Paper 6—Funding and Purchasing Decisions and Managing Uncertainty

University of Technology Sydney  
April 2024

Health Technology Assessment Methods and Policy Review

### 背景

オーストラリア連邦保健・高齢者介護省は、メディシンズ・オーストラリアとの2022-2027年戦略的合意の一環として、医療技術評価政策および手法の見直し（以下「見直し」）を行うことに合意した。この取り組みは、戦略的合意の共有目標を認識するものである。その目標とは、アクセスへの障壁を最小限に抑え、新しい医療技術へのアクセスを促進し、オーストラリアを医療先進国として、また手頃な医療提供における世界のリーダーとしての魅力を維持し、オーストラリアのHTAプロセスが医療技術の急速な進歩に遅れを取らないようにする、というものである。レビューの業務内容に従い、戦略的合意で定められた指針の下、オーストラリアにおける新薬および新医療技術承認プロセスに関する調査（以下、調査）と国家医薬品政策レビューを行い、補助金制度や資金調達プログラムが将来にわたってオーストラリア国民のニーズを満たすよう、具体的なHTA改革案を策定することがレビューの任務である。このレビューの一環として、シドニー工科大学（UTS）の医療経済研究評価センター（CHERE）は、資金調達および購入の枠組みと不確実性の管理に関する国内および国際的なアプローチに関する本ディスカッションペーパーをまとめるHTA専門家グループとして契約されている（ペーパー6、資金調達と購入の決定および不確実性の管理B）。

### 方法

本ディスカッションペーパーは、オーストラリアおよび国際的なHTAの実践に関する最近の国際的な査読付きおよびグレー文献のスコープレビューに基づいている。関連文献は、2010年以降に出版された生物医学および生命科学文献データベースPubMedのオンライン検索により特定された。レビューの対象となったのは、英語による出版のみである。関連のある政策文書、技術報告書、意見書をさらに特定するため、参考委員会との協議により特定された政府当局、HTA機関、業界団体、消費者代表団体のウェブサイトを直接検索した。

HTA政策および実務の一部は、一般に公開されている文書では十分に説明されていない可能性があるため、この調査では、関連政府当局、HTA機関、業界団体、消費者代表団体など、レビューの利害関係者に対する直接的な協議も限定的に含めた。このディスカッションペーパーの基礎となる研究パラダイムは、主に定性的なものである。結果はテーマごとに提示されている。大まかに言えば、この分析では、1) オーストラリアと国際的なHTAへのアプローチの違い、2) 資金調達と購入の決定に関して、HTAシステム形成の代替アプローチとして特定されたアプローチがオーストラリアでどの程度適用可能か（既存の管轄権と構造的取り決めを考慮して）、3) 代替アプローチがオーストラリアで適用された場合、どの程度異なる結果をもたらす可能性があるか、が説明されている。この調査結果は、保健省および高齢者ケア省に対して、HTAの実施と改革に関する提言を行うことを目的としている。

参照委員会は、レビューにとって興味深い調査の具体的な方向性をいくつか特定した。その中には、以下の国際的な違いが含まれる。

* 希少疾患や「従来の」HTA基準を満たさないその他の治療に関する申請の資金調達経路と受け入れ可能なエビデンスレベル
* 不確実性の管理
* HTAプロセスにおける消費者の参加
* 拡大された効用基準
* 特定されたサブ集団間の公平性を改善するためのアプローチ
* 主な調査結果
* 新しい医療技術に対する資金調達と購入アプローチ

### 主な調査結果

### 新しい医療技術に対する資金調達と購入アプローチ

* オーストラリアのHTA資金調達および購入決定に関するアプローチは、いくつかの同等の国々におけるプロセスと類似している。
* オーストラリアのHTA申請プロセスは、「再提出による交渉」アプローチで構成されている（英国/ウェールズに類似）。いくつかの国では、特定の目的を持つ価格交渉機関を通じて明確な交渉が行われている（ドイツ、カナダ、フランス、韓国）。
* ドイツと日本は、費用対効果の評価前に新薬の上市・償還を認めるという点で独特である。HTAプロセスの結果を受けて、価格が引き下げられる可能性がある。

HTA機関の範囲、役割、権限は国によって異なる。多くの国では、国レベルでHTA活動を行う複数の機関があり、その役割は様々である。地域レベルや医療提供者レベルの範囲を持つHTA機関には、カナダ、ドイツ、イタリア、スペイン、スウェーデンなどがある。HTAの対象となる技術にも大きな違いがある。フィンランド医薬品庁（FIMEA）は入院患者向けの医薬品のみを対象にHTAを実施しているが、スウェーデンの歯科・医薬品給付庁（Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket、TLV）は主に外来患者向けの医薬品を評価しており、入院患者向けの医薬品は州レベルで評価されている。新しい技術に関するエビデンスは、臨床上の利益や費用対効果（例：オーストラリア、カナダ、イングランド/ウェールズ）、臨床上の利益のみ（例：ドイツ、フランス）、臨床上の利益と予算への影響（例：イタリア、スペイン）など、さまざまな方法で評価され、数値化される。

HTAの推奨が肯定的な場合、そのほとんどは法的拘束力を持たないものであり、必ずしもその技術に資金が投入される決定につながるわけではない。証拠によると、肯定的な推奨が償還交渉に与える影響は、国ごと、あるいは国の中でも様々である。それでも、HTAの結果は、たとえ法的拘束力を持たないものであっても、いくつかの国では最終的な償還決定の中心的な要素となっている。HTA機関が医療技術の推奨を拒否した場合、再提出や異議申し立てのためのさまざまな経路が利用できる。一般的に、拒否された後、スポンサーは懸念事項に対処し、再提出の準備を行うことがある。

価格交渉は通常非公開で行われ、英国の国立医療技術評価機構（NICE）やオーストラリアの医薬品給付諮問委員会（PBAC）などのHTAシステムに暗黙的に含まれることがある。これらの機関は、厳密には価格交渉を行わないが、提案された価格が許容できる費用対効果であるかどうかを判断する。そうでない場合、これらのシステムでは申請者がより費用対効果の高い価格を再提示することが求められる（すなわち、「再提出による交渉」）。また、交渉は、目的を持った交渉機関（ドイツやカナダなど）やその他の政府機関（スウェーデン歯科・医薬品給付機関など）によって明示的に行われることもある。

### 相互依存技術

* 相互依存型医療技術のグローバル市場は急速に成長している。
* 相互依存技術は複雑さが様々である。単一検査のみの場合は単純なものもあるが、複数の検査が利用可能な場合は、検査の感度・特異度や検査の順番によって費用対効果が大きく異なる可能性がある。
* 併用される医薬品と検査の評価と資金提供は、国際的に好ましいアプローチであると考えられている。

オーストラリアでは、併用診断技術は2つの諮問委員会の管轄下にある。診断検査の有効性と費用対効果を評価するMedical Services Advisory Committee（MSAC）と、医薬品を評価するPBACである。併用診断技術は2つのプロセスで評価される。

* 統合型共同依存提出— 組み合わせた技術に対する提出書類を準備し、MSACとPBACが共同で審査する。
* 合理化された共同依存的申請—各技術（すなわち、検査と薬）に対する個別の申請が同時に提出され、MSACとPBACでそれぞれ並行して審査される。

2011年3月から2018年12月までのオーストラリアにおける共同依存申請のレビューでは、共同依存申請は一般的にPBAC申請の数を多く必要とすることが明らかになった。MSAC申請を伴うがん治療薬は、PBACの推奨を得るために平均2.27件のPBAC申請が必要であった。MSAC申請のないがん治療薬は、平均2.03件のPBAC申請が必要であった。MSAC申請が関連しているがん治療薬の場合、登録後にPBSに掲載されるまでの期間も平均で長かった（1,493日対717日）。著者らは、「複雑な経緯を持つ医薬品が含まれていることを考慮すると」結果の解釈には注意が必要であると忠告している（Tran et al., 2019, p. S505）。

医薬品と共依存的検査の償還決定の同期化は、共依存的検査と医薬品間の償還決定プロセスが歴史的に一致していないため、現在のヨーロッパの多くの償還政策では支持されていない。カナダでは、共依存的技術は多くの場合、個別の規制および償還プロセスを経る。一部の規制プロセスは連邦政府管轄であるが、検査室開発診断検査やサービスなど、他のプロセスは州政府管轄である。同様に、償還は技術や管轄区域によって、州、地域保健当局、または病院レベルで行われる場合がある。システムの断片化は、精密医療技術の資金調達と償還における課題につながる。評価と患者への迅速なアクセスというニーズのバランスをとるために、新たな評価アプローチが必要になるであろう。

オーストラリアと9つの同等の国々に対して行われた共同依存的提出の結果をレビューしたところ、コンパニオン診断の特徴を経済モデルに含めるか除外するかは最終的な決定にほとんど影響を与えないようであった。コンパニオン診断製品の使用を条件とする推奨は見つからなかった。推奨しない場合と推奨を延期した場合の原因は、コンパニオン診断検査の包含基準や除外基準ではなく、費用対効果モデルにおける生存予測の不確実性、高いICER、および証拠の不足であった。著者らは、標的治療薬の費用対効果モデルにおけるコンパニオン診断の特性は、治療を推奨する決定にも、承認から推奨までの期間にも影響を与えていないと結論づけた。

オーストラリアの補完的技術に対するアプローチは国際的な慣行と一致しており、医薬品とその補完的検査の評価と資金提供を同時に組み合わせることができるオーストラリアの能力は、好ましいアプローチである。証拠によると、オーストラリアにおける補完的医療技術のHTAは、標準的なPBAC申請よりも時間がかかる。

### HTAにおける公平性の考慮

* HTAにおける公平性のアプローチは、国際的に比較可能な文脈において大きく異なる。
* QALYウェイトや分配費用効果分析の使用を含む、公平性を考慮した定量的評価アプローチは、意思決定の柔軟性を制限し、公平性の目的を損なう可能性がある。
* ステークホルダーは、オーストラリアの先住民の人々の健康の公平を促進するために、HTAプロセスを変更する方法をいくつか特定した。

世界保健機関は、健康の公平性を、社会、経済、人口統計、地理的要因、あるいはその他の不平等（性別、ジェンダー、人種、障害、性的指向など）によって定義される集団間における、不公平で回避可能、または改善可能な差異が存在しない状態と定義している。国際的に医療システムの説明や設計において公平性が強調されているにもかかわらず、医療技術の価格設定や購入・償還のシステムを含め、HTAにおける公平性を体系的に考慮するための実践的なツールが不足している。HTAの意思決定に公平性を盛り込むことは、各国の根底にある社会的倫理観や法的原則によって左右され、社会的に望ましいことと政治・経済的に実現可能なことについての規範的な判断を必要とする。HTAの枠組みは、医療に関する法律や政策に定められた包括的な公平性の優先事項にも影響される。

オーストラリアでは、健康の公平性の促進は、国家医薬品政策（NMP）の主要な柱として明確に定められている。NMPでは、公平性を「多様性、背景、年齢、障害、場所、個人的な状況に関わらず、すべてのオーストラリア人が安全で効果が高く高品質な医薬品、文化的に適切な医薬品関連サービス、医薬品関連情報にアクセスできること」と定義している。NMPは、他の法律や政策手段とともに、連邦政府による医療技術の償還が公平性を確保し、国の法的義務を遵守するよう、PBACおよびMSACによる優先事項の設定に指針を与えている。

国際的に見ると、倫理原則を各国のHTA意思決定の法的アプローチに組み込む方法は大きく異なっている。主に、衡平性は、費用対効果の評価の枠組みの中で（例えば、所定の重みの適用を通じて）方法論的に考慮されてきたか、あるいは標準的なHTAプロセスを完全に回避することで（例えば、技術の推定費用対効果に基づかない償還のための特別な経路を通じて）考慮されてきた。定量的な評価は、資金提供の決定が健康に与える影響を明確にし、HTAの審議プロセスにおけるそのような定量的な評価は、資金提供の決定が健康に与える影響を明確にし、HTAの審議プロセスにおけるそのような考慮事項に光を当てる上で役立つ可能性があるが、専門家は柔軟性が極めて重要であり、定量的な公平性を考慮した経済評価を意思決定のアルゴリズムとして使用すべきではないと警告している。

オーストラリアの先住民医療に関しては、多くの法的および政策的な枠組みが、HTAにおいてアボリジニおよびトレス海峡諸島民の健康結果を重視することを推進している。PBSは、アボリジニおよびトレス海峡諸島民向けの25種類の医薬品（44の特定の制限事項を含む）と多数のワクチンをリストアップしており、Closing the Gap (CTG) PBS Co-payment ProgramやRemote Area Aboriginal Health Services (RAAHS)などの一連の政府プログラムでは、サービス提供の現場で先住民の人々が医薬品へのアクセスを妨げられる経済的障壁を軽減し、医薬品へのアクセスを向上させることを目指している。HTAレビューに対する利害関係者の意見として、National Aboriginal Community Controlled Health Organisation (NACCHO)は、オーストラリアのHTAシステムにおける構造的な障害をいくつか指摘している。その中には、PBSに優先医薬品がリストアップされないこと、現在消費者が無料で入手できる医薬品がCTG協定によりリストから外されること、価格交渉が長引くこと、先住民コミュニティとの協議が行われていないこと、PBAC/MSACへの申請に対する非営利スポンサーシップの機会が限られていることなどが挙げられる。NACCHOがレビューに提出した提言には、以下の項目が含まれている。

1. S19A承認を受けた同等の医薬品については、PBSリストへの自動的または合理化された承認を行うこと。
2. 新薬やニッチな医薬品に対するPBACと政府の柔軟性を高めるなど、HTAプロセスにおける公平性のさらなる考慮（例えば、省主導/NACCHO支援のPBAC提出を増やすなど）。
3. 委員会および小委員会の透明性と公正性の向上、および強固な部門協議の実施。
4. 先住民およびトレス海峡諸島民に対するPBAC/MSAC提出の影響を判断するためにNACCHOと早期に相談すること。
5. 実世界証拠（RWE）に基づき、アボリジニおよびトレス海峡諸島民向けの治療薬の暫定リスト化を迅速化すること。
6. リストから削除されるPBS医薬品に関する明確性と可視性の向上、優先人口グループに対する影響の考慮をリスト削除基準として、意思決定プロセスの一環として影響を受けるコミュニティの関与、優先人口グループに臨床的必要性がある場合の継続的なアクセスを確保するための措置。
7. 価格交渉の一環として、サービスプロバイダー、主要団体、利害関係者の関与。
8. アボリジニおよびトレス海峡諸島民に対する救命および継続的な治療に不可欠な医薬品への優先的なアクセス提供。
9. ニーズが明確になっている医薬品については、スポンサー主導のアプローチに代えて、委託アプローチを開始すること。
10. コミュニティに明確な利益をもたらす要請を考慮に入れるため、PBACの執行決定権限を強化する。

HTAにおける消費者参加に関しては、患者、臨床医、地域住民をHTAの意思決定プロセスに含めることが、民主的、技術的、科学的、実用的な目標の達成に貢献することが認識されている。具体的には、消費者参加は、エビデンスのギャップに対処するための重要な洞察や、病気の経験から得られた地域の健康状況に関する情報を提供することが報告されている。多くの国々で、HTAプロセスに消費者や地域社会の代表者を正式に組み込むようになっているが、研究者たちは、HTAにおける消費者参加は歴史的に一貫性と透明性を欠いていると指摘している。消費者代表が商業部門とのやり取りを適切に調整できるようになる必要性を含め、ベストプラクティスとなる設計、実施、評価を明確にするための研究が進められている。

最後に、HTAにおける公平性の考慮に関する枠組みを明確にすることが重要であるという研究結果がある。関連する根本的な要因を明確に表現することで、公平性を考慮した評価枠組みが目的と合致し続ける。つまり、各国の倫理原則、法的義務、社会的な嗜好の変化、健康の根本的な決定要因を反映するということである。

### HTAにおける希少疾患に対する国際的なアプローチ

* 調査対象となったすべての国では、希少疾患および超希少疾患の治療に対して特別な配慮がなされており、標準的なHTAプロセスからの例外措置や、完全に別のプロセスが定められている。
* イングランド/ウェールズ、イタリア、オランダ、ニュージーランド、スコットランド、シンガポール、台湾では、いずれも希少および超希少疾患の治療に特別に割り当てられた基金が指定されている。
* 国際的に、HTAプロセスにおける希少疾病用医薬品の特別な考慮事項は、一般的に臨床的および経済的不確実性、患者の健康状態や経済効率を超えた影響、利害関係者の関与強化、迅速なアクセスに対処することを目的としている。

多くの国のHTAシステムでは、希少疾患と超希少疾患（後者は一般的に人口5万人に1人未満と定義される）に特に焦点を当てている。有病率の基準に加え、希少疾患および超希少疾患は一般的に、生命を脅かす、または深刻な衰弱をもたらす疾患であり、有効な治療選択肢がない、あるいは代替療法と比較して治療薬（すなわち、オーファンドラッグ）が著しい利益（有効性/安全性）をもたらすものと理解されている。

希少疾患に対する特別な配慮は、調査対象となったすべての国で実施されている。アクセス経路を別に設けている国がある一方で、標準プロセスを維持しつつ例外を認める国もある。標準プロセスとは別に、あるいは例外として、ほとんどの国では、必ずしも希少疾患に限らない特別な状況に対応するための代替経路を用意している（例：コンパッショネートユース、適応外使用、個々の患者に対するアクセス）。希少疾患用医薬品に対する国際的な資金調達モデルの概要を表1に示す。

分析対象国の中で、ドイツと日本は最も短期間で承認され、販売承認から実際に利用可能になるまでの期間はそれぞれ中央値で45日と約100日であった。これらの2か国では、償還と価格設定の決定はほぼ同時に行われる。一方、カナダとスペインでは、国のHTA機関が希少疾患に対して明確な特別な配慮を行っていないため、実際に利用可能になるまでの期間は最も長くなっている（中央値700日以上）。

**表1. 国別の希少疾患の資金調達モデル**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Country** | Special considerations for rare diseases | | Standard process with no change | Alternative process | **Median time to availability (days)\*** | **Number of drugs available** |
| Separate process’ | Exception to standard process |
| Australia |  |  |  | NI | NI | 17 |
| Belgium |  |  |  |  | 558 | 22 |
| Canada |  |  | 1 |  | 733 | NI |
| England/Wales |  |  |  |  | 317 | 36 |
| France |  |  |  |  | 593 | 48 |
| Germany |  |  |  | NI | 45 | 55 |
| Italy |  |  |  |  | 457 | 50 |
| Japan |  |  |  | NI | Approx. 100 | NI |
| Korea |  |  |  | NI | 5614 | 885 |
| Netherlands |  |  |  | NI | 393 | 28 |
| New Zealand |  |  |  |  | NI | 10 (2019) |
| Norway |  |  |  |  | 586 | 21 |
| Scotland |  |  |  |  | 403 | 33 |
| Singapore | 2 |  |  |  | NI | NI |
| Spain |  |  | 1 | 3 | 713 | 31 |
| Sweden |  |  |  | NI | 480 | 25 |
| Taiwan |  |  |  | NI | NI | NI |

出典：Newton M. et al. EFPIA Patients W.A.I.T Indicator 2022 Survey (IQVIA, 2023) [3-4]。

略語：MA（販売承認）、NI（該当なし）。

注：欧州全地域における上市までの期間中央値は、2018年から2021年までの期間を表している。

希少疾患治療薬へのアクセスは地域によって異なる。

すべての申請は個別に審査される。

2009年勅令1015は現在見直し中である。

薬事経済評価免除の経路（希少疾病用医薬品）に従った医薬品の販売承認取得後の上市までの平均時間。

2019年までに韓国で承認された88/156の希少疾病用医薬品の指定が償還対象となっている。

各国は、希少疾患治療薬に対する資金需要の高まりを認識している。オーファンドラッグの承認件数が増加していることに加え、疾患サブタイプの理解が進んだことで、特にがんに関して希少疾患とみなされる疾患の数が増えている。この市場が成長を続ける中、オーファンドラッグは医療予算にさらなる負担をかけ、支出の不確実性を高めている。これを受け、多くの国では、希少疾患および超希少疾患治療薬専用の財源プールを設置している（表2参照）。いずれの場合も、これらの予算は固定または毎年交渉される。

**表2. 希少・超希少疾患の治療に指定されている基金がある国々**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Country | Fund | Budget |
| England/Wales | IMF | Fixed - £340 million |
| Scotland | NMF | Funded through payments from the pharma industry under the PPRS1. Budget is allocated on a yearly basis.  £50 million (2021-2022) |
| Netherlands | Conditional listing fund | €26.8 million (2021) |
| New Zealand | PHARMAC | Allocated budget of up to NZD$5 million for the rare disease fund. |
| Singapore | RDF | 3:1 matching contribution, government and public, respectively. |
| Italy | AIFA 5%  Innovative drug fund | 5% tax on commercial expenses from all pharmaceutical companies. €10.5 million in 2021.  Dedicated fund for innovative drugs may apply (€500 million) |
| Taiwan | NHI PBRS | Negotiated on a yearly basis. |

略語：IMF（Innovative Medicines Fund）、NMF（New Medicines Fund）、PHARMAC（Pharmaceutical Management Agency、ニュージーランド）、RDF（Rare Disease Fund）、AIFA（Agenzia Italiana del Farmaco）、NHI（National Health Insurance Pharmaceutical Benefit Reimbursement Scheme）。

注：1 英国保健省がNHSが高品質なブランド医薬品を適正な価格で入手できるようにするために採用している仕組み。

* 一般的に、HTAプロセスにおける希少疾病用医薬品の特別な考慮事項は、以下の点を解決することを目的としている。
* 希少疾患の臨床研究の実施が困難なため、臨床的エビデンスの不確実性、エビデンスの質に対する寛容さ、エビデンス要件の緩和が生じる。
* 保健および効率性に関する結果以外の影響—希少疾病用医薬品を評価する基準として費用対効果が用いられているにもかかわらず、費用対効果を証明できないことが必ずしも否定的な勧告につながるわけではない。これは、公平性の考慮が（明示的または暗示的に）考慮されたことを示唆している。一部の国では、これはより高いICERの受け入れにつながっている（例：イングランド/ウェールズ、韓国、オランダ、ノルウェー、スコットランド、スウェーデン）。一部の国では、疾患の重症度が高いほど、より高いICERの受け入れにつながることが示唆される証拠がある（例：イングランド/ウェールズ、オランダ、ノルウェー、スウェーデン）。
* ステークホルダーの関与—分析対象となったほとんどの国では、特定の希少疾患領域に関する専門知識を持つ委員会を設置し、これらの疾患に内在する知識の欠如に対処している。スコットランドでは、患者と臨床医の関与（PACE）プロセスと呼ばれる特別なプロセスが導入され、これらのステークホルダーグループからの意見が確実に反映されるようになっている。
* 早期アクセス—一部の国では、欧州医薬品評価委員会（CHMP）の肯定的な勧告に基づき、価格設定戦略および/または希少疾病用医薬品の申請が開始される場合、早期アクセスが可能である（例：ベルギー、イタリア、オランダ）。審査プロセスの短縮/合理化により、早期アクセスが実現している国もある。韓国では、レスキュールール（未充足のニーズ、生命を脅かす疾患、希少疾病用医薬品、平均余命の改善）が適用される場合、医薬品は直接価格交渉に回されることがある。スコットランドとイングランド/ウェールズでは、同様のプロセスが採用されており、それぞれ別の財源プール（ニュー・メディシンズ・ファンドとイノベーティブ・メディシンズ・ファンド）に支えられている。これにより、審査プロセスの短縮や費用対効果に関する特別な考慮（ICERの上昇など）が可能になる。ドイツでは、希少疾患（超希少疾患のみに限定されない）を対象とした医薬品すべてについて、追加的なベネフィットが事前に証明されたものとみなされ、迅速な承認審査が行われる合理化されたプロセスが導入されている。

### 不確実性の管理

* 国際的には、臨床効果や費用対効果に不確実性がある場合に、特に先進医療への患者の早期アクセスを確保するために、各国は多様な管理された参入契約（MEA）を採用している。
* MEAは主に、腫瘍学や希少疾患における高額な治療に用いられている。新たな治療法に対応できるよう、MEAを改良するための革新的なアプローチが世界中で模索されている。
* MEAの実施にはいくつかの課題が明らかになっている。管理負担の軽減、透明性の向上、データインフラの強化、潜在的なリスクの検討は、効果的なMEAの枠組みにとって不可欠である。

医薬品、医療機器、医療処置を含む医療技術の複雑性と急速な進化を考えると、臨床、経済、財務上の不確実性を効果的に管理することは、公正で持続可能な価格設定と償還戦略を確保するために最も重要である。臨床上の不確実性は、医療技術の比較有効性と安全性に関連している。経済上の不確実性は、新製品の費用対効果を考慮し、財務上の不確実性は、医療システム内での製品の採用が予算に与える影響を特に懸念している。

MEAは、特に臨床的または費用対効果に不確実性がある場合に、患者が先進医療にタイムリーにアクセスできるよう、支払者とスポンサー間の戦略的取り決めとして採用されている。定義は様々であるが、MEAは一般的にOECDが定義した構造に従っている。これはMEAを3段階の分類体系に分類している。Tier 1は、合意内容（成果、実績、財務）を広く定義している。Tier 2は、この仕組みをレベル（患者または人口）に応じてさらに分類している。Tier 3では、合意メカニズム（リベート、割引、ボリューム、支出上限、成果に基づく支払い（PbR）、エビデンス開発を伴う適用（CED）、条件付き治療継続（CTC））が規定されている。

成果ベースのMEAは、治療結果に支払いをリンクさせることで、新しい医療技術の臨床的、費用対効果、および財政的な不確実性に対処するために使用される。通常、治療結果は患者の反応として定義されるが、希少疾患の場合は代替指標も使用される。財政ベースのMEAは、価格管理、割引、またはリベートを通じて、新しい技術の予算への影響の管理を目的としている。ハイブリッドモデルも存在し、これは財務と実績に基づく合意の両方の要素を組み合わせたものである。すなわち、実績に関連する基準を考慮し、予算への影響の管理を目的としている。表3と表4は、財務と実績に基づくMEAの国際的な利用状況をまとめたものである。表はOECDの要約（2019年までの現行のものは灰色で表示）に基づいており、文献における最近の動向を反映するために更新されている（2019年から2023年までのものは黄色で表示）。

**表3：金融分野における多国間協定の利用状況（種類別、国別）**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Country** | **Patient level** | | **Population level** | |
| **Risk sharing/ cost sharing/discounts** | **Cost capping/free treatment** | **Product specific expenditure ceilings** | **Price volume agreements** |
| Australia1 | þ | þ | þ | þ |
| Belgium2 | þ |  |  |  |
| Canada3 | þ |  |  | þ |
| France4 | þ |  |  | þ |
| Germany5 |  |  |  |  |
| Italy 6 | þ | þ | þ | þ |
| Japan7 |  |  |  |  |
| Korea8 | þ | þ | þ |  |
| Luxembourg9 | NI | | | |
| The Netherlands10 | þ | þ |  | þ |
| New Zealand11 | þ |  |  |  |
| Norway12 | þ |  |  |  |
| Singapore13 |  |  | þ | þ |
| Spain 14 | þ |  | þ |  |
| Sweden15 | þ | þ |  |  |
| Taiwan16 | þ |  | þ |  |
| UK (England/Wales)17 | þ | þ | þ |  |
| UK (Scotland)18 | þ |  |  |  |
| **TOTAL** | **14** | **6** | **7** | **6** |

注：

1. オーストラリア：複数の情報源により、RSAと費用上限、特別価格協定（SPA）が確認された。専門家の意見（保健省HTAレビュー参照委員会会議2023年8月14日）では、人口上限も実施されていることが指摘されている。保健省とのインタビューでは、RSAとSPA（特別価格協定）が補助金上限協定（RSA）の形で利用されていることが指摘された。人口レベルでの支出上限（RSAとPSA）。
2. ベルギー：RSAが確認された。
3. カナダ：財務的MEAの使用が報告されている。RSA/割引/リベートが最も一般的であり、他で検証されていない場合は、これが実施されているMEAであると想定される。
4. フランス。
5. ドイツ：OECDによる財務的MEAの報告なし。
6. 日本：OECDによる日本のMEAの報告なし。ICERのしきい値を用いた価値に基づく価格設定が確認された。
7. 韓国：CTC、患者レベル支出上限、リスク分担、患者利用上限の使用を確認。
8. イタリア：リスク分担と上限の使用を確認。
9. ルクセンブルク：特定の枠組みは導入されていない。
10. オランダ：2015年までの価格ボリュームとリベートの使用を確認。
11. ニュージーランド：金融MEAの使用を報告。RSA/割引/リベートが最も一般的であり、他で確認できない場合はこれが適用されると想定される。
12. ノルウェー：財務的MEAの使用を報告。RSA/割引/リベートが最も一般的であり、他で確認できない場合はこれが適用されると想定される。
13. シンガポール：価格ボリューム合意の使用を確認したが、成果ベースの合意は確認できなかった。予算キャップに向かう。
14. スペイン：OECDにデータなし。リベート、製品割引、患者割引の使用を確認。
15. スウェーデン：患者の利用上限を確認。金融MEAの使用を報告。RSA/割引/リベートが最も一般的であり、他で確認できない場合は想定される。
16. 台湾：支出上限とMEAを確認。
17. イングランド/ウェールズ：複数の情報源。単純な割引の使用を確認、補足表。RSAはKを確認。
18. スコットランド：単純な割引を確認する。

**表4：タイプ別および国別の成果連動型MEAの利用状況**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Country** | **Patient level** | | | **Population level** | |
| **PbR** | **CED** | **CTC** | **PbR** | **CED** |
| Australia1 | þ | þ | þ |  | þ |
| Belgium2 | þ |  |  | þ | þ |
| Canada3 | NI | | | | |
| France4 | þ | þ |  |  | þ |
| Germany5 |  | þ |  |  |  |
| Italy6 | þ |  | þ |  |  |
| Japan7 |  | þ |  |  |  |
| Korea8 |  | þ | þ |  |  |
| Luxembourg9 | NI | | | | |
| The Netherlands 10 | NI | | | | |
| New Zealand11 | NI | | | | |
| Norway12 | NI | | | | |
| Singapore13 | NI | | | | |
| Spain14 | þ |  |  |  | þ |
| Sweden15 | þ |  | þ |  | þ |
| Taiwan16 | in development | | | | |
| England/Wales17 |  |  |  | þ | þ |
| UK (Scotland)18 | NI | | | | |
| **TOTAL** | **6** | **5** | **4** | **2** | **6** |

略語：PbR（Patient by result）、CED（Coverage with Evidence Development）、CTC（Conditional Treatment Continuation）、NI（None Identified）。

注：

1. オーストラリア：人口に対するCEDは十分に文書化されている。専門家意見（オーストラリア保健省HTAレビュー参照委員会2023年8月14日）によると、CAR-T療法に対しても患者レベルCEDが導入されている。2005年から2017年の治療に対してCTCが確認された。CTCの使用と、価格設定のある一部のもの（PbR）が確認された。
2. ベルギー：CED契約が一般的。PbRも使用されている。
3. カナダ：学会発表から、MEAが開発中であることが示されている。
4. フランス：患者PbRおよび人口レベルCEDが確認されている。
5. ドイツ：ドイツHTAとのインタビューに基づき、当初の12か月後、最長10年間、期間の長短は異なるが、アドホックなCEDが使用される可能性がある。コスト効果ではなく、便益と財政的影響に重点が置かれる。
6. 日本：医療サービスについては患者単位のCEDが導入されている。
7. 韓国。
8. イタリア：2020年までのMEAを指す。イタリアはPbRから費用分担と上限設定モデルへの移行を進めている。CTCは2007年に確認された。
9. ルクセンブルク：特定の枠組みは特定されていない。財務MEAの使用が報告されている。RSA/割引/リベートが最も一般的であり、他で確認されていない場合はこれが適用されると想定される。
10. オランダでは、2015年までは実績ベースのMEAのみが存在していた。現在、新しいアプローチが導入されている。
11. ニュージーランド：積極的な投資撤退プロセス、予算編成、入札および交渉、参照価格設定を利用。
12. ノルウェー：MEAは確認されていない。
13. シンガポール：シンガポールとの協議により、現在実績ベースのMEAは利用していないことが確認された。
14. スペイン：PbRが確認された。人口ベースのCEDが確認された。
15. スウェーデン。
16. 台湾：MEAは特定されていない。
17. イギリス（イングランド/ウェールズ）：2002年に人口ベースのCEDとPbRが発見された。
18. スコットランド。

MEAは主に、腫瘍学や希少疾患における高額な治療薬に用いられている。これらの合意は、これらの治療分野における不確実性を解消し、革新的な治療へのタイムリーなアクセスを確保することを目的としている。MEAは、医薬品に加えて、英国、韓国、日本、米国などの国々では医療機器にも利用されている。

国際的には、処方箋、保険請求、既存疾患登録、電子カルテなどの日常的な管理データが、実績に基づく契約を実行するために使用されるデータのほぼ50%を占めている。その他の一般的なデータソースとしては、MEA独自の登録、前向き研究（37.5%）、市販後臨床試験/研究データ（13.5%）などがある。市販後臨床試験/研究データとは、臨床試験という管理された環境を超えて、製品の安全性、有効性、実際の使用状況における性能を評価するために実施される研究を指す。オーストラリアでは、MEAは通常、市販後データと疾患別の登録データに依存している。

マネージド・エントリー・スキームの実施には、いくつかの課題や障害が指摘されている。有効性と不確実性：特に実績ベースのMEAは、不確実性がある中でも保険適用決定を促進し、患者が新薬へのアクセスを改善することが分かっている。しかし、臨床的および費用対効果に関する不確実性を軽減するかどうかについては、依然として疑問が残っている。その主な理由は、健康上の結果に関する長期データの入手可能性の制限やその他のデータ品質の問題である。その結果、いくつかの国は、CED契約ではなく一時的な保険適用を提供するためにMEAの枠組みを適応させている。例えばスウェーデンでは、スポンサーによる追加エビデンスの提供を条件として、2年間の条件付き保険償還を認めている。エビデンスは市販後調査、RWE分析、その他の研究方法によって生成される。指定期間が過ぎると、その製品は再評価され、恒久的な保険償還、投資中止、価格調整の勧告につながる可能性がある。この期間中は、経済的な根拠に基づくMEAが適用される可能性があるが、追加的なエビデンスの生成に直接結びつくものではない。注目すべき点として、こうした取り決めは価格調整につながることがあるが、今日まで、投資撤退につながるケースはない。

オランダも、CEDに関する国家戦略を修正し、正式なMEAによらない制限付きまたは条件付き適用などの代替アプローチを優先し、合意の廃止を選択している。

モニタリング、データ収集・分析、レビューに伴う管理上の負担：特に、患者の反応をモニタリングし、支払いまたは払い戻しの発動を決定するために日常的なデータ収集に依存するMEA（例：PbR）では、管理上の負担が大きいことが顕著である。イタリアのようにMEA専用にレジストリが設立されるケースでは、医療従事者による追加のデータ収集と、支払い側またはサービス提供側によるデータ分析のための相当なリソースが必要となる。イタリアをはじめとするいくつかの国では、RWEの生成と利用における強固なデジタルインフラの価値が実証されている。このようなエビデンスを活用することで、より効果的な実績ベースのMEAを実現し、革新的な治療へのアクセスを向上させることができる可能性がある。特にイタリアのレジストリモデルは、MEAの実施における一元化されたデータ収集の利用を強調している。このモデルの主な特徴は以下のとおりである。

スポンサーが負担する30,000ユーロの登録料。この登録料は、スポンサーの製品を3年間登録する費用として支払われる。この費用は、レジストリの継続的な管理、運営、技術インフラ、および継続的な改善に充てられる。

イタリア医薬品庁（Agenzia Italiana del Farmaco、AIFA）はデータの唯一の保管者であり、処方データが正確かつ一貫して入力され、レジストリシステムが償還と整合するように、レジストリのガバナンス全般に責任を負う。

償還との統合：AIFAは、レジストリシステムを償還プロセスと統合する。医療提供者は、処方または償還を受ける前に、AIFAレジストリシステムにデータを入力しなければならない。

機密保持に関する懸念：　MEAにおける高いレベルの機密保持（製品性能情報の非開示を含む）は、第三者との情報共有を妨げ、支払者による保険適用決定を複雑にする可能性がある。また、ステークホルダーは、有効性、費用対効果、比較薬価に関する透明性の欠如も問題であると報告している。現在、オーストラリアでは、ハイブリッド方式を含む幅広いMEAが採用されている。経済条件、データ分析結果、製品の有効性に関する透明性の欠如は、MEAの国際的な独立評価における限界として認識されており、オーストラリアは、この点において比較的高いレベルの機密性を保持している国として特に指摘されている。

その他の問題点：その他の課題としては、支払者による価格引き下げ、スポンサーへの支払い回収、投資撤退の困難さなどが挙げられる。さらに、これらの問題を複雑化させているのが、上場後のスポンサーによる追加データの収集を奨励しない可能性があるそれぞれの規制環境である。

全体として、MEAの効果的な実施には、事務負担への対応、透明性の向上、データインフラの強化、リスクの全体的な評価が必要である。新興治療薬のためのMEAを改良するため、世界中で革新的なアプローチが模索されている。