

【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

肝細胞癌

[第 1 版 2022 年 3 月 23 日]

【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	6
1.1 評価結果の概要	6
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	11
1.3 公的分析における参考事項	11
2. 追加的有用性の評価.....	13
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	13
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン	13
2.1.2 実施の流れ.....	13
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	13
2.1.4 使用したデータベース	14
2.1.5 使用した検索式	14
2.1.6 検索結果	23
2.1.7 臨床試験の概要	25
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	28
【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】.....	30
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	31
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	32
【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】	34
3. 費用対効果の評価	35
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.....	35
3.1.1 レゴラフェニブと比較した費用最小化分析の概要.....	35
3.1.2 レゴラフェニブと比較した費用最小化分析に対する見解	36
3.1.2.1 薬価(1日薬価)の計算方法について.....	36
3.1.2.2 AE 治療費について	36
3.1.2.3 日本人データについて.....	36
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	37
3.3 実施が必要な再分析の概要	38
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)	38
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)	38
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	39
3.4.1 薬価(1日薬価)の計算方法について.....	39

【具体的な再分析の内容】	39
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	40
3.5.1 AE 治療費について	40
【具体的な再分析の内容】	40
3.5.2 日本人データについて	42
【具体的な再分析の内容】	42
4. 分析結果	43
4.1 再分析における基本分析の結果	43
4.1.1 再分析における基本分析の増分費用(<i>費用最小化分析</i>)	43
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	43
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 ..	44
4.2 再分析における感度分析の結果	45
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	45
4.4 分析結果の解釈	46
4.5 価格調整率の重み	47
4.5.1 製造販売業者の推計	47
4.5.2 公的分析の推計	47
5. 参考文献	49

【略語表】

略語	正式表記
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AE	Adverse event
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
BSC	Best supportive care
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Confidence interval
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HAS	Haute Autorité de Santé
HCC	Hepatocellular Carcinoma
HR	Hazard ratio
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ITC	Indirect treatment comparison
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall survival
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PF	Progression-free
PFS	Progression-free survival
PS	Performance status
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

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）	がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌の二次治療以降
比較対照技術名	レゴラフェニブ
比較対照技術を選定した理由	<ul style="list-style-type: none"> ・「肝癌診療ガイドライン 2017 年版(補訂版)」では二次治療としてレゴラフェニブ(ソラフェニブ治療後画像進行を認め、Child Pugh 分類Aでソラフェニブに忍容性を示した症例)又はラムシルマブ(ソラフェニブ治療後画像進行又は副作用にて中止した、Child-Pugh 分類Aで血清 AFP 400ng/mL 以上の症例)が推奨されている。 ・レゴラフェニブとラムシルマブを直接比較した臨床試験などは存在しないが、AFP 値 400ng/ml 以上の肝細胞癌患者を対象とした間接比較 (Sonbol MB, et al. 2020)においてもレゴラフェニブとラムシルマブの OS、PFS に有意な差は認められていない。 ・臨床専門家の聴取結果によると、血清 AFP 値が 400ng/ml 以上であってもレゴラフェニブ又はラムシルマブのいずれかを優先すべき明確な根拠はない。 ・これらのことから、血清 AFP 値が 400ng/ml 以上の集団においてもより安価なレゴラフェニブを比較対照技術として設定することが適切であると考えられる。
「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	該当せず
その他	レゴラフェニブはソラフェニブ不耐の患者集団には使用されないが、ソラフェニブ不耐集団については構成割合として大きくないと考えられることなどから、ソラフェニブの忍容性に基づいて患者集団を区分した分析は行わない。

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	・ 非推奨(企業によるエビデンス提出なしのため) ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス	左記に同じ[1]
	SMC	・ 非推奨(企業によるエビデンス提出なしのため)	左記に同じ[2]
フランス	HAS	・ SMR: Substantial(in patients with ECOG 0-1 and Child-Pugh A)Insufficient(due to lack of clinical data) ・ ASMR: Minor(IV) ・ Assessment of Efficiency: Not implemented	左記に同じ[3]
ドイツ	IQWiG	・ Minor added benefit	左記に同じ[4]
カナダ	CADTH	・ 条件付き推奨(Reimburse with clinical criteria and/or conditions)	左記に同じ[5]
オーストラリア	PBAC	・ 非推奨	左記に同じ[6]

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	なし	左記に同じ
	SMC	なし	左記に同じ

フランス	HAS	なし	左記に同じ
カナダ	CADTH	あり	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 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	https://www.cadth.ca/cabozantinib-cabometyx-hepatocellular-carcinoma-details	
評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ
評価結果	条件付き推奨(Reimburse with clinical criteria and/or conditions)	条件付き推奨(Reimburse with clinical criteria and/or conditions)
条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細	pCODR (Pan-Canadian Oncology Drug Review) Expert Review Committee (pERC)は、ソラフェニブ又はレンパチニブによる進行後の二次治療として、切除不能な HCC の成人患者に対するカボザンチニブの保険償還を以下の条件付きで推奨する。条件:許容可能な水準まで費用対効果が改善されること	pCODR (Pan-Canadian Oncology Drug Review) Expert Review Committee (pERC)は、ソラフェニブ又はレンパチニブによる進行後の二次治療として、切除不能な HCC の成人患者に対するカボザンチニブの保険償還を以下の条件付きで推奨する。条件:許容可能な水準まで費用対効果が改善されること
評価対象疾患	切除不能な HCC で、ソラフェニブ又はレンパチニブの治療後に進行した二次治療の患者	切除不能な HCC で、ソラフェニブ又はレンパチニブの治療後に進行した二次治療の患者
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	BSC レゴラフェニブ	BSC レゴラフェニブ
主要な 増分費用効果比の値	<p>Economic Guidance Panel(EGP)による増分費用効果比 (Incremental cost per quality-adjusted life-year)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「カボザンチニブ+BSC」vs「BSC 単独」の場合 \$285,931～\$428,706 ・「カボザンチニブ+BSC」vs「レゴラフェニブ+BSC 単独」の 場合\$250,053～\$320,500 ・CELESTIAL 試験におけるすべての患者を対象とした二次 及び三次治療について、「カボザンチニブ+BSC」vs「プラセボ +BSC」の場合 \$302,298～\$442,810 	<p>Economic Guidance Panel(EGP)による増分費用効 果比(Incremental cost per quality-adjusted life- year)</p> <p>前治療がソラフェニブのみの場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「カボザンチニブ+BSC」vs「BSC 単独」の場合 \$285,931～\$428,706 ・「カボザンチニブ+BSC」vs「レゴラフェニブ+BSC」の 場合 \$250,053～\$320,500 ・CELESTIAL 試験におけるすべての患者を対象とした 二次及び三次治療について、「カボザンチニブ+BSC」 vs「プラセボ+BSC」の場合 \$302,298～\$442,810

表 1-1-3-2 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	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/cabozantinib-psd-july-2019.pdf	

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は、その条件の詳細	該当せず	該当せず
評価対象疾患	ソラフェニブによる治療歴のある BCLC B 又は C の進行 HCC 患者	ソラフェニブによる治療歴のある BCLC B 又は C の進行 HCC 患者
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	BSC	BSC
主要な増分費用効果比の値	\$200,000/QALY 以上 (published price を用いた場合)\$105,000 -\$200,000/QALY(proposed effective price を用いた場合)	\$200,000/QALY 以上 (published price を用いた場合) \$105,000 -\$200,000/QALY(proposed effective price を用いた場合)

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、製造販売業者の報告内容は下記の点を除き、おおむね妥当なものであった。

1. カナダ(CADTH)の主要な増分費用効果比の値として、製造販売業者は「カボザンチニブ+BSC」vs「BSC 単独」の場合、「カボザンチニブ+BSC」vs「レゴラフェニブ+BSC」の場合、「カボザンチニブ+BSC」vs「プラセボ+BSC」の場合の 3 つを報告している。CADTH 報告書によると前二者は前治療がソラフェニブのみの患者が分析対象である。


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。

<CADTH>[5]

- カボザンチニブとプラセボを比較した CELESTIAL 試験について、CADTH は内的妥当性が高いと思われると評価しつつも、主に以下の指摘も行っている。
 1. 試験でのフォローアップ期間が短い。
 2. 進行した患者や PS の悪い患者の調査がされていない。
 3. 1 日量の中央値が 36mg であり、開始用量の 60mg より著しく少ない。
 4. ソラフェニブ不耐性は試験で事前に定義されておらず、不耐性についての情報が収集されていなかったため、ソラフェニブ不耐性の患者への有効性が不確定である。
 5. 予後因子である大血管浸潤の患者割合がカボザンチニブ群とプラセボ群で不均衡であり、これが試験結果に影響を与えた可能性がある。
 6. レゴラフェニブなどの有効な治療法と比較しなかったため、直接比較の有効性と安全性のデータが入手できない。
 7. 後治療による交絡の可能性はあるが、その効果の大きさは不明。
- 製造販売業者が提出したモデルの分析期間は 10 年間であったが、CELESTIAL 試験によるとカボザンチニブの生存期間中央値は約 1 年であり、長期間の予測を行うと誤る可能性があり、5 年がより適切である。
- 製造販売業者はカボザンチニブとレゴラフェニブの評価にあたって直接比較ではなく、MAIC を用いているが、この方法には多くの限界がある。PS、前治療の数、前治療のソラフェニブ治療の期間を含む患者背景がカボザンチニブ群とレゴラフェニブ群の間で異なり、また研究の適格基準と研究方法に関する詳細が不足していた。OS と PFS について、カボザンチニブとレゴラフェニブの直接比較がないため、レゴラフェニブと比較したカボザンチニブの費用対効果について大きな不確実性が生じている。

<PBAC>[6]

- カボザンチニブは CELESTIAL 試験において、プラセボと比較して、有意に OS と PFS を延長させることを示したが、カボザンチニブの臨床上のベネフィットはマイナーである。
 - カボザンチニブの安全性プロファイルは完全には未解明である。
 - 製造販売業者は二次的な比較対照として、レゴラフェニブを考え、間接比較による比較を行った。
 - カボザンチニブとレゴラフェニブを比較するエビデンスとなるのは CELESTIAL 試験と RESORCE 試験を統合した ITC である。
- 

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ション

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ションに基づく RCT のシステマティックレビューを実施した。

対象集団は、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌の二次治療以降の患者とし、介入と比較対照は、カボザンチニブ、レゴラフェニブと設定した。アウトカムは、OS と PFS とした。検索期間は 2021 年 11 月 8 日までの全期間とした。

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ション

項目	内容
対象集団	がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌の二次治療以降
介入/比較対照	カボザンチニブ、レゴラフェニブ
アウトカム	OS、PFS
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2021 年 11 月 8 日までの全期間

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、リサーチクエスシ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)にしたがって判定した。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や除外基準

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	<ul style="list-style-type: none"> ● がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌の成人患者 	<ul style="list-style-type: none"> ● 未治療の切除不能な肝細胞癌の患者を含む研究 ● 小児患者のみを対象集団としている研究
介入/比較対照	<ul style="list-style-type: none"> ● カボザンチニブ単剤療法を介入群に含む研究 ● レゴラフェニブ単剤療法を介入群に含む研究 	<ul style="list-style-type: none"> ● 手術、放射線療法、又は非薬物療法を比較対照群としている研究
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ● アウトカムに OS 又は PFS が含まれる研究 	—
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ● RCT 	<ul style="list-style-type: none"> ● 単群試験又は比較対照群が設定されていない研究 ● 観察研究
文献の種類	—	<ul style="list-style-type: none"> ● 学会抄録
言語	<ul style="list-style-type: none"> ● 日本語又は英語で記述された研究 	

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マ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了検索式を表 2-1-5-1 から表 2-1-5-4 に示す。

表 2-1-5-1 MEDLINE via Ovid で用いた検索式

検索日:2021年11月8日

通番	検索式	結果数
#1	exp carcinoma, hepatocellular/	93,061

#2	(hepato?cellular ADJ5 carcinoma\$1).ab,ti,kf.	103,896
#3	(hcc OR mhcc).ab,ti,kf.	64,553
#4	(liver ADJ5 carcinoma\$1).ab,ti,kf.	21,085
#5	exp liver neoplasms/	177,278
#6	(liver ADJ5 neoplasm\$1).ab,ti,kf.	5,472
#7	(hepato?cellular ADJ5 neoplasm\$1).ab,ti,kf.	593
#8	(liver ADJ5 tumo?r\$1).ab,ti,kf.	35,204
#9	(hepato?cellular ADJ5 tumo?r\$1).ab,ti,kf.	6,839
#10	(liver ADJ5 cancer\$1).ab,ti,kf.	41,518
#11	(hepato?cellular ADJ5 cancer\$1).ab,ti,kf.	7,035
#12	(liver ADJ5 (malignant OR malignanc\$3)).ab,ti,kf.	8,082
#13	(hepato?cellular ADJ5 (malignant OR malignanc\$3)).ab,ti,kf.	1,902
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	242,757
#15	((second\$3 OR third\$3 OR 2nd OR 3rd) ADJ5 (line\$3 OR choic\$3 OR treat\$ OR therap\$)) OR second?line* OR third?line* OR 2nd?line* OR 3rd?line* OR second?choic* OR third?choic* OR 2nd?choic* OR 3rd?choic* OR second? treat* OR third?treat* OR 2nd?treat* OR 3rd?treat* OR second?therap* OR third?therap* OR 2nd?therap* OR 3rd?therap* OR salvag\$3).ab,ti,kf.	177,769
#16	(progress\$3 OR failure\$3 OR resist\$ OR refractor\$3 OR intractable\$3 OR inef\$).ab,ti,kf.	3,141,641
#17	((previous\$3 OR prior\$3) ADJ5 (treat\$ OR therap\$ OR administrat\$ OR regimen\$3 OR antiangiogenic\$3 OR vegfr)).ab,ti,kf.	164,873
#18	#15 OR #16 OR #17	3,378,830
#19	#14 AND #18	50,681
#20	cabozantinib.ab,ti,kf.	1,115
#21	(cometriq\$3 OR cabometry\$3 OR xl?184 OR bms?907351 OR "849217-68-1" OR "1140909-48-3" OR "942407-59-2" OR 1c39jw444g OR dr7st46x58).ab,ti,kf.	86
#22	regorafenib.ab,ti,kf.	1,444

#23	(stivarga OR bay73-4506 OR "bay 73-4506").ab,ti,kf.	51
#24	#20 OR #21 OR #22 OR #23	2,425
#25	exp "clinical trials as topic"/	366,162
#26	"clinical trial".pt.	532,045
#27	"controlled clinical trial".pt.	94,528
#28	((randomized OR randomised) ADJ5 trial\$).ab,ti,kf.	434,736
#29	rct\$.ab,ti,kf.	60,750
#30	"random allocation"/	106,146
#31	(random OR randomized OR randomised OR randomly OR randomization OR randomisation).ab,ti,kf.	1,264,662
#32	(pragmatic ADJ5 trial\$).ab,ti,kf.	5,521
#33	(clinical ADJ5 trial\$).ab,ti,kf.	444,070
#34	trial\$.ti.	333,431
#35	placebo\$.ab,ti,kf.	231,040
#36	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	2,180,892
#37	animals/ NOT humans/	4,877,706
#38	(exp animal/ OR nonhuman/) NOT exp human/	4,911,284
#39	("case report" OR "meta data" OR review OR "scientific integrity review" OR "systematic review" OR editorial OR letter).pt.	4,678,675
#40	#37 OR #38 OR #39	9,382,725
#41	#36 NOT #40	1,602,372
#42	(japanese OR english).lg.	28,958,413
#43	#19 AND #24 AND #41 AND #42	72

表 2-1-5-2 Embase で用いた検索式

検索日:2021年11月8日

通番	検索式	結果数
#1	((hepatocellular OR 'hepato cellular') NEXT/5 carcinoma*):ab,ti	146,928
#2	hcc:ab,ti OR mhcc:ab,ti	101,283
#3	'liver cell carcinoma'/exp	181,254
#4	(liver NEXT/5 carcinoma*):ab,ti	16,935

#5	(liver NEXT/5 neoplasm*):ab,ti	1,412
#6	((hepatocellular OR 'hepato cellular') NEXT/5 neoplasm*):ab,ti	432
#7	'liver tumor'/exp	323,628
#8	(liver NEXT/5 (tumor* OR tumour*)):ab,ti	34,450
#9	((hepatocellular OR 'hepato cellular') NEXT/5 (tumor* OR tumour*)):ab,ti	4,441
#10	(liver NEXT/5 cancer*):ab,ti	45,834
#11	((hepatocellular OR 'hepato cellular') NEXT/5 cancer*):ab,ti	5,720
#12	(liver NEXT/5 (malignant OR malignanc*)):ab,ti	5,196
#13	((hepatocellular OR 'hepato cellular') NEXT/5 (malignant OR malignanc*)):ab,ti	886
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 O R #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	365,669
#15	(((((second* OR third* OR 2nd OR 3rd) NEAR/5 (line* OR choic* OR treat* OR therap*)):ab,ti) OR 'second line*':ab,ti OR 'third line*':ab,ti OR '2nd line*':ab,ti OR '3rd line*':ab,ti OR 'second choic*':ab,ti OR 'third choic*':ab,ti OR '2nd choic*':ab,ti OR '3rd choic*':ab,ti OR 'second treat*':ab,ti OR 'third treat*':ab,ti) AND '2nd treat*':ab,ti OR '3rd treat*':ab,ti OR 'second therap*':ab,ti OR 'third therap*':ab,ti OR '2nd therap*':ab,ti OR '3rd therap*':ab,ti OR salvag*):ab,ti	79,906
#16	progress*:ab,ti OR failur*:ab,ti OR resist*:ab,ti OR refractor*:ab,ti OR intractable*:ab,ti OR inef*:ab,ti	4,365,092
#17	((previous* OR prior*) NEAR/5 (treat* OR therap* OR administrat* OR regimen* OR a ntiangiogenic* OR vegfr)):ab,ti	304,718
#18	#15 OR #16 OR #17	4,609,658
#19	#14 AND #18	88,173
#20	'cabozantinib'/exp	5,019
#21	cabozantinib:ab,ti	2,175

#22	cometriq*:ab,ti OR cabometyx*:ab,ti OR 'xl-184':ab,ti OR xl184:ab,ti OR 'bms-907351':ab,ti OR bms907351:ab,ti OR '849217-68-1':ab,ti OR '1140909-48-3':ab,ti OR '942407-59-2':ab,ti OR 1c39jw444g:ab,ti OR dr7st46x58:ab,ti	238
#23	'regorafenib'/exp	5,002
#24	'regorafenib':ab,ti	2,858
#25	stivarga:ab,ti OR 'bay73 4506':ab,ti OR 'bay 73-4506':ab,ti	90
#26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	9,478
#27	'clinical trial (topic)'/exp	371,494
#28	'randomized controlled trial'/exp	685,626
#29	((randomized OR randomised) NEXT/5 (trial OR trials)):ab,ti	578,500
#30	rct:ab,ti OR rcts:ab,ti	88,956
#31	'randomization'/exp	92,481
#32	random:ab,ti OR randomized:ab,ti OR randomised:ab,ti OR randomly:ab,ti OR randomization:ab,ti OR randomisation:ab,ti	1,713,778
#33	(pragmatic NEXT/5 (trial OR trials)):ab,ti	6,605
#34	(clinical NEXT/5 (trial OR trials)):ab,ti	613,253
#35	trial:ti	348,817
#36	placebo:ab,ti	332,471
#37	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	2,565,726
#38	'animals'/de NOT 'humans'/de	1,538,691
#39	('animal'/exp OR 'nonhuman'/de) NOT 'human'/exp	7,294,784
#40	'case study'/de OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de	1,300,806
#41	'meta analysis'/it OR chapter/it OR review/it OR 'conference review'/it OR editorial/it OR letter/it OR note/it OR 'animal model'/it	5,631,510
#42	#38 OR #39 OR #40 OR #41	12,698,866
#43	#37 NOT #42	1,902,581
#44	japanese:la OR english:la	34,525,823

#45	#19 AND #26 AND #43 AND #44	360
-----	-----------------------------	-----

表 2-1-5-3 CENTRAL で用いた検索式

検索日:2021年11月8日

通番	検索式	結果数
#1	[mh "carcinoma, hepatocellular"]	1,866
#2	((hepatocellular OR hepato-cellular) NEAR/5 carcinoma*):ab,ti,kw	5,612
#3	(hcc OR mhcc):ab,ti,kw	3,604
#4	(liver NEAR/5 carcinoma*):ab,ti,kw	2,923
#5	[mh "liver neoplasms"]	3,121
#6	(liver NEAR/5 neoplasm*):ab,ti,kw	2,718
#7	((hepatocellular OR hepato-cellular) NEAR/5 neoplasm*):ab,ti,kw	5,608
#8	(liver NEAR/5 (tumor* OR tumour*)):ab,ti,kw	1,360
#9	((hepatocellular OR hepato-cellular) NEAR/5 (tumor* OR tumour*)):ab,ti,kw	276
#10	(liver NEAR/5 cancer*):ab,ti,kw	2,971
#11	((hepatocellular OR hepato-cellular) NEAR/5 cancer*):ab,ti,kw	5,608
#12	(liver NEAR/5 (malignant OR malignanc*)):ab,ti,kw	410
#13	((hepatocellular OR hepato-cellular) NEAR/5 (malignant OR malignanc*)):ab,ti,kw	48
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	10,216
#15	((second* OR third* OR 2nd OR 3rd) NEAR/5 (line* OR choic* OR treat* OR therap*) OR second-line* OR third-line* OR 2nd-line* OR 3rd-line* OR second-choic* OR third-choic* OR 2nd-choic* OR 3rd-choic* OR second-treat* OR third-treat* OR 2nd-treat* OR 3rd-treat* OR second-therap* OR third-therap* OR 2nd-therap* OR 3rd-therap* OR salvag*):ab,ti,kw	51,223
#16	(progress* OR failur* OR resist* OR refractor* OR intractable* OR inef*):ab,ti,kw	281,344
#17	((previous* OR prior*) NEAR/5 (treat* OR therap* OR administrat* OR regimen* OR antiangiogenic* OR (anti NEXT/5 angiogenic*) OR vegfr OR (vascular NEXT/5 endothelial NEXT/5 growth NEXT/5 factor*)))ab,ti,kw	72,140
#18	#15 OR #16 OR #17	360,149
#19	#14 AND #18	4,448
#20	cabozantinib:ab,ti,kw	383
#21	(cometriq* OR cabometyx* OR "xl-184" OR xl184 OR "bms-907351" OR bms907351 OR "849217-68-1" OR	69

	"1140909-48-3" OR "942407-59-2" OR 1c39jw444g OR dr7st46x58):ab,ti,kw	
#22	regorafenib:ab,ti,kw	561
#23	(stivarga OR "bay73-4506" OR "bay 73-4506"):ab,ti,kw	37
#24	#20 OR #21 OR #22 OR #23	932
#25	[mh "clinical trials as topic"]	48,548
#26	[mh "randomized controlled trial"]	119
#27	("randomized-controlled trial"):pt	527,775
#28	(pragmatic clinical trial):pt	1,880
#29	((randomized OR randomised) NEXT/5 (trial OR trials)):ab,ti,kw	721,961
#30	rct:ab,ti,kw OR rcts:ab,ti,kw	37,081
#31	[mh "random allocation"]	20,654
#32	(random OR randomized OR randomised OR randomly OR randomization OR randomisation):ab,ti,kw	1,115,235
#33	(pragmatic NEXT/5 (trial OR trials)):ab,ti,kw	6,483
#34	("clinical trial" OR "clinical trials"):ab,ti,kw	460,783
#35	trial:ti	352,366
#36	placebo:ab,ti,kw	327,066
#37	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	1,367,235
#38	([mh animals] NOT [mh humans])	59
#39	(([mh animal] OR [mh nonhuman]) NOT [mh human])	59
#40	#38 OR #39	59
#41	#37 NOT #40	1,367,194
#42	#19 AND #24 AND #41	156

表 2-1-5-4 医中誌 Web で用いた検索式

検索日:2021年11月8日

通番	検索式	結果数
#1	肝細胞癌/TH	101,369
#2	"hepatocellular carcinom"/TA OR "hepatocellular caner"/TA OR 肝細胞癌/TA OR 肝細胞がん/TA OR 肝細胞ガン/TA OR 肝臓細胞癌/TA OR 肝臓細胞がん/TA OR 肝臓細胞ガン/TA OR 肝細胞悪性腫瘍/TA OR 肝臓細胞悪性腫瘍/TA	58,868

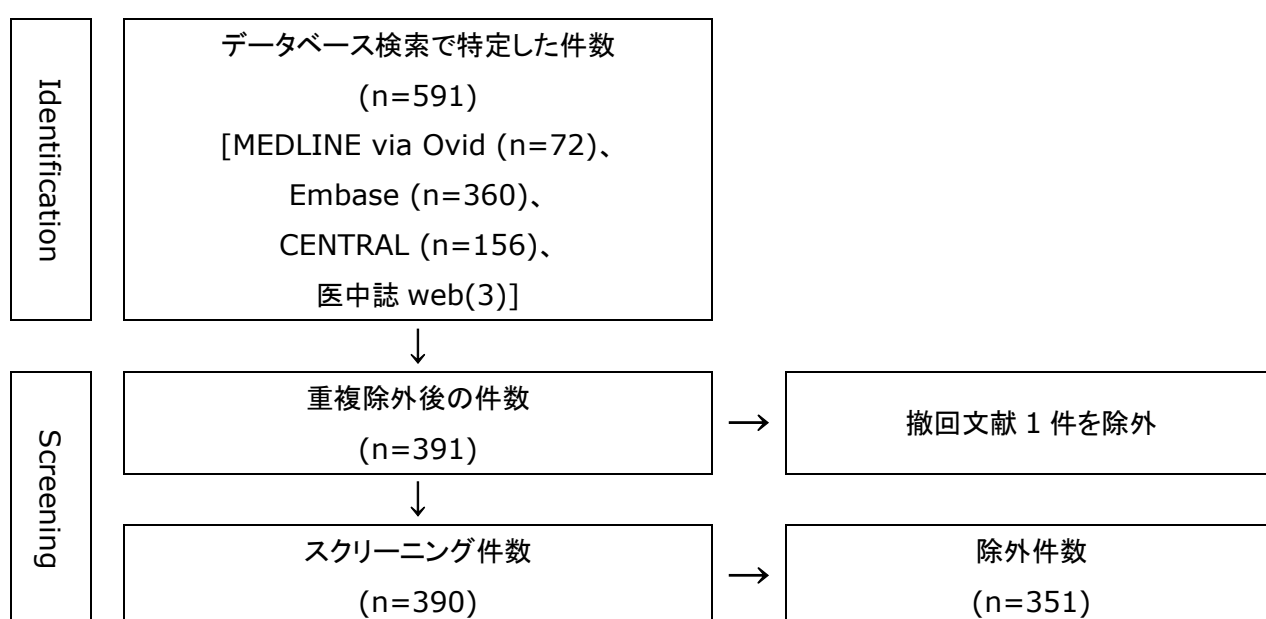
#3	hcc/TA OR mhcc/TA	6,810
#4	"liver carcinom"/TA OR "liver cell carcinom"/TA OR "liver caner"/TA OR 肝臓癌/TA OR 肝臓がん/TA OR 肝臓ガン/TA OR 肝癌/TA OR 肝がん/TA OR 肝ガン/TA	46,654
#5	"liver neoplasm"/TA	1
#6	"hepatocellular neoplasm"/TA OR "hepato-cellular neoplasm"/TA OR 肝細胞新生物/TA OR 肝臓細胞新生物/TA OR 肝細胞悪性新生物/TA OR 肝臓細胞悪性新生物/TA	4
#7	肝臓腫瘍/TH	165,827
#8	"liver tumo"/TA OR 肝臓腫瘍/TA OR 肝臓腫よう/TA OR 肝腫瘍/TA OR 肝腫よう/TA	9,823
#9	"hepatocellular tumo"/TA OR "hepato-cellular tumo"/TA OR 肝細胞腫瘍/TA OR 肝臓細胞腫瘍/TA	49
#10	"liver cancer"/TA	520
#11	"hepatocellular cancer"/TA OR "hepato-cellular cancer"/TA	12
#12	"liver malignan"/TA	19
#13	"hepatocellular malignan"/TA OR "hepato-cellular malignan"/TA	1
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	183,302
#15	第二選択/TA OR 第三選択/TA OR 第2選択/TA OR 第3選択/TA OR 2次療法/TA OR 3次療法/TA OR 二次療法/TA OR 三次療法/TA OR セカンドチョイス/TA OR サードチョイス/TA OR 2nd チョイス/TA OR 3rd チョイス/TA OR セカンドライン/TA OR サードライン/TA OR セカンド・ライン/TA OR サード・ライン/TA OR 2nd ライン/TA OR 3rd ライン/TA OR 二次治療/TA OR 三次治療/TA OR 2次治療/TA OR 3次治療/TA OR サルベージ療法/TH OR 救済/TA OR サルベージ/TA OR "second line"/TA OR "third line"/TA OR "2nd line"/TA OR "3rd line"/TA OR "second choice"/TA OR "third choice"/TA OR "2nd choice"/TA OR "3rd choice"/TA OR "second treat"/TA OR "third treat"/TA OR "2nd treat"/TA OR "3rd treat"/TA OR "second therap"/TA OR "third therap"/TA OR "2nd therap"/TA OR "3rd therap"/TA OR "second-line"/TA OR "third-line"/TA	13,579

	OR "2nd-line"/TA OR "3rd-line"/TA OR "second-choic"/TA OR "third-choic"/TA OR "2nd-choic"/TA OR "3rd-choic"/TA OR "second-treat"/TA OR "third-treat"/TA OR "2nd- treat"/TA OR "3rd-treat"/TA OR "second-therap"/TA OR "third-therap"/TA OR "2nd-therap"/TA OR "3rd-therap"/TA OR salvag/TA	
#16	無効例/TA OR 無効症例/TA OR 失敗例/TA OR 失敗症例/TA OR 増悪例/TA OR 増悪症例/TA OR progress/TA OR failur/TA OR resist/TA OR refractor/TA OR intractable/TA OR inef/TA	46,496
#17	既治療/TA OR 前治療/TA OR 治療後/TA OR 歴があ/TA OR 歴 のあ/TA OR 歴を有/TA OR 歴の有/TA OR 治療に失敗/TA OR 治療を失敗/TA OR 治療が失敗/TA OR "previous treat"/TA OR "prior treat"/TA OR "previous therap"/TA OR "prior therap"/TA OR "previous administrat"/TA OR "prior administrat"/TA OR "previous regimen"/TA OR "prior regimen"/TA	60,265
#18	#15 OR #16 OR #17	117,821
#19	#14 AND #18	4,203
#20	Cabozantinib/TH	201
#21	cabozantinib/TA OR カボザンチニブ/TA	67
#22	cometriq/TA OR cabometyx/TA OR "xl-184"/TA OR xl184/TA OR "bms-907351"/TA OR bms907351/TA OR "849217-68-1"/TA OR "1140909-48-3"/TA OR "942407- 59-2"/TA OR 1c39jw444g/TA OR dr7st46x58/TA	2
#23	Regorafenib/TH	1,042
#24	regorafenib/TA OR レゴラフェニブ/TA	614
#25	regorafenib/TA OR レゴラフェニブ/TA	614
#26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	1,243
#27	臨床試験/TH	132,344
#28	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	208
#29	RD=ランダム化比較試験 OR RD=準ランダム化比較試験	28,730
#30	"randomized controlled trial"/TA	1,528
#31	rct/TA	14,489

#32	ランダム/TA OR random/TA	15,813
#33	"pragmatic clinical trial"/TA OR "pragmatic trial"/TA OR プラグマティック/TA OR プラグマチック/TA	39
#34	"clinical trial"/TA	1,980
#35	プラセボ/TA OR placebo/TA	6,908
#36	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	153,435
#37	(動物/TH NOT ヒト/TH)	349,110
#38	((PT=論説) OR (PT=解説) OR (PT=図説) OR (PT=Q&A) OR (PT=講義) OR (PT=コメント) OR (PT=レター) OR (PT=会議録) OR (PT=座談会) OR (PT=症例検討会) OR (PT=特集))	10,516,406
#39	((RD=メタアナリシス) OR (RD=診療ガイドライン))	5,096
#40	#37 OR #38 OR #39	10,614,384
#41	#36 NOT #40	55,428
#42	(LA=日本語,英語)	14,723,480
#43	#19 AND #26 AND #41 AND #42	3

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。



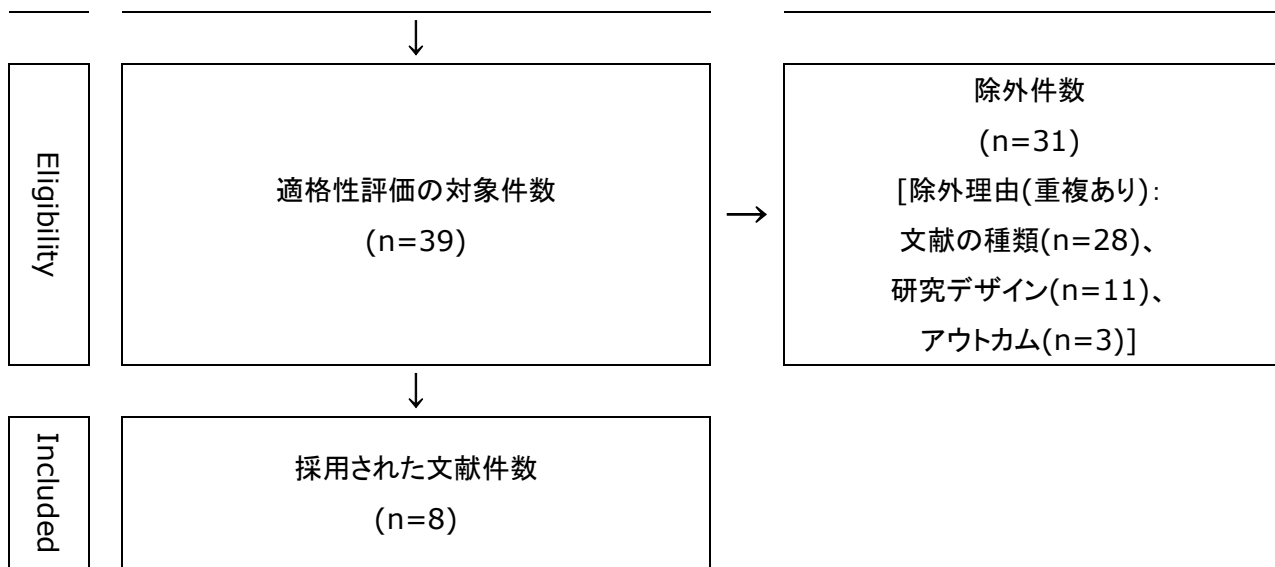


図 2-1-6 PRISMA フローチャート

カボザンチニブとレゴラフェニブの直接比較に該当する RCT は確認できなかったが、カボザンチニブとプラセボを比較した CELESTIAL 試験が確認された。また、プラセボを介して CELESTIAL 試験と間接比較可能性のある、レゴラフェニブとプラセボを比較した RESORCE 試験が確認された。公的分析のシステマティックレビューで特定された文献については以下の通りである。

公的分析のシステマティックレビューで特定された 8 件の文献リスト

<製造販売業者と公的分析がともに特定した 6 件の文献リスト>

1. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):54-63.
2. Kelley RK, Meyer T, Rimassa L, Merle P, Park J-W, Yau T, et al. Serum Alpha-fetoprotein Levels and Clinical Outcomes in the Phase III CELESTIAL Study of Cabozantinib versus Placebo in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(18):4795.
3. Kelley R, Ryoo B-Y, Merle P, Park J-W, Bolondi L, Chan SL, et al. Second-line cabozantinib after sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the phase 3 CELESTIAL trial. *ESMO Open*. 2020;5(4).
4. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10064):56-66.

5. Finn RS, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Pracht M, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *Journal of Hepatology*. 2018;69(2):353-8.

6. Pelosof L, Lemery S, Casak S, Jiang X, Rodriguez L, Pierre V, et al. Benefit-Risk Summary of Regorafenib for the Treatment of Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma That Has Progressed on Sorafenib. *The Oncologist*. 2018;23(4):496-500.

<製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析が特定した2件の文献リスト>

7. Kelley RK, Miksad R, Cicin I, Chen Y, Klumpen H-J, Kim S, et al. Efficacy and safety of cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma based on albumin-bilirubin grade. *British Journal of Cancer*. 2021.

8. Schöffski P, Gordon M, Smith DC, Kurzrock R, Daud A, Vogelzang NJ, et al. Phase II randomised discontinuation trial of cabozantinib in patients with advanced solid tumours. *European Journal of Cancer*. 2017;86:296-304.

2.1.7 臨床試験の概要

公的分析のシステマティックレビューで特定された CELESTIAL 試験と RESORCE 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(CELESTIAL 試験)

試験名	CELESTIAL 試験[7]
書誌情報	Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryou B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2018;379(1):54-63.
臨床試験登録情報	NCT01908426
試験を実施した場所	19 か国 95 施設
試験の登録期間	2013 年 9 月～2017 年 9 月
対象集団	ソラフェニブで治療されたことがあり、少なくとも 1 回の前治療実施下で増悪した進行性肝細胞癌患者
主な組み入れ基準	● 18 歳以上

	<ul style="list-style-type: none"> ● 治療抵抗性の肝細胞癌 ● Child-Pugh 分類 A に該当する肝機能 ● ソラフィニブによる前治療を実施 ● 少なくとも 1 回の前治療実施下で増悪した ● 最大で 2 回の前治療を実施 ● ECOG Performance status score が 0 又は 1 ● 適切な臓器機能を有する
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● カボザンチニブによる治療歴がある ● 肝細胞癌の病勢がコントロールできない状態
介入方法の詳細	カボザンチニブ 60mg を1日1回投与 副作用を認めた場合には 40mg、20mg の順で減量
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第 III 相、二重盲検化 RCT
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	OS
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● PFS(RECIST v1.1) ● ORR(RECIST v1.1) ● 安全性
有効性	OS の中央値及び HR (データカットオフ日:2017 年 6 月 1 日) カボザンチニブ:10.2 か月 (95%CI 9.1-12.0) プラセボ:8.0 か月(95%CI 6.8-9.4) HR:0.76(95%CI 0.63-0.92) PFS の中央値及び HR (データカットオフ日:2017 年 6 月 1 日) カボザンチニブ:5.2 か月(95%CI 4.0-5.5) プラセボ:1.9 か月(95%CI 1.9-1.9) HR:0.44(95%CI 0.36-0.52)
安全性	グレード 3 又は 4 の AE カボザンチニブ(N=316):68% プラセボ(N=86):36%
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(RESORCE 試験)

試験名	RESORCE 試験[8, 9]
書誌情報	<p>Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet</i>. 2017;389(10064):56-66.</p> <p>Finn RS, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Pracht M, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. <i>Journal of Hepatology</i>. 2018;69(2):353-8.</p>
臨床試験登録情報	NCT01774344
試験を実施した場所	21 か国 152 施設
試験の登録期間	2013 年 5 月 14 日～2015 年 12 月 31 日
対象集団	ソラフェニブ治療下で増悪した肝細胞癌患者
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上 ● 病理学検査または AASLD 基準で診断された肝細胞癌 ● mRECIST と RECIST1.1 で測定可能な 1 つ以上の病変を有する ● Child-Pugh 分類 A に該当する肝機能 ● BCL ステータス B 又は C ● ソラフェニブ投与中に進行 ● ソラフェニブに対する忍容性あり(1 日 400mg 以上を中止前の 28 日中 20 日以上投与) ● ランダム割付の 10 週以内にソラフェニブ投与を受けている
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 肝細胞癌に対してソラフェニブ以外の薬剤全身投与を受けた ● 副作用によりソラフェニブの治療を中断した
介入方法の詳細	レゴラフェニブ 160mg を 1 日 1 回経口投与
比較対照の詳細	プラセボを 1 日 1 回経口投与

試験デザイン	第Ⅲ相、二重盲検化 RCT
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	OS
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● PFS(mRECIST と RECIST v1.1) ● 無増悪期間(mRECIST と RECIST v1.1) ● ORR(mRECIST と RECIST v1.1) ● 病勢コントロール率(mRECIST と RECIST v1.1) ● 安全性
有効性	<p>OS の中央値及び HR[8] (データカットオフ日:2016年2月29日) レゴラフェニブ:10.6 か月(95%CI 9.1-12.1) プラセボ:7.8 か月(95%CI 6.3-8.8) HR:0.63(95%CI 0.50-0.79)</p> <p>OS の中央値及び HR[9] (主解析から約1年後に実施された追加分析) レゴラフェニブ:10.7 か月 プラセボ:7.9 か月 HR:0.61(95%CI 0.50-0.75)</p> <p>PFS の中央値及び HR(mRECIST)[8] (データカットオフ日:2016年2月29日) レゴラフェニブ:3.1 か月(95%CI 2.8-4.2) プラセボ:1.5 か月(95%CI 1.4-1.6) HR:0.46(95%CI 0.37-0.56)</p>
安全性	<p>グレード3又は4のAE[8] レゴラフェニブ(N=248):67% プラセボ(N=75):39%</p>
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

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、CELESTIAL 試験と RESORCE 試験の2試験19文献が特定された。この19文献のうち6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 13 件あった。この 13 件のうち 2 件の文献は公的分析ではスクリーニングで除外された文献であった。13 件のうち 10 件の文献は公的分析では適格性評価の対象となっており、これらの文献は文献の種類が不適格、研究デザインが不適格といった理由から除外された文献であった。最後の 1 件は、clinicaltrial.gov の web ページであり、CELESTIAL 試験の情報を掲載した web ページであった。clinicaltrial.gov は公的分析の検索対象ではなかった。なお、この web ページを確認したところ、そのデータカットオフ日は 2017 年 6 月 1 日であり、これは公的分析が CELESTIAL 試験に関し特定した文献のデータカットオフ日と同一であった（「2.1.6 検索結果」に記載の「公的分析のシステマティックレビューで特定された 8 件の文献リスト」の文献 1）。

製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析が特定した文献は 2 件あった。該当する 2 件の文献は「公的分析のシステマティックレビューで特定された 8 件の文献リスト」の文献 7、8 である。この 2 件のうち、文献 7 は CELESTIAL 試験データを用いた研究で、文献 8 はカボザンチニブの第 II 相試験の研究報告であった。なお、カボザンチニブの第 III 相試験である CELESTIAL 試験が特定されたこと、その試験によって主要なアウトカムの情報を入手することができたこと、またこの第 II 相試験は肝細胞癌患者以外も含まれ、肝細胞癌患者数が限定的であることから、この第 II 相試験については本システマティックレビューでは主たる検討の対象としなかった。

製造販売業者が OS 及び PFS の結果を評価する上で参照した CELESTIAL 試験と RESORCE 試験の文献は、公的分析が特定した文献と一致していた。そのため、追加的有用性の評価に重要な文献に関して、公的分析と製造販売業者のシステマティックレビュー結果の間に大きな差は存在しないと評価した。

【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】

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()

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

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	44-45	図表 3.8-1

【報告書等の記述】

システマティックレビューの結果、カボザンチニブとレゴラフェニブを直接比較した試験はなく、間接比較を実施した。

CELESTIAL 試験と RESORCE 試験は全体的には類似しているものの、CELESTIAL 試験がソラフェニブの投与歴を有する二次治療または三次治療の患者を対象とした一方で、RESORCE 試験は、ソラフェニブ投与歴があり、ソラフェニブ忍容性のある二次治療の患者のみを対象としていた。そのため、CELESTIAL 試験の ITT 集団を用いた間接比較は適切でなく、追加的有用性の有無の判断には、RESORCE 試験の対象集団に最も近い、ソラフェニブ後の二次治療患者の集団を用いた。OS の結果は、ハザード比 [REDACTED]、PFS の結果は、ハザード比 [REDACTED] であり、ハザード比はともに 1 に近く、統計的な有意差は認められなかったことから、カボザンチニブとレゴラフェニブの有用性は同等と判断した。

追加的有用性の検討に、間接比較を用いたため、結果の妥当性を担保する観点から、RESORCE 試験の ITT 集団に近い CELESTIAL 試験のサブグループと比較を行ったが、RESORCE 試験の対象集団は、本評価の対象集団である「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者の二次治療以降」の部分集団にすぎない。本評価の対象集団全体において、カボザンチニブの追加的有用性を検討するデータが不足しており、追加的有用性を判断するのは困難と考えた。

以上より、カボザンチニブのレゴラフェニブに対する追加的有用性について、「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」とした。

<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プラセボを比較した CELESTIAL 試験とレゴラフェニブとプラセボを比較した RESORCE 試験を用いて、プラセボを介することで間接比較を実施した。公的分析のシステマティックレビューでもカボザンチニブとレゴラフェニブを直接比較した RCT は検出さ

れなかったため、CELESTIAL 試験と RESORCE 試験を用いた間接比較を検討することは妥当である。

2つの試験は全体に類似しているものの、対象集団が同一ではない等の違いがある。CELESTIAL 試験ではソラフェニブの投与歴を有する二次治療または三次治療の患者が対象となっていた一方で、RESORCE 試験では、ソラフェニブ投与歴があり、ソラフェニブ忍容性のある二次治療の患者が対象となっていた。そのため、製造販売業者が追加的有用性の有無の判断にあたり、CELESTIAL 試験のサブグループ集団(RESORCE 試験の対象集団に近い、ソラフェニブ後の二次治療患者の集団)と RESORCE 試験を用いた間接比較を行ったことは妥当であると考えられる。しかし、それでもなお、ソラフェニブ忍容性についての情報が CELESTIAL 試験で収集されていなかったため、ソラフェニブ忍容性のある患者に限定したデータが取得できていないことによるバイアスや、後治療の違い等によるバイアスの懸念は否定できないことに注意が必要である。

製造販売業者の分析では、カボザンチニブとレゴラフェニブを比較した OS の HR は [REDACTED]、PFS の HR は [REDACTED] であり、ハザード比はともに 1 に近く、統計的に有意な改善は認められなかった。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 及び PFS の結果に対し大きな影響を与えうることが明確な問題は特定されなかった。そのため、公的分析では、上述のようなバイアスの懸念は存在するものの、製造販売業者の分析結果はおおむね妥当であると判断し、追加的有用性の有無に関して、「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」と評価した。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4 カボザンチニブの追加的有用性に関する評価

対象集団	がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌の二次治療以降
介入	カボザンチニブ
比較対照	レゴラフェニブ
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	システムティックレビューの結果、カボザンチニブとレゴラフェニブを直接比較した RCT は存在しなかった。製造販売業者が実施した間接比較の結果では、有意に OS を延長させることは認められず (HR: ██████████)、有意に PFS を延長させることも認められなかった (HR: ██████████)。以上のように、製造販売業者の分析において、ハザード比はともに 1 に近く、統計的に有意な改善は認められなかったことから、追加的有用性の有無に関して、「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」と評価した。

【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、カボザンチニブはレゴラフェニブに対し

- 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()

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 レゴラフェニブと比較した費用最小化分析の概要

分析手法

製造販売業者はカボザンチニブに関して、レゴラフェニブに対し追加的有用性を有すると判断できないとした上で、費用最小化分析を行った。製造販売業者は、基本分析として、薬剤費のみが両薬剤で異なる設定で比較した分析を実施した。

製造販売業者は薬剤費のパラメータとして、薬価、相対用量強度(Relative dose intensity: RDI)、投与期間の3つを設定し、薬剤費合計は、1日薬価 × 平均RDI × 平均投与期間で算出した。製造販売業者は2021年の薬価を基に、1日薬価を計算した。カボザンチニブには、60mg錠と20mg錠の2つがあり、薬価が異なるが、製造販売業者は60mg錠の薬価を用いて基本分析を行った。

平均RDIは、CELESTIAL試験とRESORCE試験の結果が用いられた。製造販売業者はカボザンチニブの平均RDIが論文で公表されていなかったと述べたうえで、非公表文献であるCELESTIAL試験の総括報告書から得た平均RDIを分析に使用した。

平均投与期間はRDIと同様、CELESTIAL試験とRESORCE試験の結果が用いられた。カボザンチニブの平均投与期間に関して、製造販売業者は上記のCELESTIAL試験の総括報告書から得た値を使用して分析を行った。

各パラメータの詳細については下記の表の通りである。

表 3-1-1-1 製造販売業者の基本分析で用いられたパラメータの詳細

薬剤	薬価/日	平均RDI(%)	平均投与期間(月)
カボザンチニブ	¥ 22,333	60.94%	5.9
レゴラフェニブ	¥ 17,048	90.06%	5.9

注:分析では、1か月を30.5日とした。割引率は投与期間が1年未満であったため、適用されていない。

また、製造販売業者は感度分析として、Partitioned Survivalアプローチを用いたモデルによる分析を行った。モデル分析でも、臨床のアウトカムは両薬剤で同じと仮定とする一方で、費用については、薬剤費に加え、医療資源の消費に関わる費用を含めた分析が行われた。モデルの構造は、カボザンチニブの腎細胞癌で用いたモデルと同様のモデルが用いられた。

分析結果

カボザンチニブの薬剤費合計は、¥2,449,071、レゴラフェニブの薬剤費合計は¥2,762,817で、増分薬剤費は、負の値(-313,746 円の削減)であった。モデル分析を用いた分析では、基本分析と同様にカボザンチニブで費用が安いという結果で、増分費用も基本分析とほぼ一致していた。

表 3-1-1-2 製造販売業者による費用最小化分析の基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
カボザンチニブ	2,449,071	-313,746
レゴラフェニブ	2,762,817	

3.1.2 レゴラフェニブと比較した費用最小化分析に対する見解

3.1.2.1 薬価(1日薬価)の計算方法について

「3.1.1 レゴラフェニブと比較した費用最小化分析の概要」に記載の通り、製造販売業者が行った基本分析では、1日薬価の計算はカボザンチニブの60mg錠の薬価に基づいて行われている。なお、製造販売業者はシナリオ分析の1つとして、20mg錠の薬価を用いた結果を報告している。これに関して、以下の点に留意する必要がある。

- カボザンチニブは重量当たりの費用が60mg錠と20mg錠で異なるため、RDIが100%を下回る場合、60mg錠の薬価を用いて計算すると、カボザンチニブの薬剤費を過小評価する恐れがある。
- カボザンチニブの用法には1日1回60mgを連日投与とあるが、臨床試験におけるカボザンチニブの平均RDIが60.94%(平均1日投与量で36.56mg)[10]であるように、多くの患者が1日投与量60mgから減量していることが示唆される。

3.1.2.2 AE治療費について

製造販売業者が行った基本分析は、薬剤費のみが両薬剤で異なる設定で行われた(感度分析ではPartitioned Survivalアプローチを用いたモデルによる分析が行われ、その分析においては薬剤費に加え、医療資源の消費に関する費用も含まれている)。これに関して、以下の点に留意する必要がある。

- カボザンチニブの平均RDIが低いことは、カボザンチニブを投与された患者において副作用の発現が無視できない可能性を示唆している。この可能性をふまえると、AE治療費を考慮しない分析はカボザンチニブの医療費の過小評価につながる恐れがある。

3.1.2.3 日本人データについて

製造販売業者の分析では、カボザンチニブ及びレゴラフェニブのRDIに関して、臨床試験のデ

ータを用いている。これに関して、以下の点に留意する必要がある。

- CELESTIAL 試験は日本人患者が含まれていないことから、日本の実臨床と CELESTIAL 試験で観測された RDI は異なる恐れがある。
- レゴラフェニブの添付文書によると、RESORCE 試験における日本人患者は、約 7%(40/573)と限定的であり、日本の実臨床と RESORCE 試験で観測された RDI は異なる恐れがある。
- 製造販売業者の分析において、薬剤費は 1 日薬価 × 平均 RDI × 平均投与期間で決定されることを考えると、RDI の値は費用の推定にあたり、極めて重要な影響を与える。そのため、本評価においては、日本の実臨床と臨床試験で観測された RDI が異なるか否かに関し特に慎重な検討が必要であると考えられる。
- 本評価時点でカボザンチニブががん化学療法後に増悪した進行肝細胞癌へ 2020 年 11 月に適応拡大されてから一定の時間が経過したことから、レセプトデータの蓄積が進み、レセプトデータを用いて実臨床の実態をある程度信頼できる形で検証することができると考えられる。

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

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(1日薬価)の計算方法について

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) AE 治療費について(シナリオ分析)
- c) 日本人データについて(シナリオ分析)

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

3.4.1 薬価(1日薬価)の計算方法について

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	46-47	15

【報告書等の記述】

カボザンチニブには、60mg と 20mg 錠の 2 つがあるが、20mg と 60mg の生物学的同等性は示されていない。60mg を投与する際には、20mg を使用しないこととされている。開始用量は 60mg であることから、基本分析では、60mg 錠の薬価を用いた。

【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 3-4-1-2)ため、製造販売業者が用いた 60mg 錠の薬価に RDI 及び投与期間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。

カボザンチニブの用法には 1 日 1 回 60mg を連日投与とあるが、臨床試験におけるカボザンチニブの平均 RDI が 60.94%(平均 1 日投与量で 36.56mg)[10]であるように、多くの患者が 1 日投与量 60mg から減量していることが示唆される。

そこで、公的分析では保守的な分析を行うこととし、20mg 錠の薬価で計算した薬価を基本分析として採用することとした。その 1 日薬価は表 3-4-1-2 の通りである。

表 3-4-1-2 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

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1 AE 治療費について

表 3-5-1-1 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)
4.1.1	46	6

【報告書等の記述】

基本分析として、薬剤費のみを比較した分析を実施した。

【具体的な再分析の内容】

カボザンチニブとレゴラフェニブで AE 治療費が異なる可能性があることから、公的分析は薬剤費に加えて、AE 治療費を考慮に入れて両薬剤を比較した費用最小化分析をシナリオ分析として実施する。

製造販売業者は感度分析として、Partitioned Survival アプローチを用いたモデルによる分析を行っており、その際は費用として、薬剤費だけでなく、AE 治療費等も含めた費用を計算し、分析を実施した。公的分析は、製造販売業者の AE 治療費の算出方法の参考に、AE 治療費を算出した。具体的な算出方法は以下の通りである。

製造販売業者の感度分析では、グレード 3 又は 4 で、5%以上報告されている AE を分析対象としている。AE 治療費の単価は Kobayashi ら[11]の分析で使われた AE 費用を基に算出した。製造販売業者は Kobayashi らの費用が 2017 年の診療報酬に基づく費用であったとし、診療報酬改定率に基づく調整率を用いて 2021 年の費用に調整した。AE の治療費は、CELESTIAL 試験、RESORCE 試験の AE の患者割合に単価を乗ずることで算出された。

公的分析は製造販売業者の AE 治療費の算出方法はおおむね妥当だと判断し、同様の手法を用いて AE 治療費を算出した。

表 3-5-1-2 AE 治療費の単価

AE	単価/サイクル (2017)	単価/サイクル (2021)	ソース
下痢	¥3,147	¥3,195	Kobayashi[11]
手足口症候群	¥1,176	¥1,194	
高血圧	¥4,900	¥4,974	

疲労	¥0	¥0	--
食欲不振	¥0	¥0	--
AST 上昇	¥0	¥0	--
無力症	¥0	¥0	--
血中ビリルビン上昇	¥0	¥0	--
低リン血症	¥0	¥0	--

注: 1 サイクル=28 日。0 円は治療なしと仮定。

表 3-5-1-3 AE の患者割合

AE	カボザンチニブ	レゴラフェニブ
下痢	9.85%	3.21%
手足口症候群	16.92%	12.57%
高血圧	15.85%	15.24%
疲労	10.49%	9.09%
食欲不振	5.78%	0.00%
AST 上昇	11.78%	10.96%
無力症	6.85%	0.00%
血中ビリルビン上昇	0.00%	10.43%
低リン血症	0.00%	8.56%

上記の方法に基づき、AE 治療費を計算した結果は以下の通りであり、公的分析ではこの費用を用いて、費用最小化分析を実施した。

表 3-5-1-4 再分析で用いた AE 治療費

薬剤	AE 治療費(円)
カボザンチニブ	1305.12
レゴラフェニブ	1010.71

3.5.2 日本人データについて

表 3-5-2 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	47	10 及び 18

【報告書等の記述】

平均の RDI は、CELESTIAL 試験と RESORCE 試験の結果を用いた。

(中略)

投与期間は、RDI と同様 CELESTIAL 試験と RESORCE 試験の結果を用いた。

【具体的な再分析の内容】

匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース(NDB)を用いて、日本人を対象としたカボザンチニブ及びレゴラフェニブの 1 日投与量・RDI・1 日薬剤費を算出した(表 3-5-2-1)。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。公的分析はこの薬剤費を用いて、両薬剤を比較した費用最小化分析をシナリオ分析として実施した。

表 3-5-2-1 肝細胞癌患者に対するカボザンチニブ及びレゴラフェニブの処方量

	カボザンチニブ	レゴラフェニブ
投与患者数	552	954
平均 1 日投与量(mg)	39.21	109.08
平均 RDI(%)	65	68
投与日の平均 1 日薬剤費(円)	15,275.71	15,496.33
休薬期間を考慮した平均 1 日薬剤費(円) ^{※1,2}	15,275.71	11,622.25

※1:レゴラフェニブは通常 1 日 1 回 160mg を食後に 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する。休薬期間を考慮した平均 1 日薬剤費は、投与日の平均 1 日薬剤費 × 21 ÷ 28 と定義した。

※2:公表申請済みの数値(投与日の平均 1 日薬剤費)より算出

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 checked="" 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費用(費用最小化分析)

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果(費用最小化分析)

	費用(円)	増分費用(円)
カボザンチニブ	2,449,071	-313,746
レゴラフェニブ	2,762,817	

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果(費用最小化分析)

	費用(円)	増分費用(円)
カボザンチニブ	2,634,377	-128,440
レゴラフェニブ	2,762,817	

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費用の推移

再分析の内容		増分費用(円)
	製造販売業者の基本分析の結果	-313,746
a	薬価(1日薬価)の計算方法変更	-128,440

**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	パラメータの範囲		設定の根拠	増分費用の範囲	
	下限	上限		下限	上限
薬剤費の RDI(カボザンチニブ) (60.94%)	57.89%	63.99%	薬剤費は RDI、1 日薬価、 投与期間を乗じて求めたこ とから、RDI が増分費用に 及ぼす影響は大きいと考え られる。パラメータの範囲 は±5%で設定した。	-260,159	3,279
薬剤費の RDI (レゴラフェニブ) (90.06%)	85.56%	94.56%		-266,581	9,701

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

表 4-3 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
			増分費用(円)	増分費用(円)
AE 治療費	AE 治療費は分析で考慮しない	AE 治療費を費用に含めて分析する	-128,440	-128,146
日本人データ	両薬剤の平均 1 日薬剤費は日本人患者を含まない、又は日本人患者が限定的な臨床試験での薬剤の投与量に基づき設定。	両薬剤の平均 1 日薬剤費は匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース(NDB)を用いて算出した薬剤の投与量に基づき設定。	-128,440	657,441

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

にて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 previously treated advanced hepatocellular carcinoma (terminated appraisal) 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta582>].
2. SMC. cabozantinib (Cabometyx) 2019 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-nonsub-smc2160/>].
3. HAS. CABOMETYX (cabozantinib) 2019 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3082106/en/cabometyx-cabozantinib].
4. IQWiG. [A18-85] Cabozantinib (hepatocellular carcinoma) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V 2019 [Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a18-85.html>].
5. CADTH. Cabozantinib (Cabometyx) for Hepatocellular Carcinoma - Details 2020 [Available from: <https://www.cadth.ca/cabozantinib-cabometyx-hepatocellular-carcinoma-details>].
6. PBAC. CABOZANTINIB, Tablet 20 mg, 40 mg, 60 mg, Cabometyx ®, Ipsen Pty Ltd 2019 [Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/cabozantinib-psd-july-2019.pdf>].
7. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):54-63.
8. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
9. Finn RS, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Pracht M, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *Journal of Hepatology*. 2018;69(2):353-8.
10. 武田薬品工業株式会社. カボザンチニブ (カボメティクス®錠) に関する費用対効果評価 (肝細胞癌) 2021.
11. Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, Kaneko S, Azuma M, Copher R, et al. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. *Journal of Gastroenterology*. 2019;54(6):558-70.