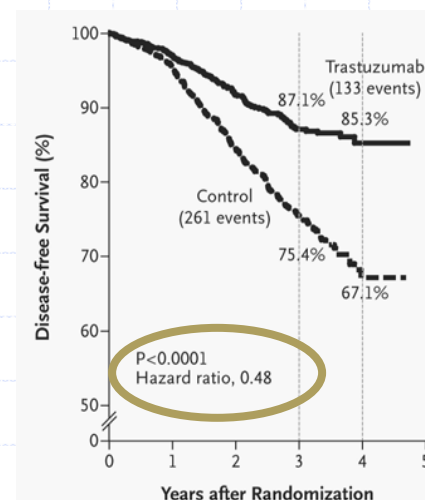
乳がん術後補助療法としてのエビデンス

- ◆ 2005年のASCO(アメリカ癌治療学会)でadjuvantでのトラスツズマブの有用性を検証した3つのRCTの結果が発表された。

(1) HERA trial



(2) B31/N9831 joint analysis



- ◆ “not evolutionary but revolutionary” (NEJM 2005; 353: 1734-1736)

薬剤費

投与量は初回8mg/kg、2回目以降6mg/kg→3週ごとに1年
継続

投与体重を50-60kgと仮定すると…投与量は300mg～
360mgだから、



1回投与あたり
¥178,220

1年間投与する
と薬代は
¥3,251,683

問題は

- ◆再発を半分にするrevolutionaryな治療法。
- ◆けれども治療にかかる費用は安くはない。

- ◆しかし、高くともその値段に見合う効果があればよい。
- ◆また、adjuvantでの治療費用は初期投資のようなもの。転移・再発を防ぐことによってその分の医療費が節減できるとしたらその損得勘定は??



高額な初期投資に見合う治療法なのか、転移・再発まで含めて費用効果分析によって評価する。

目的

- ◆ HER2陽性の女性乳癌患者に対し、コントロール群を対照として、トラスツズマブ群の費用対効果比を算出することによって、その経済性を評価する。
- ◆ (a) トラスツズマブ1年投与群
→ 標準的術後(術前)化学療法終了後, トラスツズマブを初回8 mg/kg、2回目以降6 mg/kgで3週毎に1年間投与
- ◆ (b) 観察群
→ 標準的術後(術前)化学療法のみ施行

研究の枠組み

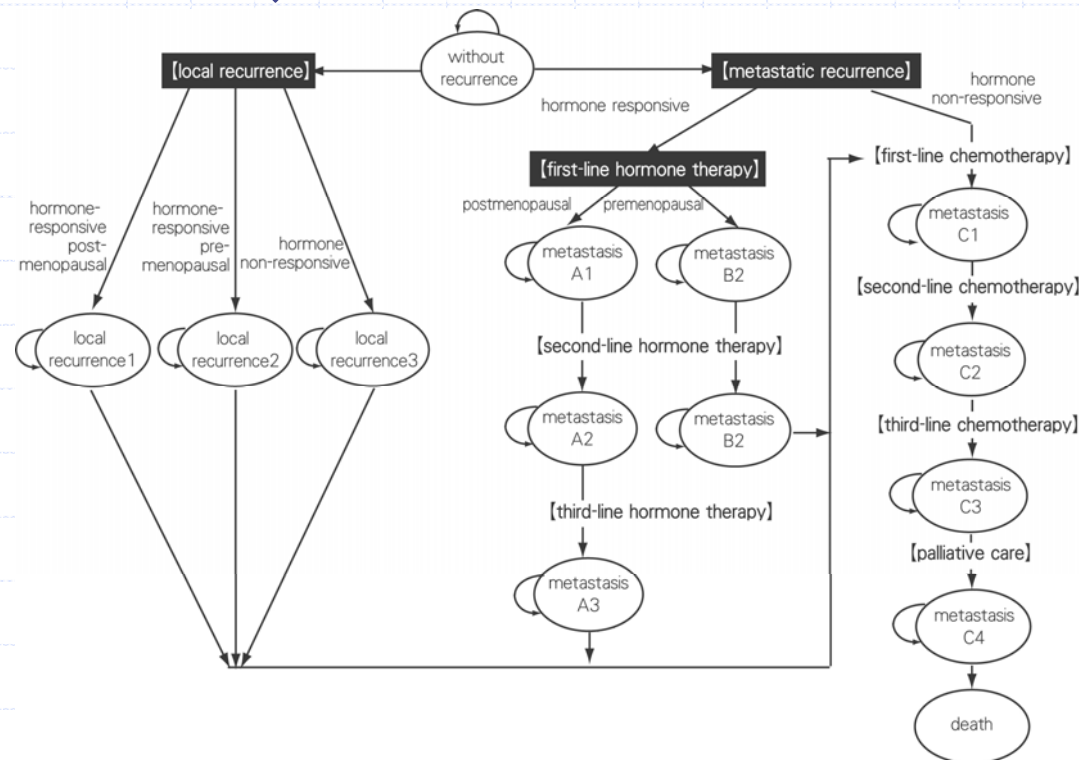
- ◆ 費用効果分析 (cost-effectiveness analysis, CEA)
- ◆ 結果は増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) で表す。

$$\text{ICER} = \frac{C_t - C_c}{E_t - E_c} = \frac{\Delta C \text{ (増分費用)}}{\Delta E \text{ (増分効果)}}$$

- ◆ ICERの単位は、円/LYG (life-year gained)

治療経過のモデル

- ◆ 化学療法終了後の経過は、マルコフ (Markov) モデルを作成して分析した。分析期間 (time horizon) は50 years, 600 cycles。
(1 cycle=1 month)



データソース

- ◆有効性については、HERA trial (the Herceptin adjuvant trial, 2007) を用いた(観察期間中央値2年)。再発のハザード比は0.64 (95% C.I.: 0.54-0.76; $p < 0.0001$)
- ◆コストについては、標準的な診療過程を作成し、2004年度の診療報酬点数表と薬価基準を用いて出来高で計算した。直接医療費のみを考慮し、間接費用(労働損失など)は含めていない。

主な仮定

- ◆ トラスツズマブの効果がいつまで継続するかは未決着である。そこで効果が2年(conservative)、5年(base case)、10年(optimistic)という3つのシナリオに基づきICERを計算した。
- ◆ 体重は日本人女性平均の50-60kgを標準としたが、50kg以下、60-75kg の場合も計算した。
- ◆ 乳癌の長期予後に関して、EBCTCGメタアナリシス(2005)の結果から、5年目以降の再発率は5年目までの0.5倍とした。

結果

	C	E
観察群	¥7,900,000	12.46
トラスツスマブ群(conservative)	¥11,500,000	13.06
トラスツスマブ群(standard)	¥11,200,000	13.70
トラスツスマブ群(optimistic)	¥10,900,000	14.10

	$\Delta C / \Delta E$ (ICER)
観察群	
トラスツスマブ群(conservative)	¥6,000,000
トラスツスマブ群(standard)	¥2,600,000
トラスツスマブ群(optimistic)	¥1,800,000

感度分析

	weight class		
	~50 kg	50 kg~60 kg	60 kg~75 kg
2 年 (conservative)	¥5,100,000	¥6,000,000	¥7,400,000
5 年 (standard)	¥2,200,000	¥2,600,000	¥3,300,000
10 年 (optimistic)	¥1,500,000	¥1,800,000	¥2,300,000

考察(discussion)

- ◆ イギリスのNICEでは1QALYあたり2万～3万ポンド（約500～700万円）を使用が推奨される閾値の目安としている。
- ◆ アメリカでは1QALYあたり5万～10万ドル（約500～1000万円）が参照される。

諸外国における分析の結果

country	trial	ICER	reference
UK	HERA	£18,000/QALY	NICE technology appraisal guidance 107
Italy	joint analysis	€14,861/QALY	JCO 2007; 25: 625-33
US	joint analysis	\$18,970/QALY	JCO 2007; 25: 625-33
US	joint analysis	\$39,982/QALY	JCO 2007; 25: 634-41
Australia	HERA+joint	\$A22,793/QALY	Pharmacoeconomics 2007; 25: 429-442

イギリスのNICEでは2006年8月に 出されたguidanceで、術後補助療法での使用を推奨している。

NICE

National Institute for Health and Clinical Excellence

○英国NHS(National Health Service)における臨床医療のレベル向上と資源の有効活用を促進するために1999年にSpecial Health Authorityとして設立された組織

○医療技術評価 (Technology appraisals)

医薬品、医療技術、手術法、ヘルスプロモーションの方法などについて経済評価を行い、NHSに対して給付範囲に加えるべきかどうかの勧告(recommendation)を行う。2002年からは勧告に基づいて各health authorityが給付範囲に加えることを義務づけ。

○臨床ガイドライン (Clinical guidelines)

いくつかの疾患や症状について適切と考えられる治療方法を示す。

Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer

○ NICE technology appraisal guidance 107, August 2006

1 Guidance

1.1 Trastuzumab, given at 3-week intervals for 1 year or until disease recurrence (whichever is the shorter period), is recommended as a treatment option for women with early-stage HER2-positive breast cancer following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable).

3.6 (前略)

The evidence review group then developed a number of scenarios that reflected alternative assumptions. Using the manufacturer's model, they altered the proportion of women receiving trastuzumab in the metastatic setting to better reflect the advice on likely use in clinical practice and shortened the duration of benefit obtained from trastuzumab. This resulted in an estimate of approximately £18,000 per additional QALY gained for the 3-weekly regimen. Other scenarios modelled on this estimate gave incremental costs per QALY gained ranging from £16,000 to £33,000.

(<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA107guidance.pdf>)

高額療養費とは

- ◆ 重い病気などでの長期入院や治療が長引く場合、医療費の自己負担額が高額となる。
- ◆ そのため家計の負担を軽減できるように、一定の
- ◆ 金額(自己負担限度額)を超えた部分が払戻される高額療養費制度がある。

- ◆ 特定療養費の差額部分や入院時食事療養費は、
- ◆ 支給対象とはならない。

高額療養制度

自己負担限度額(70歳未満)

区分		
上位 所得者	対象	標準報酬:530,000円以上
	通常	150,000+ (医療費-500,000)x1%
	多数 該当	83,400
一般	通常	80,100+ (医療費-267,000)x1%
	多数 該当	44,400
低所得者	通常	35,400
	多数 該当	24,600

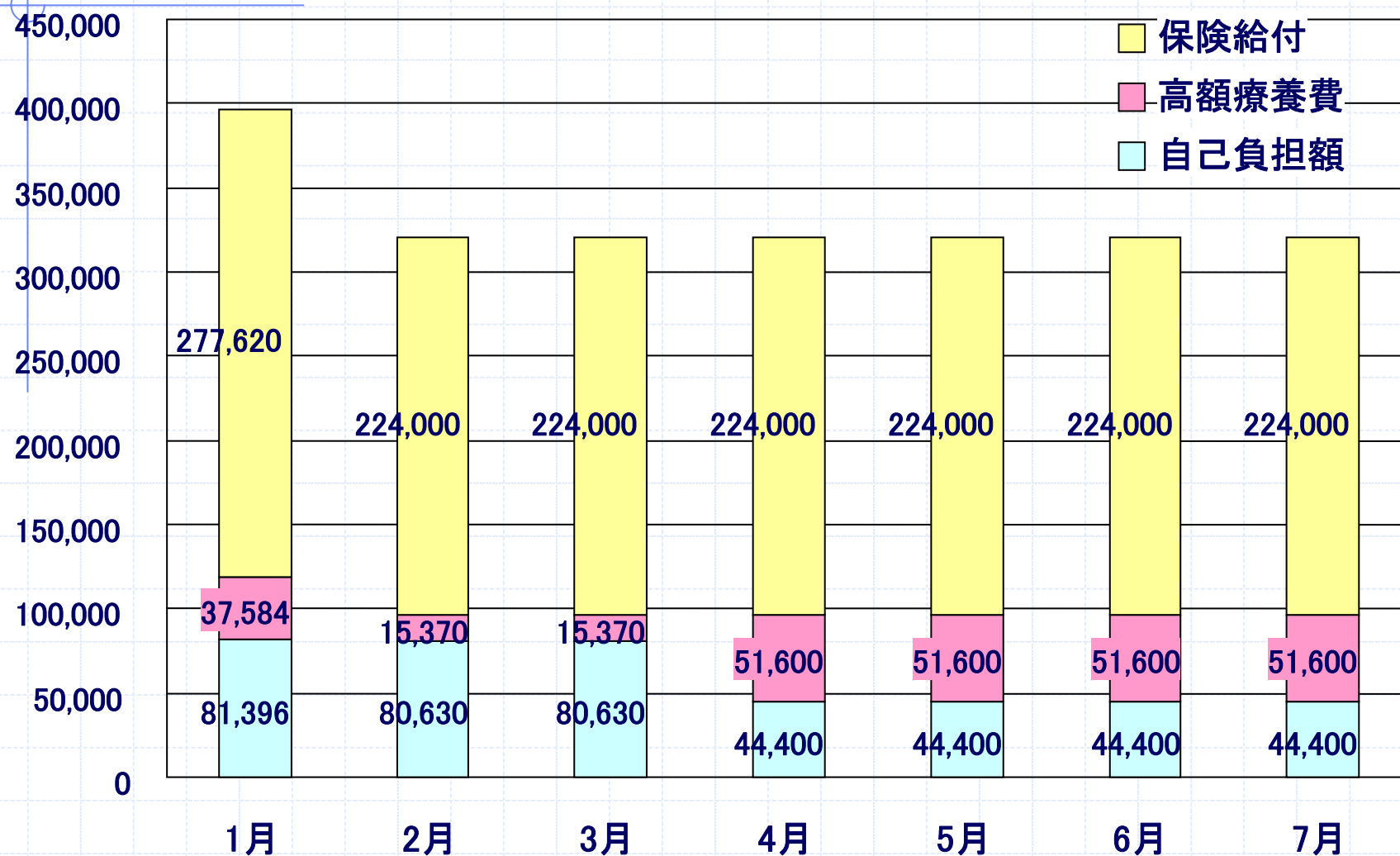
注・区分の一般とは、上位所得者および低所得者以外の被保険者

・低所得者とは、住民税非課税世帯の被保険者、生活保護法による要保護世帯の被保険者

・多数該当の場合は4回目以降

多数該当(ハーセプチン入院 → 外来投与例)

= 標準報酬月額53万円未満の場合 =



まとめ

日本において乳がんの術後補助療法としてトラスツズマブを用いることは、追加的な予算が必要になるものの、費用対効果の観点から経済性に優れた療法であると考えられる。

一方、患者さんの立場から、自己負担については、高額療養費制度を活用することにより、負担を軽減することができる。

お問い合わせ先：広報IR部

報道関係者の皆様：広報グループ

Tel : 03-3273-0881

e-mail : pr@chugai-pharm.co.jp

担当：山田、島田、荒木

投資家の皆様：IRグループ

Tel : 03-3273-0554

e-mail : ir@chugai-pharm.co.jp

担当：内田、前田、清水、時田