

**【カボザンチニブ(カボメティクス錠)】に関する**

**公的分析の結果**

**腎細胞癌・一次治療**

**[第 1.0 版 2021 年 9 月 17 日]**

**[第 2.0 版 2022 年 3 月 23 日]**

## 【目次】

[略語表].....	5
0. 分析枠組み .....	7
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果.....	8
1.1 評価結果の概要 .....	8
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー .....	16
1.3 公的分析における参考事項 .....	16
1.3.1 スニチニブとの比較について.....	16
1.3.2 イピリムマブ+ニボルマブ併用療法との比較について.....	17
2. 追加的有用性の評価 .....	19
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー .....	19
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション .....	19
2.1.2 実施の流れ .....	19
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準と除外基準.....	19
2.1.4 使用したデータベース.....	20
2.1.5 使用した検索式 .....	20
2.1.6 検索結果.....	26
2.1.7 臨床試験の概要.....	27
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	30
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】.....	33
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 .....	34
2.3.1 スニチニブと比較した場合の追加的有用性.....	34
2.3.2 イピリムマブ+ニボルマブ併用療法と比較した場合の追加的有用性 .....	35
2.4 追加的有用性の有無に関する評価 .....	38
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】 .....	40
3. 費用対効果の評価.....	41
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 .....	41
3.1.1 スニチニブと比較した費用効果分析の概要.....	41
3.1.2 スニチニブと比較した費用効果分析に対する見解 .....	43
3.1.3 イピリムマブ+ニボルマブ併用療法と比較した費用効果分析の概要 .....	44
3.1.4 イピリムマブ+ニボルマブ併用療法と比較した費用効果分析に対する見解.....	46
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無 .....	48
3.3 実施が必要な再分析の概要.....	49
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)	49
3.3.3 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	49
3.3.4 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.3 以外のもの)	49
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	50
3.4.1 薬価の変更について	50
【具体的な再分析の内容】	50
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	51
<スニチニブと比較した費用効果分析> 3.5.1 PFS と TTD の外挿について	51
【具体的な再分析の内容】	51
3.5.2 後治療について	52
【具体的な再分析の内容】	52
3.5.3 QOL 値の感度分析について	54
【具体的な再分析の内容】	54
3.5.4 費用の感度分析について	55
【具体的な再分析の内容】	55
3.5.5 カボザンチニブの OS のシナリオ分析について	57
【具体的な再分析の内容】	57
3.5.6 カボザンチニブの薬剤費のシナリオ分析について	58
【具体的な再分析の内容】	58
3.6 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	59
3.6.1 薬価の変更について	59
【具体的な再分析の内容】	59
3.7 3.6 以外に検討が必要な点における再分析の内容	60
3.7.1 PFS と TTD の外挿について	60
【具体的な再分析の内容】	60
3.7.2 カボザンチニブの後治療及び有害事象割合の推計について	62
【具体的な再分析の内容】	62
4. 分析結果	64
4.1 再分析における基本分析の結果	64
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	64
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	64
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因	65
4.2 再分析における感度分析の結果	66
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	67

4.3.1 スニチニブと比較した費用効果分析のシナリオ分析の結果 .....	67
4.3.2 イピリムマブ+ニボルマブ併用療法と比較した費用効果分析の結果 .....	68
4.4 分析結果の解釈 .....	70
4.5 価格調整率の重み .....	71
4.5.1 製造販売業者の推計 .....	71
4.5.2 公的分析の推計 .....	71
5. 参考文献 .....	73

## 【略語表】

略語	正式表記
AE	Adverse event
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
BSC	Best supportive care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Confidence interval
DIC	Deviance information criterion
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance status
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimension 5 Level
ERG	Evidence Review Group
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
INF	Interferon
IPD	Individual patient data
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IQR	Interquartile Range
IRC	independent radiology review committee
ITC	Indirect treatment comparison
ITT	Intention to treat
KPS	Karnofsky performance-status
MCMC	Markov chain Monte Carlo
MET-IHC	Immunohistochemical hepatocyte growth factor receptor
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NA	Not available
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall survival
PAS	Patient access scheme
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD-1	programmed death-1
PF	Progression-free
PFS	Progression-free survival
PP	Post-progression
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT	Randomized Controlled Trial
RDI	Relative dose intensity
QALY	Quality-Adjusted Life Year

QOL	Quality of life
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TTD	Time to Discontinuation
WHO	World health organization

## 0. 分析枠組み

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団（複数可）	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の以下の患者を対象とする。 一次治療(化学療法歴なし、IMDC 分類で中リスク及び高リスク)
比較対照技術名	スニチニブ
比較対照技術を選定した理由	国内のガイドライン(腎癌診療ガイドライン 2017 年版: 2020 年 6 月小改定)では進行腎癌の一次治療として、スニチニブが IMDC 分類で中リスクの腎細胞癌に対する標準的推奨薬、高リスクの腎細胞癌に対する代替治療薬とされているため、スニチニブを比較対照技術とする。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細: ) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	該当なし
その他	以下の感度分析を実施する。 イピリムマブ+ニボルマブ併用療法を比較対照技術としたシナリオ分析

## **1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果**

### **1.1 評価結果の概要**

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関におけるカボザンチニブの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表 1-1-1、1-1-2 に要約した。

次に、公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細を要約し、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・ 条件つき推奨(製造販売会社が Patient Access Scheme で合意した割引率で薬剤を提供した場合) ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス	左記に同じ[1]
	SMC	・ 非推奨	左記に同じ[2]
フランス	HAS	・ SMR: Insufficient ・ ASMR: NA ・ 効率性評価: なし	左記に同じ[3]
ドイツ	IQWiG	・ IMDC 分類が 1-2 の中リスク MET-IHC 陽性: Hint of Non-quantifiable added benefit MET-IHC 陰性: Added benefit not proven ・ IMDC 分類が 3 以上の高リスク Added benefit not proven	左記に同じ[4]
カナダ	CADTH	・ エビデンスの提出無し	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	・ 非推奨	推奨[5]

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり	左記に同じ
	SMC	あり	左記に同じ
フランス	HAS	あり	左記に同じ
カナダ	CADTH	なし	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	あり	左記に同じ

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta542">https://www.nice.org.uk/guidance/ta542</a>	
評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ
評価結果	条件つき推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Patient Access Scheme に基づき価格を値引く。	Patient Access Scheme で単純割引を行う。
評価対象疾患	IMDC 分類中リスクまたは高リスクで、未治療の成人の進行性腎細胞癌	IMDC 分類で中リスク又は高リスクに分類される未治療の成人の進行性腎細胞癌
使用方法	1 日 1 回 60mg 経口投与	1 日 1 回 60mg 経口投与
比較対照	スニチニブ、パゾパニブ	スニチニブ、パゾパニブ
主要な増分費用効果比の値	企業分析の結果(PAS 適用後の結果) スニチニブとの比較: 20,000 ポンド/QALY 未満	製造販売業者が修正したベースケースを用いた分析では、パゾパニブはスニチニブ及びカボザンチニブと比較して拡張劣位だった。スニチニブと比較したカボザンチニブの ICER は、20,000 ポンド/QALY 未満であった。

表 1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-resubmission-smc2136/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-resubmission-smc2136/</a>	
評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ
評価結果	非推奨	非推奨
条件付き推奨の場合	該当なし	該当なし

は、その条件の詳細		
評価対象疾患	IMDC 分類中リスクまたは高リスクで、未治療の成人の進行性腎細胞癌	IMDC 分類で中リスク又は高リスクに分類される未治療の成人の進行性腎細胞癌
使用方法	1 日 1 回 60mg 経口投与	1 日 1 回 60mg 経口投与
比較対照	スニチニブ、パゾパニブ	スニチニブ、パゾパニブ
主要な増分費用効果比の値	<p>企業分析の結果(PAS 適用後の結果)</p> <p>CABOSUN 試験に基づくスニチニブとの比較: 12,928 ポンド/QALY</p> <p>ITC に基づくパゾパニブとの比較 27,415 ポンド/QALY</p> <p>パゾパニブの効果を CABOSUN 試験のスニチニブの効果と同等と仮定した場合のパゾパニブとの比較 11,266 ポンド/QALY</p>	<p>PAS 価格を適用したベースケースの結果</p> <p>CABOSUN 試験に基づくスニチニブとの比較 12,928 ポンド/QALY</p> <p>ITC に基づくパゾパニブとの比較 27,415 ポンド/QALY</p> <p>CABOSUN 試験のスニチニブのデータをパゾパニブに適用し、効果を同等と仮定した場合のパゾパニブとの比較 11,266 ポンド/QALY</p> <p><u>スニチニブと比較したシナリオ分析(PAS 価格)</u></p> <p>ITC に基づく OS 曲線を使用した場合 18,683 ポンド/QALY</p> <p>ワイブル曲線を OS に外挿した場合 14,929 ポンド/QALY</p> <p>専門家の見解に基づく後治療の代替パターンを使用した場合 18,861 ポンド/QALY</p> <p>OS の有意でない差を削除した場合 33,421 ポンド/QALY</p>

表 1-1-3-3 フランス(HAS)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	フランス	
機関名	HAS	
評価結果の URL など	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908453/fr/cabometyx">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908453/fr/cabometyx</a>	

評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ
評価結果	SMR: Insufficient ASMR: NA	SMR: Insufficient to justify coverage by national solidarity ASMR: Not applicable
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	製造販売業者の表に記載なし	該当なし
評価対象疾患	未治療の中リスク又は高リスクの進行性腎細胞癌	未治療の中リスク又は高リスクの進行性腎細胞癌
使用方法(※)	1日1回60mg 経口投与	1日1回60mg 経口投与
比較対照	スニチニブ	スニチニブ
主要な増分費用効果比の値	費用効果分析無し	費用効果分析無し

表 1-1-3-4 ドイツ(IQWiG)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	ドイツ	
機関名	IQWiG	
評価結果の URL など	<a href="https://www.informedhealth.org/cabozantinib-cabometyx-as-first-line-treatment-of-advanced-renal-cell-cancer.html">https://www.informedhealth.org/cabozantinib-cabometyx-as-first-line-treatment-of-advanced-renal-cell-cancer.html</a>	<a href="https://www.iqwig.de/en/projects/a18-37.html">https://www.iqwig.de/en/projects/a18-37.html</a>
評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ
評価結果	IMDC 分類 1 - 2 の中リスク: MET-IHC 陽性: int of Non-quantifiable added benefit MET-IHC 陰性: Added benefit not proven IMDC 分類 3 の高リスク: Added benefit not proven	IMDC 分類中リスク: MET-IHC 陽性: Hint of non-quantifiable added benefit MET-IHC 陰性: Added benefit not proven IMDC 分類高リスク: Added benefit not proven
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	製造販売業者の表に記載なし	該当なし

評価対象疾患	IMDC 分類中リスク又は高リスクの成人の進行性腎細胞癌	未治療の IMDC 分類中リスク又は高リスクの成人の進行性腎細胞癌
使用方法	1 日 1 回 60mg 経口投与	1 日 1 回 60mg 経口投与
比較対照	IMDC 分類中リスク:スニチニブ IMDC 分類高リスク:テムシロリムス	IMDC 分類中リスク:ベバシズマブ+INF α-2a パゾパニブ スニチニブ(製造販売業者が選択した薬剤) IMDC 分類高リスク:テムシロリムス
主要な増分費用効果比の値	費用効果分析無し	費用効果分析無し

表 1-1-3-5 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CADTH	
評価結果の URL など	NA	NA
評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ
評価結果	該当せず(企業分析結果の提出なし)	該当なし
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当せず	該当なし
評価対象疾患	該当せず	該当なし
使用方法	1 日 1 回 60mg 経口投与	該当なし
比較対照	該当せず	該当なし
主要な増分費用効果比の値	該当せず	該当なし

表 1-1-3-6 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果の URL など	<a href="https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/cabozantinib-tablet-20-mg-tablet-40-mg-tablet-60-mg-cabo">https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/cabozantinib-tablet-20-mg-tablet-40-mg-tablet-60-mg-cabo</a>	2020 年 11 月付け評価結果 <a href="https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/cabozantinib-tablet-20-mg-tablet-40-mg-tablet-60-mg-cabo">https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/cabozantinib-tablet-20-mg-tablet-40-mg-tablet-60-mg-cabo</a> 2020 年 3 月付け評価結果 <a href="https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/cabozantinib-tablet-20-mg-tablet-40-mg-tablet-60-mg-cabo">https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/cabozantinib-tablet-20-mg-tablet-40-mg-tablet-60-mg-cabo</a> 2019 年 3 月付け評価結果 <a href="https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/cabozantinib-psd-march-2019">https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/cabozantinib-psd-march-2019</a>
評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ
評価結果	非推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	製造販売業者の表に記載なし	該当なし
評価対象疾患	ステージ IV, IMDC 分類中～高リスクで、ECOG ステータス 0-2、TKI による前治療無しの進行性明細胞型腎細胞癌	ステージ IV、WHO パフォーマンスステータス 0-2、TKI による前治療無しの淡明細胞型腎細胞癌 (パゾパニブ又はスニチニブの治療歴がない IMDC 分類低リスクは除く)
使用方法	1 日 1 回 60mg 経口投与	1 日 1 回 60mg 経口投与
比較対照	スニチニブ	スニチニブ
主要な増分費用効果比の値	該当箇所無し	費用効果分析なし(費用分析のみ実施) カボザンチニブの 1 日あたりのコストがスニチニブの 1 日あ

		たりの平均コストを上回らない場合、カボザンチニブの費用対効果が十分に示されていることを認めた。
--	--	---

## 1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

諸外国の医療技術評価機関における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、オーストラリア(PBAC)の評価を除き、製造販売業者の報告内容はおおむね妥当なものであった。オーストラリア(PBAC)の評価に関しては、製造販売業者が引用した評価(2020年3月付け)は最新ではなかった。このため製造販売業者は非推奨と報告したが、最新の評価(2020年11月付け)では推奨されていた。その他、再分析に重要と考えらえる感度分析及びシナリオ分析の結果が製造販売業者の報告では含まれていないので追加した。具体的な追加点を下記に示す。

- イギリス(SMC)でスニチニブとの比較をしたシナリオ分析において、OSの有意でない差を削除した場合の分析が行われた。[2]
- オーストラリア(PBAC)では、スニチニブと比較した費用分析において、OSに関して非劣性とした分析が行われた。[5]

## 1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

### 1.3.1 スニチニブとの比較について

<NICE>[1]

- CABOSUN 試験の OS は副次的評価項目で、両群の違いを示す検出力がなかった。
- CABOSUN 試験のカボザンチニブ群の患者が、スニチニブ群の患者よりも生存が長くなることを示す強い根拠はなかった。
- 不十分なデータや症例数が少ないことから、CABOSUN 試験の観察期間を超えた生存予測は困難で、本質的に不確実である。
- 製造販売業者が NICE に提出したベースケース分析では、スニチニブと比較したカボザンチニブの効果は試験の観察期間を超えて継続すると仮定していたが、このことを支持するエビデンスはなく、臨床専門家も生存ベネフィットが治療中止後も継続するかどうかは不確かだとした。ERG のベースケースでは、スニチニブと比較したカボザンチニブの効果は 5 年までと仮定した。NICE は、試験の観察期間の中央値が 3 年以下なので、ERG の仮定が望ましく、製造販売業者は修正したベースケースでこの仮定を使用した。
- CABOSUN 試験では QOL データが収集されなかったため、製造販売業者と ERG は、カボザンチニブの NICE の Technology appraisal guidance で使用された Utility values を用いており、NICE はこの情報源は妥当とした。

<SMC>[2]

- CABOSUN 試験の OS では、PFS のような重要なベネフィットは見られなかったが、このエンドポイントでカボザンチニブの相対的有効性(Relative efficacy)の結論を出すには、検出力が不足しており、十分に完結した(Mature)データではなかった。
- スニチニブとの比較において、すべての生存ベネフィットを取り除いたシナリオ分析が行われた。
- チボザニブの NICE TA512 で用いられた Utility values が分析に使用された。

#### <HAS>[3]

- PFS において、スニチニブに対するカボザンチニブの優位性が示され、わずかな絶対値の改善(+2.6 か月)が認められたが、OS に差がなかったことから、臨床的な妥当性は疑わしい。
- CABOSUN 試験の方法論的な弱点(第Ⅱ相、オープン試験、片側の第一種の過誤が 12% と一般的に受け入れられている閾値よりも 5 倍近く大きい、治験担当医師による一次解析、ガイドラインに準拠していない打ち切りの方法の使用)が多くあることから、PFS や OS の結果には大きな不確実性がある。

#### <IQWiG>[4]

- CABOSUN 試験の OS では、カボザンチニブとスニチニブの間に統計学的有意差はなかったが、MET-IHC による違いは見られた。
- CABOSUN 試験は当初、ピボタル試験として計画されず、その後、販売許可申請を行ったため、特殊な点(特に試験方法や結果の記録、結果の分析において)があり、このことで試験データの解釈が限定される。

#### <PBAC>[5]

- 製造販売業者は OS に関してカボザンチニブとスニチニブで同等であるとした費用分析を行ったが、PBAC も OS に関してカボザンチニブはスニチニブと非劣性の関係にあるとした。
- CABOSUN 試験において、カボザンチニブとスニチニブの OS の差は統計的に有意ではなく、観察期間が長くなると OS の差は減少しているようだと指摘した。

### 1.3.2 イピリムマブ+ニボルマブ併用療法との比較について

#### <NICE、SMC、HAS、IQWiG>

- 検討なし

#### <PBAC>[6]

- CheckMate214 試験において、後治療を受けた患者割合がイピリムマブ+ニボルマブ併用

療法とスニチニブで異なるが、この違いはスニチニブの中止後はすぐに新しい治療が開始されやすいのに対して、イピリムマブ＋ニボルマブ併用療法ではイピリムマブ＋ニボルマブに反応するか、あるいは反応し続けるかどうか判断するために、すべての治療を行わずに観察することがあることに起因している可能性がある。

- イピリムマブ＋ニボルマブ併用療法と比較した間接比較が提出されたが、CABOSUN 試験の PFS の結果における不確実性、試験間の推移性の問題、免疫療法の Tumor flare effect のためイピリムマブ＋ニボルマブ併用療法の PFS を正確に測定できない可能性により、間接比較は信頼性が低い。
- カボザンチニブとイピリムマブ＋ニボルマブ併用療法を比較して、PFS 及び安全性が優れており、ORR 及び OS が非劣性という製造販売業者の主張は提出されたデータによって十分に支持されていない。

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン

公的分析は、カボザンチニブの追加的有用性を検討するために、表 2-1-1 に示すリサーチクエスチョンに基づくランダム化比較試験(RCT)のシステマティックレビューを実施した。

対象集団は、化学療法歴のない IMDC 分類で中リスク及び高リスクの根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者とし、介入と比較対照は、カボザンチニブ、スニチニブ(基本分析の比較対照)、イピリムマブ、ニボルマブ(シナリオ分析の比較対照)と設定した。アウトカムは、OS と PFS とした。検索期間はカボザンチニブの第 I 相試験(NCT00215605)の参加登録が開始された 2005 年 9 月から、文献検索実施日までとした。

表 2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン

項目	内容
対象集団	化学療法歴のない IMDC 分類で中リスク及び高リスクの根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者
介入/比較対照	カボザンチニブ、スニチニブ、イピリムマブ、ニボルマブ
アウトカム	OS、PFS
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2005 年 9 月から 2021 年 4 月まで

#### 2.1.2 実施の流れ

公的分析は、カボザンチニブの追加的有用性の評価にあたり、システマティックレビューを実施した。医学情報サービス・文献検索の専門家が、リサーチクエスチョンに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は、論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献及び RCT を特定する作業から成り、2 名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表 2-1-3)に従って判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議及び第三者の評価により解消された。特定された RCT の概要を要約し、表 2-1-7-1 及び表 2-1-7-2 に結果をまとめた。

#### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準と除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を以下に示す。

**表 2-1-3 適格基準**

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	化学療法歴のない IMDC 分類で中リスク及び高リスクの根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者	左記に示す対象集団が含まれない、又は対象患者が小児のみ
介入/比較対照	カボザンチニブ、スニチニブ、イピリムマブ、ニボルマブ、及びイピリムマブとニボルマブの併用療法	左記に示す薬剤が含まれない
アウトカム	OS、PFS	左記に示すアウトカムが含まれない
研究デザイン	RCT	RCT 以外の研究
文献の種類	不問	—
言語	英語、日本語	左記に示す言語以外

#### 2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- MEDLINE
- Embase
- Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- 医中誌 web

#### 2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステムティックレビューにおいて、各データベースの検索で使用した検索式を表 2-1-5-1 から表 2-1-5-4 に示す。

**表 2-1-5-1 MEDLINE に対して用いた検索式**

検索日:2021 年 4 月 28 日

通番	検索式	結果数
#1	S KIDNEY NEOPLASMS+NT/CT	76,363
#2	S (NEPH? OR HYPERNEPH? OR KIDNEY OR RENAL OR GRAWITZ?)(2A)(CARCINOM? OR ADENOCARCINOM? OR NEOPLASM? OR CANCER OR TUMOR? OR TUMOUR? OR MALIGNAN?) OR HYPERNEPHROM? OR NEPHROCARCINOM? OR RCC OR MRCC	102,995
#3	S (#1 OR #2)	105,418
#4	S CABOZANTINIB/CN OR CABOZANTINIB? OR BMS907351 OR BMS(W)907351 OR XL184 OR XL(W)184 OR CABOMETYX? OR COMETRIQ? OR 849217-68-1 OR 1140909-48-3 OR 942407-59-2 OR (1C39JW444G OR	1,064

	DR7ST46X58)/UNII	
#5	S NIVOLUMAB+NT/CT OR NIVOLUMAB OR OPDIVO? OR BMS(W)936558 OR BMS936558 OR MDX(W)1106 OR MDX1106 OR ONO(W)4538 OR ONO4538 OR 946414-94-4 OR 31YO63LBSN/UNII	6,407
#6	S SUNITINIB+NT/CT OR SUNITINIB? OR PHA290940AD OR PHA(W)290940AD OR SU010398 OR SU10398 OR SU011248 OR SU11248 OR SU(W)(011248 OR 010398 OR 11248 OR 10398) OR SUTENT? OR 557795-19-4 OR 341031-54-7 OR (V99T50803M OR LVX8N1UT73)/UNII	6,571
#7	S IPILIMUMAB+NT/CT OR MDX(W)010 OR MDX(W)CTLA(W)4 OR MDX010 OR IPILIMUMAB? OR YERVOY? OR 477202-00-9 OR 6T8C155666/UNII	4,142
#8	QUE ANTINEOPLASTIC AGENTS+NT/CT OR IMMUNOTHERAPY+NT/CT OR MOLECULAR TARGETED THERAPY+NT/CT OR NEOPLASMS+NT/CT(L)DT/CT OR Chemoradiotherapy+nt/ct OR Chemotherapy, Adjuvant+nt/ct	NA
#9	QUE (ANTICANCER? OR ANTICARCINO? OR ANTIADENOCARCINO? OR ANTINEOPLAS? OR ANTITUMO? OR ANTI(W)(CANCER? OR CARCINO? OR ADENOCARCINO? OR NEOPLAS? OR TUMO?) OR TARGET?)(2A)(AGENT? OR DRUG? OR TREAT? OR THERAP?) OR ?CHEMOTHERA? OR CHEMORADIOTHERA? OR ?IMMUNOTHERAP? OR IMMUNOSUPPRES?	NA
#10	S #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2,320,103
#11	S (FIRST OR 1ST)(2A)(LINE? OR CHOIC? or treat? or therap?) OR UNTREAT? OR NONTREAT? OR NON(W)TREAT? OR (NAIVE? NOT NAIVE(2W)CELL?)	419,413
#12	S SURVIVAL+NT/CT OR SURVIVAL ANALYSIS+NT/CT OR OVERALL(2A)SURVIV? OR SURVIV?(2A)ANALYS? OR (PROGRESS? OR EVENT? OR DISEASE?)(2A)FREE(3A)SURVIV? OR PFS	485,330
#13	S #3 AND #10 AND #11 AND #12	1,199
#14	S RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR CROSS-OVER STUDIES+NT/CT OR PLACEBOS+NT/CT	682,666
#15	S (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR RCT OR RCTS OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR LATIN(2A)SQUAR? OR PLACEBO? OR CROSS(1W)OVER? OR CROSSOVER? OR CROSOVER?	1,507,140
#16	S #13 AND (#14 OR #15)	337
#17	S #16 AND (2005-2021)/PY AND UP>=20050901 AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA	317

NA: 検索数過多による検索停止を防ぐため、ヒットした件数をカウントしなかった

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

検索日:2021年4月28日

通番	検索式	結果数
#1	S KIDNEY TUMOR+NT,PFT/CT	151,921
#2	S (NEPH? OR HYPERNEPH? OR KIDNEY OR RENAL OR GRAWITZ?)(2A)(CARCINOM? OR ADENOCARCINOM? OR NEOPLASM? OR CANCER OR TUMOR? OR TUMOUR? OR MALIGNAN?) OR HYPERNEPHROM? OR NEPHROCARCINOM? OR RCC OR MRCC	161,615
#3	S (#1 OR #2)	179,586
#4	S CABOZANTINIB+NT,PFT/CT OR CABOZANTINIB? OR BMS907351 OR BMS(W)907351 OR XL184 OR XL(W)184 OR CABOMETYX? OR COMETRIQ? OR 849217-68-1 OR 1140909-48-3 OR 942407-59-2	4,655
#5	S NIVOLUMAB+NT,PFT/CT OR NIVOLUMAB OR OPDIVO? OR BMS(W)936558 OR BMS936558 OR MDX(W)1106 OR MDX1106 OR ONO(W)4538 OR ONO4538 OR 946414-94-4	23,125
#6	S SUNITINIB+NT,pft/CT OR SUNITINIB? OR PHA290940AD OR PHA(W)290940AD OR SU010398 OR SU10398 OR SU011248 OR SU11248 OR SU(W)(011248 OR 010398 OR 11248 OR 10398) OR SUTENT? OR 557795-19-4 OR 341031-54-7	24,441
#7	S IPILIMUMAB+NT,pft/CT OR MDX(W)010 OR MDX(W)CTLA(W)4 OR MDX010 OR IPILIMUMAB? OR YERVOY? OR 477202-00-9	16,927
#8	QUE ANTINEOPLASTIC AGENT+AUTO,PFT/CT OR IMMUNOTHERAPY+NT,PFT/CT OR MOLECULARLY TARGETED THERAPY+NT,PFT/CT OR NEOPLASM+NT,PFT/CT(P)DT/CT OR cancer chemotherapy+NT,PFT/CT	NA
#9	QUE (ANTICANCER? OR ANTICARCINO? OR ANTIADENOCARCINO? OR ANTINEOPLAS? OR ANTITUMO? OR ANTI(W)(CANCER? OR CARCINO? OR ADENOCARCINO? OR NEOPLAS? OR TUMO?) OR TARGET?)(2A)(AGENT? OR DRUG? OR TREAT? OR THERAP?) OR ?CHEMOTHERA? OR CHEMORADIOTHERA? OR ?IMMUNOTHERAP? OR IMMUNOSUPPRES?	NA
#10	S #4-#9	2,488,759
#11	S (FIRST OR 1ST)(2A)(LINE? OR CHOIC? or treat? or therap?) OR UNTREAT? OR NONTREAT? OR NON(W)TREAT? OR (NAIVE? NOT NAIVE(2W)CELL?)	661,827
#12	S SURVIVAL+NT,PFT/CT OR SURVIVAL ANALYSIS+NT,PFT/CT OR OVERALL(2A)SURVIV? OR SURVIV?(2A)ANALYS? OR (PROGRESS? OR EVENT? OR DISEASE?)(2A)FREE(3A)SURVIV? OR PFS	1,301,404
#13	S #3 AND #10 AND #11 AND #12	3,451
#14	s (RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL+NT,pft OR RANDOMIZATION+NT,pft OR SINGLE BLIND	1,044,198

	PROCEDURE+NT,pft OR DOUBLE BLIND PROCEDURE+NT,pft OR triple blind procedure+NT,pft or CROSSOVER PROCEDURE+NT,pft or PLACEBO+nt,pft)/CT	
#15	s (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? or RCT or RCTs OR pragmatic?(3w)(stud? or trial? or test?) OR PLACEBO? or latin(2a)squar? or CROSS(1W)OVER? or CROSSOVER? or CROSSOVER?	2,205,468
#16	S #13 AND (#14 OR #15)	1,058
#17	S #16 AND (2005-2021)/PY AND UP>=20050901 AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA	1,007

NA: 検索数過多による検索停止を防ぐため、ヒットした件数をカウントしなかった

**表 2-1-5-3 Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)に対して用いた検索式**

検索日: 2021年4月28日

通番	検索式	結果数
#1	[mh "Kidney Neoplasms"]	1,208
#2	((NEPH* OR HYPERNEPH* OR KIDNEY OR RENAL OR GRAWITZ*) near/2 (CARCINOM* OR ADENOCARCINOM* OR NEOPLASM* OR CANCER OR TUMOR* OR TUMOUR* OR MALIGNAN*) OR HYPERNEPHROM* OR NEPHROCARCINOM* OR RCC OR MRCC):ti,ab,kw	4,242
#3	#1 or #2	4,261
#4	(CABOZANTINIB* OR BMS907351 OR BMS next 907351 OR XL184 OR XL next 184 OR CABOMETYX* OR COMETRIQ*):ti,ab,kw	342
#5	[mh NIVOLUMAB] OR (NIVOLUMAB OR OPDIVO* OR BMS next 936558 OR BMS936558 OR MDX next 1106 OR MDX1106 OR ONO next 4538 OR ONO4538):ti,ab,kw	1,890
#6	[mh SUNITINIB] OR (SUNITINIB* OR PHA290940AD OR PHA next 290940AD OR SU010398 OR SU10398 OR SU011248 OR SU11248 OR SU next (011248 OR 010398 OR 11248 OR 10398) OR SUTENT*):ti,ab,kw	1,201
#7	[mh IPILIMUMAB] OR (MDX next 010 OR MDX next CTLA next 4 OR MDX010 OR IPILIMUMAB* OR YERVOY*):ti,ab,kw	1,271
#8	[mh "ANTINEOPLASTIC AGENTS"] OR [mh IMMUNOTHERAPY] OR [mh "MOLECULAR TARGETED THERAPY"] OR [mh NEOPLASMS/DT] OR [mh Chemoradiotherapy] OR [mh "Chemotherapy, Adjuvant"]	38,744
#9	((ANTICANCER* OR ANTICARCINO* OR ANTIADENOCARCINO* OR ANTINEOPLAS* OR ANTITUMO* OR ANTI next (CANCER* OR CARCINO* OR ADENOCARCINO* OR NEOPLAS* OR TUMO*) OR TARGET*) near/2 (AGENT* OR DRUG* OR TREAT* OR THERAP*) OR *CHEMOTHERA* OR CHEMORADIOTHERA* OR	119,659

	*IMMUNOTHERAP* OR IMMUNOSUPPRES*):ti,ab,kw	
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 or #8 or #9	131,950
#11	((FIRST OR 1ST) near/2 (LINE* OR CHOIC* or treat* or therap*) OR UNTREAT* OR NONTREAT* OR NON next TREAT* OR (NAIVE* NOT NAIVE near/2 CELL*)):ti,ab,kw	64,498
#12	[mh SURVIVAL] OR [mh "SURVIVAL ANALYSIS"] OR (OVERALL near/2 SURVIV* OR SURVIV* near/2 ANALYS* OR (PROGRESS* OR EVENT* OR DISEASE*) near/2 FREE near/2 SURVIV* OR PFS):ti,ab,kw	283,569
#13	#3 AND #10 AND #11 AND #12	554
#14	(RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL):pt OR [mh "RANDOM ALLOCATION"] OR [mh "SINGLE-BLIND METHOD"] OR [mh "DOUBLE-BLIND METHOD"] OR [mh "CROSS-OVER STUDIES"] OR [mh PLACEBOS]	528,004
#15	((SINGL* OR DOUBLE* OR TREBL* OR TRIPL*) next (BLIND* OR MASK*) OR RANDOM* OR RCT OR RCTS OR PRAGMATIC* near/3 (STUD* OR TRIAL* OR TEST*) OR LATIN near/2 SQUAR* OR PLACEBO* OR CROSS next OVER* OR CROSSOVER* OR CROSSOVER*):ti,ab,kw	1,198,955
#16	#13 and (#14 or #15)	470
#17	#16 with Cochrane Library publication date Between Sep 2005 and Dec 2021, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	3
#18	#16 with Publication Year from 2005 to 2021, in Trials	453
#19	#17 or #18	456

表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた検索式

検索日:2021年4月28日

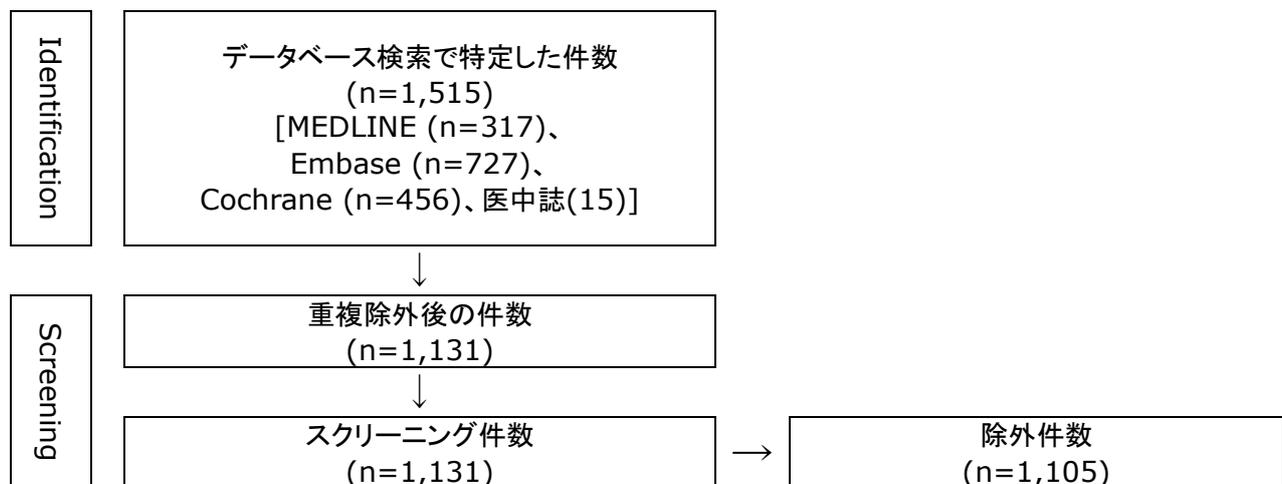
通番	検索式	結果数
#1	腎臓腫瘍/TH	54,272
#2	腎臓癌/AL or 腎臓がん/AL or 腎臓ガン/AL or 腎臓腫瘍/AL or 腎臓腫瘍/AL or ((腎臓癌/AL or 腎臓がん/AL or 腎臓ガン/AL or 腎臓腫瘍/AL or 腎臓腫瘍/AL) not 副腎/AL) or 腎細胞癌/TH or 腎細胞癌/AL or 腎細胞がん/AL or 腎細胞ガン/AL or 腎細胞腫瘍/AL or 腎細胞新生物/AL or 腎細胞悪性腫瘍/AL or 腎細胞悪性新生物/AL or 腎臓細胞癌/AL or 腎臓細胞がん/AL or 腎臓細胞ガン/AL or 腎臓細胞腫瘍/AL or 腎臓細胞新生物/AL or 腎臓細胞悪性腫瘍/AL or 腎臓細胞悪性新生物/al or "KIDNEY CARCINOM"/al or "KIDNEY adenocarcinom"/al or "KIDNEY NEOPLASM"/al or "KIDNEY CANCER"/al or "KIDNEY TUMO"/al or "renal CARCINOM"/al or "renal adenocarcinom"/al or "renal NEOPLASM"/al or "renal CANCER"/al or "renal TUMO"/al or "renal cell CARCINOM"/al or "renal cell adenocarcinom"/al or "renal cell NEOPLASM"/al or "renal cell CANCER"/al or "renal cell TUMO"/al or hypernephrom/al or Nephrocarcinom/al or RCC/al or MRCC/al	57,343

#3	#1 or #2	60,242
#4	Cabozantinib/TH or Cabozantinib/al or カボザンチニブ/al or "BMS 907351"/al or BMS-907351/al or BMS907351/al or "XL 184"/al or XL-184/al or XL184/al or Cabometyx/al or COMETRIQ/al or カボメティクス/al	176
#5	Nivolumab/TH or "BMS 936558"/AL or BMS-936558/AL or BMS936558/AL or "MDX 1106"/AL or MDX-1106/AL or MDX1106/AL or "ONO 4538"/AL or ONO-4538/AL or ONO4538/AL or Nivolumab/AL or Opdivo/AL or オプジーボ/AL or ニボルマブ/AL	6,465
#6	Sunitinib/TH or スニチニブ/AL or Sunitinib/AL or PHA-290940AD/AL or PHA290940AD/AL or SU-010398/AL or SU010398/AL or "SU 010398"/AL or SU-10398/AL or SU10398/AL or "SU 10398"/AL or SU-011248/AL or SU011248/AL or "SU 011248"/AL or SU-11248/AL or SU11248/AL or "SU 11248"/AL or Sutent/AL or スーテント/AL	3,446
#7	Ipilimumab/TH or "MDX 010"/AL or "MDX CTLA 4"/AL or MDX-010/AL or MDX-CTLA-4/AL or MDX010/AL or Ipilimumab/AL or Yervoy/AL or イピリムマブ/AL or ヤーボイ/AL	1,551
#8	抗腫瘍剤/TH or 免疫療法/TH or 分子標的治療/TH or 腫瘍;薬物療法/th or 抗腫瘍剤/al or 抗ガン剤/al or 抗がん剤/al or 抗癌剤/al or 抗腫瘍薬/al or 抗ガン薬/al or 抗がん薬/al or 抗癌薬/al or 抗腫瘍治療/al or 抗ガン治療/al or 抗がん治療/al or 抗癌治療/al or 化学療法/al or 免疫療法/al or 免疫治療/al or 免疫抑制療法/al or 免疫抑制治療/al or 免疫放射線/al or 標的療法/al or 標的治療/al or Antineoplastic/al or Anti-neoplastic/al or Anticancer/al or Anti-cancer/al or anticarcino/al or anti-carcino/al or antineoplas/al or anti-neoplas/al or antitumo/al or anti-tumo/al or "target therap"/al or "target treat"/al or "targeted therap"/al or "targeted treat"/al or immunotherap/al or immunosuppres/al or chemotherap/al or chemoradiotherap/al	817,539
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8	817,732
#10	無治療/AL or 未治療/AL or 無使用/AL or 未使用/AL or 歴がな/al or 歴のな/al or 歴が無/al or 歴の無/al or 一次治療/AL or 1次治療/AL or 第一選択/AL or 第1選択/AL or 1次療法/al or 1次療法/al or ファーストチョイス/AL or 1st チョイス/AL or ファーストライン/AL or ファースト・ライン/AL or 1st ライン/AL or "FIRST LINE"/AL or "FIRST CHOICE"/AL or "1st LINE"/AL or "1st CHOICE"/AL or 1st-LINE/AL or 1st-CHOICE/AL or FIRST-LINE/AL or FIRST-CHOICE/AL or untreat/al or non-treat/al or naive/al	34,077
#11	生存分析/TH or 生存分析/al or 生存率分析/al or 生存解析/al or 生存率解析/al or 全生存/al or 生存期間/al or 生存時間/al or 生存曲線/al or "overall survival"/al or "Survival Analys"/al or 無症状生存/al or 無病生存/al or 無増悪生存/al or 無進行生存/al or 無症状期間/al or 無病期間/al or 無増悪期間/al or 無進行期間/al or "Progression Free Surv"/al or "Progression-Free Surv"/al or "Event Free Surv"/al or "Event-Free Surv"/al or	49,495

	"Disease Free Surv"/al or "Disease-Free Surv"/al or PFS/al	
#12	#3 and #9 and #10 and #11	108
#13	RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or 三重盲検法/TH or プラセボ/TH or クロスオーバー研究/TH or ランダム/al or ランダムイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際的研究/al or 実践的試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or ラテン方格/al or クロスオーバ/al or クロス・オーバ/al or RANDOM/al or RCT/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al or "latin squar"/al or cross-over/al or crossover/al or "cross over"/al	98,012
#14	#12 and #13	15
#15	#14 and (DT=2005:2021 or PDAT=2005/9/1:// or IDAT=2005/9/1://) and (LA=日本語,英語)	15

### 2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMA フローチャートを参考に図 2-1-6 の通り要約された。



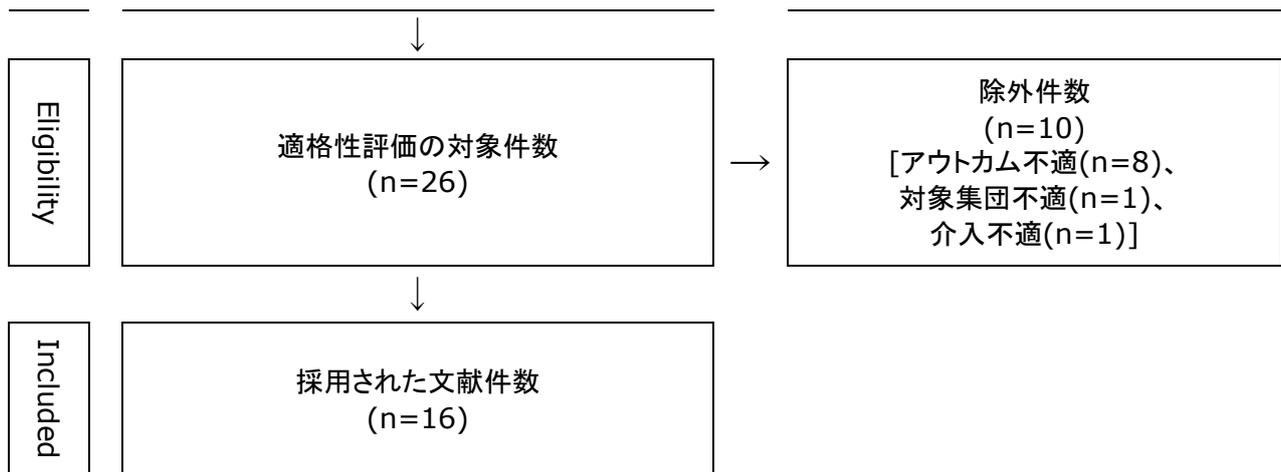


図 2-1-6 PRISMA フローチャート

システマティックレビューの結果、基本分析(スニチニブとの比較)のリサーチクエスチョンに該当する RCT は、CABOSUN 試験のみであった。

シナリオ分析(イピリムマブ+ニボルマブ併用療法との比較)のリサーチクエスチョンに該当するカボザンチニブとイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を比較した RCT は確認できなかったが、スニチニブを介して CABOSUN 試験と間接比較可能な CheckMate214 試験が確認された。公的分析で特定された文献については別添 A に示す。

### 2.1.7 臨床試験の概要

基本分析(スニチニブとの比較)のリサーチクエスチョンに該当する RCT として特定された CABOSUN 試験とシナリオ分析(イピリムマブ+ニボルマブ併用療法との比較)において間接比較可能な RCT として特定された CheckMate214 試験の概要を表 2-1-7-1 及び表 2-1-7-2 に示す。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要(CABOSUN 試験)

試験名	CABOSUN 試験[7, 8]
書誌情報	<p>Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol. 2017;35(6):591-7.</p> <p>Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance</p>

	A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018;94:115-25.
臨床試験登録情報	NCT01835158
試験を実施した場所	アメリカの 77 施設
試験の登録期間	2013 年 7 月 9 日～2015 年 4 月 6 日
対象集団	IMDC 分類で中リスク又は高リスク、全身療法の治療歴なしの進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 18 歳以上</li> <li>● 根治目的の手術又は放射線療法が不適の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌</li> <li>● 治療を受け、3 か月間安定している脳転移のある患者</li> <li>● ECOG PS スコアが 0-2</li> </ul>
主な除外基準	記載なし
介入方法の詳細	カボザンチニブ 60mg 1 日 1 回経口投与
比較対照の詳細	スニチニブ 50mg 1 日 1 回 4 週間経口投与後、2 週間休薬
試験デザイン	第 II 相、オープンラベル、RCT 層別無作為化の割付因子:IMDC 分類、骨転移の有無
盲検化法	該当なし
主要評価項目	PFS(治験担当医師の判定)
主な副次的評価項目	ORR(治験担当医師の判定)、OS、安全性 ※事後解析で IRC 判定の PFS が解析された
主な有効性	<p>OS の中央値及び HR [8] (データカットオフ日: 2017 年 7 月 1 日) カボザンチニブ: 26.6 か月(95%CI: 14.6-推定不能) スニチニブ: 21.2 か月(95%CI: 16.3-27.4) HR: 0.80 (95% CI: 0.53-1.21)</p> <p>PFS の中央値及び HR(治験担当医師の判定)[7] (データカットオフ日: 2016 年 4 月 11 日) カボザンチニブ: 8.2 か月(95%CI: 6.2-8.8) スニチニブ: 5.6 か月(95%CI: 3.4-8.1) HR: 0.66 (95% CI: 0.46-0.95)</p> <p>PFS の中央値及び HR(IRC 判定) [8] (データカットオフ日: 2016 年 9 月 15 日) カボザンチニブ: 8.6 か月(95%CI: 6.8-14.0) スニチニブ: 5.3 か月(95%CI: 3.0-8.2) HR: 0.48 (95% CI: 0.31-0.74)</p>
安全性	グレード 3 又は 4 の AE(2016 年 9 月 15 日時点)[8] カボザンチニブ(N=78): 53 人(68%) スニチニブ(N=72): 47 人(65%)
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-2 臨床試験の概要(CheckMate214 試験)

試験名	CheckMate214 試験[9-11]
書誌情報	<p>Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;378(14):1277-90.</p> <p>Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthelemy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open. 2020;5(6):e001079.</p> <p>Tomita Y, Kondo T, Kimura G, Inoue T, Wakumoto Y, Yao M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced renal-cell carcinoma: analysis of Japanese patients in CheckMate 214 with extended follow-up. Jpn J Clin Oncol. 2020;50(1):12-9.</p>
臨床試験登録情報	NCT02231749
試験を実施した場所	28 か国 175 施設
試験の登録期間	2014 年 10 月 16 日～2016 年 2 月 23 日
対象集団	治療歴なしの進行性の淡明細胞型腎細胞癌
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 18 歳以上</li> <li>● RECIST(ver1.1)で測定可能な疾患であること</li> <li>● KPS スコア(70%以上)</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 中枢神経系への転移、又は自己免疫疾患がある</li> <li>● グルココルチコイド又は免疫抑制剤の使用</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>【導入期】 ニボルマブ 3mg/kg(体重) + イピリムマブ 1mg/kg、 静注、3 週毎に 4 回投与</p> <p>【維持期】 ニボルマブ 3mg/kg(体重)、静注、2 週毎に投与</p>
比較対照の詳細	スニチニブ 50mg 1 日 1 回 4 週間経口投与後、2 週間休薬
試験デザイン	第 III 相、オープンラベル、RCT 層別無作為化の割付因子:IMDC 分類、試験の実施地域
盲検化法	該当なし
主要評価項目	IMDC 分類で中リスク又は高リスクの OS、PFS(IRC 判定)、ORR(IRC 判定)
主な副次的評価項目	ITT 集団(IMDC 分類の低、中、高リスク)の OS、PFS(IRC 判定)、ORR(IRC 判定)、安全性
主な有効性[10]	中リスク又は高リスクの OS の中央値及び HR (データカットオフ日: 2020 年 2 月 25 日) イピリムマブ+ニボルマブ: 48.1 か月(95%CI: 35.6-推定不能)

	<p>スニチニブ: 26.6 か月(95%CI: 22.1-33.5)  HR: 0.65 (95% CI: 0.54-0.78)  中リスク又は高リスクの PFS の中央値及び HR(IRC 判定)  (データカットオフ日: 2020 年 2 月 25 日)  イピリムマブ+ニボルマブ: 11.2 か月(95%CI: 8.4-16.1)  スニチニブ: 8.3 か月(95%CI: 7.0-10.8)  HR: 0.74 (95% CI: 0.62-0.88)</p>
安全性[10]	<p>ITT 集団でのグレード 3 又は 4 の AE(2020 年 2 月 25 日時点)  イピリムマブ+ニボルマブ(N=547): 262 人 (48%)  スニチニブ(N=535): 343 人 (64%)  ※中リスク又は高リスクでの報告なし</p>
日本人集団における有効性 [11]	<p>中リスク又は高リスクの OS の中央値及び HR  (観察期間の中央値が 32.4 か月時点)  イピリムマブ+ニボルマブ: 未到達(95%CI: 33.5-推定不能)  スニチニブ: 33.4 か月(95%CI: 32.4-推定不能)  HR: 0.56 (95% CI: 0.19-1.59)  中リスク又は高リスクの PFS の中央値及び HR(IRC 判定)[c]  (データカットオフ日: 2020 年 2 月 25 日)  イピリムマブ+ニボルマブ: 12.5 か月(95%CI: 5.2-22.2)  スニチニブ: 15.2 か月(95%CI: 5.3-26.3)  HR: 1.17 (95% CI: 0.62-2.20)</p>
日本人集団における安全性 [11]	<p>ITT 集団でのグレード 3 又は 4 の AE(観察期間の中央値が 32.4 か月時点)  イピリムマブ+ニボルマブ(N=38): 22 人 (58%)  スニチニブ(N=34): 31 人 (91%)</p>

## 2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

カボザンチニブの追加的有用性を検討するために製造販売業者が実施したシステマティックレビューでは、CABOSUN 試験と CheckMate214 試験の 2 試験 23 文献が特定された。この 23 文献の具体的なリストは製造販売業者の報告書に記載されていなかったが、公的分析の照会により製造販売業者から 23 文献のリストが提示された(2021 年 4 月 9 日付)。23 文献のうち 9 件は公的分析が特定した文献と一致した。製造販売業者が特定し、公的分析が特定しなかった文献は 14 件あり、QOL の報告やサブグループ解析であるため公的分析では除外対象となった。製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析で特定した文献は 7 件であった。該当する 7 件の文献リストを下記に示す。

<公的分析でのみ特定された文献のリスト>

- (1) Choueiri TK, Halabi S, Sanford B, Hahn O, Michaelson MD, Walsh M, et al. CABOzantinib versus SUNitinib (CABOSUN) as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) of poor and intermediate risk groups: Results from ALLIANCE A031203 trial. *Annals of Oncology*. 2016;27.
- (2) Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Hahn O, Michaelson MD, et al. Progression-free survival (PFS) by independent review and updated overall survival (OS) results from Alliance A031203 trial (CABOSUN): Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Annals of Oncology*. 2017;28:v623.
- (3) Clinicaltrial.gov. Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer; 2013 [updated February 11, 2021; cited Aug 12, 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01835158>.
- (4) Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Plimack ER, et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Annals of Oncology*. 2017;28:v621-v2.
- (5) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Plimack ER, et al. Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2017;5(S3):O38.
- (6) Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthelemy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001079.
- (7) Tomita Y, Kondo T, Kimura G, Inoue T, Wakumoto Y, Yao M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced renal-cell carcinoma: analysis of Japanese patients in CheckMate 214 with extended follow-up. *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50(1):12-9.

上記の7件のうち、文献1から3はCABOSUN試験で、文献1及び2は会議録、文献3はclinicaltrials.govの試験登録情報であった。文献3はLast updateが2021年2月11日で、PFSに関しては2016年4月11日データカットオフの治験担当医師が判定した結果と同じ結果[7]が記載されていたが、OSに関しては原著論文[8]で報告されているデータ(データカットオフ日:2017年7月1日)よりも長いOSが記載されていた(表2-2)。しかし文献3ではデータカットオフ日、及びHRのp値の記載がなく詳細が不明であるため、文献3のOSは追加的有用性の評価及び再分析で使用しないこととした。

**表 2-2 CABOSUN 試験の OS**

CABOSUN 試験	2017年7月1日データカットオフのOS[8]	文献3(Clinicaltrials.gov)
カボザンチニブ, month (95% CI)	26.6 (14.6-推定不能)	30.3 (14.6-35.0)
スニチニブ, month (95% CI)	21.2(16.3-27.4)	21.8 (16.3, 27.0)
HR (95% CI)	0.80 (0.53-1.21)	0.80 (0.50-1.26)

文献4から7はCheckMate214試験で、文献4及び5は会議録、文献6及び7は原著論文であった。CABOSUN試験及びCheckMate214試験において、公的分析のシステムティックレビューで特定された原著論文よりも最新のデータが報告された会議録は特定されなかった。

文献6は、製造販売業者がCheckMate214試験において最もmatureなOSとPFS(データカットオフ日:2019年8月7日)[12]と報告したデータよりもデータカットオフ日が最新(2020年2月25日)のOSとPFSが報告されていた。製造販売業者のシステムティックレビューの検索期間は2020年9月23日までとなっており、文献6の出版(Published online)は2020年11月27日であるため、製造販売業者が行ったシステムティックレビューで特定された文献にCheckMate214試験の最新の文献が含まれなかったのはシステムティックレビューの手法による違いではなく、検索期間の設定に起因すると考えられる。文献7はCheckMate214試験の日本人集団におけるOS及びPFSのサブグループ解析が報告された原著論文(2020年1月出版)であった。

その他、製造販売業者が実施したシステムティックレビューの検索式には、ニボルマブ及びイピリムマブの名称が含まれていなかった。検索式の立式において比較対照の名称を含めずに実施することは適切ではない。

以上より、製造販売業者のシステムティックレビューには検索式に懸念があるが、公的分析におけるシステムティックレビューと類似する結果が確認されたことから、おおむね妥当である。

**【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】**

**<スニチニブとの比較>**

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他( )

**<イピリムマブ+ニボルマブ併用療法との比較>**

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他(おおむね一致しているが、追加的有用性の評価に重要な最新の文献が欠けている)

## 2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

### 2.3.1 スニチニブと比較した場合の追加的有用性

表 2-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
3.8	66	図表 3.8-1

#### 【報告書等の記述】

システムティックレビューの結果、カボザンチニブとスニチニブを比較した試験は、CABOSUN 試験のみであった。

CABOSUN 試験において、カボザンチニブは、スニチニブと比較して統計的有意に PFS を延長することが確認された(HR: 0.48[95%CI: 0.31, 0.74])ことから、カボザンチニブはスニチニブに対して追加的有用性があると判断した。

#### <公的分析におけるレビュー結果>

製造販売業者と同様に、カボザンチニブとスニチニブを比較した RCT は、CABOSUN 試験のみであった。CABOSUN 試験の OS の HR は 0.80 (95%CI: 0.53-1.21, データカットオフ日:2017 年 7 月 1 日) [8]、 $p=0.29$  [1]で、統計学的に有意な差が示されなかった。

CABOSUN 試験では OS は副次的評価項目であり、検出力が十分でなく、またスニチニブ群では後治療としてスニチニブの治療を受けた症例が 10 例報告(ITT 集団の 13%)[8]されており、スニチニブの OS の解釈には注意が必要である。一方で、CABOSUN 試験の Kaplan-Meier 曲線は両群で違いが見られ、OS の HR の点推定値は 1 を下回ることから、OS に差がないとする根拠は示されていない。公的分析から製造販売業者に照会を行ったが(2021 年 11 月 10 日付)、カボザンチニブとスニチニブの比較で OS に違いがないとする明確な根拠は示されなかった。

PFS に関しては、CABOSUN 試験において、HR は 0.48 ( $p=0.0008$ , 95%CI: 0.31-0.74, データカットオフ日:2016 年 9 月 15 日) [8]であり、統計学的に有意な差が示された。

## 2.3.2 イピリムマブ+ニボルマブ併用療法と比較した場合の追加的有用性

表 2-3-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
3.7.1.3 及び 3.7.1.4	58	28

### 【報告書等の記述】

図表 3.7.1.3-1 に OS の結果を示した。IMDC 分類の中リスク及び高リスク患者集団において、イピリムマブ+ニボルマブの併用療法は、統計的に有意ではないものの、カボザンチニブに対して OS を延長することが示唆された(HR: [REDACTED])。

図表 3.7.1.3-2 に PFS の結果を示した。IMDC 分類の中リスク及び高リスクの患者集団において、カボザンチニブは、イピリムマブ+ニボルマブの併用療法に対して、統計的に有意に PFS を延長することが示唆された (HR: [REDACTED])。

### <公的分析におけるレビュー結果>

製造販売業者はカボザンチニブとスニチニブを比較した CABOSUN 試験とイピリムマブ+ニボルマブ併用療法とスニチニブを比較した CheckMate214 試験を用いて、スニチニブを共通の比較対照技術とすることで間接比較を実施した。公的分析のシステムティックレビューでもカボザンチニブとイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を直接比較した RCT は検出されなかったため、CABOSUN 試験と CheckMate214 試験を用いた間接比較を検討することは妥当である。

CheckMate214 試験では臨床試験のプロトコルが試験途中で改訂され、スニチニブ群からイピリムマブ+ニボルマブ併用療法へのクロスオーバーが認められたが、IMDC 分類の中リスク及び高リスクの患者でスニチニブ群に割り付けられた 422 例中、クロスオーバーは 24 例[12] であり、割合が小さく、OS に与える影響は小さいと推測される。このため間接比較には、mature な OS 及び PFS を用いることが妥当である。なお CheckMate214 試験では、製造販売業者が特定した最新の文献(データカットオフ日: 2019 年 8 月 7 日)[12]よりもデータカットオフ日が最新(2020 年 2 月 25 日)の文献[10]が公的分析のシステムティックレビューで特定されたため、その文献を用いて追加的有用性の検討を行った。

CABOSUN 試験と CheckMate214 試験を用いた間接比較には、以下の懸念があり、間接比較の結果の解釈には注意が必要であるが、2 つの試験を用いた間接比較は実行可能だと考える。

- CheckMate214 試験では、RECIST や治験担当医師による増悪の判定があっても、臨床

的なベネフィットがあれば治療の継続を認めており、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法群の 29%、スニチニブ群の 24%が最初の増悪の判定後も治療が継続された[9, 13]が、CABOSUN 試験では“Patients continued treatment until radiographic disease progression as assessed by the investigator, intolerance to therapy, or withdrawal of consent”[8]と記載があり、増悪後も治療が継続されたとは考えにくいいため、2つの試験は研究デザインが異なる。

- スニチニブの PFS と OS は、CABOSUN 試験と CheckMate214 試験で中央値が異なる(表 2-3-2-2)ため、間接比較の前提となる類似性の仮定を満たさない可能性がある。

**表 2-3-2-2 IMDC 分類で中リスク及び高リスクのスニチニブの PFS と OS の比較**

	CABOSUN [8]	CheckMate214 [10]
PFS, month (95% CI)	5.3 (3.0-8.2)	8.3 (7.0-10.8)
OS, month (95% CI)	21.2 (16.3-27.4)	26.6 (22.1-33.5)

製造販売業者が行った間接比較の手法を検討したところ、OS に関しては妥当性が認められた(別添 B)ので、この間接比較を用いて評価を行った。カボザンチニブに対するイピリムマブ+ニボルマブ併用療法の OS の HR は [REDACTED] であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

PFS では、間接比較の手法の検討において、製造販売業者が行った手法に課題があった(別添 B)。そこで公的分析では、カボザンチニブとイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を比較する間接比較としてパラメトリックなモデル及び Fractional polynomial モデルを用いたネットワークメタアナリシス (NMA) を検討した。NMA は製造販売業者と同様に固定効果モデルとし、パラメトリックなモデルは指数分布、対数正規分布、対数ロジスティック分布、ワイブル分布、ゴンペルツ分布の 5 つ、First-order fractional polynomial モデルは P1=-2, -1, -0.5, 0.5, 2, 3 の 6 つ、計 11 のモデルを検討した。いずれのモデルも階層ベイズモデルで表現され、Dias らの方法 [14] に従って WinBUGS (ver 1.4.3) [15] を用いて分析した。NMA の詳細は別添 C に示した。モデルは逸脱度情報量規準(DIC)の値で評価した。検討した 11 のモデルのうち、Gelman-Rubin 統計量に基づきマルコフ連鎖モンテカルロ(MCMC)が収束しなかった P1=2 及び 3 の 2 つのモデルを除き、最も DIC が低値となった Gompertz モデルを採用した(別添 C)。

Gompertz モデルでのカボザンチニブとイピリムマブ+ニボルマブ併用療法を比較したハザード比の時間変化を検討したところ、時間によってハザード比は変化するが、分析期間(30 年間)において、ハザード比の中央値は 1 を下回っていた。ただし、95% Credible interval の範囲は広く、不確実性の影響が大きいことが示唆された(図 2-3-2-3)。

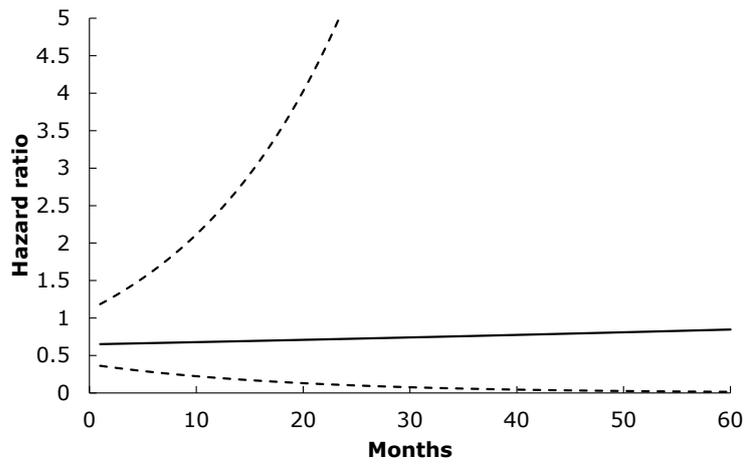


図 2-3-2-3 NMA の Gompertz モデルで推定されたカボザンチニブとイピリウムマブ+ニボルマブ併用療法を比較したハザード比の時間変化の中央値(実線) (破線は 95% Credible interval を表す)

## 2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4-1 カボザンチニブのスニチニブに対する追加的有用性に関する評価

対象集団	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の以下の患者 一次治療(化学療法歴なし、IMDC 分類で中リスク及び高リスク)
介入	カボザンチニブ
比較対照	スニチニブ
アウトカム	OS、PFS
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性の有無を判断した理由	システマティックレビューの結果、カボザンチニブとスニチニブを比較した RCT は CABOSUN 試験のみであった。PFS に関して統計学的有意な延長が確認された(HR:0.48, $p=0.0008$ , 95%CI: 0.31-0.74)。CABOSUN 試験では OS において、統計学的な有意な差は示されなかったが、カボザンチニブとスニチニブが効果同等であることを支持する根拠は認められなかった。

表 2-4-2 カボザンチニブのイピリムマブ+ニボルマブ併用療法に対する追加的有用性に関する評価

対象集団	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の以下の患者 一次治療(化学療法歴なし、IMDC 分類で中リスク及び高リスク)
介入	カボザンチニブ
比較対照	イピリムマブ+ニボルマブ併用療法
アウトカム	OS、PFS
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性の有無を判断した理由	間接比較の結果から、カボザンチニブがイピリムマブ+ニボルマブ併用療法よりも統計学的に有意に OS を延長させることは確認されなかった。

	一方 PFS では、カボザンチニブとイピリムマブ＋ニボルマブ併用療法を比較したハザード比の中央値は 1 を下回り、カボザンチニブが PFS を延長することが示唆されたが、95% Credible interval の範囲は広く、不確実性の影響が大きいことが示された。
--	---

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、カボザンチニブはスニチニブに対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他( )

得られたデータに基づくと、カボザンチニブはイピリムマブ+ニボルマブ併用療法に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他(追加的有用性ありとは判断できないが、PFSを延長させる可能性があるため、費用効果分析が妥当である)

### 3. 費用対効果の評価

#### 3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

##### 3.1.1 スニチニブと比較した費用効果分析の概要

###### 分析手法

製造販売業者が行った費用効果分析は、無増悪生存状態、増悪後生存状態、死亡の3つの健康状態を想定した Partitioned survival アプローチを用いたモデルで評価された。CABOSUN 試験の患者レベルのデータに基づく PFS、OS、TTD の外挿から無増悪生存曲線、生存曲線、治療中止までの時間の生存曲線の推定がそれぞれ行われ、推定された曲線を用いて、30年間の費用と効果の推計が行われた。

費用は薬剤費、薬剤投与に関わる費用、治療疾患費、終末期の医療費、有害事象(AE)治療費、後治療の費用が検討された。薬剤費では、CABOSUN 試験で得られた相対用量強度(RDI)が考慮され、薬剤投与に関わる費用及び疾患治療費では JMDC や臨床専門家の意見が反映されていた。AE 治療費と終末期の医療費は文献値が用いられ、後治療の費用は CABOSUN 試験の後治療の治療割合と治療内容に基づいて計算された。

QOL 値は、CABOSUN 試験では QOL データが収集されなかったため、製造販売業者のモデルでは二次治療以降の患者を対象とした試験である METEOR 試験(カボザンチニブとエベロリムスの比較)に基づいて推計されたものが用いられた。推計にはベースラインの EQ-5D スコア、治療薬、病勢進行の有無、有害事象の因子について回帰モデルが構成され、各健康状態に対応した QOL 値が推定された。カボザンチニブ群とスニチニブ群で状態(増悪又は無増悪)が同じであれば、同じ QOL 値が用いられた。

製造販売業者が行った費用効果分析の手法を表 3-1-1-1 に示した。

表 3-1-1-1 スニチニブと比較した費用対効果評価の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書におけるページ
分析対象とする集団	一次治療(化学療法歴なし、IMDC 分類で中リスク及び高リスク)	26
比較対照	スニチニブ	26
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場で、費用は公的医療費のみ	27
効果指標	QALY	27
分析期間	30年	27
割引	費用及び効果ともに年率 2%	27
費用効果モデル	エクセルで作成	68
モデルの種類	Partitioned survival アプローチ	9
モデルで検討した健康状態	無増悪(PF)生存状態、増悪後(PP)生存状態、死亡の3つの状態	68

生存曲線の推定	パラメトリックな方法で生存曲線を推定 パラメトリックには、ワイブル分布、ゴンペルツ分布、指数分布、対数正規分布、ガンマ分布、対数ロジスティック分布の6つの分布を検討	9 71
費用	薬剤費、薬剤投与に関わる費用、治療疾患費、終末期の医療費、AE治療費、後治療の費用	97-106
QOL 値の推定	METEOR 試験において EQ-5D-5L を用いて収集されたデータと、国内で EQ-5D-5L 用に開発された換算式を用いて日本人の QOL 値を算出し、METEOR 試験の患者レベルの経時データを用いて統計モデルを作成し、各健康状態(PF と PP)と AE 発現時における QOL 値を予測	96
有害事象	CABOSUN 試験でグレード 3 又は 4 で、5%以上発現した AE が検討された	95

製造販売業者のモデルは、増悪後の治療継続を許容するモデルだが、後治療開始のタイミングが増悪後と設定されていた。この設定では、増悪後に一次治療が継続される状況が発生した場合、後治療も同時に発生することになるので、公的分析は後治療のタイミングが増悪後と設定された理由について製造販売業者に照会し、製造販売業者は「後治療のタイミングについては、一次治療も二次治療と同様 "At Treatment Discontinuation" とすべきでした。」と回答した(2021年6月16日付)。この照会で、製造販売業者は後治療開始のタイミングの設定を当初の増悪後から一次治療終了後へ変更し、スニチニブと比較した基本分析及び感度分析、シナリオ分析の結果を修正した。以降は訂正された報告書(カボザンチニブ(カボメテックス®錠)に関する費用対効果評価(腎細胞癌)[第2.0版]2021年6月16日提出)に基づいた結果を記載する。

## 分析結果

カボザンチニブはスニチニブと比較して、増分費用と増分効果が正の値であり、ICER の推定値は、6,364,301 円/QALY だった。一元感度分析では、増分費用、増分効果、ICER に及ぼす影響がそれぞれ検討された。モデルにもっとも大きな影響を及ぼすパラメータは、増分費用では TTD の外挿に用いられた対数正規分布のパラメータ、増分効果と ICER では OS の外挿に用いられた指数分布のパラメータであった。確率的感度分析では、平均の ICER は 6,354,163 円/QALY と推定され、費用対効果評価の基準値である 750 万円を ICER が下回る確率は 72.6% であった。

表 3-1-1-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カボザンチニブ	2.28	0.48	10,760,178	3,034,278	6,364,301

スニチニブ	1.80		7,725,900		
-------	------	--	-----------	--	--

### 3.1.2 スニチニブと比較した費用効果分析に対する見解

#### 3.1.2.1 外挿曲線について

製造販売業者のモデルでは、CABOSUN 試験での各群の OS、PFS、TTD の Kaplan-Meier 曲線それぞれにパラメトリックな曲線を外挿することで、OS、PFS、TTD の長期間の推計を行った。外挿では、6 つのパラメトリックモデルが検討され、「①RCT で得られた生存曲線への当てはまり図の評価、②統計的適合度、③推定値に対する臨床専門家からのフィードバックに基づいて行った。特に③を重視」(p. 137)して外挿曲線の選択が行われた。

これらに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 外挿 PFS は一般の日本人の生存率を超えないように調整された外挿 OS を上回らないように調整されているため、外挿 PFS が外挿 OS より高い割合をとることはなく、外挿 TTD も同様の調整がされているが、外挿 PFS と外挿 TTD の関係は調整されていないため、外挿 PFS と外挿 TTD は交差する可能性がある。
- 外挿曲線の選択において、臨床専門家からのフィードバックを得るために提示されたデータは、最長で 10 年間の生存率の推計結果である。
- 製造販売業者のモデルで使用されている 30 年間の長期外挿が適切であることを示す根拠が明らかではない。

#### 3.1.2.2 後治療について

製造販売業者のモデルでは、後治療となる二次治療の費用は、CABOSUN 試験の後治療の内容と割合を用いて推計された。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業者がモデルで用いた後治療の内容と割合は、最新の文献[8]に基づくデータではない。

#### 3.1.2.3 QOL 値と費用について

QOL 値は、CABOSUN 試験では QOL データの収集が行われなかったため、二次治療以降を対象とした METEOR 試験のデータに基づいて推定された (p. 96)。

製造販売業者のモデルでは、薬剤費、薬剤投与に関わる費用、治療疾患費、終末期の医療費、AE 治療費、後治療の費用が検討された。

薬剤費は、投与量の減量を反映させるために、CABOSUN 試験で報告された相対用量強度 (RDI) をカボザンチニブの 60mg 錠の薬価に乗じることで推計された。

終末期の医療費は、肝細胞癌患者を対象とした死亡 3 か月間の費用 (p. 103) に基づき推定された。

費用の感度分析は、それぞれの費用で行われ、感度分析の範囲は各費用のベースケース値から±20%という仮定が置かれた(図表 4.4.1-1(p. 114), 図表 4.4.2-1(p. 117))。

これらに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 二次治療以降の患者を対象とした METEOR 試験から推定された QOL 値を一次治療の患者に適用可能とする根拠が示されていない。
- カボザンチニブは 60mg 錠と 20mg 錠の重量の異なる錠剤があり、それぞれの錠剤で重量当たりの薬価が異なるため、RDI が 100%を下回る場合、カボザンチニブの薬剤費は過小評価になる。
- 後治療の費用は CABOSUN 試験の後治療の治療割合と治療内容に、各治療法の平均治療期間を乗じて推計された(p. 105)が、平均治療期間はカボザンチニブ及びスニチニブ後の治療に限定されていない。

### 3.1.3 イピリムマブ+ニボルマブ併用療法と比較した費用効果分析の概要

#### 分析手法

イピリムマブ+ニボルマブ併用療法との比較では、スニチニブとの比較と同様に、無増悪生存状態、増悪後生存状態、死亡の3つの健康状態を想定した Partitioned survival アプローチを用いたモデルで費用効果分析の評価が行われた。ただし、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法に関しては患者レベルのデータを入手することができなかつたため、OS 及び PFS の効果推定には間接比較から得られたハザード比が用いられた。TTD に関しては CheckMate214 試験の治療期間の中央値から指数分布が仮定された。

イピリムマブ+ニボルマブ併用療法の費用は、スニチニブとの比較で検討された項目と同じ項目が検討された。薬剤費の算出で用いられる RDI は、CheckMate214 試験でのデータが論文で公表されていなかったため、代替として二次治療以降の患者を対象とした試験である CheckMate025 試験(ニボルマブとエベロリムスの比較)のデータが用いられた。イピリムマブ+ニボルマブ併用療法の薬剤投与に関わる費用では院内での投与が考慮され、疾病治療費ではイピリムマブ+ニボルマブ併用療法の用法に基づく受診頻度が用いられた。AE の内容と割合、後治療の内容と割合は CheckMate214 試験のデータが用いられ、終末期の医療費はスニチニブの比較と同じ値が適用された。

PFとPPのQOL値、AEによるdisutilityは、スニチニブとの比較で用いられた値が使用され、カボザンチニブ群とイピリムマブ+ニボルマブ併用療法群で状態が同じであれば、同じQOL値が用いられた。

製造販売業者が行った費用効果分析の手法を表 3-1-3-1 に示した。

#### 表 3-1-3-1 イピリムマブ+ニボルマブ併用療法と比較した費用対効果評価の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書におけるページ
分析対象とする集団	一次治療(化学療法歴なし、IMDC 分類で中リスク及び高リスク)	26
比較対照	イピリウムマブ+ニボルマブ併用療法	28
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場で、費用は公的医療費のみ	27
効果指標	QALY	27
分析期間	30年	27
割引	費用及び効果ともに年率2%	27
費用効果モデル	エクセルで作成	68
モデルの種類	Partitioned survival アプローチ	9
モデルで検討した健康状態	無増悪(PF)生存状態、増悪後(PP)生存状態、死亡の3つの状態	68
生存曲線の推定	PFSとOSは間接比較で得られたハザード比を用いて推定 TTDは治療期間の中央値から指数分布を仮定	75, 79 83
費用	薬剤費、薬剤投与に関わる費用、治療疾患費、終末期の医療費、AE治療費、後治療の費用	97-106
QOL値の推定	スニチニブとの比較で用いられた値を使用	96
有害事象	CheckMate214試験でグレード3又は4で、5%以上発現したAEが検討された	95

スニチニブとの比較と同様に、公的分析は後治療のタイミングが増悪後になっている理由について製造販売業者に照会し、製造販売業者は「後治療のタイミングについては、一次治療も二次治療と同様 "At Treatment Discontinuation"とすべきでした。」と回答した(2021年6月16日付)。製造販売業者は後治療開始のタイミングの設定を当初の増悪後から一次治療終了後へ変更し、この変更を分析に反映させ、イピリウムマブ+ニボルマブ併用療法と比較したシナリオ分析の結果を修正した。

### 分析結果

カボザンチニブはイピリウムマブ+ニボルマブ併用療法と比較して、増分費用及び増分効果が負の値となり、効果が低く、費用が安いという評価結果だった。一元感度分析において、増分費用ではカボザンチニブのTTDの外挿のパラメータ、増分効果とICERではイピリウムマブ+ニボルマブ併用療法のOSのハザード比が大きな影響を及ぼすことが示された。確率的感度分析でも、平均増分費用と平均増分効果はともに負の値であった。

表 3-1-3-2 製造販売業者による費用効果分析のシナリオ分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
カボザンチニブ	2.28	-0.53	10,760,178	-5,965,572	効果が低く、費用が安い
イピリムマブ+ニボルマブ併用療法	2.81		16,725,750		

### 3.1.4 イピリムマブ+ニボルマブ併用療法と比較した費用効果分析に対する見解

#### 3.1.4.1 分析に使用する文献について

製造販売業者が分析に用いた CheckMate214 試験のデータは、データカットオフ日が 2019 年 8 月 7 日[12]であり、最新ではなかった。システムティックレビューで特定されたデータカットオフ日が最新(2020 年 2 月 25 日)[10]で、mature な OS と PFS が報告された文献データを用いることが妥当である。

#### 3.1.4.2 PFS の外挿曲線について

製造販売業者のモデルでは、CheckMate214 試験の患者レベルのデータを入手することが出来なかったため、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法の OS 及び PFS の外挿曲線は間接比較から得られたハザード比に基づいて推計された。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業者が分析で使用したイピリムマブ+ニボルマブ併用療法の PFS の外挿曲線は、CheckMate214 試験のイピリムマブ+ニボルマブ併用療法の Kaplan-Meier 曲線と形状が異なる(図 3-1-4-1)

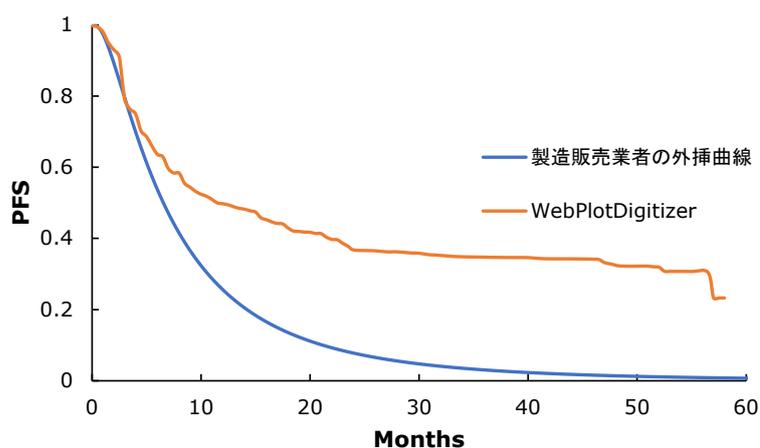


図 3-1-4-1 製造販売業者が用いたイピリムマブ+ニボルマブ併用療法の PFS の外挿曲線及び WebPlotDigitizer を用いて抽出した CheckMate214 試験のイピリムマブ+ニボルマブ

## ブ併用療法の Kaplan-Meier 曲線の画像データの比較

### 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他( )

### 3.3 実施が必要な再分析の概要

<スニチニブと比較した費用効果分析>

#### 3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

a) 薬価の変更

#### 3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

b) PFSとTTDの外挿

c) 後治療の推計

d) QOL値の感度分析

e) 費用の感度分析

f) カボザンチニブのOSのシナリオ分析

g) カボザンチニブの薬剤費のシナリオ分析

<イピリムマブ+ニボルマブ併用療法と比較した費用効果分析>

#### 3.3.3 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

a) 薬価の変更

#### 3.3.4 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.3 以外のもの)

b) PFSとTTDの外挿

c) カボザンチニブの後治療及び有害事象割合の推計

### 3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

<スニチニブと比較した費用効果分析>

#### 3.4.1 薬価の変更について

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	97	図表 4.2.3-1

#### 【報告書等の記述】

薬剤費は、2020 年の薬価を用いた。

#### 【具体的な再分析の内容】

「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第2版」[16]では「単価は可能な限り最新時点の診療報酬点数表や薬価基準等を使用する。特に評価対象技術あるいは比較対照技術については必ず最新時点の価格を用いなければならない。」と記載されており、比較対照技術(スニチニブ、ニボルマブ)、後治療に使用される薬剤(アキシチニブ、エベロリムス)について、最新の薬価(2021年8月時点)を使用して再分析を実施した。

表 3-4-1-2 修正が必要である薬剤と薬価

薬剤名	製品名	薬価(変更前)	薬価(変更後)
スニチニブ	スーテントカプセル 12.5mg	7,613.70	7,557.50
ニボルマブ	オブジーボ点滴静注 240mg	413,990	366,405
アキシチニブ	インライタ錠 5mg	8,501.30	7,913.70
エベロリムス	アフィニール錠 5mg	10,603.00	10,558.40

### 3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

#### <スニチニブと比較した費用効果分析> 3.5.1 PFS と TTD の外挿について

表 3-5-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1.a	PFS: 76	15
	TTD: 80	15

#### 【報告書等の記述】

PFS では「ジョイントフィットと個別フィットの両方を検討したが、最終的には、目視から、個別フィットの方が曲線のテールで正確性が高いことと、■ 人の臨床専門家からのフィードバックを基に個別フィットを選択した。」

TTD では「最終的には、目視から、個別フィットの方が曲線のテールで正確性が高いと判断し、個別フィットを選択した」

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析では、スニチニブにおいて TTD が PFS を上回る期間が発生した。PFS を上回る TTD は増悪後の治療を意味するため、製造販売業者の分析における増悪後の治療継続の想定について公的分析から照会を行った。この照会に対して、製造販売業者は臨床専門家より、臨床現場では一般的に増悪後も治療が継続されて行われるため、TTD が PFS を上回ることを許容した旨を回答した(2021 年 6 月 16 日付)。しかし、CABOSUN 試験では“Patients continued treatment until radiographic disease progression as assessed by the investigator, intolerance to therapy, or withdrawal of consent” [8]と記載があり、増悪後も治療が継続されたとは考えにくい。このため TTD が PFS を上回る期間では、TTD は PFS と同じ外挿曲線とみなして再分析を行った。

また、OS、PFS 及び TTD の外挿にあたって、臨床専門家によるパラメトリック分布選択の判断に用いられたデータは 10 年間生存率であり、10 年以降の外挿曲線の妥当性は不明である。そこで、モデルの分析期間を 10 年間としたシナリオ分析を検討した。

### 3.5.2 後治療について

表 3-5-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	104	図 4.2.3-13

#### 【報告書等の記述】

OS の長期推定と一貫性を確保するため、後治療は、一次治療モデルの場合は、CABOSUN 試験と CheckMate214 試験、二次治療モデルの場合は、METEOR 試験 AXIS 試験、CheckMate025 試験で報告されている後治療とその割合を用いた。

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の報告書の図 4.2.3-13 にあるカボザンチニブとスニチニブの「後治療の内容と割合」は mature な OS が報告された文献[8]に記載の後治療の内容及び割合と一致しなかった。mature な OS が報告された文献に記載の後治療の内容及び割合を使用して後治療の費用を推計し、分析に用いた。後治療の費用は、製造販売業者の分析と同様に、(各治療法の割合) × (平均治療期間) × (各治療法の 1 サイクル当たりの費用) で算出した各治療法の費用を足し合わせて推計した。

CABOSUN 試験の後治療の内容[8]には、放射線療法と手術の記載があるが、先行研究においてこれらの費用の情報が報告されていないこと、及び製造販売業者も分析には用いていないことから、公的分析の再分析においても使用しない。またカボザンチニブ群でレンバチニブの使用があるが、本邦では腎細胞癌への適用はないため分析から除外した。テムシロリムスは腎細胞癌へ適用があり、製造販売業者は分析に含めているが、腎癌診療ガイドライン 2017 年版(2020 年小改訂)[17]では二次治療以降の推奨がないことから、再分析では除外した。さらに、PD-1 チェックポイント阻害薬とサイトカインについては、前者は 2017 年に報告された CABOSUN 試験[7]の後治療の内容において、PD-1 チェックポイント阻害薬の中でニボルマブの記載があるため、ニボルマブとして分析を行った。一方、サイトカインについては詳細が不明であるため、分析から除外した。再分析で用いた後治療の各治療の割合について表 3-5-2-2 に示す。

表 3-5-2-2 再分析で用いた後治療の各治療の割合

後治療	一次治療			
	カボザンチニブ		スニチニブ	
	変更前	変更後	変更前	変更後
カボザンチニブ	0.00%	1.27%	4.06%	7.69%

スニチニブ	8.90%	13.92%	13.68%	12.82%
ニボルマブ	3.80%	17.72%	2.78%	19.23%
アキシチニブ	16.50%	22.78%	17.84%	20.51%
パゾパニブ	12.70%	17.72%	5.45%	12.82%
テムシロリムス	6.30%	—	2.78%	—
エベロリムス	5.10%	10.13%	17.84%	19.23%
ソラフェニブ	1.30%	1.27%	2.78%	2.56%
BSC	45.40%	39.24%	32.80%	38.46%

### 3.5.3 QOL 値の感度分析について

表 3-5-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.4.1	114	図表 4.4.1-1

#### 【報告書等の記述】

無増悪及び増悪後の QOL 値の変動は、「METEOR 試験の EQ-5D データ解析から得た上限と下限 (別添 I)」と記載

治療による負の QOL 値は、「SE を平均の 10%と仮定、ベータ分布を改定し上限値と下限値を推定」と記載

#### 【具体的な再分析の内容】

QOL 値は CABOSUN 試験では収集されず、文献レビューでも日本人の一次治療での QOL 値のデータはなかったため、製造販売業者のモデルでは代替として METEOR 試験から得られたデータに基づいて推定された QOL 値が用いられた(p. 96)。このため、一次治療と二次治療で PF と PP に関して同じ QOL 値が使用された。しかし、一次治療と二次治療では、患者の状態が異なると考えられるため、二次治療以降の患者を対象とした METEOR 試験から推定された QOL 値を一次治療モデルで使用することには懸念がある。

腎細胞癌の一次治療を対象とした費用効果分析は、イギリス(NICE)[1]、イギリス(SMC)[2]、オーストラリア(PBAC)[6]で行われ、NICE と SMC はチボザニブでの NICE ガイダンス、PBAC ではスニチニブの NICE ガイダンスで用いられた QOL 値が使用された。各 HTA 機関での QOL 値(表 3-5-3-2)において、PBAC で使用された QOL 値は製造販売業者がモデルで使用した PF(QOL 値: ████████)及び PP(QOL 値: ████████)に近い値だが、SMC の PP とは 10%の違いがあった。

製造販売業者の QOL 値の一元感度分析では、PF で±1.2%、PP では±1.6%の変動幅が検討されたが、再分析では QOL 値の不確実性を考慮して、製造販売業者が設定した QOL 値から±20%の変動を仮定して感度分析を実施した。

表 3-5-3-2 製造販売業者及び諸外国 HTA 機関のモデル分析で用いられた QOL 値

	PF	PP	モデル分析で用いられた QOL 値の引用元
製造販売業者	██████	██████	METEOR 試験
NICE TA542[1]	NA	NA	腎細胞癌でのチボザニブの評価を行った NICE TA 512 を参照しているが、QOL 値の記載なし

SMC2136[2]	0.726	0.649	チボザニブの NICE ガイダンスを参照と記載
PBAC [6] (Public Summary Document-March 2019 PBAC Meeting)	0.77	0.72	スニチニブの NICE STA を参照と記載

### 3.5.4 費用の感度分析について

表 3-5-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.4.1	114	図表 4.4.1-1

<b>【報告書等の記述】</b>				
図表 4.4.1-1 一次治療モデルのパラメータ				
パラメータ	平均値	下限値	上限値	変動のソース
<b>費用</b>				
薬剤及び投与費用	図表 4.2.3-1&2	-20%	+20%	仮定
AE 治療費	図表 4.2.3-11	-20%	+20%	仮定
治療費(無増悪)	図表 4.2.3-7&8	-20%	+20%	仮定
治療費(増悪後)		-20%	+20%	仮定
後治療の費用	図表 4.2.3-13	-20%	+20%	仮定
(図表一部省略)				

#### 【具体的な再分析の内容】

1 サイクル当たりの薬剤費は、薬価に RDI と 1 サイクル当たりの投与回数に乗じて算出された。カボザンチニブとスニチニブの RDI はそれぞれ 82.40%、87.40% で、RDI の情報ソースは「CABOSUN 試験の総括報告書 Table 36」(図表 4.2.3-3 RDI, p. 99) と製造販売業者の報告書に記載されていたが、情報ソースの引用文献の記載がなく、不確実性について判断できなかった。

後治療の費用は、CABOSUN 試験[8]の後治療の各治療法の割合と平均治療期間、薬価を用いて計算された(p. 105)。平均治療期間はさまざまな臨床試験から治療期間の中央値が抽出され(図表 4.2.3-15 平均治療期間: 一次治療モデル、p. 106)、平均値に換算された値がモデルで用いられたが、各文献の前治療はカボザンチニブ又はスニチニブに限定されていないため、

不確実性が大きいと考えらえる。

薬剤費の RDI 及び後治療の費用の不確実性を考慮するために、再分析ではこれらの費用の変動幅を±30%と仮定して感度分析を実施した。

### 3.5.5 カボザンチニブの OS のシナリオ分析について

表 3-5-5 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1.a	73	1

#### 【報告書等の記述】

上述の通り、比例性の仮定には違反していたため、各治療別にパラメトリックに分布を仮定し、カボザンチニブおよびスニチニブの OS を外挿した(個別フィット)。

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、CABOSUN 試験の OS の Kaplan-Meier 曲線がカボザンチニブとスニチニブにおいて交差するため、比例性の仮定に違反すると判断した。一方、公的分析では、二重対数プロット、Schoenfeld 残差による検定、介入を共変量とした場合の時間変動型共変量を総合的に判断して、比例ハザード性の成立に懸念はあるが否定はできないと判断した(別添 B)。このため OS の外挿は製造販売業者の行った比例性を仮定しない個別フィットではなく、比例性を仮定したジョイントフィットが妥当だと考える。

製造販売業者の別添資料の表 H-1-1(p.54)に記載されたジョイント分布によるパラメトリックな生存解析では、AIC で最も値が低いのは対数正規分布、BIC で最も値が低いのは指数分布であった。指数分布は、個別フィットとジョイントフィットで同じ外挿曲線であり、製造販売業者の報告書の図表 4.2.1-5(p. 75)に示された長期 OS の推定値に基づき、臨床専門家が臨床的に妥当と判断したとの記載がある(p. 75)ことから、公的分析の基本分析でも指数分布を選択した。このため、基本分析において製造販売業者と公的分析は外挿方法が異なるが、同じ外挿曲線を用いて分析を行った。

シナリオ分析では、ジョイントフィットにおいて AIC が最も低い値であった対数正規分布を検討した。また、CABOSUN 試験の OS の HR を用いた外挿も検討した。OS の HR は 0.80 (95%CI: 0.53-1.21, データカットオフ日:2017年7月1日) [8]であるため、カボザンチニブの基本分析の外挿曲線から HR が 1.25(0.80 の逆数)となる外挿曲線をスニチニブの OS としてシナリオ分析を行った。また、OS の HR における 95%CI の上限値と下限値でもそれぞれシナリオ分析を行った。

### 3.5.6 カボザンチニブの薬剤費のシナリオ分析について

表 3-5-6-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	薬剤費:97 RDI:99	薬剤費:図表 4.2.3-1 RDI:図表 4.2.3-3

**【報告書等の記述】**

カボザンチニブの薬剤費の単価は 22,333 円が使用され、RDI は 82.40%と設定された。

**【具体的な再分析の内容】**

カボザンチニブには 60mg 錠と 20mg 錠があり、通常投与の場合は 60mg 錠が 1 錠使用され、投与量減量の場合は、20mg 錠が用いられる。60mg 錠と 20mg 錠では重量当たりの費用が異なる(表 3-5-6-2)ため、製造販売業者が用いた 60mg 錠の薬価に RDI を乗じて薬剤費を推計する方法は、減量の割合が多い場合、薬剤費を過小評価する。60mg 錠と 20mg 錠の薬剤費の違いが及ぼす影響を見積もるために、20mg 錠の薬価で薬剤費を推計したシナリオ分析を実施した。

表 3-5-6-2 カボザンチニブの投与量と 1 日薬価

	60mg 錠の薬価で計算した 1 日薬価	20mg 錠の薬価で計算した 1 日薬価
60mg 投与	22,333.00 円	24,022.80 円
40mg 投与	14,888.67 円	16,015.20 円
20mg 投与	7,444.33 円	8,007.60 円

### 3.6 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

#### <イピリムマブ+ニボルマブ併用療法と比較した費用効果分析>

##### 3.6.1 薬価の変更について

表 3-6-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	97	図表 4.2.3-1

#### 【報告書等の記述】

薬剤費は、2020年の薬価を用いた。

#### 【具体的な再分析の内容】

「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第2版」[16]では「単価は可能な限り最新時点の診療報酬点数表や薬価基準等を使用する。特に評価対象技術あるいは比較対照技術については必ず最新時点の価格を用いなければならない。」と記載されており、比較対照技術(ニボルマブ)、後治療に使用される薬剤(スニチニブ、アキシチニブ、エベロリムス)について、最新の薬価(2021年8月時点)を使用して再分析を実施した。

表 3-6-1-2 修正が必要である薬剤と薬価

薬剤名	製品名	薬価(変更前)	薬価(変更後)
スニチニブ	スーテントカプセル 12.5mg	7,613.70	7,557.50
ニボルマブ	オブジーボ点滴静注 240mg	413,990	366,405
アキシチニブ	インライタ錠 5mg	8,501.30	7,913.70
エベロリムス	アフィニール錠 5mg	10,603.00	10,558.40

### 3.7 3.6 以外に検討が必要な点における再分析の内容

＜イピリムマブ＋ニボルマブ併用療法と比較した費用効果分析＞

#### 3.7.1 PFS と TTD の外挿について

表 3-7-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1.a	PFS:79 TTD:83	PFS:7 TTD:4

#### 【報告書等の記述】

イピリムマブ＋ニボルマブの併用療法については、患者レベルのデータを入手することが出来なかったため、PFS の効果推定は、ITC によるハザード比を用いた。

イピリムマブ＋ニボルマブ併用療法については、CheckMate214 試験で報告されている治療期間の中央値から指数分布を仮定した。そのため、中止率については一定と仮定した。

#### 【具体的な再分析の内容】

PFS では、パラメトリックなモデル及び Fractional polynomial モデルを用いた NMA を検討し、MCMC の収束と DIC の値に基づいて Gompertz モデルを採用した。このモデルは、製造販売業者が行ったカボザンチニブの外挿曲線からハザード比一定の曲線をイピリムマブ＋ニボルマブ併用療法の外挿曲線とする方法よりも CheckMate214 試験の Kaplan-Meier 曲線への適合が良好であった(図 3-7-1)。このため NMA で推定した Gompertz 分布イピリムマブ＋ニボルマブ併用療法の PFS の外挿曲線として再分析を行った。

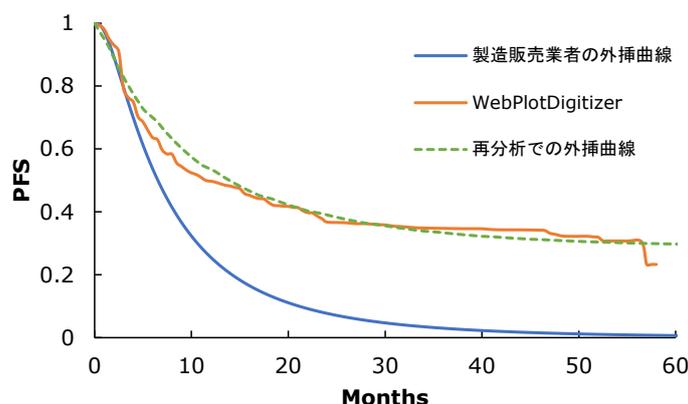


図 3-7-1 CheckMate214 試験の Kaplan-Meier 曲線及び外挿曲線

イピリムマブ+ニボルマブ併用療法の TTD に関しては、CheckMate214 試験において Kaplan-Meier 曲線などの詳細なデータが報告されていないため、製造販売業者が分析に用いた方法(CheckMate214 試験で報告されている治療期間の中央値から指数分布を仮定)が妥当である。再分析では、製造販売業者が用いた指数分布を TTD に適用して分析を行った。

カボザンチニブの PFS と TTD は、スニチニブとの比較と同様に、CABOSUN 試験では増悪後も治療が継続されたとは考えにくいいため、カボザンチニブにおいて TTD が PFS を上回る場合は、TTD は PFS と同じ外挿曲線とみなして再分析を行った。なお、CheckMate214 試験では、増悪後の治療継続を認めている[9]ため、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法においては、カボザンチニブで行った TTD と PFS の補正は適用せずに分析を行った。

NMA ではカボザンチニブの PFS の外挿曲線も推定されるので、シナリオ分析において、NMA で推定された PFS の外挿曲線を用いた分析を行った。

### 3.7.2 カボザンチニブの後治療及び有害事象割合の推計について

**表 3-7-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分**

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	104-105	図 4.2.3-13

#### 【報告書等の記述】

OS の長期推定と一貫性を確保するため、後治療は、一次治療モデルの場合は、CABOSUN 試験と CheckMate214 試験、二次治療モデルの場合は、METEOR 試験 AXIS 試験、CheckMate025 試験で報告されている後治療とその割合を用いた。

#### 【具体的な再分析の内容】

スニチニブとの比較の際と同様に、CABOSUN 試験の後治療の各治療割合は最新の文献の値ではないので、カボザンチニブに関しては上記の表 3-5-3-2 に示した後治療の各治療割合を用いて分析を行った。CheckMate214 試験に関しては mature な OS と PFS が報告された文献[10]に記載の後治療の各治療の割合(表 3-7-2-2)を用いて分析を行った。なお、後治療では本邦で腎細胞癌へ適用がないベバシズマブの使用が記載されていたが、これは検討から除外した。またテムシロリムス、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブは腎細胞癌へ適用があるが、腎癌診療ガイドライン 2017 年版(2020 年小改訂)[17]では二次治療以降の推奨がないことから、再分析では除外した。

CheckMate214 試験の分析に用いる文献の違いにより、グレード 3 又は 4 の有害事象が発生する確率は、製造販売業者が分析で使用したものとは異なる。再分析で使用する有害事象が発生する確率を表 3-7-2-3 に示す。

**表 3-7-2-2 再分析で用いたイピリムマブ+ニボルマブ併用療法の後治療の各治療の割合**

後治療	一次治療(イピリムマブ+ニボルマブ併用療法)	
	変更前	変更後
カボザンチニブ	2.56%	14.82%
スニチニブ	51.28%	23.76%
ニボルマブ	0.00%	7.76%
アキシチニブ	2.56%	17.88%
パゾパニブ	33.33%	18.35%
テムシロリムス	2.56%	—
エベロリムス	2.56%	9.88%
ソラフェニブ	2.56%	2.82%
BSC	2.56%	51.29%

**表 3-7-2-3 再分析で用いたグレード 3 又は 4 の有害事象が発生する確率**

有害事象	イピリムマブ+ニボルマブ併用療法	
	変更前	変更後
下痢	4.00%	3.84%
疲労	4.00%	4.39%
食欲不振	1.00%	1.28%
高血圧	0.00%	0.73%
血小板減少	0.00%	0.00%
手足症候群	0.00%	0.18%
口内炎	0.00%	0.00%
高血糖	0.00%	0.00%
リパーゼ上昇	10.00%	0.00%

## 4. 分析結果

### 4.1 再分析における基本分析の結果

・実施した分析

- |   |
|---|
| <input type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)     |
| <input type="checkbox"/> 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する) |
| <input type="checkbox"/> その他( )                   |

#### 4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カボザンチニブ	2.28	0.48	10,760,178	3,034,278	6,364,301
スニチニブ	1.80		7,725,900		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カボザンチニブ	2.28	0.48	11,710,841	2,896,231	6,074,752
スニチニブ	1.80		8,814,610		

#### 4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

表 4-1-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本 分析の結果	0.48	3,034,278	6,364,301
a	薬価の変更	0.48	3,070,891	6,441,096

a+b	薬価の変更 +PFSとTTDの外挿	0.48	3,094,503	6,490,621
a+b+c	薬価の変更 +PFSとTTDの外挿 +後治療の推計	0.48	2,896,231	6,074,752

#### 4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因

該当なし。

## 4.2 再分析における感度分析の結果

表 4-2 一元論的感度分析の結果

パラメータ (ベースケース値)	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
PF の QOL 値 ( <span style="background-color: black; color: black;">          </span> )	<span style="background-color: black; color: black;">          </span>	<span style="background-color: black; color: black;">          </span>	ICER に及ぼす影響が大きいと 考えられたため	4,882,827	8,036,508
PP の QOL 値 ( <span style="background-color: black; color: black;">          </span> )	<span style="background-color: black; color: black;">          </span>	<span style="background-color: black; color: black;">          </span>		5,816,872	6,356,559
薬剤費の RDI(カボザンチニブ)* (257,633 円)	180,343	334,924	製造販売業者が実施した一元 感度分析の中で、ICER に及 ぼす影響が大きいと考えられた ため	1,615,500	10,534,004
薬剤費の RDI (スニチニブ)* (369,894 円)	258,926	480,863		3,881,539	8,267,965
後治療の費用(カボザンチニブ) (3,715,478 円)	2,600,835	4,830,122		4,520,107	7,629,398
後治療の費用(スニチニブ) (4,235,640 円)	2,964,948	5,506,332		3,974,202	8,175,302
割引率 (2%)	0%	4%	中央社会保険医療協議会にお ける費用対効果評価の分析ガ イドライン 第 2 版	5,930,347	6,216,764

\* 薬剤費は薬価×RDI×サイクル内での投与回数で計算され、感度分析では RDI の不確実性に関して検討した。

### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

#### 4.3.1 スニチニブと比較した費用効果分析のシナリオ分析の結果

表 4-3-1 シナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
OS	ジョイントフィットの指数分布を使用	ジョイントフィットの対数正規分布を使用	6,074,752	0.67	3,030,931	4,518,568
		HR の中央値(0.8)を使用	6,074,752	0.45	2,877,712	6,341,084
		HR の 95%CI の下限値(0.53)を使用	6,074,752	1.04	3,490,108	3,347,364
		HR の 95%CI の上限値(1.21)を使用	6,074,752	-0.40	2,329,642	効果が低く、費用が高い
分析期間	分析期間 30 年	分析期間 10 年	6,074,752	0.42	2,672,066	6,373,675
費用	60mg 錠のカボザンチニブの薬価を使用	20mg 錠のカボザンチニブの薬価を使用	6,074,752	0.48	3,408,244	7,148,682

#### 4.3.2 イピリムマブ+ニボルマブ併用療法と比較した費用効果分析の結果

表 4-3-2-1 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者のシナリオ分析の結果	-0.53	-5,965,572	効果が低く、費用が安い (11,255,796*)
a	薬価の変更	-0.53	-4,995,383	効果が低く、費用が安い (9,384,246*)
a+b	薬価の変更 +PFSとTTDの変更	-0.62	-4,995,383	効果が低く、費用が安い (8,029,365*)
a+b+c	薬価の変更 +PFSとTTDの変更 +カボザンチニブの後治療及び 有害事象割合の変更	-0.62	-4,463,195	効果が低く、費用が安い (7,174,395*)

\* イピリムマブ+ニボルマブ 対 カボザンチニブ

表 4-3-2-2 シナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
PFS	カボザンチニブの PFS は CABOSUN 試験のカボザンチニブ群のデータを使用	NMA で得られた外挿曲線をカボザンチニブの PFS で使用	効果が低く、費用が安い (7,174,395*)	-0.56	¥-4,463,772	効果が低く、費用が安い (7,952,765*)

\* イピリウムマブ+ニボルマブ 対 カボザンチニブ

#### 4.4 分析結果の解釈

表 4-4 分析結果の解釈

分析対象集団	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の以下の患者を対象とする。 一次治療(化学療法歴なし、IMDC 分類で中リスク及び高リスク)
比較対照技術	スニチニブ
ICER の基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万未満 <input checked="" type="checkbox"/> 200 万以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	再分析の結果、カボザンチニブはスニチニブと比較して ICER が 6,074,752 円/QALY であった。

## 4.5 価格調整率の重み

### 4.5.1 製造販売業者の推計

各分析対象集団の患者割合について、製造販売業者は

調査することで以下の通り推計した。

- 腎細胞癌(a)一次治療
- 腎細胞癌(b)二次治療以降
- 肝細胞癌

### 4.5.2 公的分析の推計

公的分析では、製造販売業者の推計の妥当性を確認するために、NDB を用いて腎細胞癌・肝細胞癌の患者割合を以下の通り推計した(表 4-5-2-1)。NDB の解析方法は別添資料(カボザンチニブ(カボメティクス錠)に関する匿名レセプト情報分析報告)に記載する。

表 4-5-2-1 カボザンチニブを処方された処方開始月別の腎細胞癌及び肝細胞癌患者数

	腎細胞癌	肝細胞癌
2020年5月	14	-
2020年6月	69	-
2020年7月	133	-
2020年8月	111	-
2020年9月	150	-
2020年10月	123	-
2020年11月	135	-
2020年12月	98	12
2021年1月	145	41
2021年2月	150	54
2021年3月	147	69
2021年4月	150	68
2021年5月	137	77
2021年6月	167	72
2021年7月	151	74
2021年8月	156	85

合計	2,036	552
----	-------	-----

算出された患者数は、腎細胞癌集団が 16 か月間、肝細胞癌集団が 9 か月間の期間に基づく値であることから、それぞれ 12 か月間の値に統一するために、12/16 倍、12/9 倍した。腎細胞癌における一次治療・二次治療の割合は製造販売業者推計の値を用いた。以上の結果から算出された各分析対象集団の患者数と患者割合は表 4-5-2-3 の通りである。

**表 4-5-2-3 公的分析による患者割合の推計結果**

分析対象集団		患者数(人)	患者割合
腎細胞癌	一次治療	73	3.2%
	二次治療	1,454	64.2%
肝細胞癌		736	32.5%

以上より、製造販売業者の推計では肝細胞癌集団の患者割合を過少に推計している可能性があるため、NDB を用いた処方患者数に基づき推計された値を価格調整の重みとして用いることが妥当であると考えられた。

## 5. 参考文献

1. NICE. Cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma 2018 [updated 03 October 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta542>.
2. SMC. cabozantinib 20mg, 40mg, and 60mg film-coated tablets (Cabometyx®): SMC; 2019 [updated 11 January 2019. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-resubmission-smc2136/>.
3. HAS. CABOMETYX 2019 [updated 11 June 2019. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2908453/fr/cabometyx](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908453/fr/cabometyx).
4. IQWiG. [A18-37] Cabozantinib - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V 2018 [updated 12 June 2018. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a18-37.html>.
5. PBAC. Cabozantinib: Tablet 20 mg, Tablet 40 mg, Tablet 60 mg; Cabometyx® 2020 [updated 5 March 2021. Available from: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/cabozantinib-tablet-20-mg-tablet-40-mg-tablet-60-mg-cabo>.
6. PBAC. Cabozantinib: Tablet 20 mg, Tablet 40 mg, Tablet 60 mg; Cabometyx® 2019 [updated 19 July 2019. Available from: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/cabozantinib-psd-march-2019>.
7. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):591-7.
8. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018;94:115-25.
9. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-90.

10. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthelemy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001079.
11. Tomita Y, Kondo T, Kimura G, Inoue T, Wakumoto Y, Yao M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced renal-cell carcinoma: analysis of Japanese patients in CheckMate 214 with extended follow-up. *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50(1):12-9.
12. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2).
13. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(10):1370-85.
14. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen J, Sutton A. *Network Meta-Analysis for Decision-Making, First Edition.*: John Wiley & Sons Ltd.; 2018.
15. Lunn DJ, Thomas A, Best N, Spiegelhalter D. WinBUGS - A Bayesian modelling framework: Concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*. 2000;10:325-37.
16. 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第2版 2019 [updated 2019年2月20日]. Available from: [https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline\\_ja.pdf](https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf).
17. 腎癌診療ガイドライン 2017年版(2019年アップデート). 日本泌尿器科学会, editor: メディカルレビュー社; 2020.