

【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

別添

[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].....	3
A. 公的分析のシステマティックレビューで特定された 16 件の文献リスト	4
B. 間接比較の手法の検討	6
C. ネットワークメタアナリシス	8
D. 参考文献	13

【略語表】

略語	正式表記
DIC	Deviance information criterion
MCMC	Markov chain Monte Carlo
NMA	Network meta-analysis
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival

A. 公的分析のシステマティックレビューで特定された 16 件の文献リスト

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, 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.
3. 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.
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. 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.
7. 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.
8. Vyas C, Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, 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 of Oncology Pharmacy Practice*. 2018;24(SAGE Journals):17-8.
9. Olid AS, Bautista MM, Caballero SF. Cabozantinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma in treatment-naïve adults. *European journal of clinical pharmacy: atención farmacéutica*. 2019;21(3):160-3.
 10. George DJ, Hessel C, Halabi S, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib for Untreated Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk: Subgroup Analysis of the Alliance A031203 CABOSUN trial. *Oncologist*. 2019;24(11):1497-501.
 11. 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.
 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. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott DF, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: 4-year follow-up and subgroup analysis of patients (pts) without nephrectomy. *Annals of Oncology*. 2020;31:S559-S60.
 14. 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.
 15. 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.

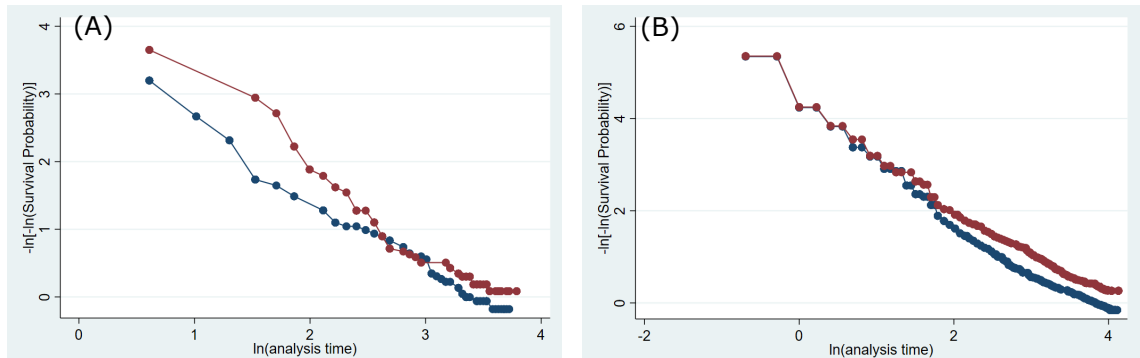
16. Clinicaltrial.gov. Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer; 2013 [updated February 11, 2021; cited Aug 12, 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01835158>.

B. 間接比較の手法の検討

製造販売業者が行った間接比較は、ハザード比が時間に依存せず一定であることを仮定していることから、間接比較の手法の妥当性を検討するために、2つの試験のOS及びPFSについて比例ハザード性を検討した。比例ハザード性の検討には、各時点のイベント発生と打ち切りの推定が必要となる。CABOSUN試験に関しては、製造販売業者の報告書に記載の生存率の推定(製造販売業者の報告書の別添, F 生存率の推定, p. 35-41)を用いた。CheckMate214試験に関しては、報告されているKaplan-Meier曲線をWebPlotDigitizer[1]で読み込み、Guyotらの方法[2]でイベント発生と打ち切りを推定した。

比例ハザード性は、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についてStata16[3]を用いて検討し、これら3つの結果に基づき判断した。二重対数プロットでは、比例ハザード性が成立している場合、2つのプロットは平行になるので、プロットの交差の有無について検討した。Schoenfeld 残差による検定では、帰無仮説は「比例ハザード性が成立している」となっており、 $\text{Prob} > \chi^2$ 値が5%未満で帰無仮説を棄却できるとした。時間変動型共変量の検討では、Stata16の`tvc()`オプションを用いて介入(CABOSUN試験ではカボザンチニブ、CheckMate214試験ではイピリウムマブ+ニボルマブ併用療法)が時間とともに変動する共変量かどうか確認した。具体的には対象とする共変量のハザード比の推定値に対する $P > |z|$ 値が5%未満の場合、時間依存項は有意で、比例ハザード性は否定されたとした。

OSの二重対数プロットを図B-1に示す。CABOSUN試験及びCheckMate214試験で二重対数プロットは一部交差する部分があり、比例ハザード性に懸念が示された。



(A) CABOSUN 試験(赤丸:カボザンチニブ、青丸:スニチニブ)、(B) CheckMate214 試験(赤丸:イピリウムマブ+ニボルマブ併用療法、青丸:スニチニブ)

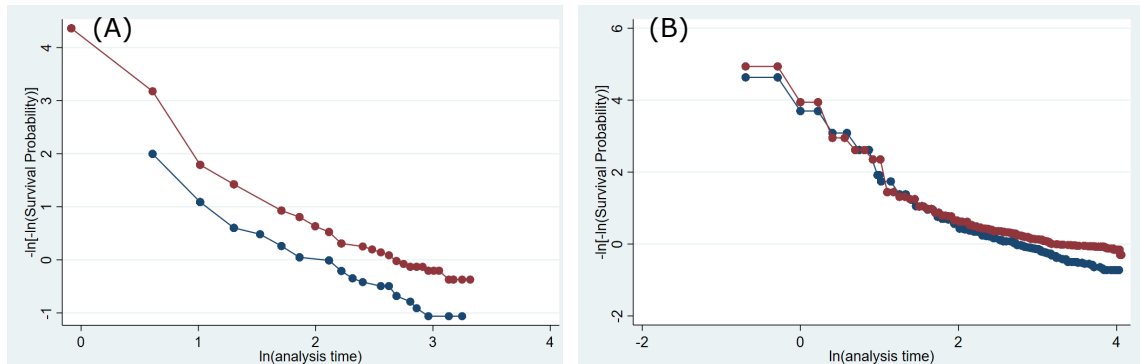
図 B-1 OS の二重対数プロット

OS の Schoenfeld 残差による検定と時間変動型共変量について表 B-1 に示す。いずれの検討でも p 値が 5%未満にならなかったため、比例ハザード性が成立していることが示された。2 つの試験の OS の二重対数プロットは交差するが、他の 2 つの検討から、2 つの試験の OS では比例ハザード性が否定できないと考えられる。

表 B-1 CABOSUN 試験と CheckMate214 試験の OS の Schoenfeld 残差による検定と時間変動型共変量について検討の結果

	CABOSUN 試験	CheckMate214 試験
Schoenfeld 残差による検定の $\text{Prob} > \chi^2$ 値	0.9223	0.8780
介入を共変量とした場合の時間変動型共変量の $P > z $ 値	0.575	0.664

PFS では、CABOSUN 試験ではカボザンチニブとスニチニブの二重対数プロットがほぼ平行になるため比例ハザード性は支持されるが、CheckMate214 試験では、イピリウムマブ+ニボルマブ併用療法とスニチニブのプロットが交差するため(図 B-2)、比例ハザード性に懸念が示された。



(A) CABOSUN 試験(赤丸:カボザンチニブ、青丸:スニチニブ)、(B) CheckMate214 試験
(赤丸:イピリムマブ+ニボルマブ併用療法、青丸:スニチニブ)

図 B-2 PFS の二重対数プロット

PFS の Schoenfeld 残差による検定と時間変動型共変量について表 B-2 に示す。いずれの検討でも、CABOSUN 試験では p 値が 5%未満にならなかったもので、比例ハザード性が成立していることが示された。一方、CheckMate214 試験では、 p 値が 5%未満になり、二重対数プロットも交差することから、比例ハザード性は否定されると考えられた。

表 B-2 CABOSUN 試験と CheckMate214 試験の PFS の Schoenfeld 残差による検定と時間変動型共変量について検討の結果

	CABOSUN 試験	CheckMate214 試験
Schoenfeld 残差による検定の Prob>chi2 値	0.9836	0.0005
介入を共変量とした場合の時間変動型共変量の $P > z $ 値	0.933	0.001

C. ネットワークメタアナリシス

比例ハザード性を仮定しない間接比較として、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。再分析に用いた NMA の WinBUGS のコード[4]及び各モデルの MCMC の収束(Gelman-Rubin 統計量)について下記に示す。検討した NMA は、固定効果モデルのパラメトリックなモデル及び Fractional polynomial モデルで、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。なお fractional polynomial モデルの P1=0 は Weibull、P1=1 は Gompertz を表し、指数分布、対数正規、対数ロジスティックの3つに関しては、下記のコードに示す対数ハザード($\log(h[j])$)を書き換えて分析を行った。分析は WinBUGS ver 1.4.3 を用いて、burn-in は 50,000 回、サンプリング回数は 50,000 回とし、2つの Chain を検討した。Gelman-Rubin 統計量は Chain 内と Chain 間の分散の大きさの違いで統計量が 1.1 から 1.05 程度になれば、MCMC が収束したものとみなせる[5]。再分析では、下記に示す WinBUGS のコード内の Alpha0 及び Alpha1 の Gelman-Rubin 統計量を検討し、Gelman-Rubin 統計量が 1 から大幅に変動する P1=2 及び 3 に関して収束していないと判定した(表 C-1)。また、モデルは逸脱度情報量規準(DIC)で評価し、DIC が最も低値になった Gompertz モデルを採用した(表 C-2)。

```
*****

#Fixed effects 1st order fractional polynomial model (e.g. Weibull (P1=0)
and Gompertz (P1=1))
model{                                     # *** PROGRAM STARTS
for (j in 1:N){                           # LOOP THROUGH EVENTS

# time in months transformed according to power P1
  timen[j]<-(time[j])
  timen1[j]<-(equals(P1,0)*log(timen[j])+(1-
equals(P1,0))*pow(timen[j],P1) )

  r[j]~dbin(p[j], z[j])                   # likelihood according to eq.
  p[j]<-1-exp(-h[j]*dt[j])                # hazard rate in each interval
  standardized by unit of time

#Fixed effects model
# hazard over time according to FP
  log(h[j])<-Alpha[s[j],a[j],1]+Alpha[s[j],a[j],2]*timen1[j]
}

for (i in 1:ns){                          # LOOP THROUGH STUDIES
  for (k in 1:na[i]){                     # LOOP THROUGH ARMS
    Alpha[i,k,1]<-mu[i,1]+d[t[i,k],1]-d[t[i,1],1] # model for linear
    predictor of alpha_0
```

```

    Alpha[i,k,2]<-mu[i,2]+d[t[i,k],2]-d[t[i,1],2] # model for linear
predictor of alpha_1
  }
}

#priors
for (i in 1:ns){
  # LOOP THROUGH STUDIES
  mu[i,1:2] ~ dmnorm(mean[1:2],prec[,]) # vague priors for all trial
baselines
}
d[1,1]<-0 # alpha_0
treatment effect is zero for reference treatment
d[1,2]<-0 #
alpha_1 treatment effect is zero for reference treatment

for (k in 2:nt){
  # LOOP THROUGH
TREATMENTS
  d[k,1:2] ~ dmnorm(mean[1:2],prec[,]) # vague priors for treatment
effects
}

#Output
for (m in 1:maxt){
  # create time
points for output
  time1[m]<-(equals(P1,0)*log(m) + (1-equals(P1,0))*pow(m,P1) )
}

#Hazard ratios over time for all possible contrasts
for (c in 1:(nt-1)){
  for (k in (c+1):nt){
    for (m in 1:maxt){
      log(HR[c,k,m])<-(d[k,1]-d[c,1])+(d[k,2]-d[c,2])*time1[m]
    }
  }
}
}

```

```

# Provide estimates of survival probabilities over time by treatment
for (k in 1:nt){
  alpha0[k]<-mu[2,1]+d[k,1]          # alpha_0 by treatment using
baseline from study2
  alpha1[k]<-mu[2,2]+d[k,2]          # alpha_1 by treatment using
baseline from study2

  for (m in 1:maxt){
    log(HAZARD[k,m])<-alpha0[k]+alpha1[k]*time1[m] #hazard over
time by treatment
    CUM_H[k,m]<-sum(HAZARD[k,1:m]) # cumulative hazard
over time by treatment
    T[k,m]<-1-exp(-CUM_H[k,m])        # mortality over time by
treatment
    S[k,m]<-1-T[k,m]                  # survival over time by
treatment
  }
}
}

```

#指数分布は上記 log(HR[c,k,m])式の中の Alpha[i,k,2]を 0 に書き換え

#対数正規の場合、上記 log(HR[c,k,m])の式を下記に書き換え

```

h[j]<-pow(2*3.1415926,-0.5)*exp(-pow((log(time[j])-
Alpha[s[j],a[j],1])/exp(Alpha[s[j],a[j],2]),2)*0.5)/(exp(Alpha[s[j],a[j],
2])*time[j]*phi(-(log(time[j])-
Alpha[s[j],a[j],1])/exp(Alpha[s[j],a[j],2]))))

```

#対数ロジスティックの場合、上記 log(HR[c,k,m])の式を下記に書き換え

```

h[j]<-
(exp(Alpha[s[j],a[j],1])/exp(Alpha[s[j],a[j],2]))*pow(time[j]/exp(Alpha
[s[j],a[j],2]),
exp(Alpha[s[j],a[j],1])-
1)/(1+pow(time[j]/exp(Alpha[s[j],a[j],2]), exp(Alpha[s[j],a[j],1]))))

```

表 C-1 各モデルの Gelman-Rubin 統計量の変動幅

モデル	Alpha0			Alpha1		
	カボザン チニブ	スニチニ ブ	イピリムマ ブ+ニボル マブ併 用療法	カボザン チニブ	スニチニ ブ	イピリムマ ブ+ニボル マブ併 用療法
Exponential	0.9864- 1.028	0.9588- 1.013	0.9678- 1.011	0.9759- 1.045	0.9851- 1.025	0.9759- 1.011
Log-normal	0.9727- 1.068	0.9204- 1.009	0.9512- 1.006	0.9782- 1.028	0.9538- 1.021	0.9677- 1.049
Log-logistic	0.9848- 1.025	0.9774- 1.044	0.9692- 1.06	0.9648- 1.021	0.9204- 1.092	0.9941- 1.026
P1=-2	0.981- 1.025	0.9811- 1.014	0.9707- 1.012	0.9822- 1.042	0.9542- 1.017	0.9865- 1.028
P1=-1	0.9863- 1.030	0.9885- 1.039	0.9814- 1.013	0.9747- 1.032	0.8878- 1.038	0.9848- 1.056
P1=-0.5	0.9864- 1.022	0.9804- 1.065	0.9078- 1.059	0.9679- 1.031	0.9888- 1.159	0.9895- 1.041
Weibull (P1=0)	0.9645- 1.019	0.99- 1.042	0.9458- 1.02	0.9908- 1.089	0.9819- 1.054	0.9618- 1.025
P1=0.5	0.9807- 1.044	0.9772- 1.026	0.9786- 1.032	0.9513- 1.042	0.9423- 1.015	0.9809- 1.04
Gompertz (P1=1)	0.9785- 1.092	0.9534- 1.038	0.9747- 1.028	0.9857- 1.013	0.9865- 1.011	0.986- 1.128
P1=2	0.9617- 1.082	144.9- 457.1	0.3392- 106.6	0.9731- 1.068	33.82- 39.31	0.00022 -30.21
P1=3	0.9614- 1.13	0.6193- 32.58	0.9833- 1.454	undefined real result*		

* 数値のオーバーフローを示す

表 C-2 パラメトリック及び First-order fractional polynomial モデルの DIC

モデル	Dbar	Dhat	pD	DIC
Exponential	422.502	418.518	3.985	426.487
Log-normal	318.479	310.651	7.828	326.308
Log-logistic	312.911	304.886	8.026	320.937
P1=-2	416.296	408.319	7.977	424.273
P1=-1	393.384	385.405	7.978	401.362
P1=-0.5	369.731	361.754	7.976	377.707
Weibull (P1=0)	339.702	331.717	7.985	347.687
P1=0.5	312.106	304.121	7.985	320.091
Gompertz (P1=1)	296.180	288.229	7.951	304.130
P1=2	7.771E+12	5.080E+12	2.691E+12	1.046E+13
P1=3	1.347E+13	1.064E+13	2.832E+12	1.630E+13

Dbar: the posterior mean of the deviance, Dhat: a point estimate of the deviance, $pD = Dbar - Dhat$, $DIC = Dbar + pD = Dhat + 2 * pD$.

D. 参考文献

1. Rohatgi A. WebPlotDigitizer 2020 [updated November 28, 2020. Version 4.4: [Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>].
2. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol. 2012;12:9.
3. StataCorp. Stata Statistical Software. Release 16 ed: College Station, TX: StataCorp LLC.; 2019.
4. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen J, Sutton A. Network Meta-Analysis for Decision-Making, First Edition.: John Wiley & Sons Ltd.; 2018.
5. 伊庭幸人, 種村正美, 大森裕浩, 和合肇, 佐藤整尚, 高橋明彦. 統計科学のフロンティア 12 計算統計 II マルコフ連鎖モンテカルロ法とその周辺: 岩波書店; 2005.