



Cost-Effectiveness Analysis for Medical Technologies & Pharmaceuticals

Mitsuyoshi Urashima MD, PhD, MPH

<http://dr-urashima.jp>



How to Make クリニカル・エビデンス

◆内容

臨床研究は難しい。
複雑な臨床事実の中から、ものの本質を発見するに至った偉大な医学研究者たちに学ぶ、
今までに類をみない臨床研究入門書。



NBCテロリズムーハーバード大学の対テロ戦略【角川oneテーマ21】

◆内容

変貌するテロに対して何をすればよいのか? 「感染症の講義でもバイオテロを教えるハーバード大学」「疫学査調のできる医師養成の必要性」など、予防医学から考えるテロ危機管理。

- Incentive for cost effectiveness analysis

Agenda

- Use of life expectancy in economic evaluation
- Markov Model
- Monte Carlo Simulation



Incentive for cost effectiveness analysis



BRCAに遺伝子変異を持つ26歳の女性がいました。

- **BRCA遺伝子に変異をもつ女性では乳がん、卵巣がんの発生リスクが高い。**
- **スクリーニング検査をすることによって乳がん・卵巣がんの早期発見早期治療を行うことができるかもしれない。**
- **BRCA遺伝子に変異をもつ女性で、がんの発生する前に乳房切除、卵巣切除するとがんの発生が少なくなるというエビデンスもある。**
- **はたして、この年齢で乳房、卵巣切除することは、この女性にとってどれほどの価値があるのだろうか？**

HCVをもつ慢性肝炎の41歳女性

- HCV感染者の自然経過は個人によって大きく異なる。
- 現在、インターフェロン治療などがあるが、効果は不確実で、発熱・倦怠感などの副作用も無視できない。年間\$15,000-20,000ほど必要である。
- 肝臓移植の対象にもなる。
- 保険料3割、お金を払い続ける価値はあるだろうか？
- 医療費財源の限りがあるとするれば、どのような治療方針が最も効率的なのだろうか？

28歳のHIV陽性患者

- 5歳以下3児の母である。CD4陽性細胞数も低く、ウイルス量も多い。カリニ肺炎も起こしている。
- 21日間のST合剤でカリニ肺炎は軽快した。今後どのような診療方針でいくべきか？
- カリニ肺炎および結核に対する予防薬投与で年間\$2,325程度かかる。
- 上記に加え、耐性度の検査、抗ウイルス剤多剤併用では医療費が10倍以上(\$26,900)に跳ね上がる。

HIV垂直感染予防

- アフリカ・サハラでは年間50万人の小児HIV感染者の発生をみている。
- 妊娠中および新生児6週間のAZT服用は確実にHIV垂直感染を減少させることができる。\$857
- 期間を短縮しても有効とするエビデンスが最近示された。
\$340
- もっと短期間にすると有効性がかなりおちる。耐性ウイルスを誘導する可能性もある。\$8
- スクリーニング検査費用も高いため、政府は全てを治療するべきか、スクリーニング陽性者に絞って治療するべきか考えている。

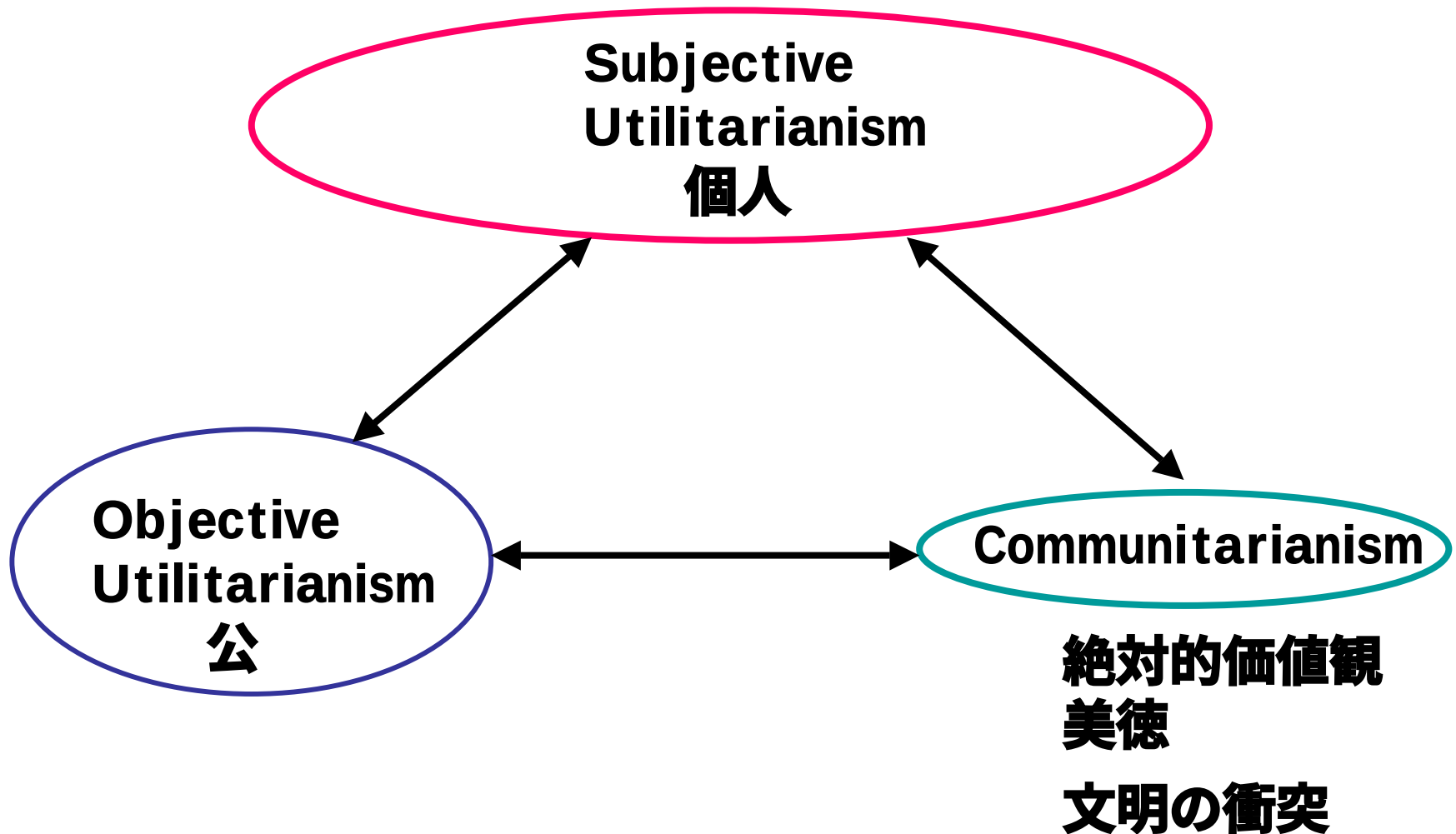
タイタニック号沈没

	成人男性		成人女性		小児		合計	
社会的地位	人数	死亡率 (%)	人数	死亡率 (%)	人数	死亡率 (%)	人数	死亡率 (%)
高	173	66.5	144	3.5	5	0.0	322	37.3
中	160	91.9	93	16.1	24	0.0	277	58.5
低	454	87.9	179	45.3	76	71.1	709	75.3
不明	875	78.4	23	8.7	0	—	898	76.6
合計	1662	81.0	439	23.5	105	51.4	2206	68.2



Cost-effectiveness

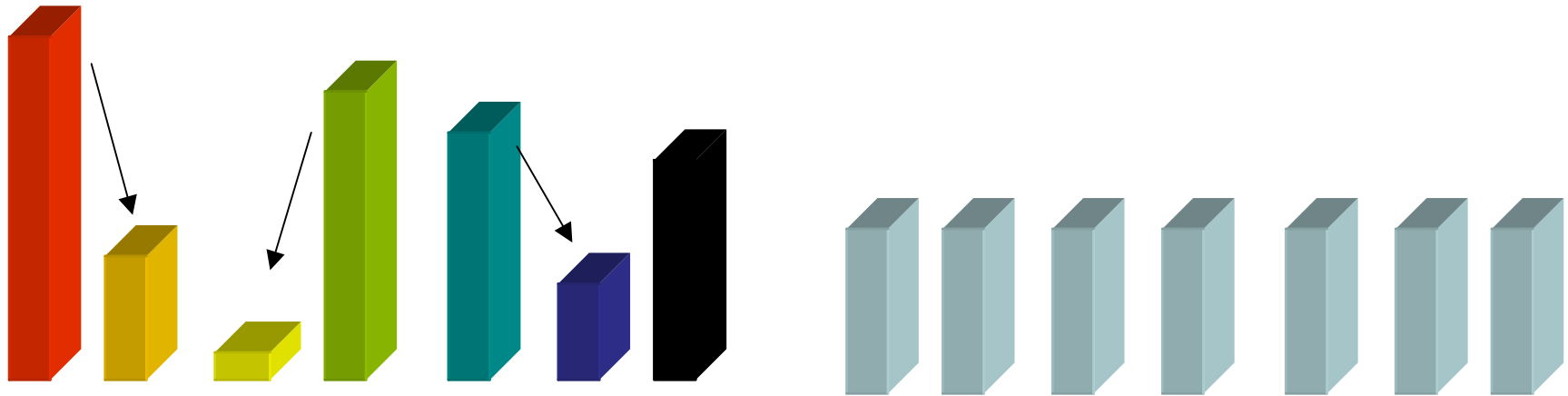
Underlying philosophy



Inequality

Libertarianism

Egalitarian Liberalism



Rich

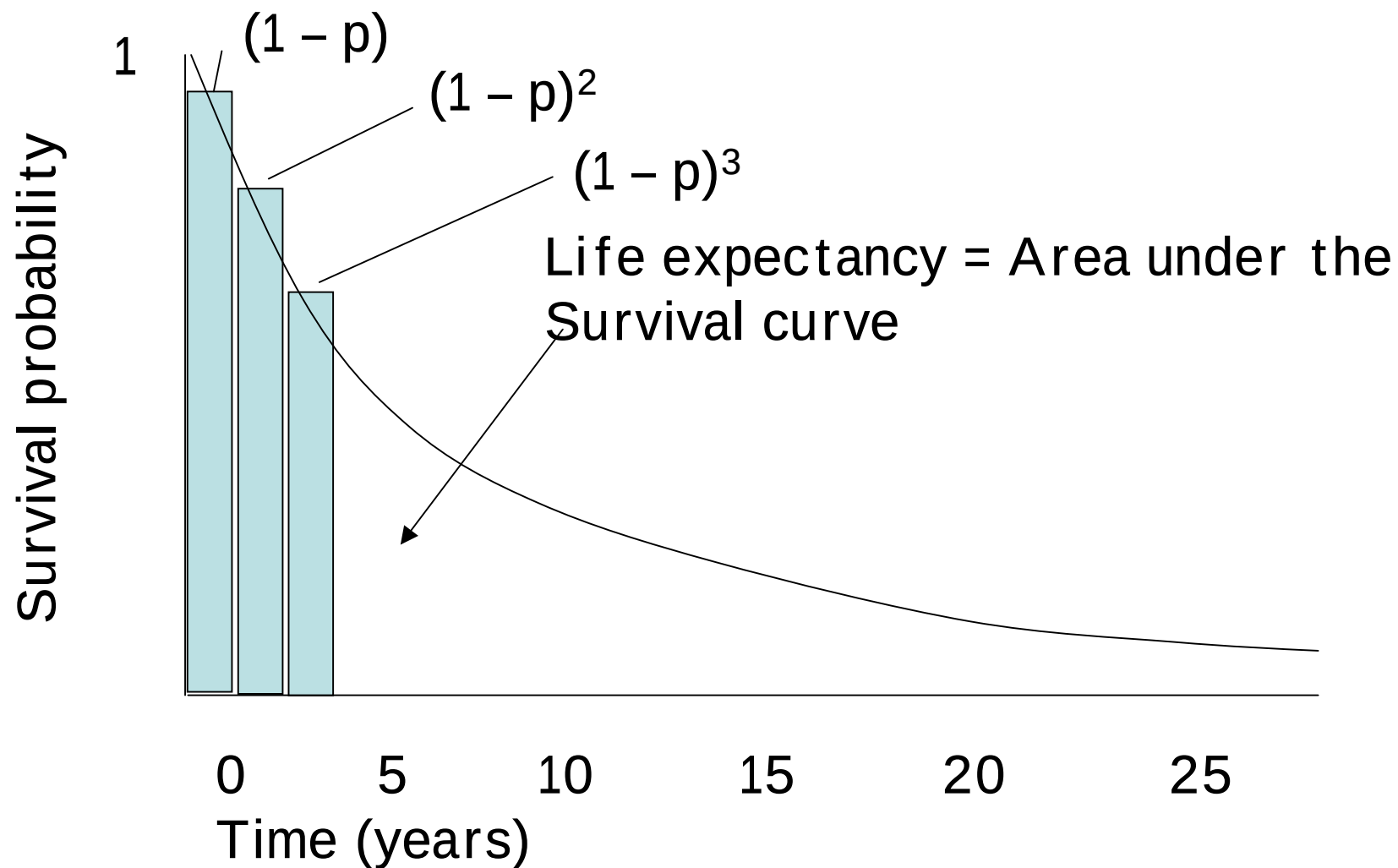
Poor

Not only within the nation,
But also within the world

Use of life expectancy in economic evaluation



平均余命(life expectancy)の予測



Rates and probabilities

- 100人の患者さんを2年間経過観察したところ、2年後には50人になってしまった。
- 2年後の生存率は0.5。
- 1年後の生存率は？

Not 0.25!!

P: probability of death

Time (cycle)	Well	→ Sick
0	100	0
1	n	100-n
2	50	50

$$n = 100 \times (1-p)$$

$$50 = n(1-p)$$

$$p = 0.29, n = 71$$

Probability $\longleftrightarrow$ Rate

- Probability of transition by time t:

$$P(t) = 1 - \exp(-rt)$$

where r = rate

- Example: $P(2) = 0.5 = 1 - \exp^{-rx2}$

$$\exp^{-rx2} = 1 - 0.5$$

$$- r \times 2 = \ln(0.5)$$

$$r = -\ln(0.5)/2 = 0.35$$

$$P(1) = 1 - \exp^{-0.35 \times 1} = 0.29$$

In summary

- p = probability; r = rate
- Within one time period
- Probability **は単純に掛け算、足し算できない。**
- Rate **はできる。**

ex $\text{annual rate}/12 = \text{monthly rate}$

Declining Exponential Approximation to Life Expectancy (DEALE)

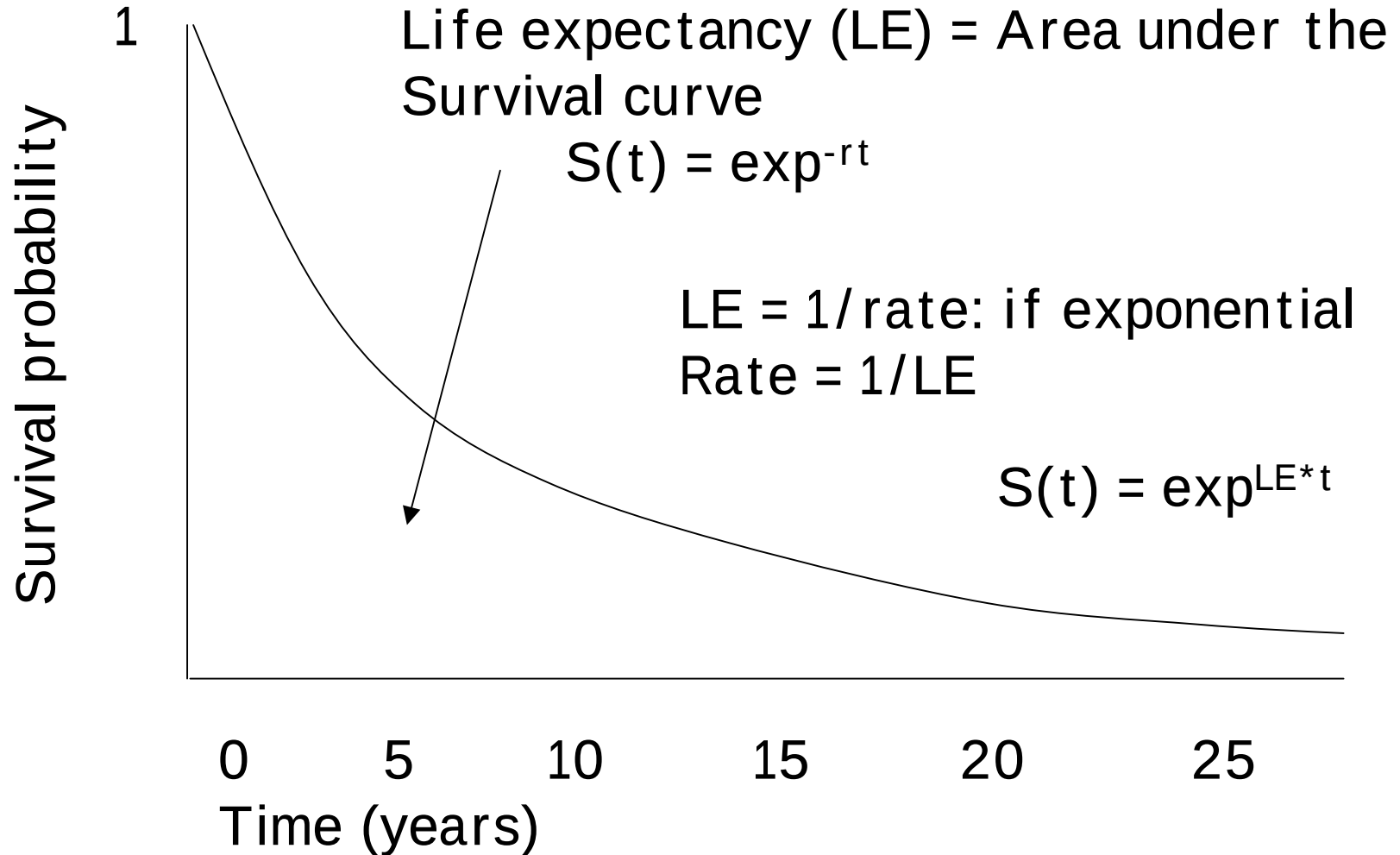
- **疾病特異的余命**
- **生存は対数的** (constant mortality rate)
- **複合死亡率**(compound mortality rate: μ_c)を異なるコンポーネントに分割

Disease specific

vs

Background causes

平均余命(life expectancy)の予測



DEALE: example

- **うっ血性心不全の85歳男性、enalapril で治療を受けている。**
- **この男性の余命 (LE)はどれくらいか？**
- SOLVD study (**平均年齢61歳で92%は男性のコホート**)
4年生存率
 - enalapril: 0.63
 - placebo: 0.58
- **生命表**
 - $LE_{61} = 18.7 \text{ years}$
 - $LE_{85} = 5.5 \text{ years}$

Mortality rate of general population who is 85
years old ($=\mu_{85}$)

$$\mu_{85} = 1/5.5 = 0.1818$$

If patient is not treated...

- Background rate for trial population

$$\mu_{61} = 1/18.7 = 0.0535$$

- Overall rate for placebo arm

$$\mu_c = -\ln(0.58) / 4 = 0.1362$$

- Disease-specific rate

$$\mu_D = 0.1362 - 0.0535 = 0.0827$$

- If patient is not treated...

$$LE = 1/(0.1818 + 0.0827) = 3.78 \text{ years}$$

If patient is treated...

- Background rate for trial population

$$\mu_{61} = 1/18.7 = 0.0535$$

- Overall rate for enalapril arm

$$\mu_c = -\ln(0.63) / 4 = 0.1155$$

- Disease-specific rate

$$\mu_D = 0.1155 - 0.0535 = 0.0620$$

- If patient is treated...

$$LE = 1/(0.1818 + 0.0620) = 4.10 \text{ years}$$

Extra; If survival time was shown as median...

- Median survival = 5.8 years

- Overall rate for this arm

$$\mu_c = -\ln(0.50) / 5.8 = 0.12$$

LE gain for a patient

- LE without treatment = 3.78 years
- LE with treatment = 4.10 years
- Gain = $4.10 - 3.78 = 0.32$ years (3.8 months)

Cost effective ?

- 年間50万円かかるとする。
- 4年間服用
- 3.8ヶ月
- 心不全なのでQALYは0.7とする。

$$\begin{aligned} & 200\text{万円} / 0.32 \times 0.7 \\ & 900\text{万円} / \text{QALY} \end{aligned}$$

85歳の男性に心不全治療薬を投与し続けることは
どうしたものか。。。。

Incremental Cost-Effectiveness Ratio

$$\frac{\text{Net Increase in health care cost}}{\text{Net gain in health effect}}$$

Markov Model

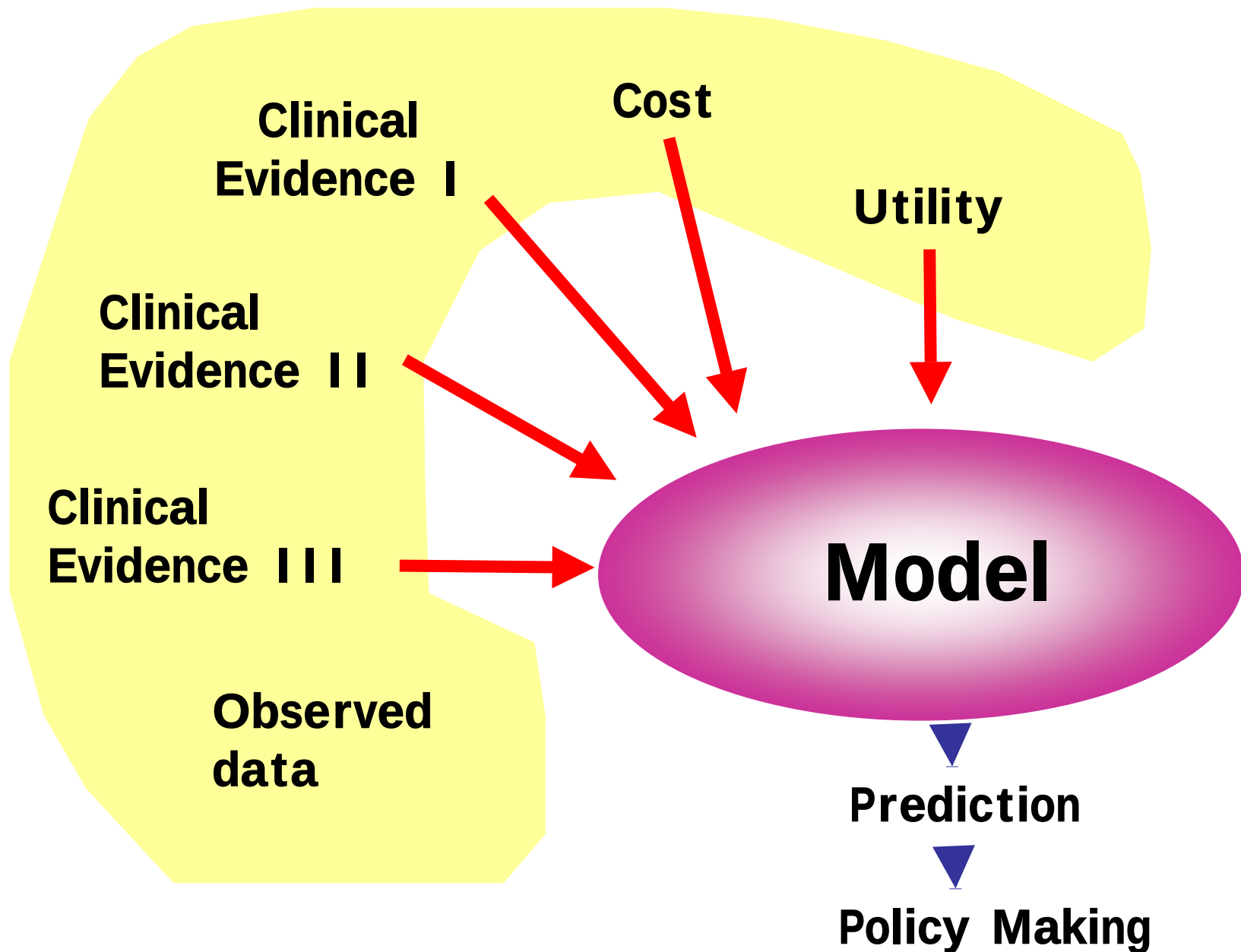


EBMとはいうけれど。。。現実は。。。？

- **同じ病名でも、経過は百人百様である。**
- **全体の治療効果を予測することはできても、個人の治療反応性を予測することは難しい。**
- **しかし、どこかで決断しなくてはならない。**
- **いろいろな診療オプションが存在するが、全てを同時に臨床試験しているものはない。。。。**
- **ランダム化臨床試験のデータは存在するが、治療中止後どうなるかは判らない。**
- **リスク、ベネフィット、コスト。。。。**

治療方針決定のためのモデル構築を考える

- エビデンスをもとに、あるいはエビデンスを組み合わせてモデルを構築する。
- 臨床試験の観察期間は限られている。しかし、モデルは一生涯までも予測することができる。
- 全ての治療において臨床試験が可能なわけではない。エビデンスの組み合わせや欠損部分を含むため、バイアスを避けて通ることができない。



Simple decision tree

選択

確率

結果

咽頭炎

抗生剤
治療

診断

陽性

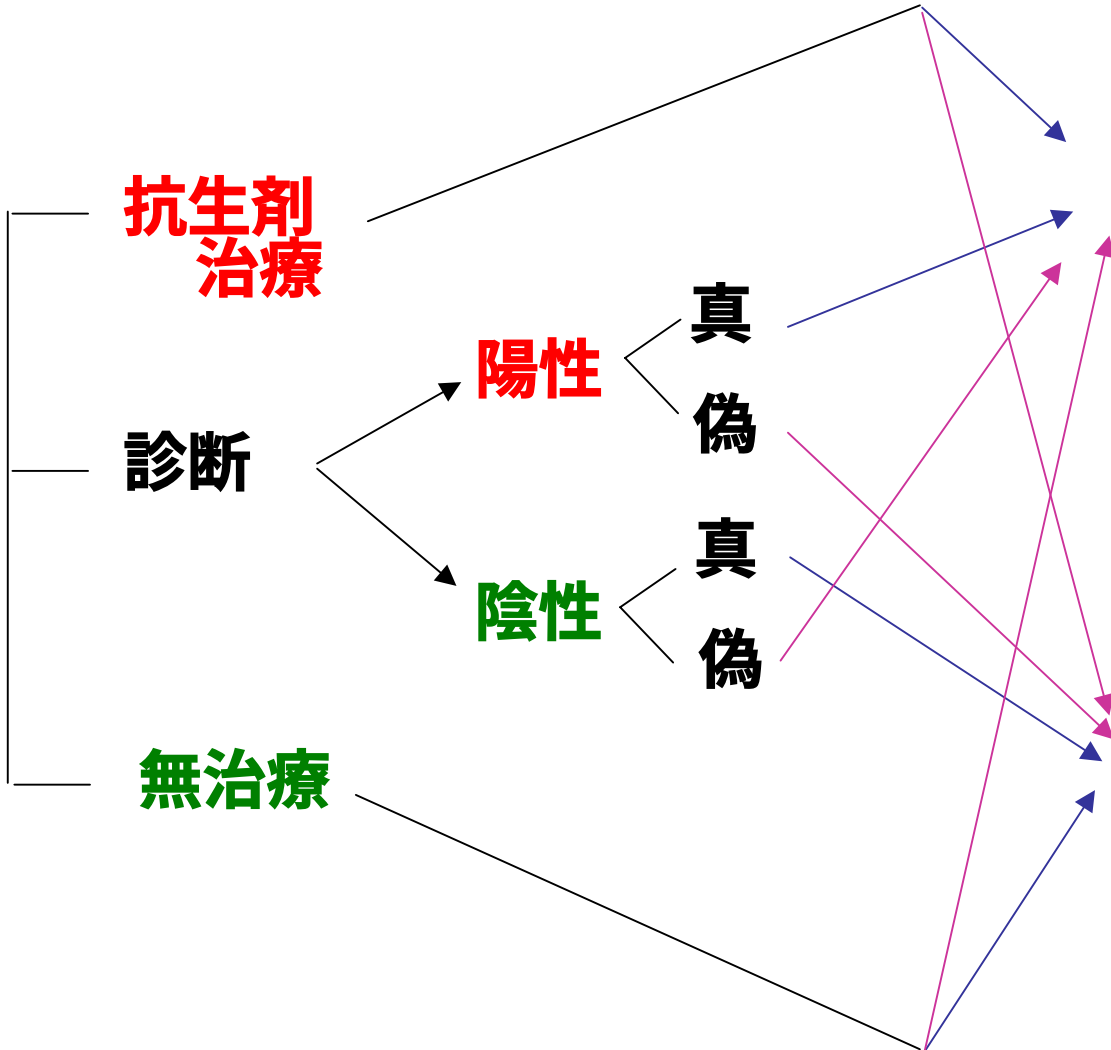
陰性

無治療

真
偽
真
偽

溶連菌感染症

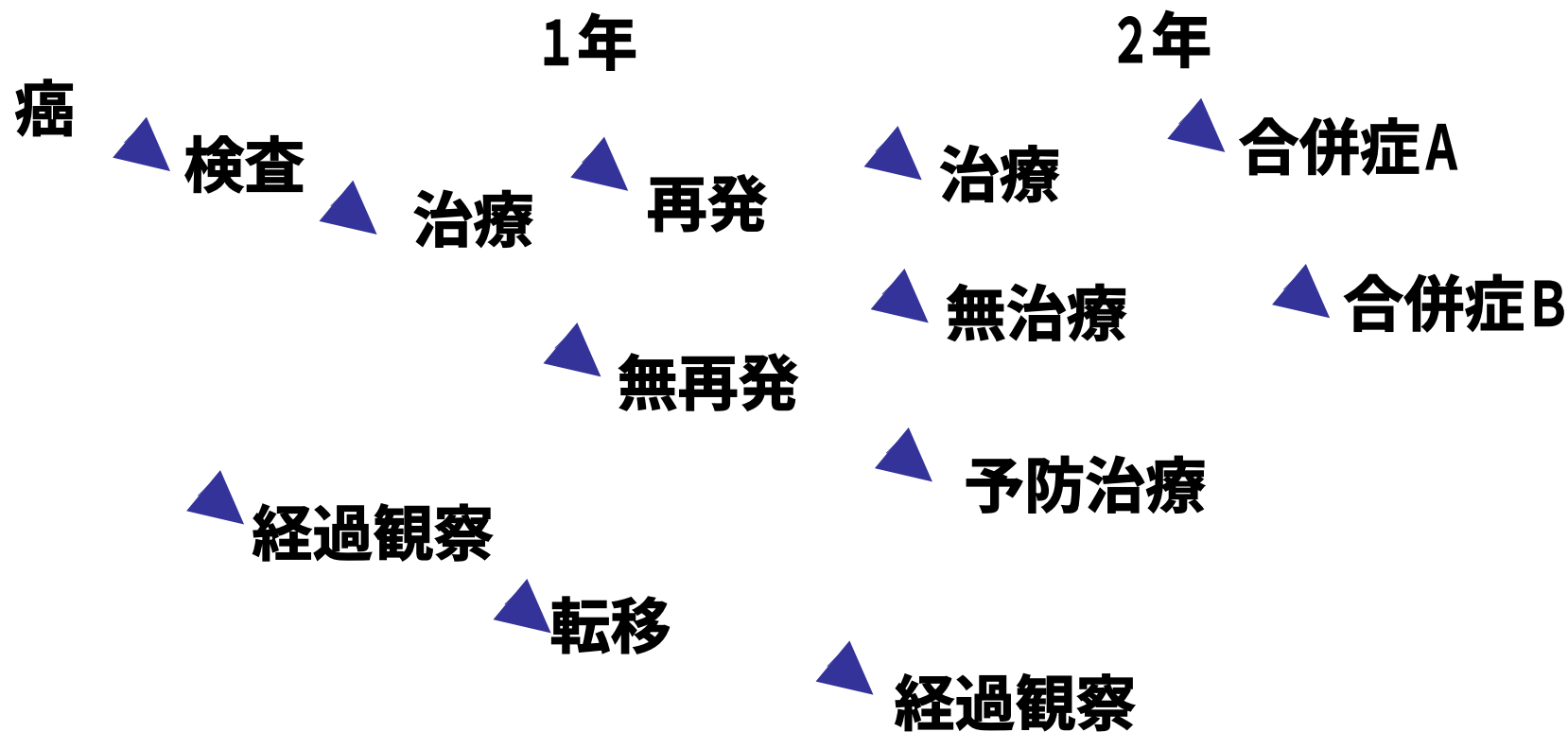
ウイルス性疾患



Health Outcomes

- **疾病特異的**
治癒率、再発率、死亡率
マーカーの変化
- **全体**
何人を助けることができるか？ : Lives saved
何年寿命が延びたか？ : Life years gained
生活の質で調整した延命期間 : Quality-adjusted life year (QALYs)

**通常のモデルでは百人百様の治療経過、ましてや一生
涯の経過を表現できない。**



Markov Model

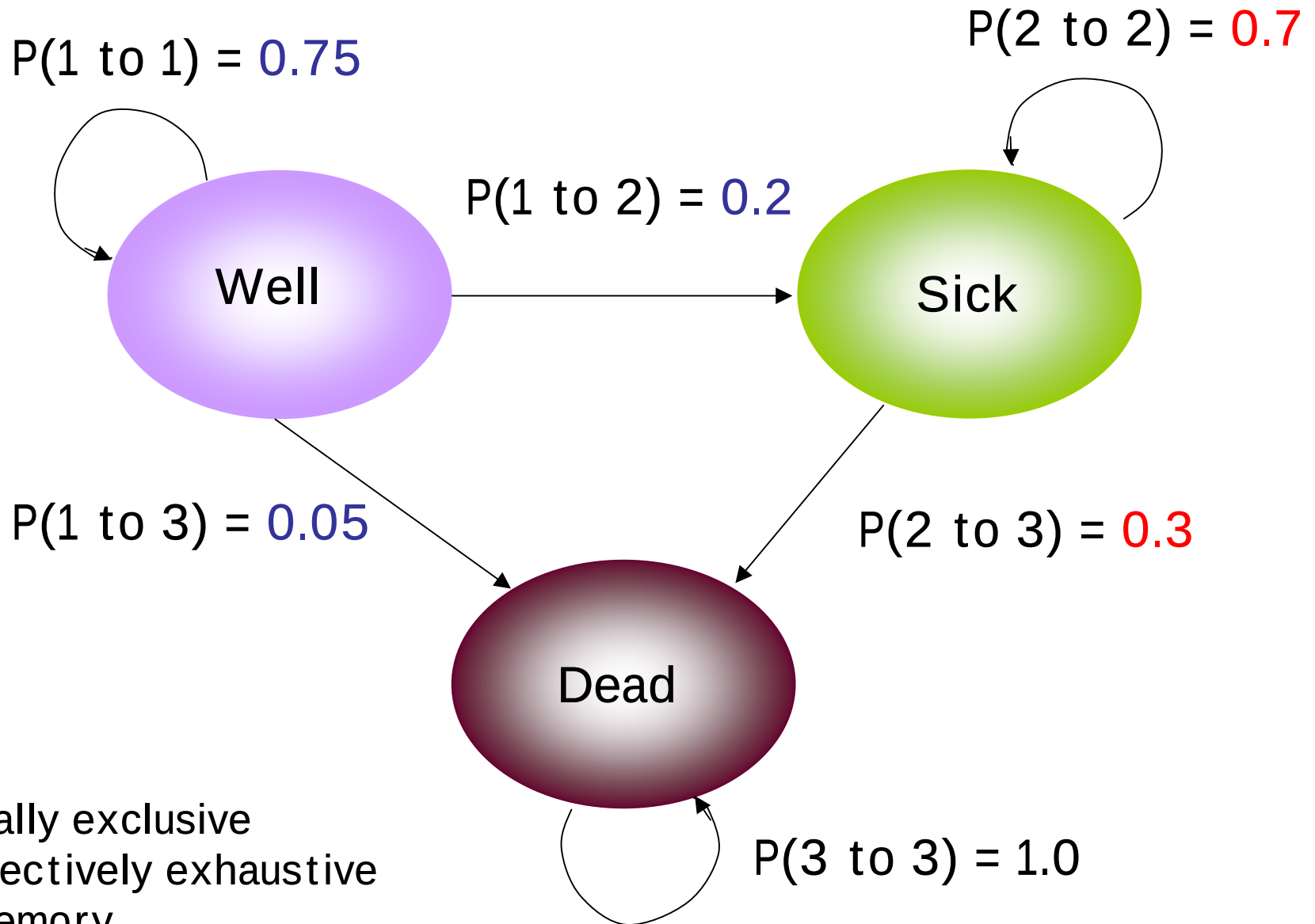
- リスクが変化する。
- イベントの発生する時期が大切。
- イベントが何度か発生する。



Markov model の構築

- 寛解、再発などの状態の決定
- 状態間の移行の決定
- 1周期の長さを決定
- 移行の確率を推定
- 1周期あたりのコストとutilityを評価
- 計算
- 感度解析(sensitivity analysis)

Markov health states



Simple Markov Model

time

t

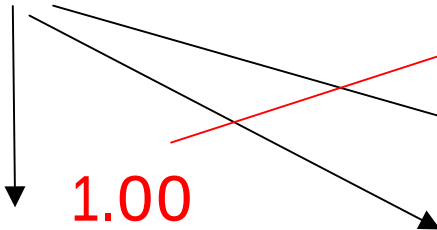


Well

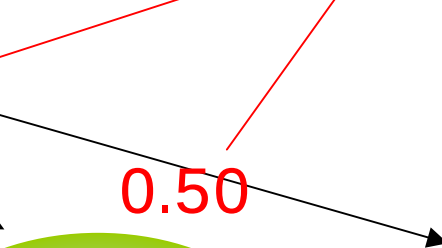
Quality of life adjustment



1.00



0.50



0.00

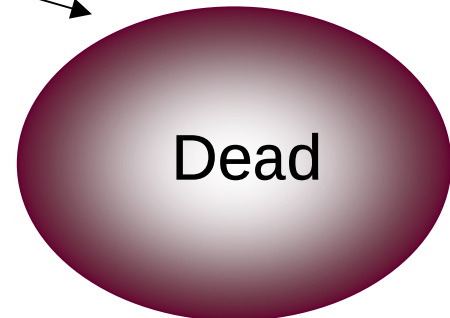
t + 1



Well



Sick



Dead

0.75

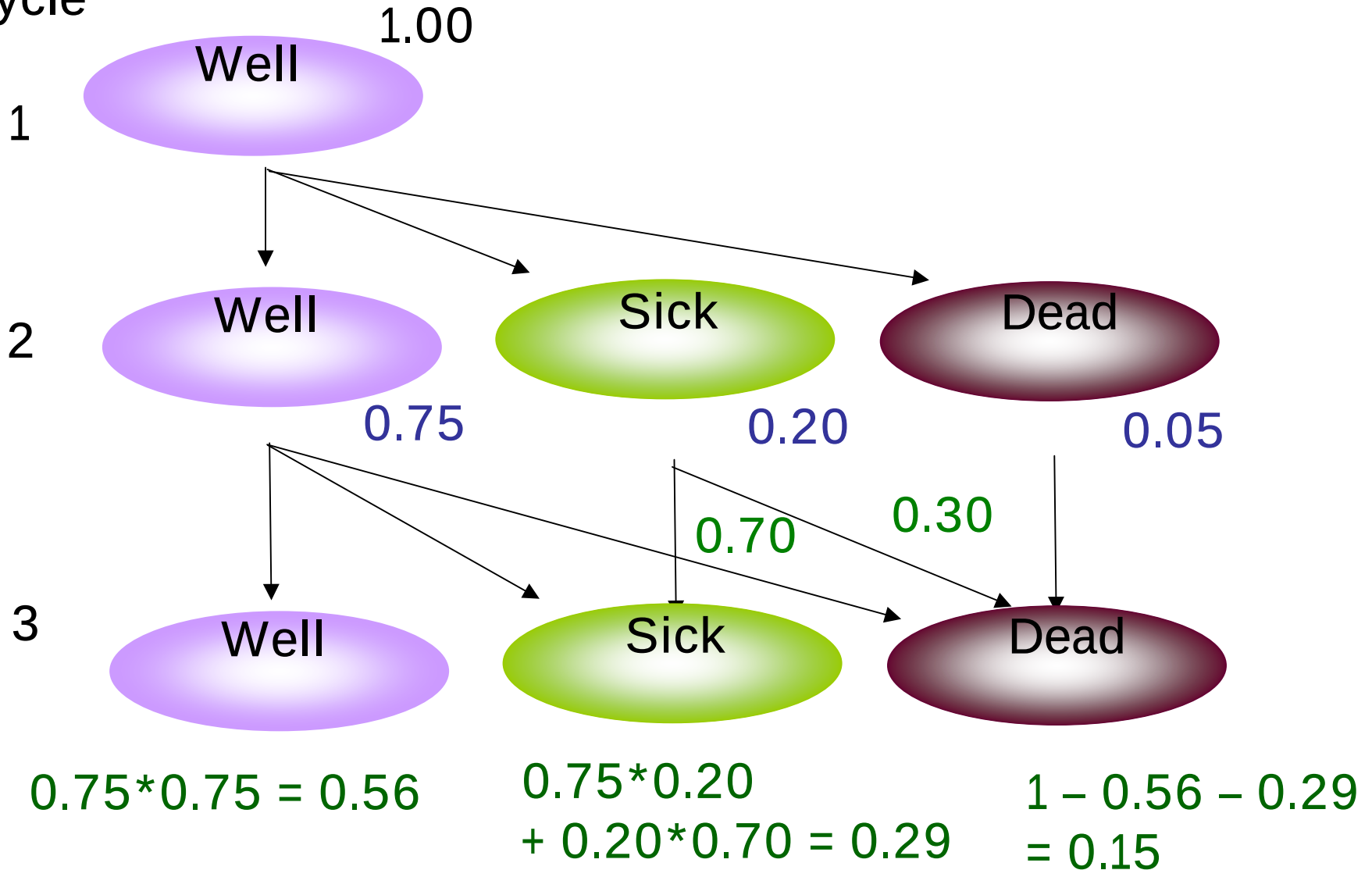
0.20

0.05

$$\text{Quality adjusted life years} = 0.75 + 0.20 \cdot 0.50 + 0.05 \cdot 0.00 = 0.85$$

Simple Markov Model

cycle



Transition Probability Matrix

	well	sick	dead
well	0.75	0.2	0.05
sick	0	0.7	0.3
dead	0	0	0

Microsoft Excel - CAPS A 般 KANA

ファイル(E) 編集(E) 表示(V) 挿入(I) 書式(O) ツール(T) データ(D) ウィンドウ(W) ヘルプ

MS Pゴシック 11

J16 fx

	A	B	C	D	E	F	G
1	cycle	well	sick	dead	Quality	accum QALY	
2	1	1.00	0.00	0.00	1.00	1.00	
3	2	0.75	0.20	0.05	0.85	1.85	
4	3	0.56	0.29	0.15	0.71	2.56	
5	4	0.42	0.32	0.26	0.58	3.14	
6	5	0.32	0.31	0.38	0.47	3.61	
7	6	0.24	0.28	0.49	0.38	3.98	
8	7	0.18	0.24	0.58	0.30	4.28	
9	8	0.13	0.20	0.66	0.24	4.52	
10	9	0.10	0.17	0.73	0.19	4.70	
11	10	0.08	0.14	0.79	0.14	4.85	
12	11	0.06	0.11	0.83	0.11	4.96	
13	12	0.04	0.09	0.87	0.09	5.05	
14	13	0.03	0.07	0.90	0.07	5.11	
15	14	0.02	0.06	0.92	0.05	5.16	
16	15	0.02	0.04	0.94	0.04	5.20	
17	16	0.01	0.03	0.95	0.03	5.24	
18	17	0.01	0.03	0.96	0.02	5.26	
19	18	0.01	0.02	0.97	0.02	5.28	
20	19	0.01	0.02	0.98	0.01	5.29	
21	20	0.00	0.01	0.98	0.01	5.30	
22	21	0.00	0.01	0.99	0.01	5.31	
23	22	0.00	0.01	0.99	0.01	5.31	
24	23	0.00	0.01	0.99	0.00	5.32	
25	24	0.00	0.00	0.99	0.00	5.32	
26	25	0.00	0.00	1.00	0.00	5.33	
27							

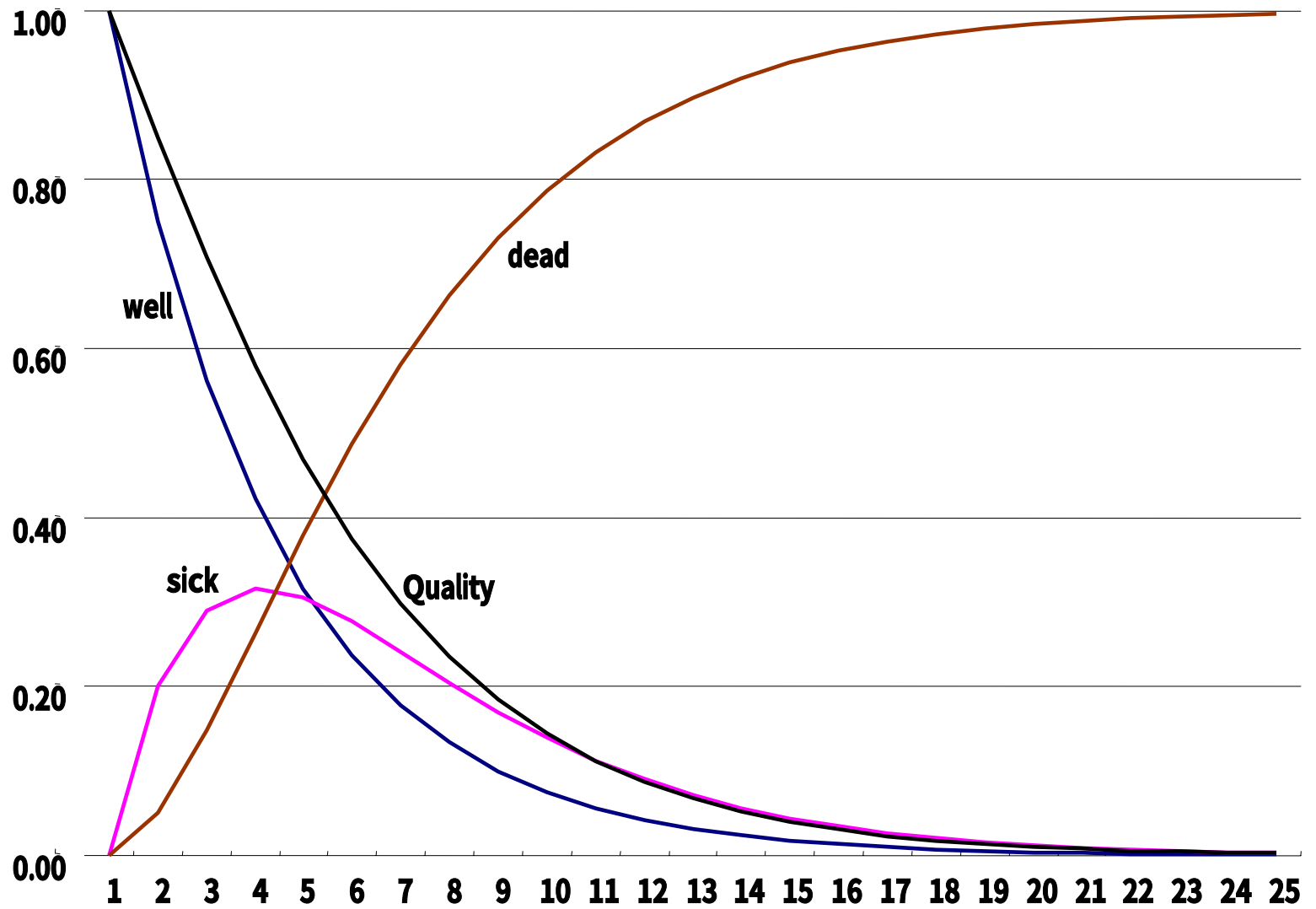
$$=B2*0.75$$

$$=B2*0.2+C2*0.7$$

$$=1-B4-C4$$

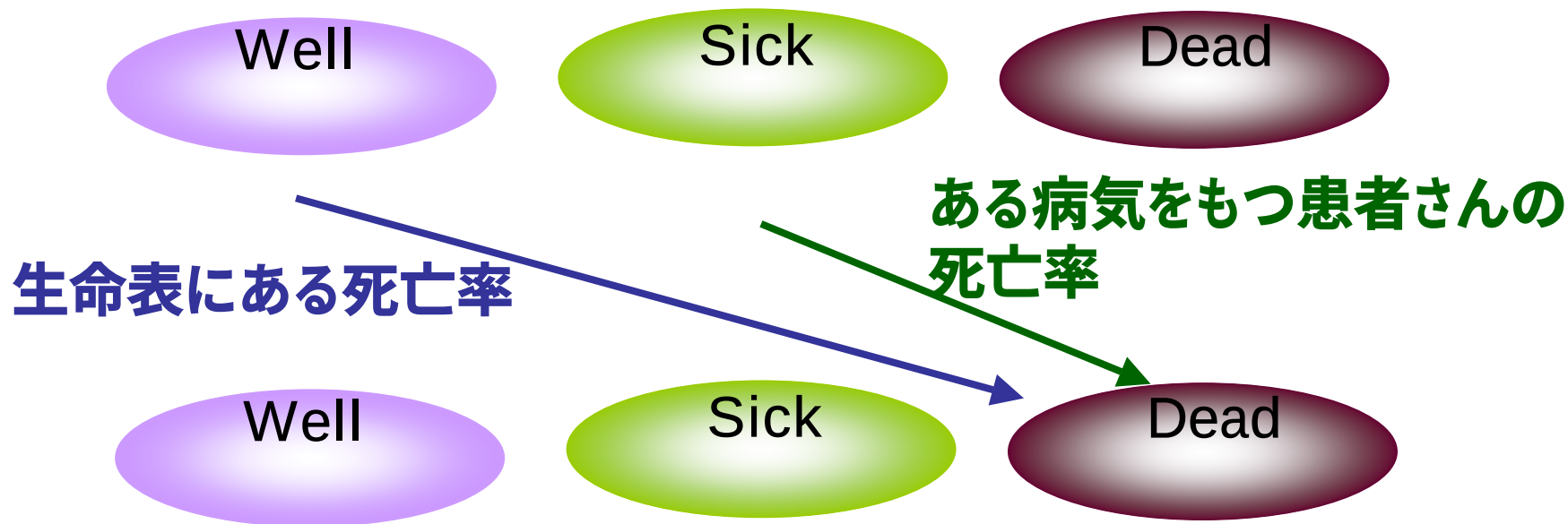
$$=B3*1+C3*0.5+D3*0$$

$$=F2+E3$$



Markov models for estimating life expectancy

- Mortality rate **が変化する場合：高齢になる程死亡率が上がる**



Impact of treatment on life expectancy

Excess mortality (additive) model

$$h_t = b_t + d * (1 - e)$$

Proportional hazards (multiplicative) model

$$h_t = b_t * [1 + (p-1) * (1 - e)]$$

e: risk reduction: **治療によりどれくらいリスクが軽減されるか？**
e は0から1の間であり、100%のrisk reduction が得られるならば、 $h_t = b_t$ となる。

d, p : constant obtained from survival studies

Excess mortality (additive) model

- Estimate d and e from SOLVD study

	4年生存率	略
Placebo	0.58	$S_p(4)$
Enalapril	0.63	$S_r(4)$

$$d = - \frac{1}{t} \ln \left[\frac{S_p(t)}{N(t)} \right]$$

病気で時間tのとき生存している率 (臨床試験
プラセボで実際観察された生存率)

生命表から算出されり生存率

Estimating d and e

$$S_p(4) = 0.58$$

$$N(4) = \frac{77,032}{82,649} = 0.93$$

65歳10万人あたり生存
61歳10万人あたり生存

$$d = - \frac{1}{4} \ln \left[\frac{0.58}{0.93} \right] = 0.1186$$

$$d^*(1-e) = - \frac{1}{4} \ln \left[\frac{0.63}{0.93} \right] = 0.0979$$

$$e = 1 - \frac{0.0979}{0.1186} = 0.17 \quad \text{17\% reduction}$$

Estimating p

$$P = \frac{\ln[S_p(t)]}{\ln[N(t)]}$$

$$P = \frac{\ln[0.58]}{\ln[0.93]} = 7.74$$

Simple Markov model used to calculate life expectancy (additive model)

$$pDie = 1 - \exp(-BaseRate - d * (1 - e))$$

$$BaseRate = lifetab[Age + _stage]$$

Simple Markov model used to calculate life expectancy (multiplicative model)

- $pDie = 1 - \exp(-BaseRate * (1 + (p-1) * (1-e)))$
- $BaseRate = lifetab[Age + _stage]$

85歳のうっ血性心不全の男性がenalapril で得られる LE gainは？

Model	LE gain (month)
DEALE	3.8
excess mortality model	2.8
proportional hazard model	1.7

Markov model: exercise I

Breast Cancer Treatment

- 乳癌を外科的切除した55歳女性のコホート
- 全ての患者は寛解状態 (明らかな腫瘍の無い状態) =Local
- 毎年2%のrate で再発する。Recur
- 再発したもののうち75%は転移巣をもつ。Mets
- 再発したものは再度腫瘍摘出術を受ける。
- この手術を受けたものは毎年6%のrateで再発する。
- しかし、初回再発は2回目以降の再発と同じ予後をもつものとする。
- 局所再発例の転移は90%に認められる。
- 乳癌が転移した場合、死亡する (局所再発だけでは死亡しない)。
- 全ての女性は他の同年女性と同様の確率で他の原因で死亡する。
- 乳癌であれ、他の原因であれ死亡した女性はdeadの状態に入る。

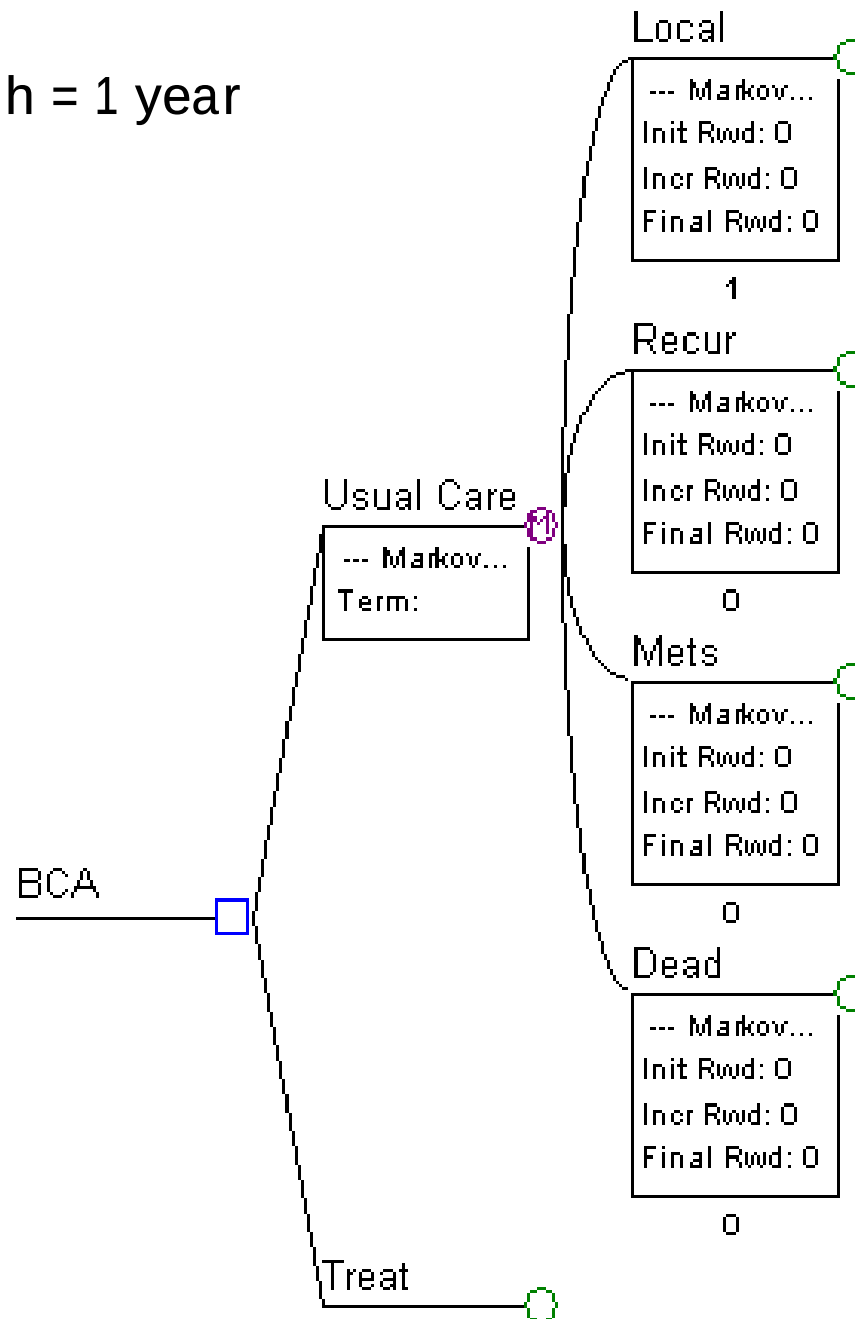
Markov model: exercise

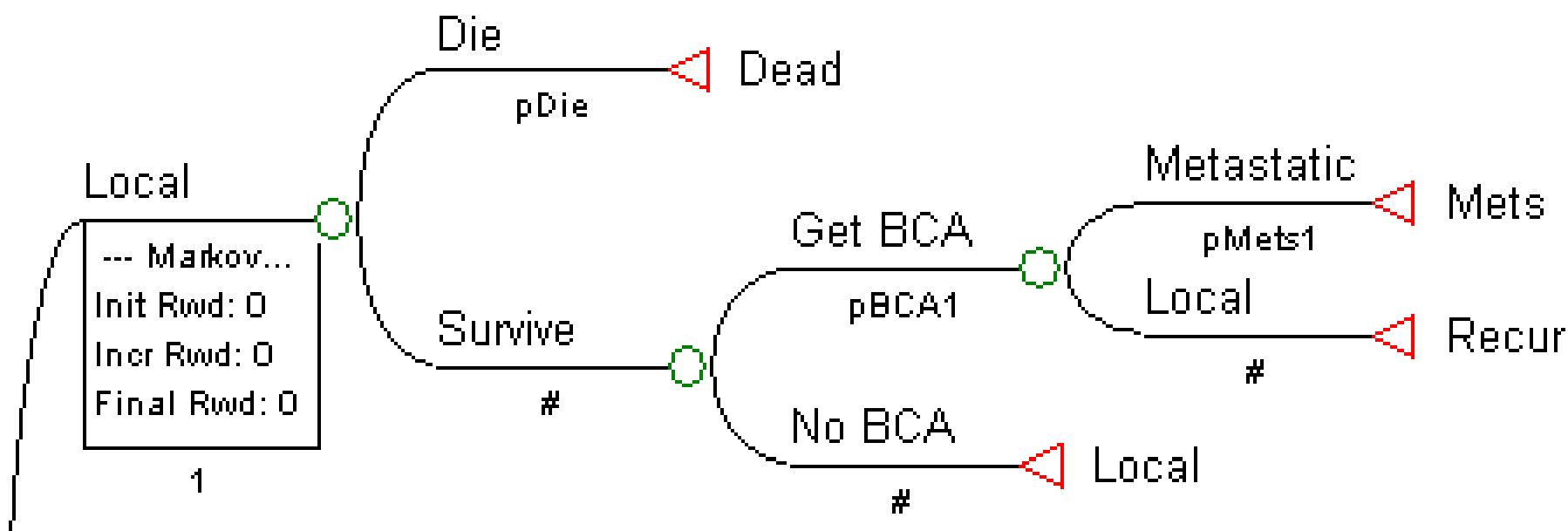
- 次に新規化学療法を考慮する。
- この治療は乳癌の再発率を50%にまで抑えることができる。
- しかし、副作用が強く、quality of life (QOL)を低下させる可能性がある。
- この治療の対象は寛解状態Localのみである。

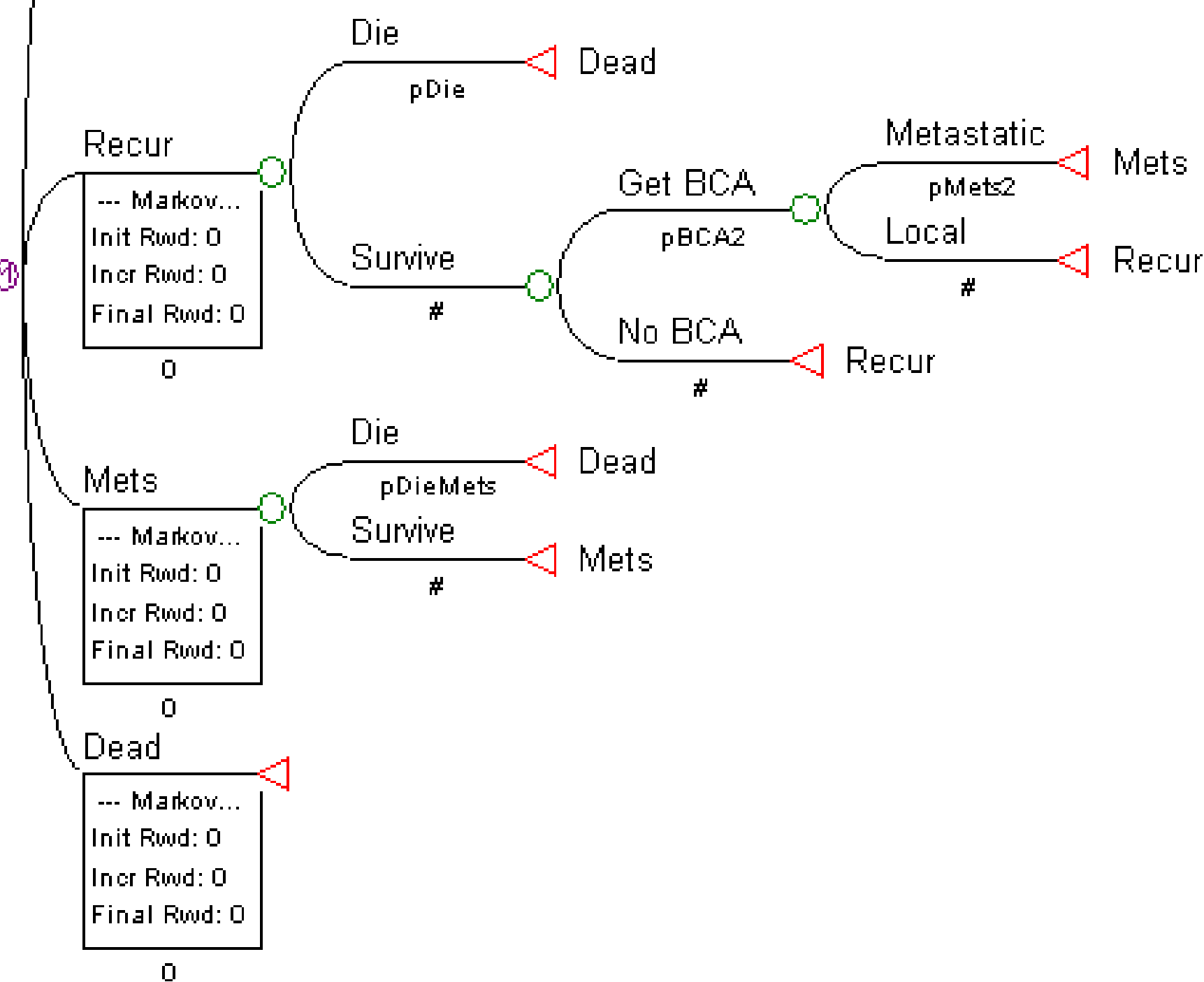
従来の外科治療のみの治療に対して、化学療法を加味した場合、どの程度の費用対効果を得られるだろうか？

incremental cost per quality-adjusted life years gained
を算出せよ。

Cycle length = 1 year







Node: Local

OK

Operators: ▼

Functions: ▼

Variables: ▼

Cancel

Keywords: ▼

Show Nodes

Initial (stage 0):

$0.5 * u_{\text{Local}}$

Insert Distribution...

Incremental:

$u_{\text{Local}} / (1 + r)^{\text{_stage}}$

Final (after term.):

0

Help

Rewards:

1 ▼

Active Markov rewards: 1

Tunnel Info

☐ Tunnel state

Temporary states: 2 (max. value for `\_tunnel`)

☐ Calculate initial probability for each temporary state (advanced user option)

Node: Recur

OK

Cancel

Show Nodes

Insert Distribution...

Help

Operators: ▼

Functions: ▼

Variables: ▼

Keywords: ▼

Initial (stage 0):

0

Incremental:

$u_{\text{Recur}}/(1+r)^{\text{_stage}}$

Final (after term.):

0

Rewards:

1

Active Markov rewards: 1

Tunnel Info

☐ Tunnel state

Temporary states:

2

(max.value for `\_tunnel`)

☐ Calculate initial probability for each temporary state (advanced user option)

Node: Mets

OK

Cancel

Show Nodes

Insert Distribution...

Help

Operators: ▼

Functions: ▼

Variables: ▼

Keywords: ▼

Initial (stage 0):

Incremental:

Final (after term.):

Rewards:

Active Markov rewards: 1

Tunnel Info

☐ Tunnel state

Temporary states: (max.value for _tunnel)

☐ Calculate initial probability for each temporary state (advanced user option)

Node: Dead

OK

Operators: ▼

Functions: ▼

Variables: ▼

Cancel

Keywords: ▼

Show Nodes

Initial (stage 0):

0

Insert Distribution...

Incremental:

0

Final (after term.):

0

Help

Rewards:

1

Active Markov rewards: 1

Tunnel Info

☐ Tunnel state

Temporary states: 2 (max.value for _tunnel)

☐ Calculate initial probability for each temporary state (advanced user option)

age

Table: mufem		
Index	Value	
30	0.000691746	
31	0.000732959	
32	0.000794645	
33	0.000846278	
34	0.000918461	
35	0.001001062	
36	0.001063449	
37	0.001146519	
38	0.001229874	
39	0.001334072	
40	0.001438687	
41	0.00156435	
42	0.001680283	
43	0.001817469	
44	0.001955399	
45	0.002125267	
46	0.002306614	
47	0.002499637	
48	0.002735923	
49	0.002995112	
50	0.003267136	
51	0.003594605	
52	0.003946782	
53	0.004313741	
54	0.00473889	
55	0.005213038	
56	0.005781049	
57	0.006380576	
58	0.007035282	
59	0.0077257	
60	0.008476413	
61	0.009324573	
62	0.010185981	

Annual hazard rate

At node: BCA

Operators: ▼

Functions: ▼

Variables: ▼

Keywords: ▼

Tables: ▼

OK

Cancel

Show Nodes

Insert Distribution...

Delete Definition...

Help

pDie =

```
1-exp(-mufem[age+_stage])
```

pDie

List:

Name	Tracker	Shown	
age		+	
muMets		+	
pBCA1		+	
pBCA2		+	
pDie		+	
pDieMets		+	
pMets1		+	
pMets2		+	
r		+	
uLocal		+	
uMets		+	
uRecur		+	

---- Tables ----
mufem []

Close

Help

Add New... ▼

Define Value... ▼

Properties...

Delete...

Reports... ▼

☒ Show Tables

☒ Show Variables

Description:

Define values

- uRecur: 0.80
- uMets: 0.40
- r: 0.03
- pMets2: 0.90
- pMets1: 0.75
- pBCA2: 0.06
- muMets: 0.50
- Age: 55

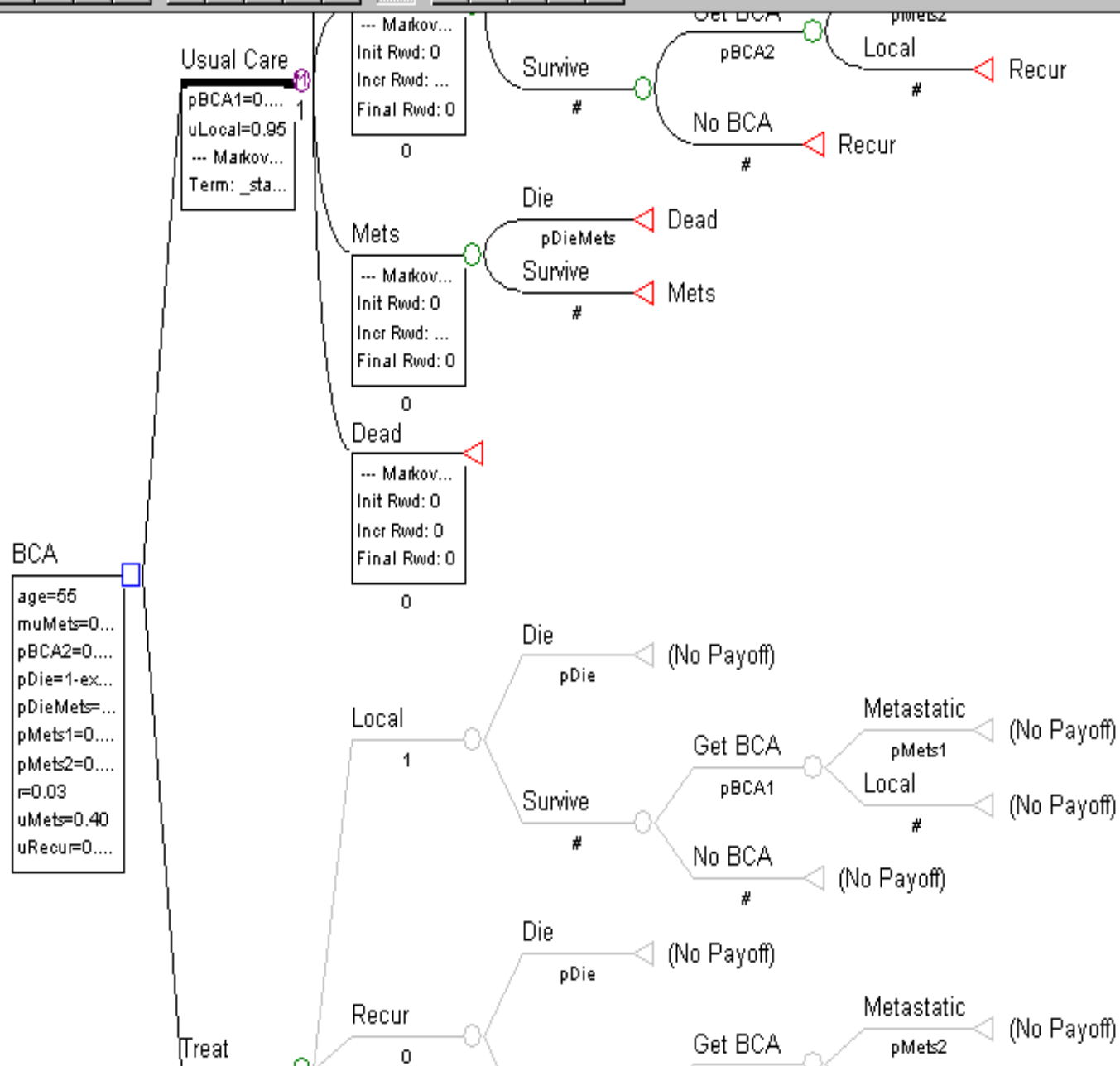
Define values

Usual	Treat
uLocal: 0.95	0.90
pBCA1: 0.02	0.01

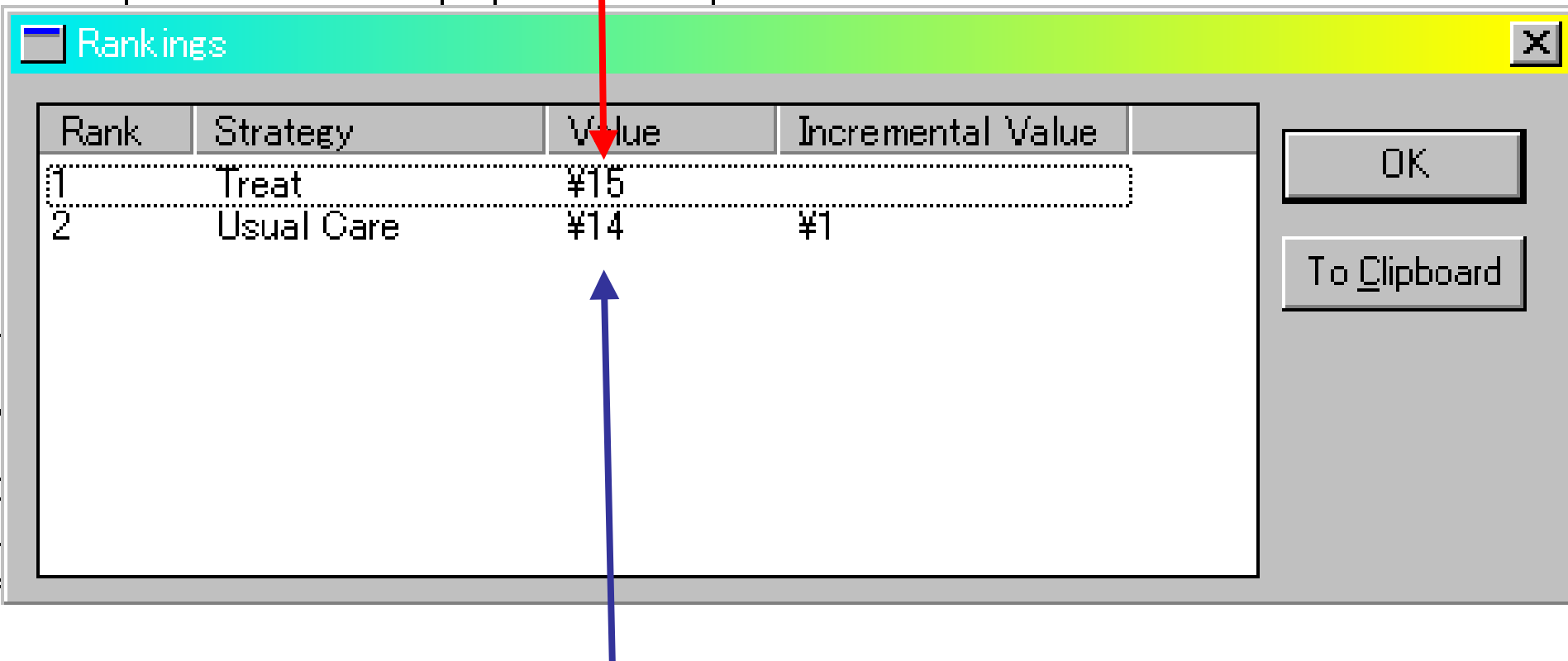


BCA

- Usual Care
- Treat



Treat: \$15/QALY gain

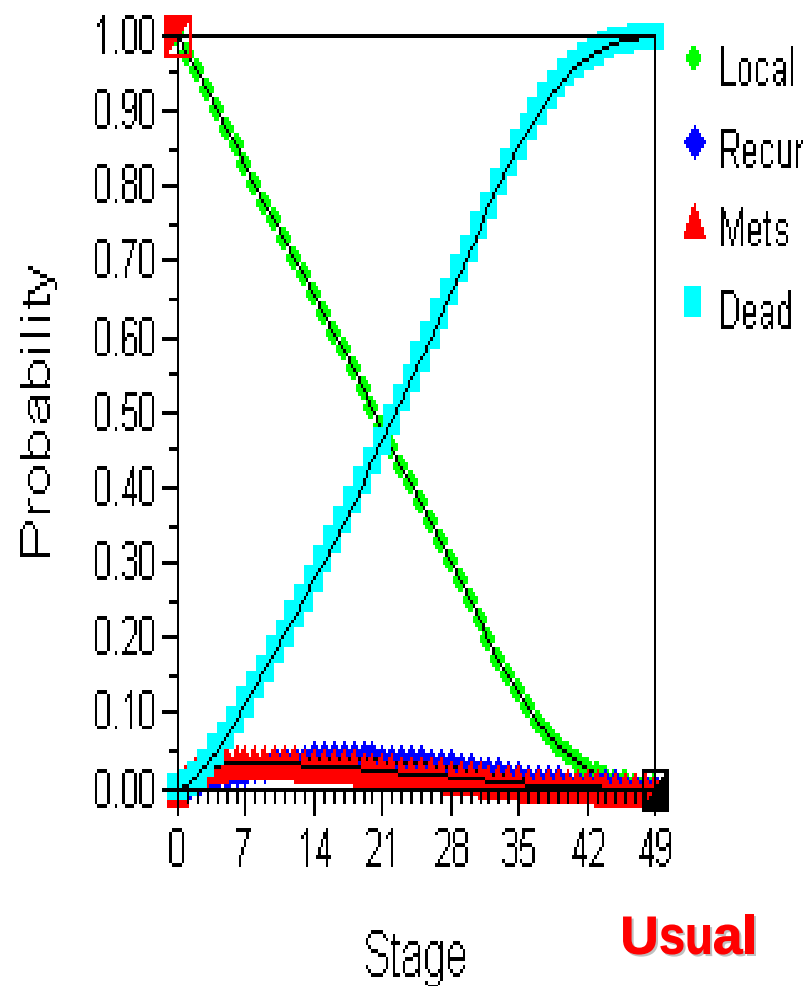


Rank	Strategy	Value	Incremental Value
1	Treat	\$15	
2	Usual Care	\$14	\$1

Usual care: \$14/QALY gain

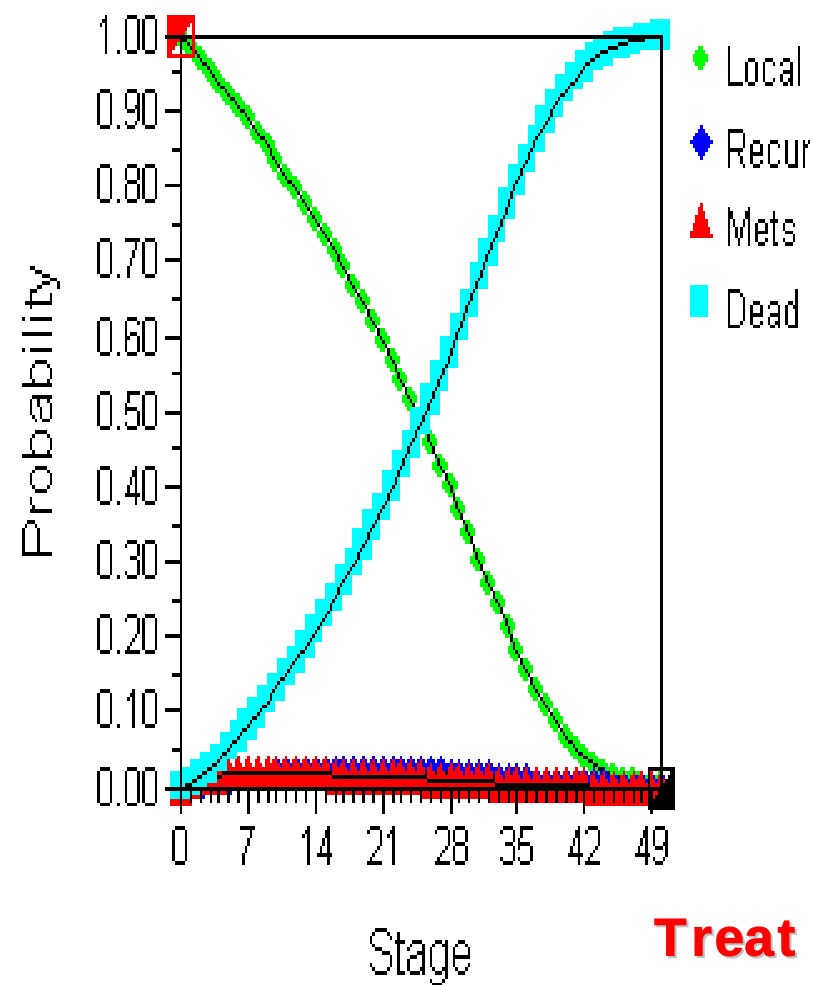
Options Text Report Excel Chart

Markov Probability Analysis



Options Text Report Excel Chart

Markov Probability Analysis



 Sensitivity Analysis



Variable:

pBCA1 ▼

OK

Number of Intervals:

4

Cancel

Low value:

0.01

Help

High value:

0.02

View Definitions

☒ Check coherence

pBCA1

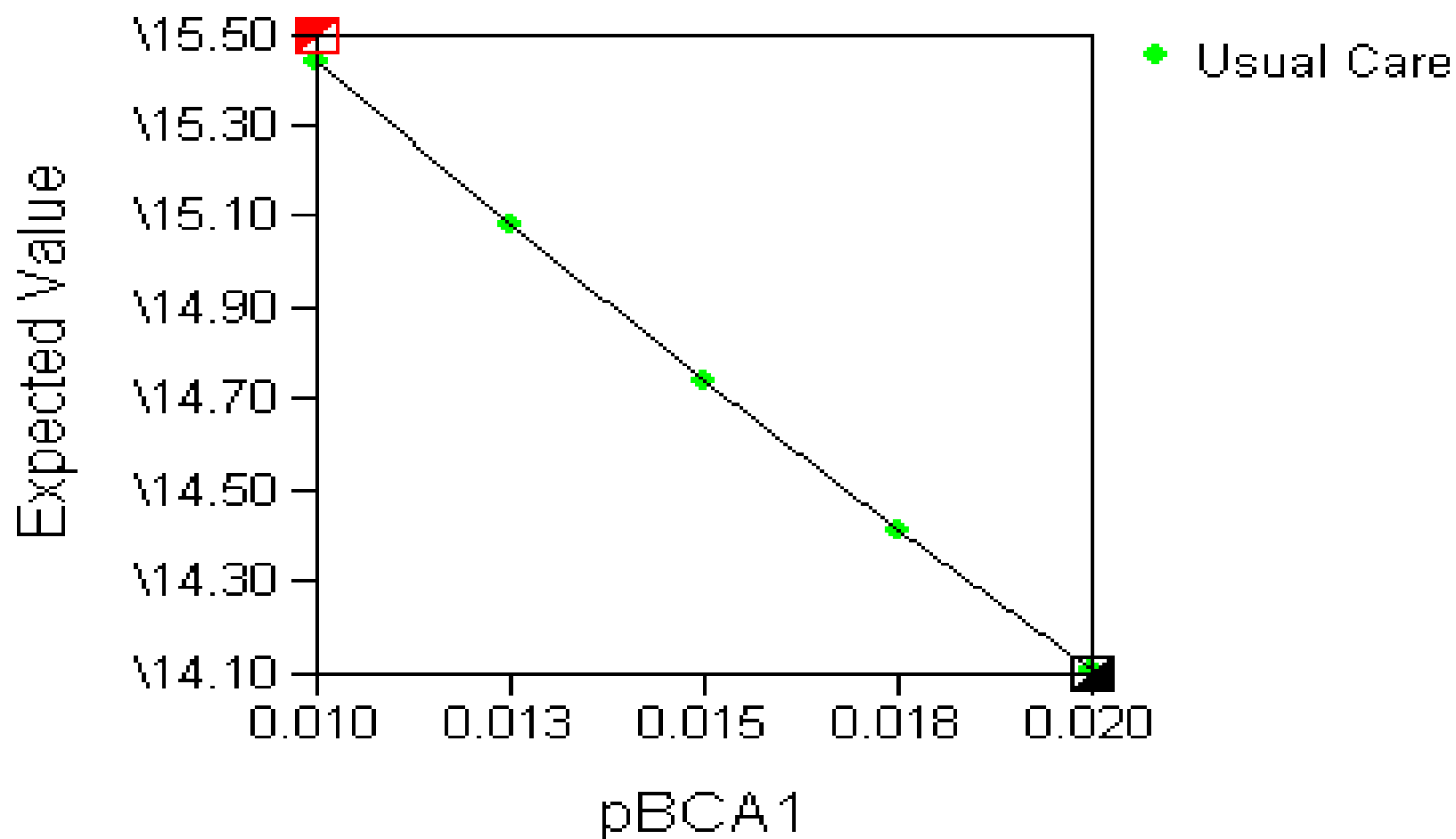


Options

Text Report

Excel Chart

Sensitivity Analysis on pBCA1



Node: Local

Operators: ▼ Functions: ▼ Variables: ▼
Keywords: ▼ Tables: ▼

Initial (stage 0):
Incremental:
Final (after term.):

Rewards: Active Markov rewards: 1

OK
Cancel
Show Nodes
Insert Distribution...
Help

Tunnel Info

☐ Tunnel state

Temporary states: (max.value for _tunnel)

☐ Calculate initial probability for each temporary state (advanced user option)

Node: Recur

OK

Cancel

Operators: ▼

Functions: ▼

Variables: ▼

Keywords: ▼

Tables: ▼

Show Nodes

Insert Distribution...

Help

Initial (stage 0):

0

Incremental:

 $c\text{Recur}/(1+r)^{_stage}$

Final (after term.):

0

Rewards:

2 ▼

Active Markov rewards: 1

Tunnel Info

☐ Tunnel state

Temporary states: 2 (max.value for _tunnel)

☐ Calculate initial probability for each temporary state (advanced user option)

Node: Mets

OK

Cancel

Operators: ▼

Functions: ▼

Variables: ▼

Keywords: ▼

Tables: ▼

Show Nodes

Insert Distribution...

Help

Initial (stage 0):

0

Incremental:

 $cMets/(1+r)^{_stage}$

Final (after term.):

0

Rewards:

2 ▼

Active Markov rewards: 1

Tunnel Info

☐ Tunnel stateTemporary states: 2 (max.value for $_tunnel$)☐ Calculate initial probability for each temporary state (advanced user option)

Define costs

- cRecur: 5000
- cMets: 20000
- cLocal: 500

Define drug cost

Usual

0

Treat

\$1000

Cost-Effectiveness Analysis

OK

Export ▼

Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	C/E	Incr C/E (ICER)	
Usual Care	\21K		\14.101		\1,510		
Treat	\32K	\10K	\14.646	\0.545	\2,161	\19,013	

Notes:

Dominance Report:

No strategies were clearly dominated by any other.

Extended Dominance Report:

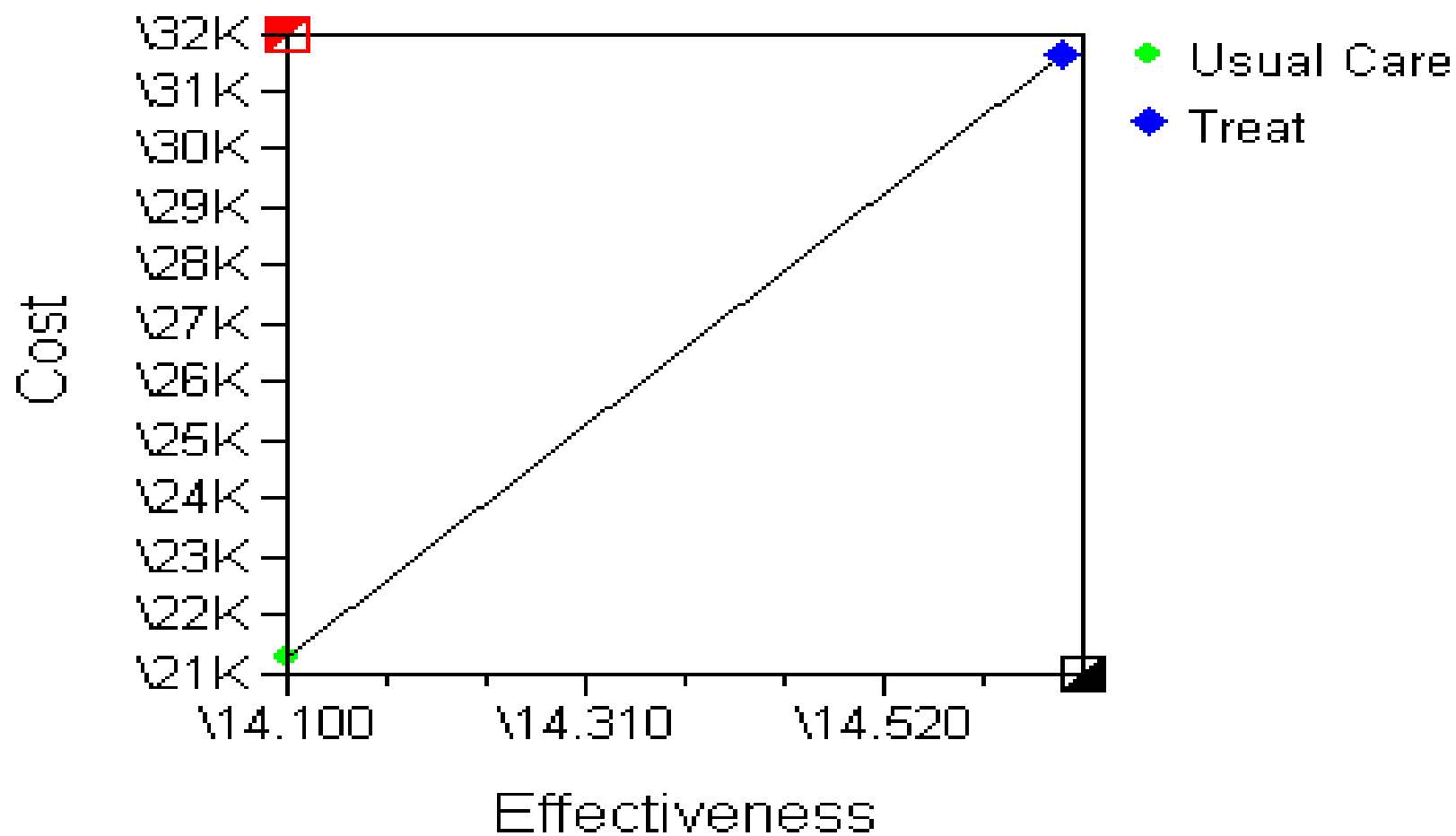
No strategies were eliminated by extended dominance.

Options

Text Report

Excel Chart

Cost-Effectiveness Analysis At BCA

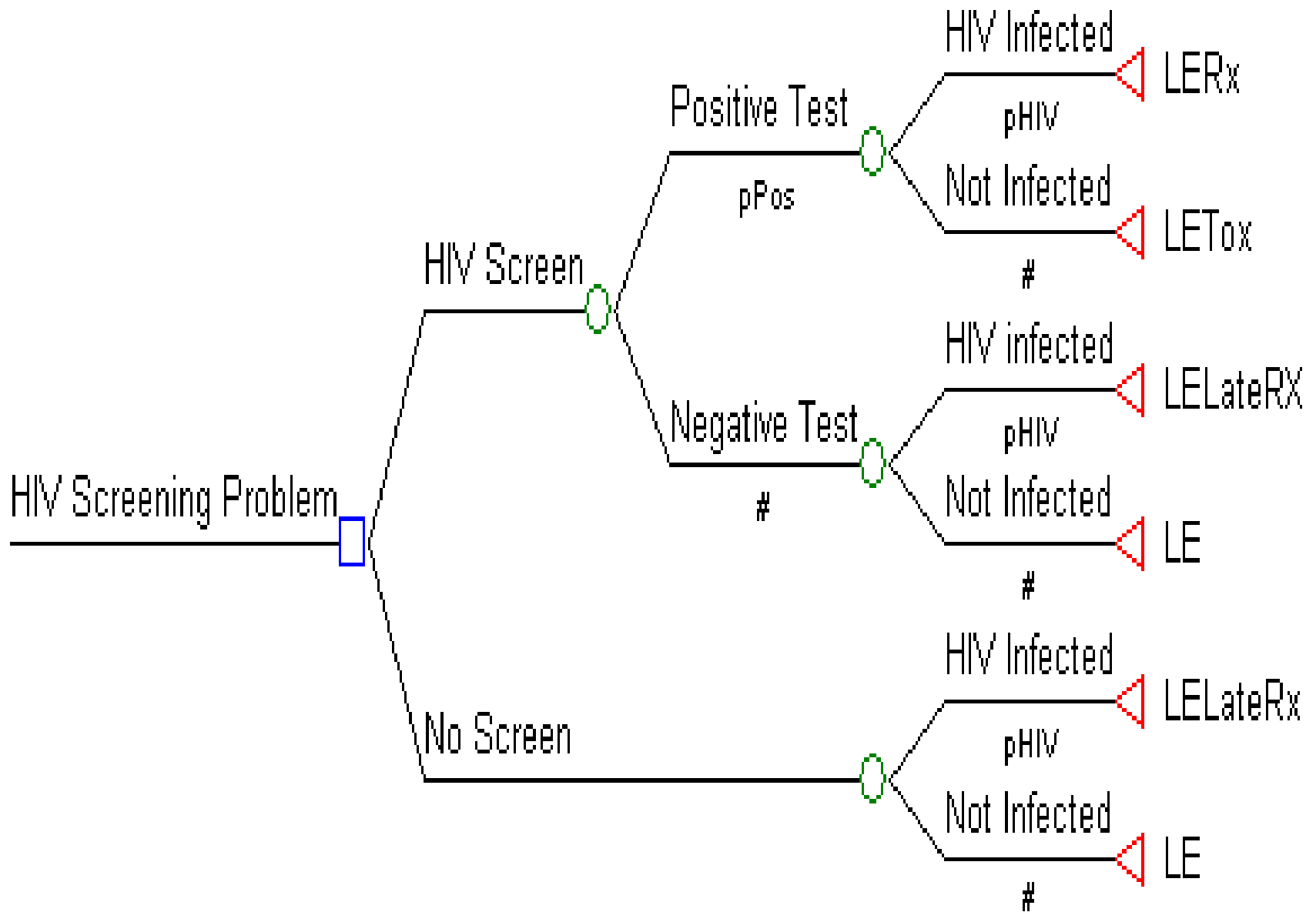


In conclusion

- Incremental cost-effectiveness ratio of treat compared with usual care is \$19,013/QALY gained.

Exercise 11: HIV screening test

- ある対象グループに対してHIVスクリーニング検査を行うことになった。
- スクリーニングを受け、HIVが陽性と判明した者は自動的に治療を受ける。
- スクリーニングを受けなかったHIV陽性者では、その発見が遅れ、治療も遅れ、エイズの進行が急速で早期に死亡する。
- スクリーニングを受け、偽陰性者（本来HIV陰性だがスクリーニング検査で陽性と判定されたもの）は、治療の副作用で余命を短くする。
- スクリーニングテストは不完全で感度0.97, 特異度0.9988である。



Down 症スクリーニング

ダウン症の検査に関する予備知識

妊娠初期(10 – 13 週): nuchal translucency (↑)、
ヒト絨毛ゴナドトロピン (↑)、
プロテインA (↓)

妊娠中期 (14 – 22 週) : aフェトプロテイン (↓) †‡、
非抱合エストリオール (↓) †‡、
ヒト絨毛ゴナドトロピン (↑) †‡、
インヒビンA (↑) ‡

†: トリプルテスト + 年齢

‡: クアドリプルテスト + 年齢

ダウン症スクリーニング検査の実情
スクリーニングを受けた妊婦の5%以上が羊水穿刺ないし絨毛検査を受け、ダウン症の60－80%を検出し得る。

しかし、ダウン症が1,000人に1人であることを鑑みると、スクリーニング検査陽性者のほとんどは非ダウン症児の妊娠ということになる。

羊水 (絨毛) 穿刺の影響

妊娠初期絨毛検査による流産率:100に対して1.4

妊娠中期羊水検査による流産率:100に対して0.9

この検査のリスクとベネフィットはどのようなになっているのだろうか？
私たちは検査を患者側に薦める以上、そのリスクとベネフィットを知っていなくてはならない。

ベイズ理論

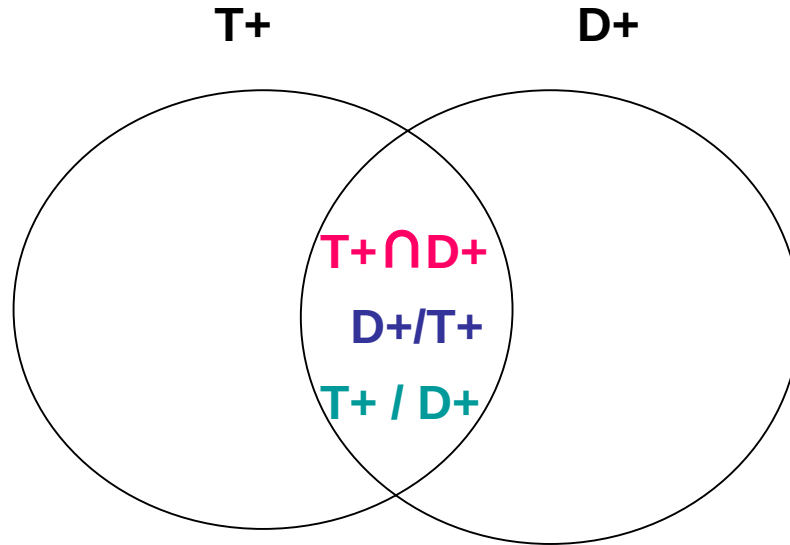
$$P(D+) = 0.001$$

$$P(T+/D+) = 0.85$$

$$P(T+/D-) = 0.05$$

疑陽性

$$P(D+/T+) = ?$$



$$P(T+) P(D+/T+) = P(T+ \cap D+)$$

$$P(T+ \cap D+) = P(D+) P(T+/D+)$$

$$P(T+) P(D+/T+) = P(D+) P(T+/D+)$$

$$P(D+/T+) = P(D+) P(T+/D+) / P(T+) \text{ ①}$$

$$P(T+) = P(T+ \cap D+) + P(T+ \cap D-) \longrightarrow P(T+) = P(D+)P(T+/D+) + P(D-)P(T+/D-) \text{ ②}$$

$$\text{①と②から } P(D+/T+) = [P(D+) P(T+/D+)] / [P(D+)P(T+/D+) + P(D-)P(T+/D-)]$$

$$P(D+/T+) =$$

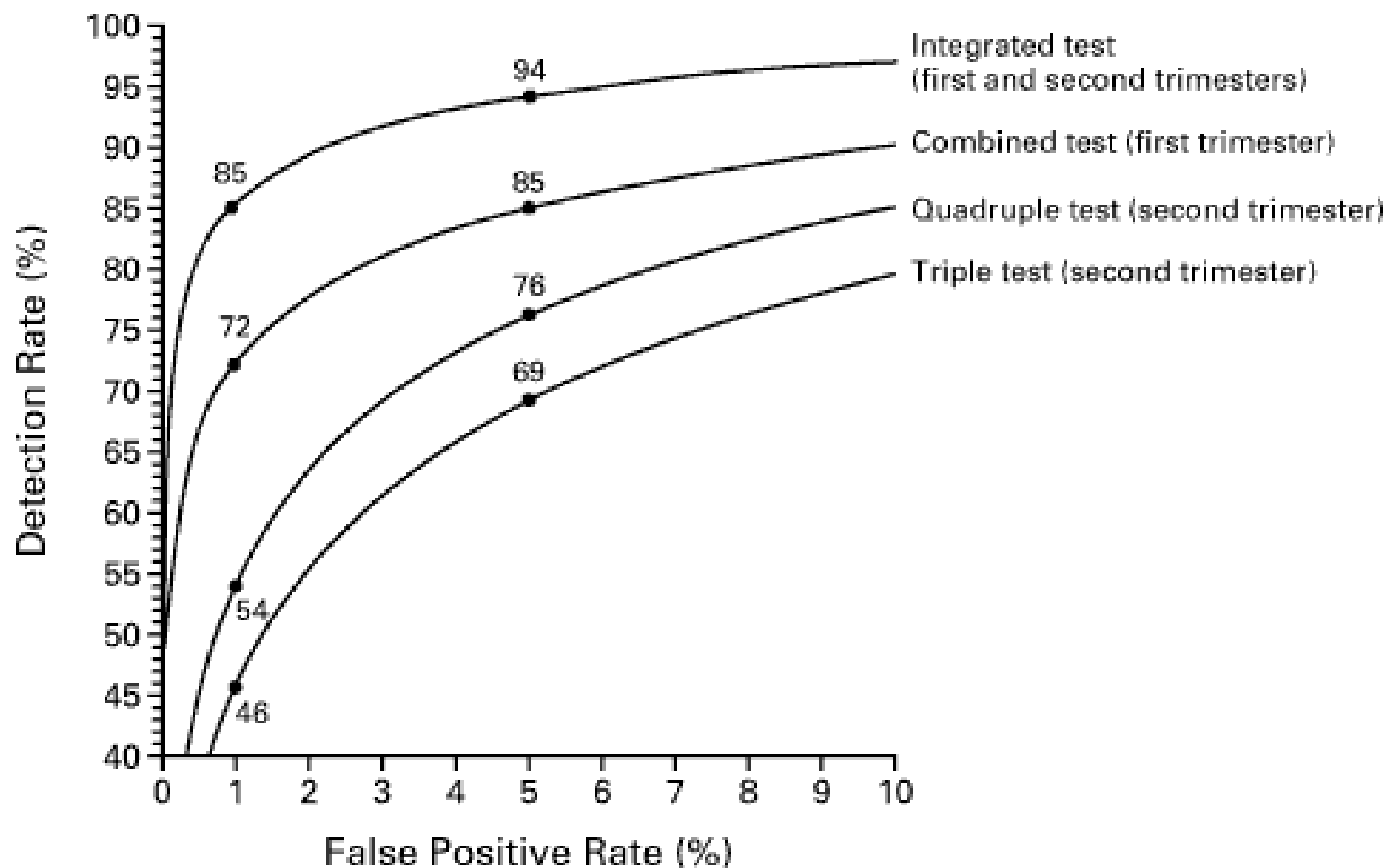
$$[P(D+) P(T+/D+)] / [P(D+)P(T+/D+) + P(D-)P(T+/D-)]$$

$$0.001 \quad 0.85 \quad 0.001 \quad 0.85 \quad 0.999 \quad 0.05$$

$$= 0.177$$

1000人のスクリーニング陽性者から177人のダウン症を発見できる。
しかし、9人から14人の流産につながるかもしれない。

これを良しとするか否かは、我々ではなく、患者側が決めるべきである。



$$P(D+/T+) = [P(D+) P(T+/D+)] / [P(D+)P(T+/D+) + P(D-)P(T+/D-)]$$



$$P(\text{posttest}) = [P(\text{pretest}) P(T+/D+)] / \{P(\text{pretest})P(T+/D+) + [(1- P(\text{pretest}))P(T+/D-)]\}$$

$$P(\text{pretest}) = 0.3$$

$$P(T+/D+) = 0.85$$

$$P(T-/D-) = 0.90$$

$$P(T+/D-) = 0.10$$



$$\begin{aligned} \text{Likelihood ratio} &= \\ \text{Sensitivity} / (1 - \text{Specificity}) &= \\ &= 0.85 / (1 - 0.90) = 8.5 \end{aligned}$$

$$P(\text{posttest}) = [0.3 \times 0.85]$$

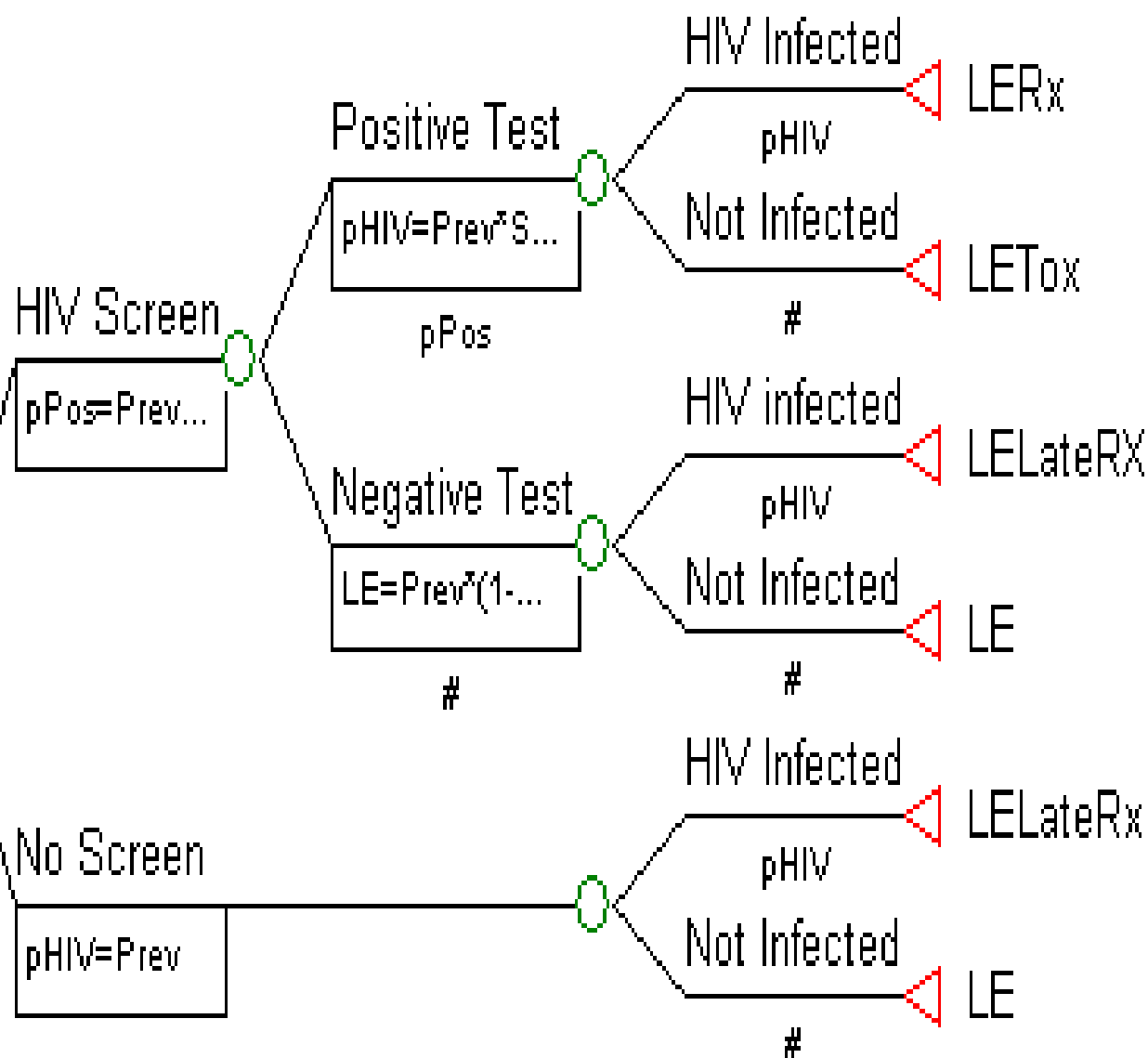
$$/ [(0.3 \times 0.85) + (0.7 \times 0.10) = 0.78$$

その検査を行う前の病気である確率が0.3であるものを、その検査を行うことによって0.78まで煮詰めることができる。

Valuables	Value
Spec	0.9988
Sens	0.97
Prev	0.05
LETox	39.4
LERx	3.5
LELateRx	2.75
LE	40.3

HIV Screening Problem

$LE = 40.3$
 $LE_{LateRX} = 2.75$
 $LE_{Rx} = 3.5$
 $LE_{Tox} = 39.4$
 $Prev = 0.05$
 $Sens = 0.97$
 $Spec = 0.9988$



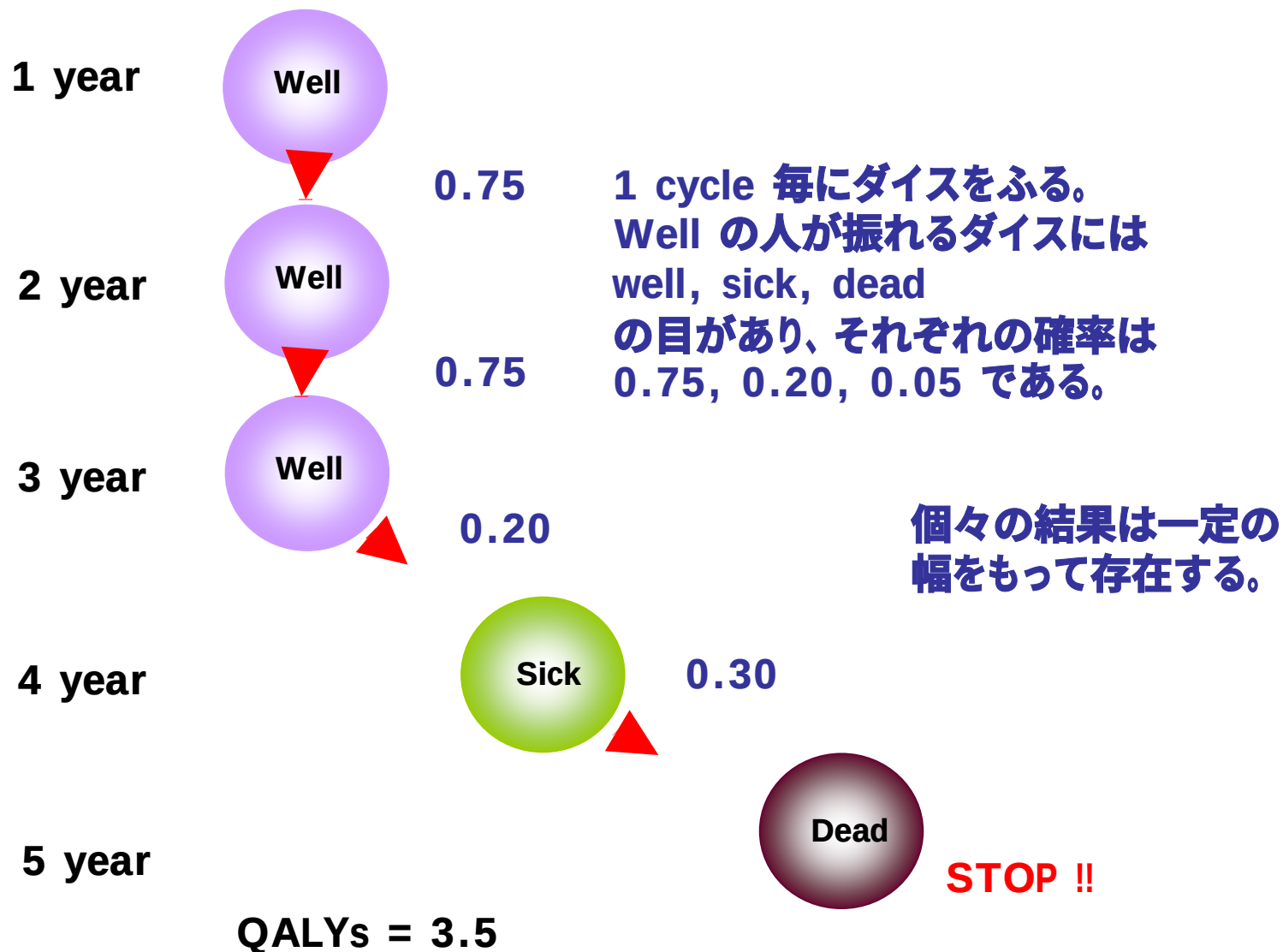
To Be or Not To Be?

- Screen: LE = 38.4578
- No Screen: LE = 38.4225

Monte Carlo Simulation Microsimulation modeling

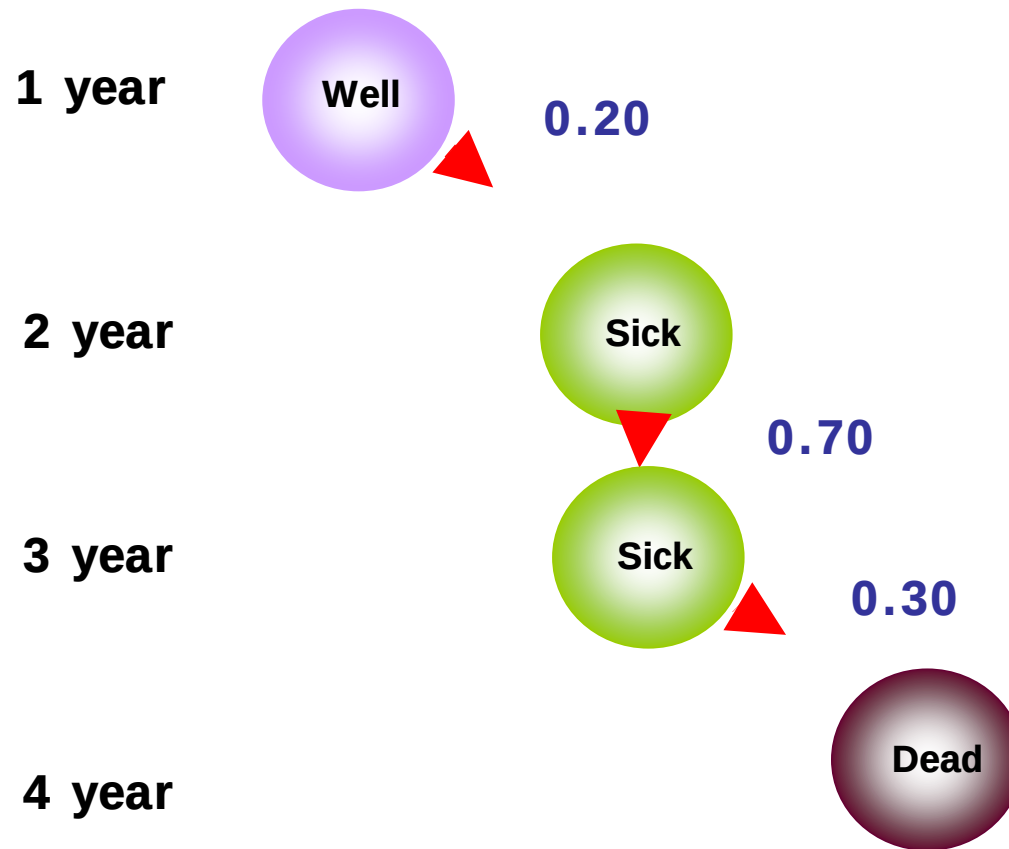


1st case



Monte Carlo Simulation

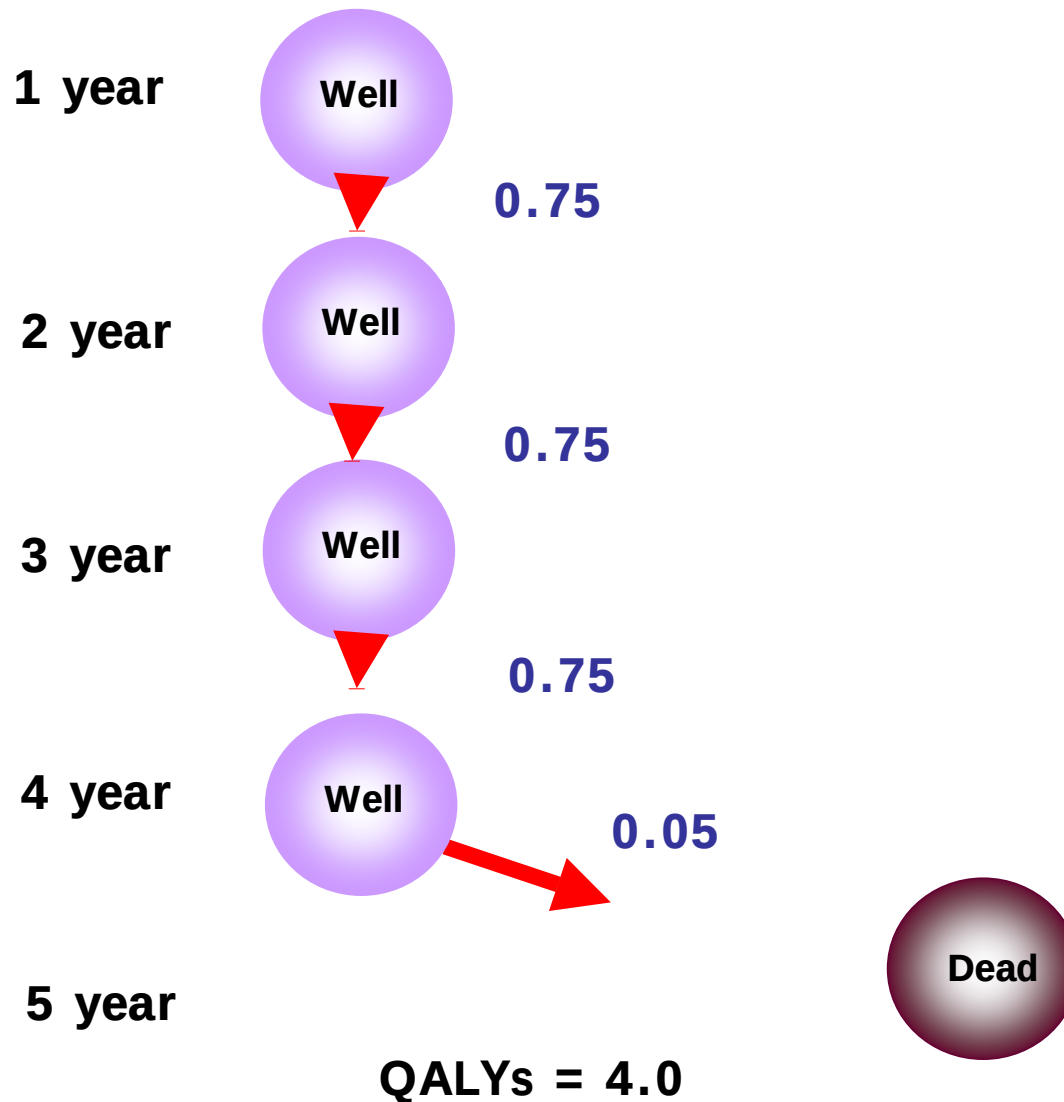
2nd case



QALYs = 2.0

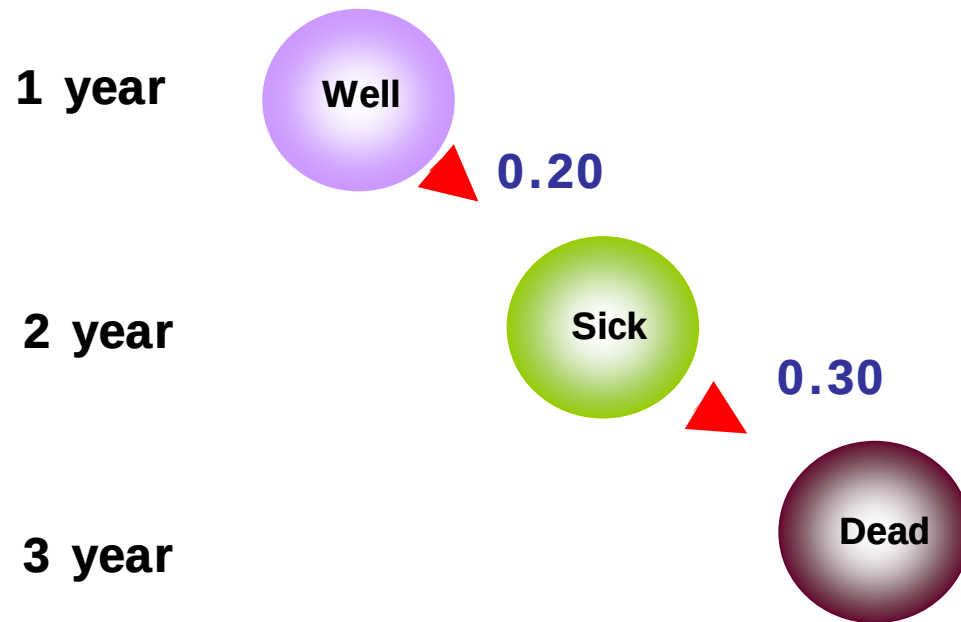
Monte Carlo Simulation

3rd case



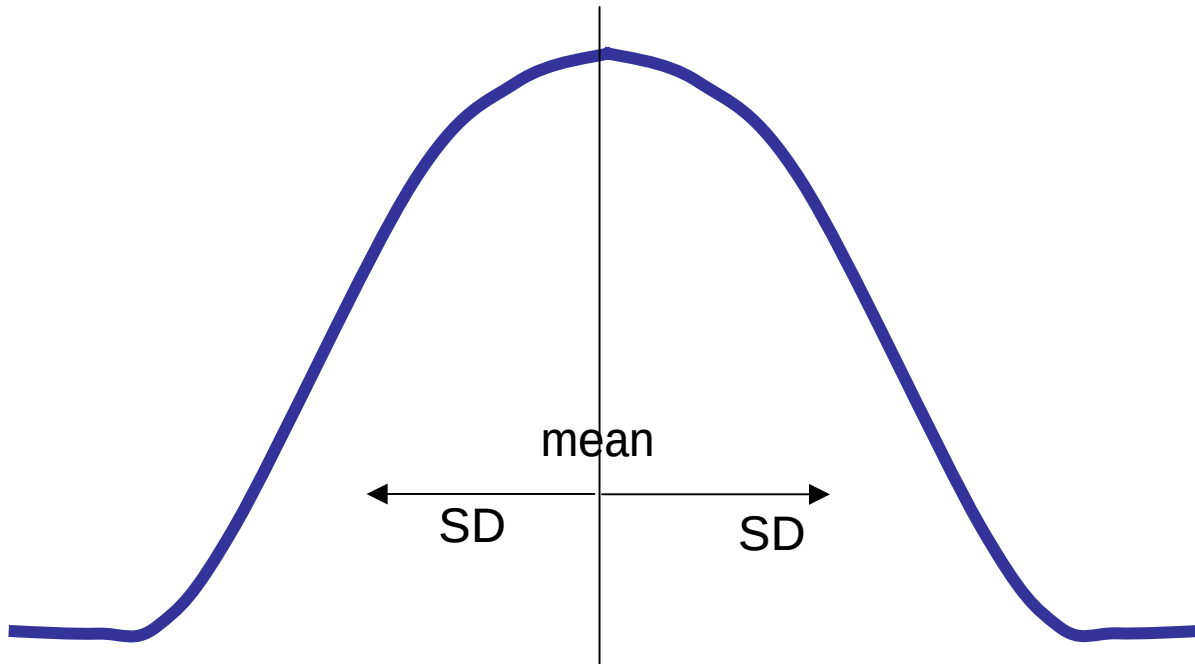
Monte Carlo Simulation

million case



QALYs = 1.5

Variability of distribution



Monte Carlo Simulation で得られた
QALYの**平均値**は、cohort simulation
で得られるものと近似することが期待される。

しかし、Monte Carlo Simulation ではSDを知ることもできる。

The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy

N Engl J Med 2001; 344: 824-31

背景: アメリカでは、HIV感染症に対して多剤併用療法が一般的となっている。そこで3薬剤によるcost effectiveness について検討した。

方法: Monte Carlo Simulation – 1 million simulations

predictors: CD4 cell count, HIV RNA levels

outcome: LE, QALY, lifetime direct cost, \$/QALY gained

clinical data resource: AIDS clinical trials group 320 study

cost data resource: national AIDS cost and services utilization survey
drug costs obtained from the red book

The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy

N Engl J Med 2001; 344: 824-31

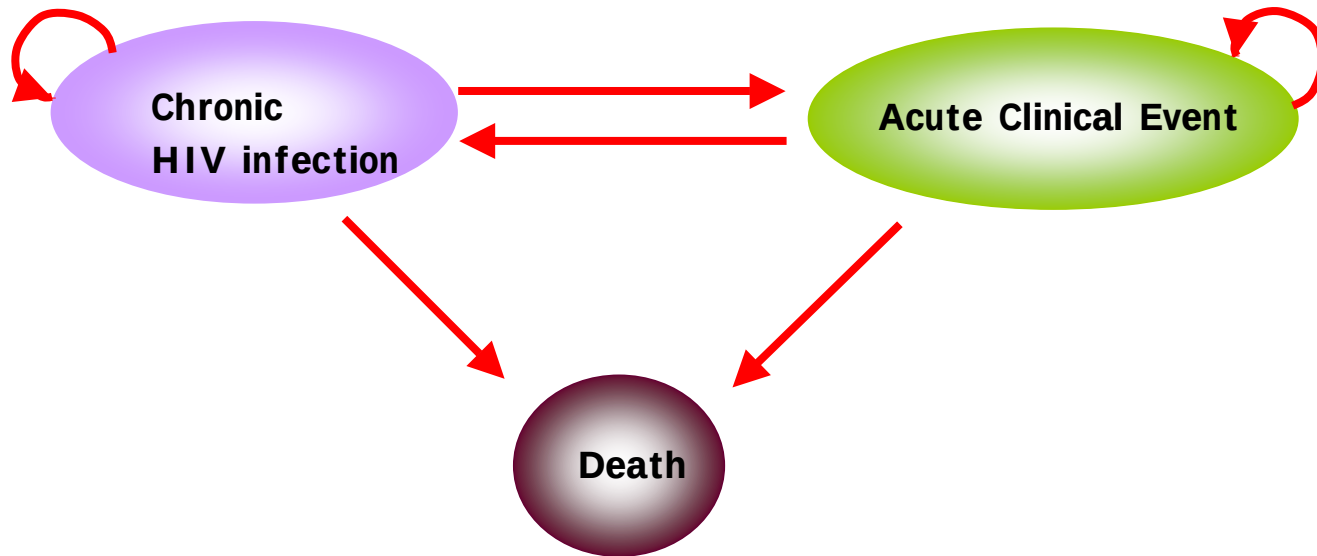
結果:多剤併用は、無治療と比較した場合、QALY で調整したLEを1.53年から2.91年に、生涯に必要な医療費を\$45,460 から\$77,300に押し上げた。1 QALYを延長するのに\$23,000を必要とする。他の雑誌の結果で同様のことを検討したところ、\$13,000 - \$23,000/QALY gained であった。初期の CD4 cell count と薬剤費がcost effectiveness を考える上で最も重要な因子であった。

結論:3剤併用療法は無治療と比較してcost effectiveであると考えられた。

Monte Carlo Simulation

million case

Enter: age, gender, CD4, RNA



Monthly probabilities of clinical events

- Labo: CD4 cell count, HIV RNA level
- Clinical: Development of opportunistic infections, Adverse reactions to medications, death
- Outcome: primary and recurrent opportunistic infection, life expectancy, life expectancy adjusted for the quality of life, lifetime costs
- Costs: drugs, hospitalization,
not included: the cost of patients' time (e.g., lost wages due to time spent obtaining care)

Discount rate: 3%

Cost effectiveness analysis

	Total \$	LE	LE*QALY	\$/LE	\$/QALY
No	45,460	1.97	1.53	-----	-----
Drugs	77,300	3.51	2.91	21,000 ¹	23,000 ²

$$1: \frac{77,300 - 45,460}{3.51 - 1.97} = 21,000/\text{LE gained}$$

$$2: \frac{77,300 - 45,460}{2.91 - 1.53} = 23,000/\text{QALY gained}$$

Example 1: **子宮頸癌のスクリーニング: C E A**

アメリカでの現状

スクリーニングにより子宮頸癌死亡は80%減少した。

1st visit: Pap smear - \$75

2nd visit: **確定診断** - \$400

3rd visit: **治療** -\$1,000 - \$4,000

子宮頸癌の95%は発展途上国である。

ケニア、インド、ペルー、南アフリカ、タイで行う場合、どのようなスクリーニングシステムが適切か考える。

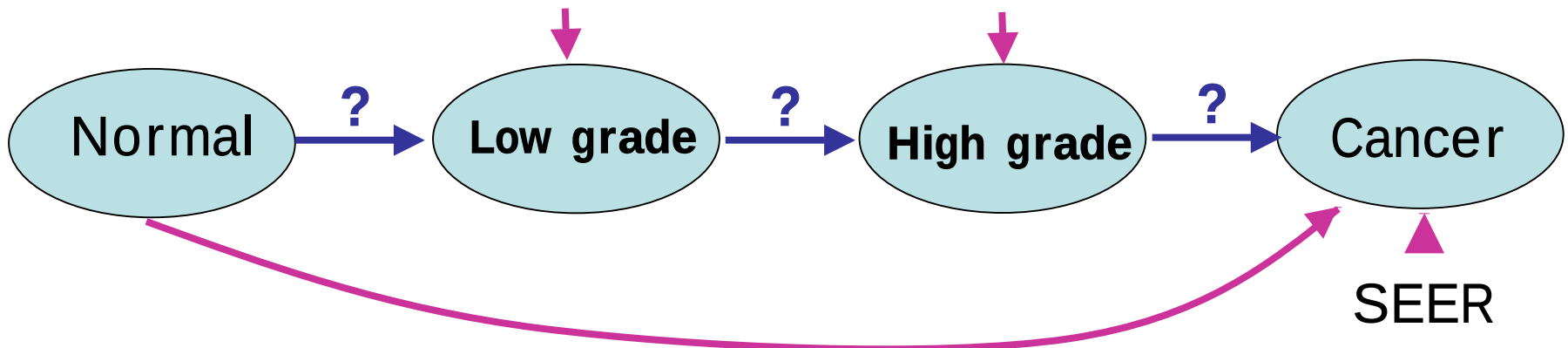
子宮頸癌のスクリーニング: C E A

1. 多種のデータソースから臨床および経済データを組み合わせる。

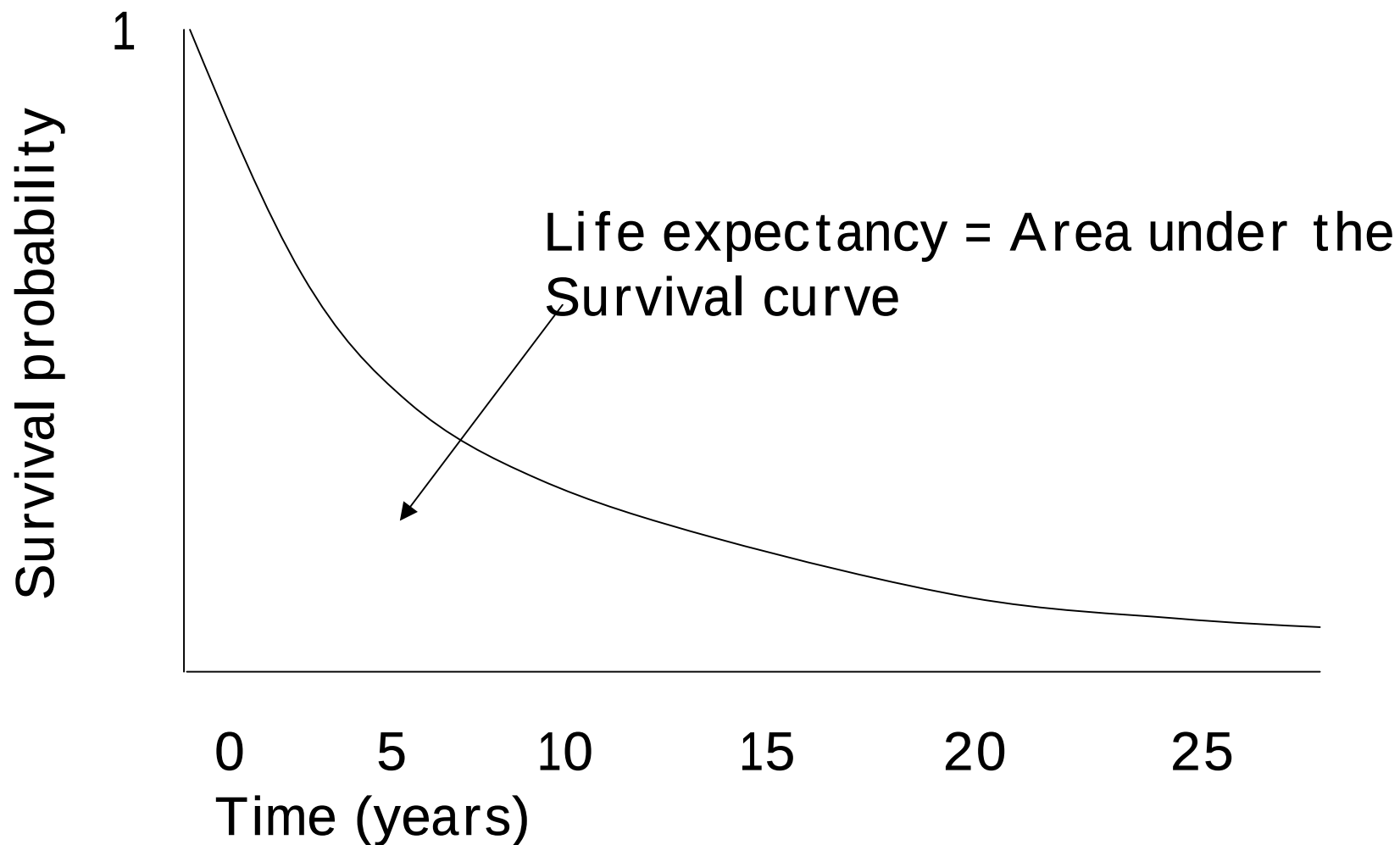
clinical trials, cohort studies, national survey, databases

2. Calibration: population-based data からmodel 構築

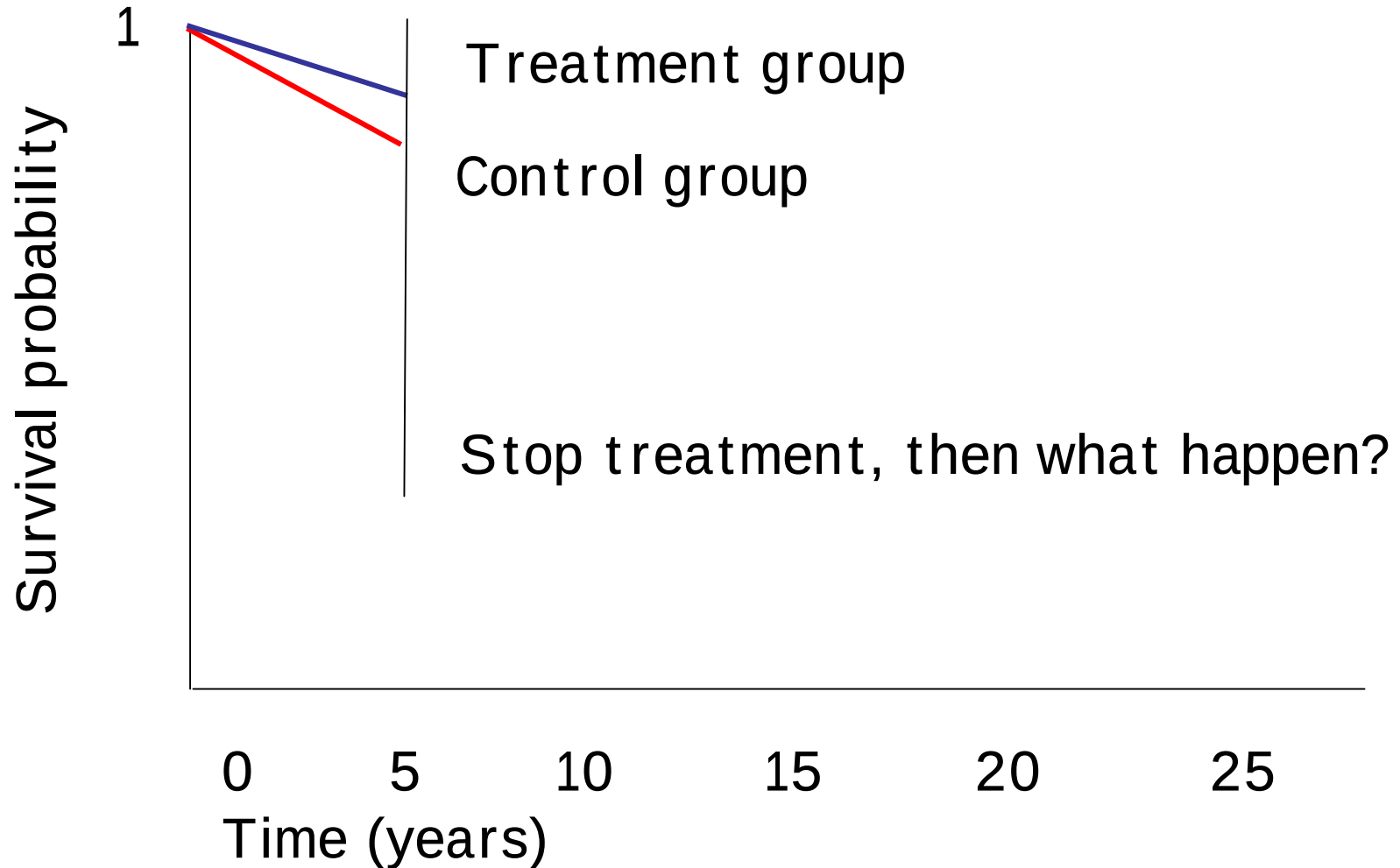
Validation: 実際に観察されたデータとモデルで得られたデータが一致するかを確認



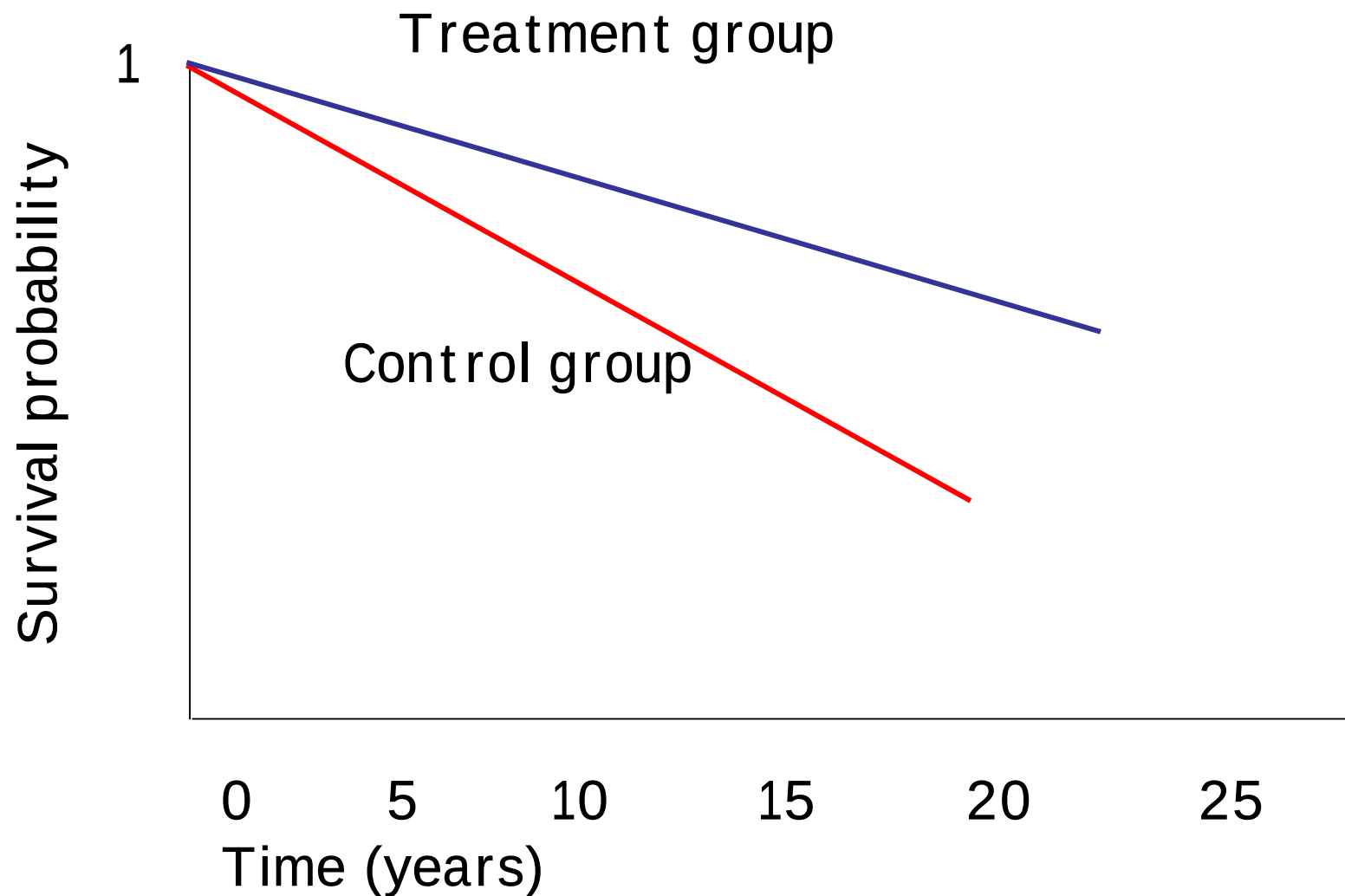
平均余命(life expectancy)の予測



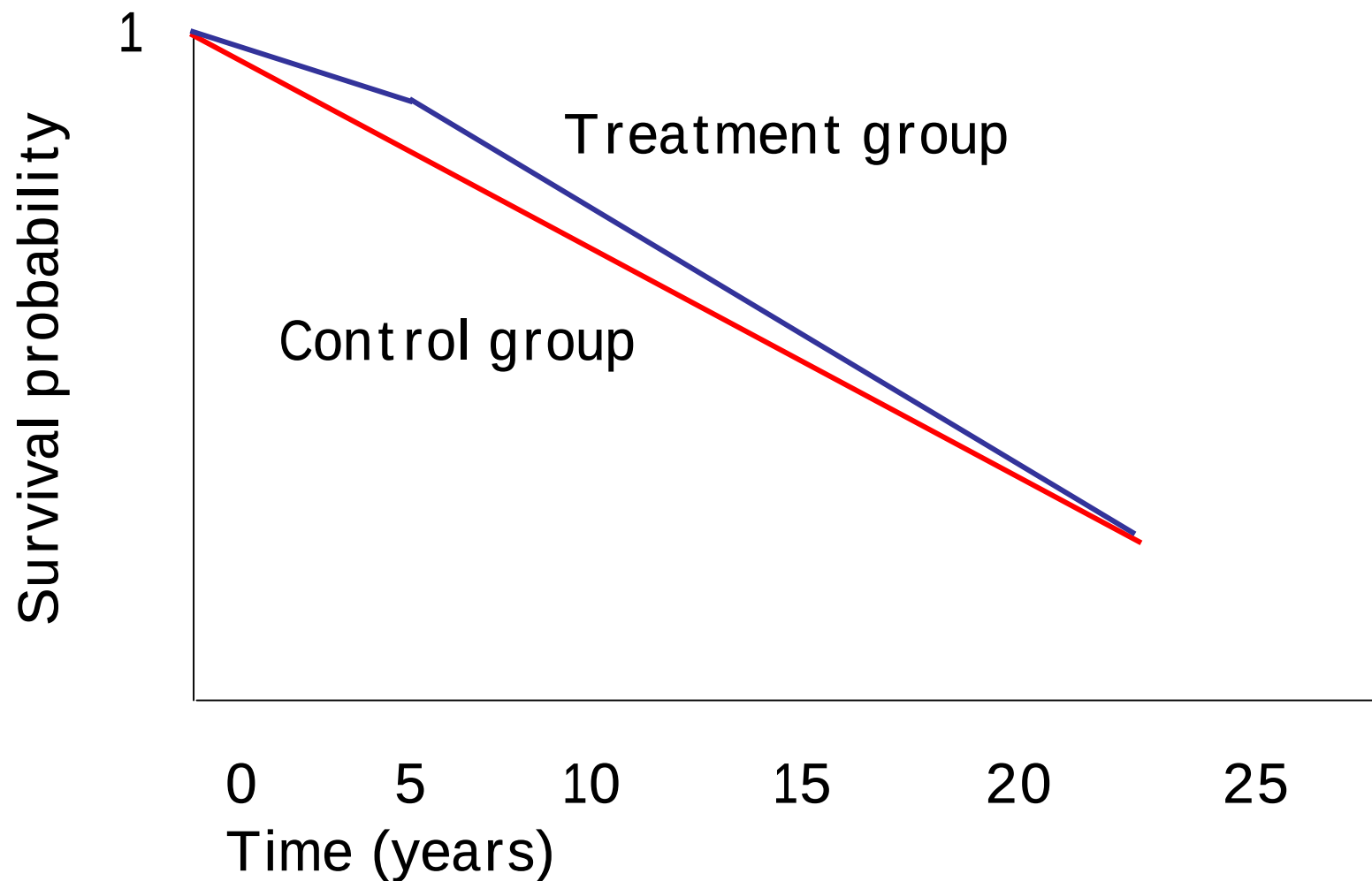
平均余命(life expectancy)の予測



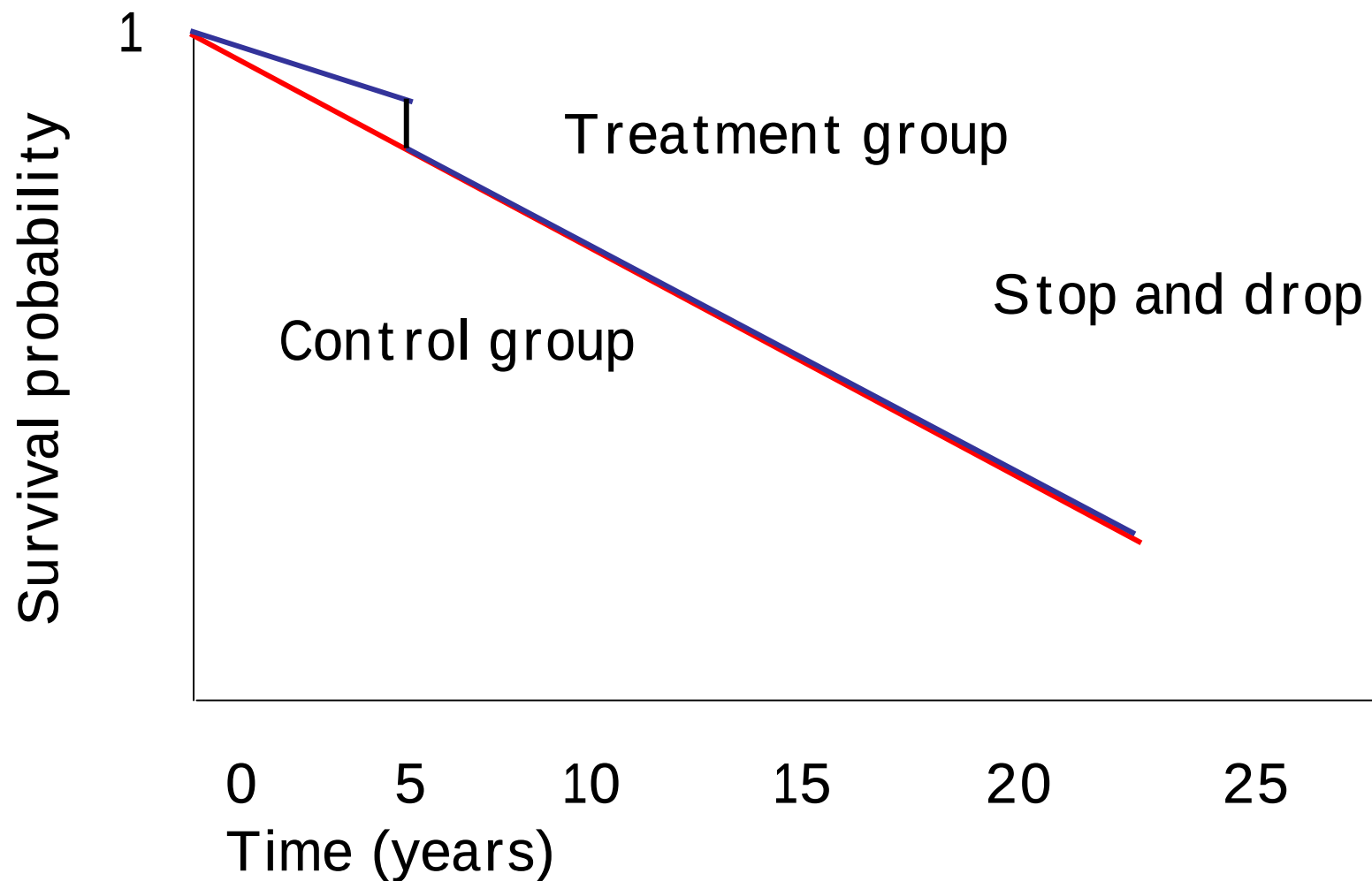
平均余命(life expectancy)の予測



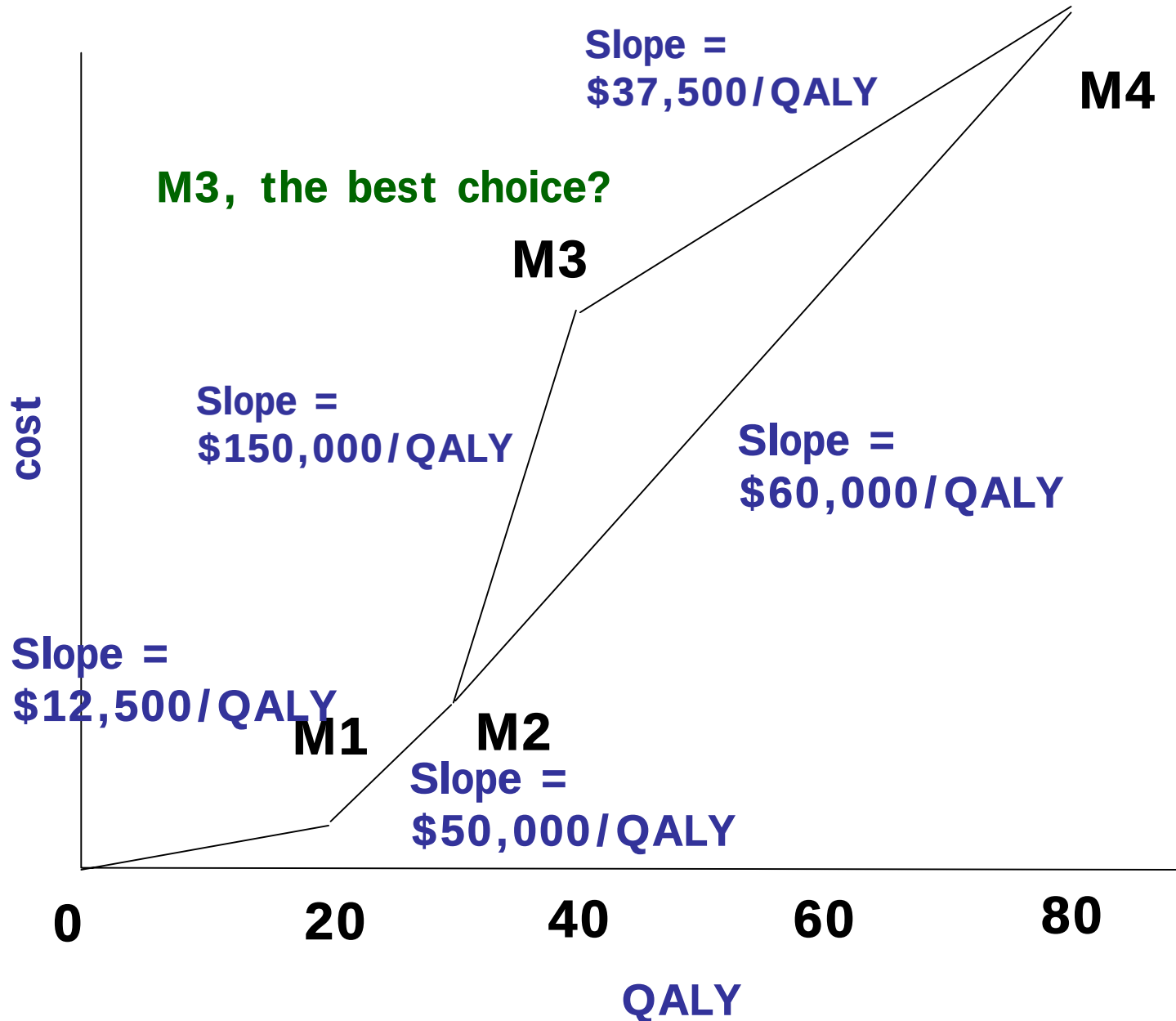
平均余命(life expectancy)の予測



平均余命(life expectancy)の予測



Incremental Cost-Effectiveness Plot



- **Ramsey SD, et al. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. N Engl J Med. 2003 May 22;348(21):2092-102**
-
- **Nathoe HM, et al. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. N Engl J Med. 2003 Jan 30;348(5):394-402.**
-
- **Gaspoz JM, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. N Engl J Med. 2002 Jun 6;346(23):1800-6.**
-
- **Manns BJ, et al. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. N Engl J Med. 2002 Sep 26;347(13):993-1000.**
-
- **Freedberg KA, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. N Engl J Med. 2001 Mar 15;344(11):824-31.**
-
- **Newby LK, et al. Cost effectiveness of early discharge after uncomplicated acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2000 Mar 16;342(11):749-55.**
-
- **Johannesson M, et al. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. N Engl J Med. 1997 Jan 30;336(5):332-6.**

