**Health Technology Assessment Policy and Methods Review**

**Emerging health technologies**

**Contents**

[1 Introduction 4](#_Toc158900416)

[1.1 Purpose and structure of paper 4](#_Toc158900417)

[1.2 Information sources 4](#_Toc158900418)

[1.3 Assessment and funding pathways 5](#_Toc158900419)

[1.4 Issues raised in relation to emerging technologies 11](#_Toc158900420)

[2 Advanced therapies 13](#_Toc158900421)

[2.1 Gene therapies 13](#_Toc158900422)

[2.2 Gene silencing oligonucleotides 16](#_Toc158900423)

[2.3 Gene modified cell therapies 18](#_Toc158900424)

[2.4 Challenges identified for assessment, funding, and implementation of advanced therapies 22](#_Toc158900425)

[2.5 Tumour-agnostic cancer therapies 24](#_Toc158900426)

[3 Emerging antibody-based therapies 28](#_Toc158900427)

[3.1 Antibody-drug conjugates 28](#_Toc158900428)

[3.2 Bi-specific antibodies 29](#_Toc158900429)

[3.3 Monoclonal antibodies as passive immunisation strategy 32](#_Toc158900430)

[4 Other emerging therapies 33](#_Toc158900431)

[4.1 Phage therapy 33](#_Toc158900432)

[4.2 Microbiome-based therapies 35](#_Toc158900433)

[4.3 Therapeutic Vaccines 37](#_Toc158900434)

[4.4 Emerging vaccine manufacturing technologies 37](#_Toc158900435)

[5 Precision medicine: medicine linked genetic and genomic testing 39](#_Toc158900436)

[5.1 Genetic and genomic testing 40](#_Toc158900437)

[5.2 Genetic tests for detection of pathologic gene variants 42](#_Toc158900438)

[5.3 Gene expression testing 46](#_Toc158900439)

[5.4 Polygenic risk scores 47](#_Toc158900440)

[5.5 Challenges identified for Assessment for funding of medicine linked genetic and genomic tests 49](#_Toc158900441)

[6 Theranostics 51](#_Toc158900442)

[6.1 Radiotheranostics 51](#_Toc158900443)

[6.2 Other theranostics 53](#_Toc158900444)

[7 Medicine linked digital health technologies 54](#_Toc158900445)

[8 Appendix 1: Glossary of Terms 56](#_Toc158900446)

# Introduction

## Purpose and structure of paper

本稿の目的は、近い将来、資金援助の可否を評価する必要がある可能性のある新薬、ワクチン、医療関連健康技術の概要を提供することである。オーストラリアにおける新薬や新しい医療技術の承認プロセスに関する調査（Inquiry）を通じて、保健・高齢者ケア・スポーツ常任委員会（Standing Committee）は、希少がん、抗菌薬、オーファンドラッグ、精密医療などの治療や療法は、現在のシステムにうまく適合していないという見解を形成した[[1]](#footnote-1) 。

本稿では、HTA（Health Technology Assessment）政策・方法レビュー（HTA Review）の業務範囲に含まれる、オーストラリアおよび国際的な新興技術に関する規制および償還承認の状況について紹介する。

HTA レビューの対象となる技術は、以下のとおりである。

1. すべての医薬品およびワクチン
2. 高度に専門化された治療法（例えば、細胞療法や遺伝子療法）
3. 1および2で定義された技術に関連する健康上の成果を改善するその他の医療技術（例えば、病理検査や画像技術）
4. 新しい医療技術に対するニーズ、アクセシビリティ、有効性、費用対効果に影響を与える可能性のある、予測可能な医療の変化。

本論文は2つのパートから構成される。

1. HTA レビューの対象となる新技術、および
2. 医薬品、ワクチン、高度に専門化された治療に関連した新技術。

本稿では、既存の医療技術評価、資金調達、助成金支給の枠組みに異議を唱える可能性のある新技術の独自の特徴を特定することも目的としている。本稿では、臨床前段階にある新技術については考慮しない。

本稿の目的は、HTA レビューを通じた改革案の検討が、近い将来、資金援助や助成金の対象として評価が必要となる可能性のある新技術のタイプに関する情報によって裏付けられていることを保証することである。

## Information sources

本稿で取り上げた新技術と、それらがもたらす可能性のある課題は、公表されているホライゾン・スキャニング研究や、学術論文や報告書などのその他の文献、オーストラリアやその他の国の規制当局や HTA 機関からの報告書を通じて特定されたものである。これらの情報源には、以下のものが含まれる。

* ニューカッスル大学（英国）国立保健研究所イノベーション観測所ホライゾン・スキャニング・レポート
* 患者中心型アウトカム研究機関 - ホライゾン・スキャニング・ハイポテンシャル・ディスラプション・レポート
* 世界保健機関（WHO）報告書：Emerging trends and technologies: a horizon scan for global public health（2022年）
* 米国遺伝子・細胞治療学会 - 遺伝子、細胞、RNA 治療に関する報告書。

規制当局および保険償還の承認状況に関する情報は、欧州医薬品庁（EMA）、米国食品医薬品局（FDA）、オーストラリア医薬品管理局（TGA）、オーストラリア医薬品給付制度（PBS）、オーストラリア医療サービス諮問委員会（MSAC）のウェブサイトから入手した。

特定された技術の概要を表1に示す。

## Assessment and funding pathways

本稿で挙げた新興技術のうち、いくつかはオーストラリアで資金援助や助成金の対象として評価され始めている。表1に示した新興技術に対して用いられた資金援助と評価のプロセスは、以下の図に示されている。

これらの経路の詳細については、オーストラリアの市場承認、資金調達、評価経路とタイムラインに関する論文で説明する。

**Figure 1. Funding pathways for Commonwealth-funded health technologies**



Acronyms: ABF = Activity Based Funding; ATAGI = Australian Technical Advisory Group on Immunisation; IHACPA = Independent Health and Aged Care Pricing Authority; JBC = Jurisdictional Blood Committee; LSDPEP = Life Saving Drugs Program Expert Panel; LSDP = Life Saving Drugs Program; MBS = Medicare Benefits Schedule; MSAC = Medical Services Advisory Committee; NIP = National Immunisation Program; PBS = Pharmaceutical Benefits Scheme; NHRA = National Health Reform Agreement; NPPL = National Product Price List.

**Table 1 Summary of emerging technologies identified**

| **Category** | **Examples** | **EMA****(n)** | **FDA****(n)** | **TGA****(n)** | **Subsidised in Australia** | **Indications (broad)** | **Care settings** | **HTA challenges** | **Funding and Implementation challenges** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Gene therapies | Zolgensma®Luxturna® | Y(6) | Y (8) | Y(3) | Y1 (PBS)1 (NHRA-HST) | Genetic disorders or cancers | Mixed settings (public hospital inpatient and outpatient) | - smaller evidence base resulting from trial designs and smaller populations- high uncertainty about long-term health outcomes- high uncertainty about cost-effectiveness- potential for individualised therapy | - high cost - complex and resource-intensive implementation- requires health outcome data collection - requires set up of mechanisms for assessment of health outcome data and price adjustment  |
| Gene silencing oligonucleotides | Spinraza® | Y(8) | Y(16) | Y(4) | Y1 (PBS) | Genetic disorders | Mixed settings (hospital inpatient and outpatient) | - smaller evidence base resulting from trial designs and smaller populations- long treatment and effect duration- high uncertainty about long-term health outcomes and cost-effectiveness- potential for individualised therapy | - high cost- potential for synthesis of individualised therapeutics using in-house facilities |
| Gene modified cell therapies | Yescarta®Kymriah®Tecartus® | Y(9) | Y(11) | Y(4) | Y3 (NHRA-HST) | Haematological diseases | Inpatient (to date) | - smaller evidence base resulting from trial designs and smaller populations- high uncertainty about long-term health outcomes- high uncertainty about cost-effectiveness- potential for individualised therapy | - high cost- complex and resource-intensive implementation- requires capital investment to set up specialised facilities- requires health outcome data collection - requires set up of mechanisms for assessment of health outcome data and price adjustment - potential for synthesis of individualised therapeutics using in-house facilities |
| Tumour/tissue agnostic therapies | Keytruda®Vitrakvi®Rozlytrek® | Y(6) | Y(6) | Y(6) | Y4 (PBS) | Cancer | Mixed settings (hospital inpatient and outpatient, and others) | - uncertainty about relative benefits in different cancer types. - clinical trials have small, highly heterogeneous populations- accuracy of companion diagnostic test- smaller evidence base resulting from trial designs | - no challenges unique to this group |
| Antibody drug conjugates | Mylotarg®Adcetris®Besponsa® | Y(10) | Y(12) | Y(8) | Y5 (PBS) | Haematological malignancies and solid tumours | Mixed settings (hospital inpatient and outpatient, and others) |  - no challenges unique to this group | - no challenges unique to this group |
| Bi-specific antibodies | Blincyto®Vabysmo®Hemlibra®Glofitamab® (RG6026) | Y(11) | Y(11) | Y(7) | Y2 (PBS) | Cancer and potentially other diseases | Mixed settings (hospital inpatient and outpatient, and others) | - no challenges unique to this group | - no challenges unique to this group |
| Phage therapy | Not yet marketed | N | N | N | N | Treatment of antibiotic-resistant bacterial infections | uncertain | - uncertain | - set up of infrastructure - training of workforce to administer treatment  |
| Faecal microbiota products | Biomictra®Rebyota® | N | Y(2) | Y(1) | N | Treatment of Clostridioides difficile infection | uncertain - potentially hospital inpatient or outpatient setting | - uncertain | - set up of infrastructure - training of workforce to administer treatment  |
| Therapeutic vaccines | Oncotice® | Y(2) | Y(3) | Y(1) | Y(1) | Cancer (other indications being trialled) | Mixed settings (hospital inpatient and outpatient, and others) | - uncertain- potential for individualised therapy | - potential for synthesis of individualised therapeutics using in-house facilities |
| Single gene tests and panel tests | Companion diagnostics for medicinesPanel test for diagnosis of neuromuscular disorders | Y | Y | Y | Numerous subsidised by Commonwealth through the MBS, activity-based funding. States also fund tests outside of ABF in certain circumstances. | Conditions where genetic variations cause disease, predispose carriers to greater risk of a certain disease, or modify effectiveness or safety of a therapy | Mixed settings (hospital inpatient and outpatient) | - accuracy of companion diagnostic tests- potential broader use of test than sponsor seeks in application for subsidy- increasing stratification of disease leading to smaller evidence base.- smaller evidence base resulting from trial designs- tests can have prognostic value in addition to clinical utility- algorithm for calculating risk in some panel tests not known | - alignment of funding decisions for test and linked therapy- large number of tests already in use across Australia - existing tests are highly heterogenous, includes in-house facilities and commercial products - ownership of data- potential to supersede existing diagnostic methods, and change treatment algorithms that form criteria for subsidy |
| Gene expression tests | EndoPredict®Oncotype DX® | NA | Y | Y | Y1 (MBS) | Prediction of diseases such as recurrence of breast cancer, or transplant rejection | Uncertain | - poor evidence of clinical utility- high cost- algorithms for calculating risk in some tests not known | - high cost- need for individual quality assurance for different tests |
| Polygenic Risk Scores | None | N | N | N | None | Conditions where genetic variations cause disease, predispose carriers to greater risk of a certain disease, or modify effectiveness or safety of a therapy | Uncertain | - potential utility in a broad range of clinical settings (multiple comparators, and health outcomes depending on genes analysed) - variable and opaque methodologies for calculating risk  | - incidental findings may result in additional interactions with the health system- potential to supersede existing diagnostic methods, and change treatment algorithms that form criteria for subsidy- ownership of genomic data |
| Radiotheranostics (Radioligand therapy & companion radioactive diagnostic agents) | Lutathera®Pluvicto®177Lu PSMA i&t | Y | Y | Y | Not supported (MSAC) | Solid tumours | Delivered by nuclear medicine specialists in specialistoutpatient facilities | - none identified | - complex and resource intensive implementation- requires capital investment and use of specialised facilities- requires arrangements for appropriate disposal  |
| Digital health technologies | Medication adherence applicationsClinical decision support systemsHealth monitoring devicesAlgorithms for disease risk profiling |  |  | Y (as medical devices) | Y | Many | All | - variability, quality, and generalisability of data- algorithms for calculating risk in some tests not known  | - potential to supersede existing diagnostic methods, and change treatment algorithms that form criteria for subsidy |

Y = there are technologies of the specified category that have market authorisation from the EMA, FDA, or TGA or are subsidised in Australia; (n) = the number of health technologies of the specified categories identified that have market authorisation from the EMA, FDA, or TGA or are subsidised in Australia; N = there are no examples of the technologies of the specified category that have market authorisation in relevant jurisdictions.

## Issues raised in relation to emerging technologies

本論文で検討した調査への提出書類、ホライゾン・スキャニング研究、その他の文書では、新技術によって生じるいくつかの課題が特定された。以下で簡単に要約するが、HTAレビューのサポートとして、後続の論文でより詳細に検討する予定である。

### Assessment and funding pathways

調査に意見書を提出した業界関係者は、遺伝子治療や遺伝子改変細胞治療などの特定の医療技術の評価方法に関して、スポンサー側の理解が不十分であると考えた。また、業界関係者は、相互依存技術に含まれる医薬品と診断検査のコンポーネントについて、評価手順、評価時期、資金調達メカニズムが異なることについても懸念を示した。

常任委員会および州・準州の利害関係者も、入院治療と外来治療の両方を受ける患者のケアの継続性にギャップが生じる可能性がある現行の資金調達体制について懸念を表明した.[[2]](#footnote-2)。

また、現在入院患者に対して行われている治療（CAR-T細胞療法など）が外来治療に移行する可能性や、その場合の資金調達方法についても懸念が示されている。

### HTA Challenges

HTAにおける課題は、技術によって異なる。特定の遺伝子変異や遺伝子発現プロファイルを対象とした治療法は、評価方法にとって最大の課題であると認識されている[[3]](#footnote-3)。これには、遺伝子治療、遺伝子サイレンシングオリゴヌクレオチド、遺伝子改変細胞療法、腫瘍非依存性抗がん剤、遺伝子発現アッセイに基づく薬剤の使用などが含まれる。

これらの療法の評価における主な課題として、安全性と有効性を判断するための臨床試験の設計に関する高品質データの欠如と不確実性の高さが指摘されている[[4]](#footnote-4)。これらの療法の臨床試験は、有効性が持続するとされる期間よりもはるかに短い場合が多く、長期的な有効性については大きな不確実性が伴う。

また、これらの治療法は、特に新たな病原性遺伝子変異が発見されるたびに、対象人口を段階的に絞り込んで開発が進められている。そのため、従来の段階的臨床試験では対象患者数が段階的に減少しており、バスケット試験の開発も進められている。疾患人口が少ない場合、安全性と有効性の大幅な改善を示す第2相試験は、同じ病期の第3相試験に進まずに暫定的な市場承認を得るのに十分であると見なされ、異なる病期から収集された確認データが使用される。

また、特定の患者の特定の遺伝子に作用するように設計された治療（例えば、遺伝子治療や遺伝子サイレンシングオリゴヌクレオチド）を自社施設で製造する治療モデルも開発されている。個々の患者に合わせた治療法の安全性と有効性を臨床試験で確立することは不可能である。

### Funding and implementation

特定された新治療法のいくつかは非常に高額である。これらのコストは、連邦政府および州政府レベルの資金提供者に機会費用を生じさせる。

また、特定された新療法のいくつかは、従来の新療法よりも多くのリソースを投入した実施を必要とする。これらの課題は、長期にわたる安全性と有効性に関する不確実性の増大、およびより深刻な副作用に起因する。その結果、レジストリを通じたデータ収集が必要となり、患者を病院に入院させる、あるいは他の専門的ケア施設に通院させることを求める複雑な管理要件の可能性が高まり、患者一人当たり、あるいは総費用、またはその両方の面で非常に高い費用が発生する可能性がある。

特定された新薬療法の一部に対する資金提供の決定を履行するための追加措置には、専門施設の設立やデータ収集の体制整備などが含まれる。また、療法の期待される効果に達しない場合、対象人口以外への使用、HTAで予測された患者数よりも多い患者数など、療法の期待される効果に達しないことによるリスクを管理するための、供給者と資金提供者間の契約上の取り決めも含まれる[[5]](#footnote-5)。

1. Standing Committee on Health, Aged Care and Sport, Inquiry into approval processes for new drugs and novel medical technologies in Australia, Chapter 6, Health Technology Assessment, and the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - www.aph.gov.au/Parliamentary\_Business/Committees/House/Health\_Aged\_Care\_and\_Sport/Newdrugs/Report/section?id=committees%2freportrep%2f024755%2f77593. [↑](#footnote-ref-1)
2. Standing Committee on Health, Aged Care and Sport, Inquiry into approval processes for new drugs and novel medical technologies in Australia, Chapter 1, Introduction - [www.aph.gov.au/Parliamentary\_Business/Committees/House/Health\_Aged\_Care\_and\_Sport/Newdrugs/Report/section?id=committees%2freportrep%2f024755%2f77593](http://www.aph.gov.au/Parliamentary_Business/Committees/House/Health_Aged_Care_and_Sport/Newdrugs/Report/section?id=committees%2freportrep%2f024755%2f77593). [↑](#footnote-ref-2)
3. Milou A. Hogervorst, Rick A. Vreman, Aukje K. Mantel-Teeuwisse, Wim G. Goettsch, Reported Challenges in Health Technology Assessment of Complex Health Technologies - [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301521031879?via%3Dihub](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301521031879?via%3Dihub). [↑](#footnote-ref-3)
4. Trapani D, Tay-Teo K, Tesch ME, Roitberg F, Sengar M, Altuna SC, Hassett MJ, Genazzani AA, Kesselheim AS, Curigliano G. Implications of Oncology Trial Design and Uncertainties in Efficacy-Safety Data on Health Technology Assessments. *Curr Oncol*. 2022 Aug 16;29(8):5774-5791 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36005193/>. [↑](#footnote-ref-4)
5. PBAC Public Summary, September 2021, Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma) - [www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-09/onasemnogene-abeparvovec-solution-for-injection-customise](http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-09/onasemnogene-abeparvovec-solution-for-injection-customise);

 MSAC Public Summary, August and November 2019, Tisagenlecleucel (CTL019) for treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (Kymriah) - [www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1519.1-public](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1519.1-public)

 MSAC Public Summary, July and November 2020, Luxturna (voretigene neparvovec) for the treatment of biallelic RPE-65-mediated Inherited Retinal Dystrophies - [www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1623-public](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1623-public). [↑](#footnote-ref-5)