# Health Technology Assessment Policy and Methods Review: HTA Methods: Economic Evaluation Executive Summary

* 1. 背景

本稿では、医療技術評価（HTA）プロセスの一環として、オーストラリアや、HTAが新たな医療技術の償還を支援するために利用されている他の関心法域において、経済評価で用いられている手法の概要を示す。HTA審査参考委員会（HTA Review Reference Committee）が提供したガイダンスに基づき、本論文で対象とした国・地域は、英国（イングランドとウェールズ、スコットランド）、カナダ、ニュージーランド、フランス、ドイツ、ノルウェー、スペイン、スウェーデン、オランダ、ベルギー、ルクセンブルク、日本、韓国、シンガポール、台湾である。オーストラリアの医療制度に関連するものであれば、他の国の方法も考慮した。

本稿は3部構成となっており、経済評価に用いられる手法（第1部）、特定の技術や特定の集団に対する特別な考慮事項（第2部）、経済評価のプロセスや手法に対する最近の改革や変更（第3部）について述べている。

* 1. 方法

経済評価手法に関する情報は、国・地域のHTA機関やHTA組織・学会のウェブサイト、出版された文献、主要な利害関係者とのインタビューなど、複数の情報源から収集した。各国・法域で用いられている経済評価手法の比較フレームワークを用いて、各国・法域で用いられている経済評価手法の類似点、相違点、オーストラリアの設定との関連性を評価した。

* 1. 第1部 経済評価の方法
     1. オーストラリアおよび国際的な経済評価のアプローチ
        1. 世界のHTAシステム

経済評価は、介入策を体系的に比較するための枠組みを提供し、関連するすべての代替案が明 確に特定され、分析され、評価されるようにする。HTAのプロセスが（償還の）意思決定において経済評価の結果に依存する程度は、法域によって異なる。本レビューに含まれる12の国・地域（オーストラリア、イングランド・ウェールズ、スコットランド、 ニュージーランド、カナダ、オランダ、ベルギー、ノルウェー、スウェーデン、シンガポール、 韓国、台湾）は、意思決定において経済評価を正式に適用している。日本では、薬価割増が検討される場合にのみ、薬価レビューの一環として経済評価が正式に用いられている。フランスでは、HTAプロセスは主に薬価設定に使用され、償還には使用されない。HAS（Haute Autorité de Santé：フランス国立衛生局）は、医薬品と医療機器について経済評価が必要とされるケースを指定している。ドイツとスペインの2カ国は、意思決定に経済評価を用いていない。

* + - 1. 展望

3つの国（オランダ（ZIN）、台湾（CDE）、スウェーデン（TLV））は、リファレンスケース（[[1]](#footnote-2) ） の経済評価において社会的視点を用いるとしているが、他のすべての国では、リファレンスケースについ て医療費支払者の視点が考慮されている。このような視点の違いにより、オランダでは、特に経済モデリングにコストと便益を含めることに関して、異なる方法が検討されている。

* + - 1. コンパレータの選択

HTAは基本的に比較評価である：医療技術が患者の健康に与える影響を評価するためには、その技術を既存の技術と比較しなければならない。比較対象の選択は、コストとアウトカムの比較評価に影響するため、ある技術に対する主張（例えば、より高い価格を正当化する、より優れた臨床結果）は、候補となる比較対象や提示されるエビデンスの種類によって異なる。

オーストラリアでは、PBACとMSACガイドラインで推奨されている比較対象は、新しい介入の導入に伴い最も置き換えられる可能性の高い代替薬である。イングランドとウェールズのNational Institute for Health and Care Excellence（NICE）、スコットランドのScottish Medicines Consortium（SMC）、カナダのCanadian Agency for Drugs and Technologies in Health（CADTH）、ニュージーランドのPharmaceutical Management Agency（PHARMAC）、ノルウェーのNorwegian Medicines Agency（NoMA）、日本のCenter For Outcomes Research And Economic Evaluation For Health（C2H）、シンガポールのAce for Care Effectiveness（ACE）、台湾のCenter for Drug Evaluation（CDE）でも同じコンパレータが推奨されている。

しかし、オーストラリアでは、要求されたリストが代替療法よりも高額である場合、PBACは、一部の患者に対して、その治療法が代替療法または治療法よりも有効性の有意な改善または毒性の軽減をもたらすと納得した場合にのみ、推奨することができる（*1953年国民保健法*101条3B）。PBACは、その勧告において、この条件が満たされていることを納得させる声明を出さなければならない。実際には、最も代替される可能性の高い治療法ではない代替療法が、価格設定のための評価に関連する可能性があることを意味する。

* + - 1. 法域を超えた経済評価へのHTAアプローチ

選択されたHTA機関のガイドラインで議論されている経済評価のアプローチの要約を以下に示す。

Table 1 Summary of preferred methods used for decision-making based on clinical claims across HTA agencies

| Jurisdiction | Agency | Claims: Substantial improvement in efficacy or reduction in toxicity compared to alternatives? | | Use of cost-effectiveness thresholds |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| No claim | There is a claim |
| Australia | PBAC and MSAC | CMA a | CUA (preferred)  CEA  CCA (supportive) b | No |
| England and Wales | NICE | CMA/Cost comparison  Faster process | CUA (preferred)  CEA  CCA (supportive) b | Yes |
| Scotland | SMC | CMA  Faster process | CUA (preferred)  CEA  CCA (supportive) b | No |
| Canada | CADTH | CEA/CUA  CMA (supplementary only where certain conditions are met) | CUA (preferred)  CEA | No |
| New Zealand | PHARMAC | CMA | CUA (preferred)  CEA | No |
| France | HAS | Assessment of added benefit | Preference unspecified: CUA, CEA; Assessment of added benefit | No |
| Germany | IQWiG/G-BA | Assessment of added benefit | Assessment of added benefit | No |
| Norway | NOMA/NIPH | CMA | CUA (preferred)  CEA | Yes |
| Sweden | TLV | CMA | CEA, CUA | No |
| The Netherlands | ZIN | CMA | CEA, CUA | Yes |
| Belgium | KCE | CEA/CUA is used to show health outcomes are identical prior to CMA being considered appropriate | CEA, CUA | Unclear |
| Spain | Various | Unclear | Unclear | No |
| Japan | C2H | CMA | Preference unspecified: CUA, CEA. | No |
| South Korea | NECA | Unclear | Preference unspecified: CUA, CEA. | No |
| Singapore | ACE | CMA  Faster process | CUA (preferred)  CEA | No |
| Taiwan | NIHTA or CDE | CMA | Preference unspecified: CUA, CEA. | No |

ACE = Agency for Care Effectiveness（シンガポール）; C2H = Center For Outcomes Research And Economic Evaluation For Health（日本）; CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CCA = cost-consequence analysis; CDE = Center for Drug Evaluation（台湾）; CMA = cost-minimization analysis; CUA = cost utility analysis；G - BA = Gemeinsamer Bundesausschuss（連邦合同委員会、ドイツ）、HAS = フランス保健当局、HTA = 医療技術評価、IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen（グレマニー）、KCE = ベルギー医療知識センター、MSAC = 医療サービス諮問委員会（オーストラリア）；NECA = National Evidence-based healthcare Collaborating Agency（韓国）; NICE = National Institute for Health and Care Excellence（イングランド・ウェールズ（NICE））; NIHTA = The National Institute for Health Technology Assessment（台湾）; NIPH = Norwegian Institute of Public Health（ノルウェー公衆衛生研究所）; NoMA = Norwegian Medicines Agency（ノルウェー医薬品庁）；PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Committee（オーストラリア）; PHARMAC = Pharmaceutical Management Agency（ニュージーランド）; SMC = Scottish Medicines Consortium; TLV = Dental and Pharmaceutical Benefits Agency（スウェーデン）; UK = イギリス; ZIN = Zorginstituut Nederland（オランダ国立医療研究所）。

スペインで正式に使用されている経済評価アプローチに関する情報はなかった。

ルクセンブルクには、HTAの正式なプロセスはない。

a PBACガイドラインでは「コスト最小化アプローチ」とされているが、本報告書では「コスト最小化分析」とする。

b コスト結果分析（CCA）は、MSACとNICEによる医療技術の評価でのみ使用され、SMCでは超異形医薬品のために考慮される。CCAは補足分析として提示されることが推奨される。

出典PBACガイドライン2016 [1]MSACガイドライン2021 [2]NICEガイドライン2022 [3]SMCガイドライン2018年および2022年 [4, 5]CADTHガイドライン2017 [6]PHARMACガイドライン2015 [7]EUNetHTA ガイダンス文書 2015 [8]HASガイドライン2020 [9]IQWiGガイドライン2022 [10]NoMA（医薬品）ガイドライン2018 [11]NoMA（医療機器・診断介入）ガイドライン2021 [12]ZINガイドライン2016 [13]KCEガイドライン2012 [14]C2Hガイドライン2022 [15]HIRAガイドライン（Bae et al.） [16]ACE（医療技術）ガイドライン 2022年 [17]ACE（医薬品・ワクチン）ガイドライン 2021年 [18]CDE（TasPOR）ガイドライン2006 [19].

イングランドとウェールズ、ノルウェー、オランダは、医療資源配分の意思決定において、費用対効果の閾値を明示している。オーストラリアには費用対効果を検討するためのガイドラインがあるが、PBACやMSACが新しい介入を推奨するために満たさなければならない明確な閾値はない。

* + - 1. 違いはないという医療技術の主張

HTAのためのいくつかのガイドラインでは、代替品と比較して有効性の実質的な改善や毒性の低減 が認められない場合（ここでは「非劣性」と呼ぶ）に、コスト最小化分析（CMA）を主な手法として推奨している：オーストラリア：PBACとMSAC、英国：NICE、ニュージーランド：PHARMAC、ノルウェー：NoMAとNIPH、スコットランド：SMC、スウェーデン：TLV、フランス：HAS、台湾、シンガポール：ACE、日本：C2H、韓国：HIRA。

非劣性を主張する医療技術の価格設定について、オーストラリアで現在用いられているアプローチは、費用最小化よりも費用同等性に一致している。費用同等性とは、正味費用が維持されること（すなわち、同レベルであること）を指し、費用最小化とは、正味費用が比較対照薬に関連するものよりも低いことを指す。PBACとMSACのガイドライン（PBACガイドライン2016、v5.0 p100、MSACガイドライン2021、v1.0 p205）では、要求された価格において、提案された医薬品の治療費全体が、主な比較対照薬の治療費全体と同じか、それ以下であるべきであるとしている。ニュージーランドのPHARMACは、HTAプロセスにおいてコスト最小化を実践している機関の一つである。PHARMACのガイドラインによると（PHARMAC Prescription for Pharmacoeconomic Analysis, 2015 p8）、CMAでは、ある治療法から別の治療法への移行に伴う正味の健康変化はないと仮定しているため、総コストの差だけで決定される。PHARMACはまた、入札プロセスや多品目協定の利用など、コスト最小化を支援する活動も行っている[20]。 [20].

2つの機関は、実質的な改善を主張する治療と比較して、非劣性を主張する製品の評価について、より迅速なプロセスを有している（英国、NICE；シンガポール、ACE）。より迅速なプロセスは、同じ治療クラスまたは剤形が変更された医薬品に使用され、予算への影響と費用対効果の閾値が適用される。シンガポールのACEは、非劣性を主張する製品については2〜3ヶ月の迅速評価を行っている（優越性を主張する製品については6〜9ヶ月、ワクチンについては6〜12ヶ月と推定される）。シンガポールでは、償還委員会の勧告が融資承認に優先する。NICEは、比例的アプローチを用いた2つの異なる方法を概説している：1）コスト比較評価、2）合理化された意思決定-コスト比較に適さない技術評価の場合。NICEガイドライン（2022年）は、評価の全段階について絶対的なスケジュールを設定することは不可能であると規定している。

オーストラリアでは、すべての新薬承認申請が17週間のサイクルでPBACによって評価される。つまり、非劣性を主張する医薬品は、優越性を主張する医薬品と同じスケジュールで処理される。しかし、この評価サイクルには、収載勧告が出なかった場合のエビデンスの再提出やモデリングの可能性が含まれていないため、最初の申請からPBS収載までの期間は、17週間よりも大幅に長くなる可能性がある。この期間に加え、PBACが医薬品の収載を勧告した後、申請者と保健高齢者医療省（DoHAC）との間で、価格設定と予算への影響の最終確認が行われる。 [21].

* + - 1. 実質的な改善に関する医療技術の主張

優越性を主張する医療技術、すなわち代替技術と比較して有効性や安全性が大幅に改善された医療技術については、費用対効果分析（CEA）や費用効用分析（CUA）が経済評価のアプローチとして推奨されている。豪州のアプローチは、分析の視点が医療提供者のものであり、医療技術の費用対効果を知るためにCUA/CEAに依存している、ほとんどの機関と一致している。

* + 1. オーストラリアおよび国際的な健康アウトカムとリスク／有害性の重み付け：

介入の健康アウトカムとリスク・有害性のトレードオフを評価するために、様々な方法が用いられてきた。本節では、健康アウトカムとリスク・有害性に関連するHTAにおいて、これらのトレードオフと重み付けがどのように決定され、適用されてきたかを、重み付け尺度の使用、患者に関連するアウトカム、患者の嗜好、間接的・非健康的便益に焦点を当てて議論する。健康アウトカムとリスク・危害の重み付けについて、各法域で適用されている方法の要約を以下に示す。 表2.

Table 2 Methods for weighting of health outcomes and risks/harms

| **Method** | **Point of application within HTA** | | **Comments/reasons for application** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Decision-making process** | **Modelling** |
| MCDA | Yes: committee deliberation | No | Also referred to as Analytic Hierarchy Process used in Germany. |
| Conjoint analysis |  |  | DCE methods are discussed in the literature with possible applications in HTA. |
| DCE | Possible | Possible |
| MAUI | Possible | Yes |
| TTO | No | Yes | Utility weights used in modelling |
| SG | No | Yes | Utility weights used in modelling |
| QALY weighting | No | Yes | Shortfall method e.g., severity modifier. Used by England and Wales (NICE), Norway (NoMA and NIPH), The Netherlands (ZIN).  Caregiver e.g. Sweden (TLV) |
| Friction cost approach (FCA) | No | Yes | Economic evaluation using societal perspective |
| Human capital approach (HCA) | No | Yes | Economic evaluation using societal perspective |

DCE = Discrete Choice Experiment; FCA = Friction Cost Approach; HCA = Human Capital Approach; HTA = Health Technology Assessment; MAUI = multi-attribute utility instruments; MCDA = multicriteria decision analysis; NICE = National Institute for Health and Care Excellence (England and Wales)；NIPH = Norwegian Institute of Public Health; NoMA = Norwegian Medicines Agency; QALY = quality adjusted life year; SG = Standard Gamble; TLV = Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (Sweden); TTO = time trade-off; ZIN = Zorginstituut Nederland (National Health Care Institute, Netherlands

経済評価の枠組みで最も広く用いられているのは、質調整生存年（QOL）を用いて健康利益を評価する方法である。このアプローチは、特定の個人集団の健康利益を他の集団よりも優先する可能性のある社会的選好を無視し、それによって衡平性の考慮を見落としているという批判がある [22][23].この議論を受けて、衡平性と効率性のトレードオフを運用するための様々なアプローチが提案されている。 [22][24].現在、HTA機関が使用している価値評価の枠組みは、暗黙的及び／又は明示的に社会的価値の様々な側面を考慮している（第1部参照）。 W重み付け健康アウトカムとリスク・有害性の).価値とは、患者にとっての技術の治療上の有益性と、より広範な社会的影響の両方と定義されている。 [25].

* + - 1. 重みづけ

健康アウトカムやリスク・弊害に重み付けをする方法としては、多基準決定分析（MCDA）、コンジョイント分析や離散選択実験（DCE）を含む陳述選好法などがある。これらの方法では、社会的影響や資源配分における重要性を反映するために、異なる健康アウトカムや医療サービスに相対的な重みを割り当てることができる。

HTAガイドラインやウェブサイトで議論されているアウトカムの重み付けの方法とプロセスは、参照された法域を超えて、以下のように示されている。.

Table 3 Consideration of weighting of decision factors across jurisdictions and HTA agencies

| **Jurisdiction (HTA agency)** | **Mentioned in the guideline** | **Method used for weighting of decision factors** | **Application** |
| --- | --- | --- | --- |
| Australia (PBAC, MSAC) | No (not explicitly) | Qualitative deliberation: In making recommendations the PBAC/MSAC apply judgements to value health technologies during deliberation. | PBAC does not explicitly apply weighing to health outcomes in economic modelling. However, other less-readily quantifiable factors that also influence PBAC decision-making are outlined (PBAC Guidelines v5.0 pp4-5). [Consultation – consumer/patient groups; Submission can provide additional evidence in the form of expert opinion (PBAC Guidelines v5.0 Appendix 1)]. |
| England and Wales (NICE) | Yes | Structured deliberation: MCDA applied with decision rules.  (1) MCDA  (2) Decisions modifiers; proportional shortfall and absolute shortfall | MCDA: To support cost–consequences analysis when a cost per QALY approach is not possible Decision modifiers (severity and size of benefit): When QALYs do not factor in all benefits, because they cannot be, and value judgements. Modifiers can be taken into account qualitatively through committee discussion or quantitatively. |
| Scotland (SMC) | No (not explicitly) | Qualitative deliberation. | SMC do not explicitly apply weighing to health outcomes. However, other factors are considered that can also influence decision-making.  An additional QALY is of equal value regardless of individual characteristics such as their socio-demographic details, or their pre- or post-treatment level of health end-of-life/rare medicines. |
| Canada (CADTH) | Not explicitly specified | Qualitative deliberation.  In the reference case, all health outcomes should be weighted equally, regardless of the characteristics of people receiving, or affected by, the intervention in question | However, it allows for weighting of health outcomes to consider distributional and equity-related policy concerns. |
| New Zealand (PHARMAC) | No (not explicitly) | Qualitative deliberation.  Health-related benefits included in a cost-utility analysis should not be weighted | PHARMAC do not explicitly apply weighing to outcomes in economic modelling.  Factors outlined for consideration for decision-making by PHARMAC are: need, health benefits, suitability, and costs and savings. |
| France (HAS) | No | - | Weighting of QALYs according to the individual characteristics of the persons involved in the intervention (socio-demographic factors, severity, etc.) is not recommended. |
| Germany (IQWiG) | Yes | Quantitative deliberation:  Analytic hierarchy process (AHP) and discrete choice experiments (DCE). | Determination of preferences to establish a measure of overall benefit. |
| Norway (NIPH/NoMA) | Yes | QALY weighting  Similar to NICE, according to absolute shortfall of QALYs. Variable threshold. | Factors considered: equal access, need, and solidarity, aiming to ensure fairness and equity in resource allocation.  For prevention and severe diseases. |
| Sweden (TLV) | Yes | QALY weighting using severity (note: severity is not clearly defined)  Variable threshold. | Caregivers QoL included in economic evaluation (reference case for ATMPs,).  Principles of human dignity, need, cost-effectiveness, and solidarity, allocating resources based on need and considering factors such as illness severity, patient preferences, and societal values alongside cost-effectiveness. |
| The Netherlands (ZIN) | Yes | DCE and MCDA (directly consulting patients and users). References the NICE Diag Assessment Programme. Proportional shortfall method. Variable threshold. | Principles of human dignity, need, cost-effectiveness, and solidarity, allocating resources based on need and considering factors such as illness severity, patient preferences, and societal values alongside cost-effectiveness.  In Netherland for diagnostic test to identify other value components (which were not specified in the guidelines) |
| Singapore (ACE) | No (not explicitly) | Qualitative deliberation: In making recommendations the committees apply judgement to value health technologies. | ACE does not explicitly apply weighting to health outcomes in economic modelling. Factors outlined for consideration for decision-making by the committees are: Clinical need of patients, clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of the technology, and budget impact. Additional factors, including social, cultural and ethical issues, and other value judgements may also inform their considerations. |

ACE= Agency for Care Effectiveness; AHP= Analytic hierarchy process; ATMPs= Advanced therapy medicinal products; CADTH= Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; DCE= Discrete choice experiment; HAS= Haute Autorité de Santé; HTA= Health technology assessment; MCDA= Multicriteria decision analysis; MSAC= Medical and Scientific Advisory Council; NECA= National Evidence-based healthcare Collaborating Agency ；NICE= National Institute for Health and Care Excellence; NIPH= Norwegian Institute of Public Health; PBAC= Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PHARMAC= Pharmaceutical Management Agency; QALY= Quality adjusted live year; SMC= Scottish Medicines Consortium; TLV= Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency; UK= United Kingdom; ZIN= The National Health Care Institute.

これらの国・地域（ベルギー、ルクセンブルク、スペイン、日本、韓国、台湾）が定める決定要因の重み付けの使用に関する情報はなかった。

出典ACEガイドライン2023年、C2Hガイドライン2022年、CADTHガイドライン2017年、HASガイドライン2020年、IQWiGガイドライン2022年、KCEガイドライン2012年、MSACガイドライン2021年、NICEガイドライン2022年、NoMAガイドライン2018年、PBACガイドライン2016年、PHARMACガイドライン2022年、SMCガイドライン2022年、精密医療のためのTLVガイドライン2022年、ZINガイドライン2016年。

意思決定要因の重み付けに陳述選好法を用いる際に生じる課題がある。意思決定プロセスにおいて柔軟性が必要とされる場合、特に健康アウトカムや意思決定において考慮される他の要因に関する価値観に重要な違いがある場合、意思決定に許容される重みのセットを作成することは問題となりうる。

関連法域のHTAガイドラインでは、健康アウトカムの重み付けに関する3つの一般的な アプローチが特定されている。これらのアプローチの1つは、QALY増加に衡平性の重みを適用し、固定的な金銭的閾値に対して調整後の増分費用対効果比（ICER）を評価するもの（イングランドとウェールズ（NICE））、もう1つは、柔軟な金銭的閾値に対して調整前のICERを評価するもの（ノルウェー（NoMA）とオランダ（ZIN））である。

第三のアプローチは、QALYsを明示的に計量しない定性的な審議である（オーストラリア（PBAC、MSAC）など）。この点に関して、ニュージーランド（PHARMAC）は、HTAは定量的モデルから情報を得る熟慮プロセスであるが、決定論的なものではないとしている。意思決定者は、定量的・定性的結果をどの程度、どのように重み付けして決定を下すかを選択することができる。

* + - 1. 健康状態の重症度とQALYの重み付け

つの国（イングランドとウェールズ（NICE）、オランダ（ZIN）、ノルウェー（NIPH）、スウェーデン（TLV））は、QALYの重み付けを、意思決定プロセスで考慮すべき要因の一つとして重症度を含めることで運用している。オランダ（ZIN）、ノルウェー（NIPH/NoMA）、イングランド・ウェールズ（NICE）では、健康状態の重症度の推定にQALY不足の概念を用いている。しかし、重症度を定義するアプローチは、これらの法域で異なっている。

* + 絶対的不足量（AS）スコア：特定の疾患を有する個人が失う将来のQALY数を表す。このアプローチを用いると、若い患者集団の方が、平均して失う可能性のある将来のQALY数が多いことになる。その結果、若年集団に影響を及ぼす慢性疾患は、主に高齢集団に影響を及ぼす重篤な急性疾患と比較して、ASスコアが高くなる可能性がある。
  + 比例不足（PS）スコア：疾患とともに生きる個人が失う将来のQALYの割合を表す。終末期に近い高齢の患者集団は、平均して潜在的なQALYが相対的に少ない。その結果、重症化によって失われるQALYの割合が高くなり、PSスコアが平均的に高くなる。
* Table 4 Comparison of QALY weighting across the Netherlands (ZIN), Norway (NIPH/NoMA) and England and Wales (NICE)

| **Criteria** | **Netherlands (ZIN)** | | **Norway (NIPH/NoMA)** | | **England and Wales (NICE)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Proportional Shortfall (PS) (QALY)** | **Threshold (€/QALY)** | **Absolute Shortfall (AS) (QALY)** | **Threshold (NOK/QALY)** | **Shortfall  (PS and AS) (QALY)** | **QALY weight** |
| Proportional Shortfall |  |  |  |  |  |  |
| Low | 0.1–- 0.4 | Up to 20,000 |  |  | <0.85 | x1 |
| Medium | 0.41–- 0.7 | Up to 50,000 |  |  | 0.85–- 0.95 | x1.2 |
| High | >0.71 | Up to 80,000 |  |  | >0.95 | x1.7 |
| Absolute Shortfall |  |  |  |  |  |  |
| Low |  |  | 0– 15 | <250,000 | <12 | x1 |
| Medium |  |  | 16– 30 | <500,000 | 12 – 18 | x1.2 |
| High |  |  | 31– 45 | <750,000 | ≥18 | x1.7 |

出典医薬品の単一技術評価（STA）のための文書提出のためのガイドライン。2018.NoMA, Norway; Guideline for economic evaluations in healthcare.2016.ZIN（オランダ）、NICE医療技術評価：マニュアル。プロセスと方法。2022.

スウェーデンでは、人間の尊厳原則の影響により、TLVのアプローチはQALY不足分を用いることに依存しておらず、TLVは明確な費用対効果の閾値を持っていない。Barraらによるレビュー [26]は、TLVが、病態の重症度に基づいて、より高い費用対効果閾値で医薬品を承認していることを示した。

* + - 1. 意思決定プロセスにおける柔軟性

重み付けされた結果の使用は、選好の集計プロセスを単純化することができるが、より柔軟な意思決定プロセスを用いて考慮できる他の要因を見落とす危険性がある。柔軟な意思決定プロセスでは、定性的な検討を通じて、推定された健康アウトカム以外の様々な要因を考慮することができる。このような意思決定の硬直性は、分配上の問題に適切に対処し、変化する状況に適応する能力を阻害する可能性がある。厳密なICER閾値を適用するシステムで示唆されるように）意思決定プロセスにおいてQALYsにのみ依存することは、資源配分の決定において重要な分配的検討を無視することになりかねない。一部の国（オーストラリア、PBACとMSAC、ニュージーランド、PHARMAC、 カナダ、CADTH）では、QALYsの使用と並行して質的審議が意思決定プロセスに組み 込まれている。しかし、定性的な審議は、これらの考慮事項の重みが透明でなく、意思決定に一貫性がないことを意味する場合がある。

* + - 1. PROMsやPREMsを含む患者関連アウトカム。

いくつかのHTAガイドラインでは、検証された一般的な患者報告アウトカム測定法（patient-reported outcome measure：PROMs）の使用が言及されている。しかし、PROMs の使用は、QOL の評価、特に QALYs 算定のための効用ウェイトを導出するために使用される多属性効用測定器（MAUI）の使用に特化する傾向がある。本レビューへの関係者のインプットでは、HTAが検討するエビデンスに患者の声を反映させ、償還の意思決定により患者中心のアプローチを促進する手段として、PROMと患者報告経験測定（PREM）の重要性が強調された。HTAガイドラインで使用が推奨または例示されているMAUIの概要は以下の通りである。 表5.

Table 5 HTA guidelines that recommend or encourage the use of a specific MAUI for CUA

|  | **EQ-5D-5L** | **EQ-5D-3L** | **SF-6D** | **HUI (2 or 3)** | **QWB** | **AQoL** | **CHU9D** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Specific MAUI(s) recommended** | | | | | | | |
| England and Wales (NICE) | Yes | Yes |  |  |  |  |  |
| Scotland (SMC) | Yes | Yes |  |  |  |  |  |
| New Zealand (PHARMAC) |  | Yes |  |  |  |  |  |
| France (HAS) | Yes |  |  |  |  |  |  |
| Norway (NoMA/NIPH) | Yes | Yes |  |  |  |  |  |
| The Netherlands (ZIN) | Yes |  |  |  |  |  |  |
| Belgium (KCE) | Yes | Yes |  |  |  |  |  |
| Spain (CatSalut) | Yes | Yes | Yes |  |  |  |  |
| Japan (C2H) | Yes |  |  |  |  |  |  |
| **No specific recommendations but examples provided** | | | | | | | |
| Australia (PBAC/MSAC) | Yes | Yes | Yes | Yes |  | Yes | Yes |
| Canada (CADTH) | Yes | Yes | Yes | Yes |  |  |  |
| Sweden (TLV) | Yes | Yes |  |  |  |  |  |
| Spain (HTAA) | Yes | Yes | Yes | Yes |  |  |  |
| South Korea (HIRA) | Yes | Yes | Yes | Yes |  |  |  |
| Singapore (ACE) | Yes | Yes | Yes | Yes |  | Yes |  |
| Taiwan (CDE) | Yes | Yes |  | Yes | Yes |  |  |

ACE = Agency for Care Effectiveness（シンガポール）; AQoL = Assessment of Quality of Life; C2H = Center For Outcomes Research And Economic Evaluation For Health（日本）; CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CatSalut = Catalan Health Service（スペイン）; CDE = Centre for Drug Evaluation（台湾）；CHU9D = Child Health Utility 9D; HAS = French National Authority for Health; HIRA = Health Insurance Review and Assessment Service（韓国）; HTAA = Health Technologies Assessment Agencies（スペイン）; HUI = Health Utilities Index; KCE = Belgian Health Care Knowledge Centre；MAUI = multi-attribute utility instrument; MSAC = Medical Services Advisory Committee (Australia); NICE = National Institute for Health and Care Excellence (England and Wales); NIPH = Norwegian Institute of Public Health; NoMA = Norwegian Medicines Agency; PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia)；PHARMAC = Pharmaceutical Management Agency（ニュージーランド）; QWB = Quality of Well-Being Scale; SF-6D = Short-Form Six-Dimension; SMC = Scottish Medicines Consortium; TLV = Dental and Pharmaceutical Benefits Agency（スウェーデン）; ZIN = Zorginstituut Nederland（オランダ、National Health Care Institute）。

[ルクセンブルク（MSS）が指定したMAUIの選択に関する情報はなかった]。

ソース

ガイドラインNICEガイドライン2022年、SMCガイドライン2022年、PHARMACガイドライン2015年、HASガイドライン2020年、NoMA（医薬品）ガイドライン2018年、NIPHガイドライン2021年、ZINガイドライン2016年、KCEガイドライン2012年、CatSalutガイドライン2014年 [27]C2Hガイドライン2022; PBACガイドライン2016; MSACガイドライン2021; CADTHガイドライン2017; TLVレポート2022; HTAAガイドライン(Lopez-Bastida et al) 2010 [28]HIRA ガイドライン (Bae et al) 2022; ACE (医療技術) ガイドライン 2022; CDE (TasPOR) ガイドライン 2006

オーストラリアでは、PBACとMSACのガイドラインで、これらの測定法以外のMAUIの使用には、領域、スコアリング、妥当性、信頼性、反応性、臨床的に重要な最小限の差異（MCID）に関する詳細な議論が必要であるとしている。同様に、選択されたMAUIの良好な心理測定学的特性の実証は、いくつかの管轄区域（イングランドとウェールズ（NICE）、カナダ（CADTH）、ドイツ（IQWiG）、オランダ（ZIN）、韓国（HIRA））およびシンガポール（ACE）で要求されている。その他の考慮事項として、選択されたMAUIは、その国（オーストラリア（MSAC）、ドイツ（IQWiG）、台湾（CDE））及び健康状態及び介入（オーストラリア（MSAC））において検証されるべきであり、関心のある健康状態を反映すべきである（カナダ（CADTH）、ドイツ（IQWiG））。

EQ-5D、HUI、SF-6Dがほとんどのガイドラインで引用されている。注目すべきは、より規定的なアプローチをとる機関は、推奨されたMAUIが不適切または利用できないと判断された場合、代替方法に関する広範なガイダンスを提供していることである。単一のタイプのMAUIを推奨することの利点と欠点については、現在も議論が続いている。 [29, 30]他の機関は、感度分析を伴う十分に正当化された選択の必要性を強調することで、より広範なアプローチの限界を補っている。

オーストラリアのガイドラインは、MAUIの選択、バリューセットの使用、ユーティリティのソースに関する方法論的な側面について重要な考察を提供しており、他のガイドラインと実質的な乖離はない（オーストラリアがより広範な推奨MAUIを特定していることを除く）。

* + - 1. 患者の嗜好を考慮する。

HTA機関が患者の嗜好を考慮するかどうかの概要は、以下の通りである。 表6.患者の嗜好を取り入れるには、主に次の2つの方法がある。 [31-33]:

* 参加：患者優先のインプットとは、HTAプロセスの様々な段階における議論に、患者やその代表者を参加させることを指す。
* 患者ベースのエビデンス：患者嗜好の入力とは、患者／患者代表の価値観や経験の収集を指す。これには、体系的な方法（調査、質的インタビューなど）を用いてデータを収集し、 報告のためにデータを分析する研究が含まれる。例えば、QALYウエイトの算出に用いる健康状態の評価のために患者から収集したデータ（例 えば、TTOによる）、又は離散選択実験（DCE）のような陳述嗜好法を用いて患者の嗜好を検討し、裏付 けとなるエビデンスとして提示することができる。同様に、質的インタビューを通じて収集されたデータは、HTAの意思決定 の背景を設定する際や、定量化されていない領域（例えば、利便性、自律性、治 療過程の変化など）の価値提案の枠組みを設定する際に有益であろう。

一般的に、多くの国・地域では、患者との協議を含む直接的な情報提供を通じて、患者の嗜好を考慮 していることがわかった。これには、オーストラリア（PBAC/MSAC）、イングランド・ウェールズ（NICE）、スコットランド（SMC）、カナダ（CADTH）、ニュージーランド（PHARMAC）、ドイツ（IQWiG）、シンガポール（ACE）が含まれる。また、イングランド・ウェールズ（NICE）、ドイツ（IQWiG）、スウェーデン（TLV）、 オランダ（ZIN）、日本（C2H）のように、間接的な入力方法（コンジョイント分析や分析的 階層過程などの定性的・定量的方法）の検討について明確に言及している法域もいくつかあった。

患者の嗜好は、経済モデリングやQALYとは別に、参加や患者ベースのエビデンスの利用によって把握され、裏付けとなるエビデンスとして用いられることが多い。しかし、患者の嗜好を申請や意思決定のプロセスに取り入れることには、課題もある。参加を通じて意見を取り入れることについては、厳しい時間枠を含むいくつかの課題が提起されている。 [31, 34, 35]患者にさらなる負担を強いる [31, 35]関連する患者グループ組織や特定の患者を特定することが困難である。 [35]治療が安全基準を満たしたかどうかの不確実性などである。

Table 6 Explicit inclusion of patient preference evidence by jurisdiction

| **Jurisdiction (agency)** | **Participation** | **Patient based evidence** | | **Input used:** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **qualitative studies** | **quantitative studies** | **As supporting evidence?** | **In assessment of costs and benefits?** |
| Australia, (PBAC/MSAC) | yes |  |  | yes |  |
| England and Wales (NICE) | yes | yes | yes | yes |  |
| Scotland, (SMC) | Yes |  |  |  |  |
| Canada, (CADTH) | Yes |  |  | yes |  |
| New Zealand, (PHARMAC) | yes |  |  | yes |  |
| Germany, (IQWiG) | yes |  | yes | yes | yes |
| Sweden, (TLV) |  |  | yes |  | yes |
| The Netherlands, (ZIN) |  |  | yes |  | yes |
| Belgium (INAMI) | yes |  |  |  |  |
| Japan (C2H) |  |  | yes |  | yes |
| Singapore (ACE) | yes |  |  | yes |  |

直接または間接的なインプットによる患者の嗜好の利用を明言していない機関は以下の通りである：フランス、HAS ノルウェー、NoMA/NIPH；スペイン（各種）；ベルギー、KCE；ルクセンブルグ；日本、C2H；韓国、NECA；台湾（NIHA）。

参加は、患者の嗜好をHTAの検討に取り入れる手段として、患者ベースのエビデンス手法よりも広く用いられている。ドイツ、日本、スウェーデン、オランダのように、患者ベースのエビデンスを用いた方法をガイドラインで検討している国もある。特にドイツでは、患者の嗜好を把握するために、CAやAHPのような定量的手法の使用を検討している。しかし、方法論上の問題から、ドイツのHTAの意思決定において日常的に使用することはできない（第1部参照）。 C患者嗜好の検討を参照）。

オーストラリアは、患者の嗜好を把握する手段として、参加者の意見を受け入れている点で、検討された多くの国・地域と類似している。実際、オーストラリアでは、PBACおよびMSACのプロセスが整備されており、患者およびその代表者との協議が非常によく確立されている。

* + - 1. 間接的および非健康上の利益 健康上の利益と有害性

HTAガイドラインや参照法域のウェブサイトで議論されている間接的・非健康的便益と有害性を測定するために使用される方法とプロセスを以下に示す。 表7.

Table 7 Indirect and non-health benefits and harms methods by country

| **Jurisdiction** | **Methods and evaluation approaches** | **Application** |
| --- | --- | --- |
| **Australia (PBAC, MSAC)** | FCA  CCA (MSAC)  CBA (PBAC)  CA or a DCE  Impact on carers QoL  Value of knowing (MSAC only) | Do not include in the base-case evaluation; Presented as supplementary analyses and outcomes. |
| **England and Wales (NICE)** | Method not specified. | Productivity costs should not be included in the reference case.  Non health benefits: If substantial proportion of the benefits are associated with significant benefits other than health and only after agreed upon with the Department of Health and Social Care. |
| **Scotland (SMC)** | CCA (only for ultra-orphan medicines)  Impact on carers QoL (measured using tools such as Carer Experience Scale).  Assessment of impact on NHS staffing, infrastructure, and training requirements. | Presented as supplementary analyses and outcomes.  Considers impact beyond direct health benefits and on specialist services. |
| **Canada (CADTH)** | CCA  CBA  Non-health effects using time-trade-off or standard gamble.  FCA patient and caregiver time for paid labour, and opportunity cost method to estimate productivity costs related to unpaid labour. FCA for productivity losses. | Presented as supplementary analyses and outcomes.  Non-health effects considered if the decision problem requires a perspective other than that of the publicly funded health care payer in a non-reference case analysis. |
| **New Zealand (PHARMAC)** | Not specified (reasons are given for exclusion of indirect benefits). If indirect health benefits are considered, they should be estimated and discussed in the report as a scenario analysis. | Recommended indirect costs are not included in CUAs.  If the treatment might have a measurable but indirect impact on the HR-QoL of others, such as family and caregivers |
| **France (HAS)** | HCA or FCA | Health effects are prioritised. Non-health outcomes are not given equal emphasis but can be presented as supplemental analysis |
| **Germany (IQWiG)** | FCA  HCA | Productivity losses using the FCA with HCA in sensitivity analyses. If the time expenditure of affected persons or relatives is considered, the net wage is used as method to estimate it. |
| **Norway (NoMA, NIPH)** | Value of time for caregivers and patients  Carer HRQoL quantified in QALYs. | Productivity changes must not be included.  If the intervention and the comparator have different time requirements. The costs of the intervention and the comparator must be presented in a way that reflects the differences in time use. |
| **Sweden  (TLV)** | Including caregivers QoL  standardised approximation – a standard rate. | Societal perspective is used for reference case. Only when the impact on family members is high for the condition and the treatment can lead to an improvement in health-related quality of life for the family members. |
| **Belgium (KCE)** | HCA.  FCA  Incremental number of unpaid working days  Caregivers QoL | Include in supplemental analysis if productivity losses, non-health care costs and/or unrelated health care costs are deemed important for a specific treatment. |
| **The Netherlands (ZIN)** | Reference case includes societal perspective including productivity using FCA and costs for patients and families.  Intersectoral costs and benefitsa.  Well-being via ICECAP (only for long-term care interventions) | FCA is presented for the reference case using a societal perspective.  Intersectoral costs and benefits included for preventive interventions. |
| **Spain (HTAA)** | Not specified. | Include cost of labour production losses or lost time. Include cost of caregiver in evaluation when the perspective used requires. |
| **Japan (C2H)** | HCA  Impact on carer’s QoL (no method specified) | Included in supplemental analysis only if this can be estimated using Japanese data. |
| **Taiwan (TaSPOR/ CDE)** | HCA | Societal perspective is used for reference case. |
| **Singapore (ACE)** | No specific methods identified in guidelines.  Non-health outcome relevant to the patient, or indirect impact on the quality of life of caregivers (e.g., family of the patient) will be considered on a case-by-case basis at the discretion of ACE’s committees. | Included in supplementary analysis if important societal implications are involved (e.g., economic productivity impact). |

ACE= Agency for Care Effectiveness; CBA= cost benefit analysis; CCA= cost consequence analysis; CUA= cost-utility analysis; FCA= friction cost approach; HAS= French National Authority for Health; HCA - human capital approach; HRQoL= Health related quality of life; IQWiG= Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Germany); MSAC= Medical and Scientific Advisory Council; NHS= National Health Service；NICE= National Institute for Health and Care Excellence; NIPH= Norwegian Institute of Public Health; NoMA= Norwegian Medicines Agency; PBAC= Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PHARMAC= Pharmaceutical Management Agency; QoL=Quality of Life; SMC= Scottish Medicines Consortium; TLV= Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency; UK= United Kingdom; ZIN= The National Health Care Institute；

a 方法については、マーストリヒト大学が2014年に発表した「Handleiding intersectorale kosten en baten van (preventieve) interventies」という文書を参照しているが、この文書は英語ではなく、ソースから検索することはできなかった。

出典ACEガイドライン2023；C2Hガイドライン2022；CADTHガイドライン2017；CDE（TasPOR）ガイドライン2006；HASガイドライン2020；HIRAガイドライン（Baeら）2022；HTAAガイドライン（Lopez-Bastidaら）2010；INESSSガイドライン2022 [36]IQWiGガイドライン2022；KCEガイドライン2012；MSACガイドライン2021；NICEガイドライン2022；NoMAガイドライン2018；PBACガイドライン2016；PHARMACガイドライン2022；SMCガイドライン2022；精密医療のためのTLVガイドライン2022 [37]ZINガイドライン2016。

3つの国（オランダ（ZIN）、台湾（CDE）、スウェーデン（TLV））では、レファレンスケースの経済評価において社会的視点を用いるとしている。1他のすべての機関（オーストラリアを含む）では、医療費支払者の視点がレファレンスケースに考慮されている。その結果、オランダ（ZIN）を除き、すべての国・機関において、間接的便益と非健康的便益をリ ファレンスケースの補足分析として提示することが推奨される。

介入による介護者のQoLへの影響を含めることを推奨しているのは9機関である（イングランド・ウェールズ（NICE）、スウェーデン（TLV）、スコットランド（SMC）、カナダ（CADTH）、ニュージーランド（PHARMAC）、シンガポール（ACE）、ノルウェー（NoMA）、ベルギー（KCE）、日本（C2H））。これらの機関は一様に、特に家族への影響が大きい場合や、介入が家族や介護者など他者の HR-QoL に測定可能な影響を及ぼす可能性がある場合に、介護者の QoL への影響を含めることを強調しているが、スウェーデンの TLV だけが、介護者の QoL を経済評価に含める方法について明確に論じている。他の機関では、その実施方法に関する追加情報は提供されていない。

HTAのための経済評価にセクター間の費用と便益をどのように組み入れるべきかを説明しているのは、3つの国（カナダ（CADTH）、オランダ（ZIN）、韓国（HIRA））のみである。PHARMACはそのガイドラインの中で、医薬品の資金調達の決定により生じる他の非医療行政部門に対す るコストは含めるべきでないと述べているが、重要であれば考慮してもよい。しかし、重要であれば考慮してもよい。

ほとんどの医療機関は、補足的な分析において健康以外の利益と害の重要性を認めているが、健康への直接的な影響以外の意味をリファレンスケースに組み込んでいるところはほとんどない。このことは、大多数の管轄区域において、償還決定に影響を与える重要な要因は、依然として健康上の結果であることを示唆している。

オーストラリアのPBACとMSACガイドラインは、このような間接的で非健康的なベネフィットとハームを考慮するという点で、世界のガイドラインと類似している。これらのアウトカムはレファレンスケースでは考慮されていないが、ガイドラインは、評価や申請における補足分析において、これらのアウトカムを提示することを支持している。

* + 1. 新薬がPBSに掲載されることによる福祉への影響

オーストラリアのPBS制度では、新薬の上市が社会福祉に与える全体的な影響を決定する関連価格は2つある。1つは、医薬品のスポンサーと政府との間で合意される価格であり、もう1つは、消費者が支払う価格（または自己負担額、ここでは規制価格と呼ぶ）である。オーストラリアでは、セーフティネットの取り決めに従い、3段階の自己負担がある（一般的な自己負担、譲歩的な自己負担、セーフティネットのしきい値に達した後のゼロ自己負担）。

医薬品がPBSに収載される前に、TGAによって販売が承認されていれば、民間市場を通じてその医薬品に対するある程度の需要があるかもしれないが、健康改善やその他のイノベーション（投与方法の利便性など）を提供するほとんどの新薬の場合、民間市場での価格は法外に高い傾向があるため、民間処方を通じてその医薬品を入手できる消費者はほとんどいないことになる。その結果、民間市場での販売による収入、つまりスポンサーの利益は相対的に小さくなる。

医薬品がPBSへの上場を承認された後は、合意された価格、規制価格での需要、PBAC勧告によって設定された制限によって収益が決定される。

つまり、PBSに医薬品が収載されることで、自己負担額で医薬品を入手できる患者の厚生が増加する（経済学用語では、これが消費者余剰の増加である）。また、製品のスポンサーにとっては、収入（したがって利益）が増加する。この収益は、合意された価格と、規制された価格で購入／処方された数量によって決定される。これは、スポンサーにとっての厚生利得（経済用語では生産者余剰の増加）に相当する。

このような消費者と生産者の厚生上の利益は、政府、ひいてはオーストラリアの納税者の負担となる。福祉効果の最終的な配分は、合意された価格によって決定されるが、福祉上の利益は、新薬にアクセスできる消費者と、関連する販売から利益を得るスポンサーとの間で共有され、コストは政府（納税者）が負担することに留意することが重要である。新薬の上市による厚生利益の分布を図1に示す。 図1.

Figure 1 Distribution of welfare impacts from a new drug listing

Figure 1 is a graph showing the distribution of welfare impacts from a new drug listing

MC = 限界費用、Prequest = スポンサーが要求する価格、Pagreed = 政府とスポンサーの間で合意された価格、Preg = 共済金。

この例での限界費用は一定であり、あくまでも目安である。

適切な合意価格を決定するための新薬市場の情報は限られている。健康上の利益は、しばしばQALYsの増加として見積もられるが、QALYsの増加の価値についての実際の市場見積もりは不可能である。

利便性のような他の便益については、この便益に対する消費者の支払い意思を推定するために、言明嗜好（stated preference）の方法を用いることが考えられる。 しかし、このような利便性の値を引き出す場合、その推定値は、利便性という点で関連する便益を持つ医薬品を利用できることに関連する消費者余剰の総価値を表す。 したがって、この推定値が政府とスポンサーの間で合意された価格を決定するために使用された場合、事実上、新薬の上市による福祉的便益のすべてがスポンサーに割り当てられることになり（そして、これらの福祉的便益の費用はすべて納税者が負担することになる）、この勧告によるオーストラリア国民への正味の福祉的利益はないことになる。

例えば、新薬にアクセスする全消費者の追加給付に対する推定平均WTPが$xであり、これを用いて比較対象に対する価格上昇を$xと設定するとする。ある消費者は$xより高いWTPを持ち、ある消費者は$xより低いWTPを持つが、政府はすべての処方箋に対して$xを追加で支払うことに注意することが重要である（規制価格（自己負担額）より高いWTPを持つすべての消費者が新薬にアクセスする可能性が高いことに注意）。このような消費者にはまだ厚生上の利益があるが、それは政府（納税者）の追加費用より少ないため、全体としては厚生上の損失となる。さらに、WTPが高い消費者は支払い能力も高い可能性があるため、彼らのWTPを推計の一部として使用すると不公平感が増す可能性があることに注意することが重要である。このような理由から、合意された価格が患者にとっての福祉的便益の一部を反映することは合理的であるが、これらの便益をすべて捕捉してしまうと、消費者余剰のすべてをスポンサーに移転することになり、政府（納税者）に関連するコストが発生し、不公平感が増大する可能性がある。

* + 1. オーストラリアと国際的な外挿と割引+（CHERE割引率レビューペーパー）

外挿の必要性は、費用対効果のモデルベースの評価を構築するために使用される臨床試験エビデンスが、介入が実際に使用された場合にコストとアウトカムが発生する可能性のある予想される時間軸を反映していない場合に生じる。多くの機関が、経済評価の文脈における医療上の便益と費用の外挿の重要性を認識している。これらの機関のいくつかは、明確な手法の推奨を提示しており、イングランドとウェールズ（NICE）のTSD 14は、外挿手順を導くための重要な参考文献となっている（Latimer 2011）。

時間から事象までのデータを外挿し、参考法域のガイドラインで議論されている健康アウトカムを割り引くために使用される方法とプロセスの包括的な要約を以下に示す。 表8.

Table 8 Extrapolation methods recommended across agencies reviewed.

| **Jurisdiction (Agency)** | **Extrapolation** | |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Mentioned in Guidelines** | **Method suggested** | **Discount rate** |
| England and Wales (NICE) | Yes | Fit parametric survival models to the observed time-to-event data (i.e., exponential, Weibull, log-logistic, log-normal, gamma, Gompertz). More flexible extrapolation (e.g., piecewise spline models) if needed.  Selection of the specific function for the base case analysis and the validation of the selected function. | 3.5% for cost and benefits. |
| Australia (PBAC, MSAC) | Yes | As England and Wales (NICE) | 5% for cost and benefits. |
| Scotland (SMC) | Yes | Not specified | 3.5% for cost and benefits. |
| Canada (CADTH) | Yes | As England and Wales (NICE) | 1.5% for cost and benefits. |
| New Zealand (PHARMAC) | Yes, | No methods specified | 3.5% for cost and benefits. |
| France (HAS) | Yes | As England and Wales (NICE) | 2.5% for cost and benefits the first 30 years. 1.5% for cost and benefits after 30 years. |
| Germany (IQWiG) | No | Not specified | 3% for cost and benefits. |
| Norway (NoMA) | Yes | As England and Wales (NICE) | 4% for cost and benefits the first 40 years, 3% from year 40 to 74 and 2% thereafter. |
| Sweden (TLV) | Yes | No method specified | 3% for cost and benefits. |
| The Netherlands (ZIN) | Yes | As England and Wales (NICE) | 4% for cost and 1.5% for benefits. |
| Belgium (RIZIV-INAMI) | No | Not specified | 3% for cost and 1.5% for benefits. |
| Japan (C2H) | No | Not specified | 2% for cost and benefits. |
| South Korea (NECA) | No | Not specified | 5% for cost and benefits. |
| Singapore (ACE) | Yes. | As England and Wales (NICE) | 3% for cost and benefits. |
| Taiwan (CDE) | No | Not specified | 5% for cost and benefits. |

ACE= Agency for Care Effectiveness; CADTH= Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS= Haute Autorité de Santé; MSAC= Medical and Scientific Advisory Council; NA= not applicable; NECA= National Evidence-based healthcare Collaborating Agency（韓国）; NICE= National Institute for Health and Care Excellence；NoMA= Norwegian Medicines Agency; PBAC= Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PHARMAC= Pharmaceutical Management Agency; SMC= Scottish Medicines Consortium; TLV= Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency; TSD= Technical Support Document; ZIN= The National Health Care Institute；

これらの国（ルクセンブルク、スペイン、）では、外挿に関する情報はなかった。

出典ACEガイドライン2023、C2Hガイドライン2022、CADTHガイドライン2017、CDE（TasPOR）ガイドライン2006、HASガイドライン2020、HIRAガイドライン（Baeら）2022 、INAMI-RIZIVガイドライン、IQWiGガイドライン2022、KCEガイドライン2012、MSACガイドライン2021、NICEガイドライン2022、NoMAガイドライン2018、PBACガイドライン2016、PHARMACガイドライン2022、SMCガイドライン2022、TLVガイドライン2017、ZINガイドライン2016; Latimer TSD 14 [38].

すべての機関が、外挿を実施する必要があるとして、モデルで使用する時間地平は、介入の関連する便益と費用をすべて把握するのに十分な長さであることを推奨している。その中で、PBACのみが、モデルの時間軸（したがって外挿の範囲）が不必要に長くならないように注意すべきであると明確に述べており、外挿の延長が意思決定プロセスにもたらす不確実性を認めている。同様に、すべての機関がより短い時間地平を容認しているが、PBAC/MSAC（イングランド・ウェールズ、NICE）、SMC（スコットランド）、PHARMAC（ニュージーランド）、NoMA（ノルウェー）、TLV（スウェーデン）のガイドラインだけが、死亡率に影響を与えない、あるいは一時的な健康やQoLへの影響を伴う介入については、より短い時間地平が適切である可能性があると明確に助言している。

将来、ワクチンの恩恵が発生した場合、そのデータの外挿に関する特有の問題が発生する。オーストラリアでは、Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)がPBACと密接に連携し、ワクチン評価に関する助言を行っている。スポンサー／メーカーは、様々な集団や環境における有効性推定値の適用可能性、代替アウトカムに基 づく臨床予測の妥当性、長期にわたる有効性の外挿、地域社会全体および／または地域社会内の選 択された下位集団などの問題について、ATAGIに助言を求めることが求められる。ATAGIはまた、集団免疫、年齢効果、費用対効果モデリングに組み込まれる主要なワクチン関連パラメータに関する仮定に関する具体的な助言を提供している。 [39].

CHEREが作成し、2022年にPBACが見直した、国際的な基準割引率の見直しに関する報告書に示されている通りである。 [40]コストと便益の割引に適用される割引率については、法域間でかなりの共通性がある。その分析に含まれた19の国・地域の中で、現在のコストと医療便益の割引率は1.5％から5％の範囲にあり、3％と5％が最も一般的であった（それぞれ19カ国中5カ国（26％））。ベルギー（現在、差引割引を適用）、フランスと英国（いずれも過去のある時点では差引割引を推奨していたが、現在は均等割引を推奨）は例外である。

検討された機関の大半は、PBAC/MSACが推奨する固定割引率を長期にわたって適用することに沿ったものであった。この報告書では、各機関が割引率を選択する根拠となるような証拠は、文献や各機関のウェブサイトにはほとんどないことが強調されている。

* + 1. オーストラリアおよび国際的な経済の不確実性の評価

HTAにおける経済的不確実性の原因は数多くあ り、一般的に、方法論的不確実性（比較対象、割引率、時 間軸の選択を含む、経済評価の「最善の」アプロー チに関する規範的見解）、構造的不確実性（経済モデル の構築に必要な仮定や判断の範囲）、パラメトリック不 確実性（経済モデルで使用されるパラメータの平均 値に関する不確実性）の3つに大別される。

すべてのHTAガイドラインは、「参照ケース」または「基本ケー ス」を規定することで、方法論の不確実性に対処している。規定されたレファレンスケースまたはベースケースに適合するよう提出が求められる範囲については、法域によって若干の違いがあるが、すべてのガイドラインは、正当化できる場合には逸脱を認めている。

さらに、すべてのHTAガイドラインは、何らかの形でシナリオ分析または感度分析を実施することにより、構造的不確実性およびパラメトリック不確実性に対処することを推奨している。パラメトリック不確実性（決定論的感度分析か確率論的感度分析か）に対処するための好ましい方法には異質性があるが、ほとんどのガイドライン（オーストラリア（MSAC/PBAC）を含む）では、両方の方法を提示するオプションを提供している。

* 1. 第2部 - 個体数の種類とサイズに関する特定の技術に対する特別な考慮事項
     1. 希少疾患と少数の患者集団

希少疾病」の普遍的な定義はまだ確立されておらず、その結果、希少疾病治療のための治療法に関する普遍的な定義も存在しない。希少疾患や希少疾病の定義は、国によってまちまちである。 [41].オーストラリアのDoHACは、10万人に50人未満しか罹患しない疾患を希少疾患と定義している。 [42].

11の国・地域がHTAガイドラインに何らかの規定を設けているか、希少疾患の医療技術に適用されるプログラムを有している（オーストラリア（PBAC/LSDP）、イングランド・ウェールズ（NICE）、スコットランド（SMC）、カナダ（CADTH）、ニュージーランド（PHARMAC）、フランス（HAS）、ドイツ（IQWiG）、ベルギー（KCE）、シンガポール（ACE）、韓国（NECA）、台湾（CDE、NIHTA、NIHA、HPA））。3つの管轄区域では、ウルトラオルファン治療に対する特定のパスウェイがある（オーストラリア、イングランドとウェールズ、スコットランド）。

オーストラリアでは、超希少疾患や生命を脅かす疾患に対する医薬品は、主に連邦から救命医薬品プログラム（LSDP）またはPBSを通じて支払われる。医薬品は、PBACの審査プロセスを経て、臨床的に有効であるがPBSに掲載するには費用対効果が低いと判断された場合のみ、LSDPの対象として提出することができる。費用対効果が認められないという理由でPBACにより却下された後、スポンサーはLSDPへの掲載申請を提出することができる。LSDPを通じて資金提供を求めるすべての申請は、LSDP専門家パネルによって検討される [43].LSDPへの掲載を検討するためには、治療法もLSDPの基準を満たさなければならない。

イングランドとウェールズでは、Highly Specialised Technology Programが、National Institute for Health Research Innovation Observatoryによって特定されたトピックを持つ超希少疾患の医薬品を検討している。高度専門技術プログラムでは、技術の費用対効果についてより高い閾値が適用される（獲得QALY10万ポンド）。HSTにウェイトが適用される場合には、ベネフィットの大きさも考慮される。

スコットランド（SMC）では、特定の基準を満たす医薬品は、「ウルトラ・オルファン・パスウェイ」の下で処理することができる。 [44].このパスウェイを通 じて、NHSスコットランドでの日常的な使用に関する決定（再評価）が下される前の3年間（エビデ ンス作成段階）、医薬品をスコットランドで使用することができる。SMCの助言が「推奨されない」ものであった場合、スポンサーはPACE（Patient and Clinician Engagement）会議の開催を要請することができる。これは、従来の臨床的・経済的評価では十分に把握されない可能性のある医薬品の価値を探るために、患者グループと臨床医が追加的に参加する会議である。 [45].

ドイツ（IQWiGとG-BA）では、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）については、EMAの承認時にベネフィットが証明され、その後の市場参入が想定されている。希少疾病用医薬品のHTAプロセスでは、年間売上高が5,000万ユーロ以下であれば、経済評価は不要である。

オーストラリアを含む一部の国では、希少疾患に関する技術を評価するために、別の評価委員会が設置されている。希少疾病委員会が設置されているすべての法域において、患者からの意見は意思決定の枠組みに組み込まれている。希少疾患治療薬の評価は、一般的に臨床的・経済的エビデンスに基づいて行われるが、ほとんどのHTA機関・団体は、希少疾患治療薬の評価において、確固たる臨床的・経済的エビデンスが少ないことの影響を認識している。

* + 1. 高いアンメット・クリニカル・ニーズと公平性への配慮

アンメット・クリニカル・ニーズは、意思決定プロセスに非公式に組み込まれることが多く、希少疾病用医薬品の承認に大きな影響を与えたという証拠がある[46]。 [46].MSACガイドラインは、健康格差（例えば、農村部や遠隔地における医療へのアクセスの差に起因するもの、あるいはアンメット・クリニカル・ニーズのある地域）に対処する医療技術について、影響を受けるサブグループを特定すべきであると勧告している。PBACガイドラインでは、「臨床的必要性」はPBACの意思決定に影響を与える定量化しにくい要因の一つとして記述されている。臨床上の必要性が満たされていない地域でPBACが下した決定は、公開の要約文書に記録することができる。アンメット・クリニカル・ニーズは、レビューされた他の国際的なHTAガイドラインのいずれにおいても、 明確に扱われていない。

限られた数のHTAガイドラインが、技術の衡平性への影響が重要であり、考慮すべきであると明確に言及している（オーストラリア（MSAC/PBAC）、カナダ（CADTH）、イングランド・ウェールズ（NICE）、韓国（HIRA）、スコットランド（SMC）、スペイン（HTAA）、台湾（CDE））。いずれの場合も、費用対効果分析と並行して衡平性への配慮が行われており、すべてのガイドラインが、問題となっている介入を受ける人々やその影響を受ける人々の特徴にかかわらず、ベースケース分析におけるQALYの重み付けを等しくすることを推奨している。3つの機関（イングランド・ウェールズ（NICE）、オランダ（ZIN）、ノルウェー（NoMA/NIPH））は、いくつかの新しい医療技術について、有効な費用対効果の閾値を高める手段として、特定の集団サブグループに衡平性加重を適用する慣行を運用している。他の管轄区域では、質的審議が衡平性の要因を検討する方法となっている。

アボリジニ及びトレス海峡諸島民とマオリ族はそれぞれ、疾病の負担が高く、医療サー ビスへのアクセスが困難であることから、オーストラリアとニュージーランドは、い くつかの医薬品に特別な権限を持つ民族基準を採用している。 [47][48].ニュージーランドはまた、PTACと共同で衡平性能力自己評価ツールを試験的に導入した。 [48].

医療技術の衡平性への影響を定量化する方法、すなわち分配的費用対効果分析（DCEA） [49]は、文献的には検討されているが、実際にはまだ実施されていない。HTAプロセスにDCEAを組み込むことの実現可能性は、現在、イングランドとウェールズ（NICE） [50]しかし、衡平性への懸念の定義やデータの収集・報告方法に一貫性がないことに起因する課題が指摘されている。 [51].

* + 1. 共依存技術

技術が共依存的であるのは、それらの技術を（順次または同時に）併用することで、それぞれの技術が意図する臨床効果が達成される、あるいは増強される場合である。Methodsレビューでは、共依存技術に関して採用されている方法は、単独技術の評価に用いられている方法と大きな違いはないことがわかった。有効性、費用対効果、安全性といった重要な検討事項は、共依存技術の評価において依然として重要である。しかし、共依存性技術の評価プロセスやエビデンス要件には、単一技術とは異なる点がある。

8つの国のHTAガイドラインに、共同依存技術の受け入れプロセスとエビデンスに関する情報が明記されている：オーストラリア（PBAC、MSAC）、イングランド・ウェールズ（NICE）、スコットランド（SMC）、カナダ（CADTH）、フランス（HAS）、スウェーデン（TLV）、ベルギー（RIZIV-INAMI）、シンガポール（ACE）。6つの管轄区域では、共同依存技術の評価のための共同プロセスが実施されている（オーストラリア、PBACとMSAC、イングランドとウェールズ、NICE、カナダ、フランス、HAS、ベルギー、RIZIV-INAMI、シンガポール、ACE）。スウェーデン(TLV)のガイドラインは、精密医薬品と先進治療薬(ATMP)に関するコンパニオン診断薬の使用について言及しているが、スウェーデンで実施されたHTAのプロセスは不明である。スコットランドのSMCは、診断薬のレビューのプロセスは、SMCに経済的ケースの診断試験の側面について助言を行うScottish Genomic Test Advisory Group（SG-TAG）またはScottish Pathology Network（SPaN）に適宜委ねられていると述べている。ベルギー（RIZIV-INAMI）は2019年に共同プロセスを実施したが、そこでは非同期的な意思決定プロセスがこれらの技術へのアクセスを妨げていると考えられた。

オーストラリアでは、統合（MSACとPBAC）共依存申請が、共依存技術に現在公的償還されていない医療サービスや診断検査が含まれる場合に必要とされる([52]).一方の委員会が過去の検討の結果、技術ペアの支持を示した場合、または、以前PBSに収載された医薬品と同じ治療クラスにある共依存医薬品のアクセスを可能にするために、MBSの品目記述子について軽微な修正が必要な場合は、合理化された共依存申請または各技術について別々の申請（検査と医薬品）が適用される。統合されたMSACとPBACの共依存申請は、PBACとMSACが並行して、または合同で検討する。 [53].

* + 1. 新しいテクノロジー

医薬品、機器、診断、デジタルツールなど、ますます多くの技術を組み合わせる可能性のある個別化医療技術に顕著な焦点が当てられ、多くの新しい複合治療が出現している。これらの新しい技術は、遺伝子治療、細胞ベース治療、精密医療、個別化医療アプローチ、高度生物製剤、革新的医療機器など、個別化治療や治療経路における医療の進歩を表している。2つの機関（イングランド・ウェールズはNICE、スウェーデンはTLV）が、新規・新興技術の分野に取り組もうとしている。2021年、スウェーデンのTLVは、このテーマに関するガイダンスを発表した。 [54].2019年7月、NICEは評価手法のレビューを開始し、「CHTE手法レビュー」と題する報告書をまとめた。マニュアルの開発。タスク＆フィニッシュグループ報告書」が2021年8月に公表された。 [55].

スウェーデンのTLVは、精密医療とATMPの価値を特定するための主な障害は、様々な治療や検査から、代替案と比較して、また長期的に、どれだけの健康上の利益が得られるかについての証拠がないことであると結論づけた。

英国のNICEは、新しい技術や出現しつつある技術に対する新しい手法を含む評価ガイドラインの更新の必要性について、興味深い事例を示している。2017年、NICEが委託した報告書は、臨床効果と費用対効果を評価するための標準的なHTAの手法とプロセスは、ATMPに対して概ね適切であると判断した [56][57].NICEは、このような技術に内在する不確実性と潜在的な患者の利益を認識し、リスクを管理するための創意に富んだ支払いメカニズムの必要性を認めた。この認識により、2021年には、長期的な転帰に関する知見が乏しい新し い技術や新たな技術に対応する手法の提案は限定的に統合されたものの、複雑な技術に対す る手法の見直しが行われた。 [58].

国際的なガイドラインの方法論レビューでは、新技術の新しい評価方法の統合に向けたアプローチの違いが示された。特に、スウェーデン（TLV）が提案した方法論や、NICEが提案した新しい方法論は、PBACやMSACのガイドラインが、新しい技術や出現しつつある技術の課題に対応する方法を概説していないことと対照的である。これらのガイドラインの使用から得られる新たな経験に従って、オーストラリアの既存のガイドラインを適応させ、特殊技術の評価に特化した手法を取り入れることが適切かもしれない。

* + 1. 複数の小集団／小集団、価格設定へのフローオン効果

HTAプロセスは、国際的に一貫したプロセスであり、一度に単一の適応症に対して実施される。メーカーやスポンサーは、最初の適応症が重症度の高い疾患である場合や、適応症がアンメットニーズを満たすものである場合、単一適応症の製品を発売する。しかし、医療技術は複数の適応症のために開発されており、これらの患者集団における臨床的有用性の程度は様々である。最初の適応症とその後の適応症との比較は、価格が最初の適応症に基づく場合、大きな課題となりうる。複数の適応症を有する製品のフローオンプライシングのための3つの方法が文献に記載されている。 [59, 60]:1) 単一価格政策：適応症に関係なく同じ価格が適用される（適応症に特化した価格、加重価格、その他の価格は考慮されない）。2) 適応症に基づく価格設定：適応症ごとに提供されるベネフィットまたは価値に応じて差のある価格が適用される。

オーストラリアでは、HTAは一度に一つの適応症で実施されるため、間接的な適応症に基づく価格設定方法は、SPA、RSA、または他のタイプの契約を用いて適用される。間接的な効能・効果に基づく価格設定方法は、法域を問わず最も一般的な方法であることが確認されている[59,60]。 [59, 60].

* 1. パート3：オーストラリアおよび国際的な経済評価プロセスと方法論に対する最近の改革

2020年以降、10機関がその手法とプロセスガイドラインを更新している（オーストラリア、2021年MSAC、イングランド・ウェールズ、2022年NICE、スコットランド、2020～2022年SMC、ニュージーランド、2020年PHARMAC、フランス、2020年HAS、ドイツ、2022年IQWiG、ノルウェー、2021年NIPH、シンガポール、2021～2023年ACE、韓国、2021年HIRA、日本、2022年C2H）。HTAの方法論や検討事項に関するこれらの変更の多くは、本報告書の第1部および第2部で述べたとおりである。これらの機関によるガイダンスは、医薬品やワクチンを含む医療技術だけでなく、共依存技術も対象としている。しかし、これらのガイドラインは、細胞治療や遺伝子治療のような高度に専門化された治療法についてはほとんど、あるいは全く言及していない。

スウェーデンのTLVのみが、精密医薬品とATMPの価値を特定する方法に関するガイダンスを発表している（2021年と2022年）。NICEは現在、細胞・遺伝子治療、人工知能、ゲノミクスを対象としたプロセスや手法の開発も計画している。しかし、これらの技術のHTA手法に関するガイダンスはまだ発行されていない。

2009年以降、PBSとMBSの償還のための規制プロセスやHTAパスウェイに関連する多くの改革イニシアチブが行われてきた。2010年には正式なプロセスとしてマネージド・エントリー・スキーム（MES）が導入された。MESの目的は、さらなるエビデンスの提供を条件に医薬品を償還することで、患者アクセスを改善することであった。オーストラリアにおけるMESの導入率は低い[61]。 [61].アウトカムに基づくマネージド・アグリーメントは、実際には困難であった。 [62].TGAとPBACの並行プロセスは、2011年に医薬品について、2017年にワクチンについて導入された。この制度により、スポンサーはTGAとPBACによる同時評価のために医薬品を提出することができ、オーストラリアにおける革新的な新薬の上市と助成を迅速に行うことができる。このプロセスにより、革新的な新薬の迅速な入手が可能となった。

PBSのプロセス改善は、2段階のアプローチで実施されている（戦略的合意2017の第10条に基づく）。 [63].ステージ1のPBSプロセス改善は、2019年7月1日（st ）に開始された：1) 複雑な申請に対する追加ガイダンスとサポートを提供するための申請前ミーティングの変更、2) メジャーおよびマイナーの申請に対する強制的な申請意思表示ステップの導入、3) PBACの積極的な勧告に従った4つの新しい透明な経路の導入。ステージ2のPBSプロセスの改善は、2021年1月1日から開始された：1）初回申請区分の変更（単一申請日の導入を含む）、2）PBACが推奨しなかった申請に対する再申請経路の導入、3）ステージ2のプロセス改善の実施をサポートするための費用回収の取り決めの改定、4）その他、同局のHealth Products Portalの機能拡張を含む改善。プロセス改善のひとつは、PBSに医薬品が収載されるまでに要した時間に関するデータを収集・公表する主要な指標を開発することであった[64]。 [64].2021年、DoHACは人工関節リストの改革と改善を支援するための作業を開始した。この作業による新たな取り決めが実施されたのはごく最近のことである（2023年7月1日st ）。 [65].

SMCは2020年1月より、変更点が単純なPAS（Patient Access Scheme：患者アクセス・スキーム）の新設または改善のみである場合、または再申請のポイントが確定薬価リストの変更である場合、迅速な再申請プロセスを導入した。

2019年7月、NICEは医療技術評価手法ガイドの大改革に着手し、NICEの方向性と優先事項の枠組みを提供する5カ年戦略計画を概説した。2022年、NICEは、より多くのガイダンスを作成できるように能力を向上させ、それによって評価実施にかかる時間を短縮し、迅速な意思決定を可能にすることを目的として、技術評価に対する「比例アプローチ」を開発した[66]。 [66].現在、プロポーレイト・アプローチを用いて試験的に行われている2つの異なる手法／合理化されたアプローチには、以下が含まれる：コスト比較アプローチ（以前は「ファスト・トラック承認」と呼ばれていた）、コスト比較には適さないが、患者、NHS、利害関係者、NICEにとってリスクが低いと考えられる技術評価のための合理化された意思決定。

NICEはまた、評価の開始時に特定の仮定をあらかじめ指定できないか、また、継続的な評価に使用するために、あらかじめ構築された経済モデルを使用できないかを検討しており、これは現在の単一技術評価から大きく逸脱したアプローチである。このアプローチは長期的な開発が必要であり、現在、腎細胞がんと非小細胞肺がんに使用される技術について、2023年から24年にかけて試験的に実施されている。

1. リファレンスケースは、提出書類が準拠すべき 分析の基礎となる、受け入れ可能な方法と仮 定に関する正式な声明である。オーストラリア及び国際的な経済的不確実性の評価」の項を参照。 [↑](#footnote-ref-2)