

**【レットヴィモカプセル】に関する費用対効果評価  
【第 1.0 版】**

**【提出者名】日本イーライリリー株式会社**  
**【提出日】2022 年 8 月 17 日 (第 1.0 版の提出日)**

お願い:資料の無断転載はご遠慮ください。

## 【目次】

0. 要旨	7
1.1 名称	10
1.2 保険償還価格	10
1.3 治療効果のメカニズム	10
1.4 対象疾患	10
1.4.1 保険適用となる疾患	10
1.4.2 保険適用となる疾患の追加	10
1.4.3 分析対象とする疾患の疫学的性質(有病率、新規発症者数、好発年齢等)	10
1.4.4 分析対象とする疾患における当該医薬品・医療機器の使用(見込)者数	11
1.4.5 当該医薬品・医療機器を使用する患者の主な年齢(層)や性別等	11
1.5 使用方法等	11
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ	11
1.7 主な有害事象	13
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果	14
2. 費用効果分析における分析条件の設定	18
2.1 分析対象とする集団	18
2.2 比較対照	18
2.3 分析の立場と費用の範囲	19
2.4 効果指標	19
2.5 分析期間	19
2.6 割引率	19
2.7 分析条件の設定の要約	19
3. 追加的有用性	21
3.1 クリニカルクエスチョン	21
3.2 システマティックレビュー	21
3.2.1 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	22
3.2.2 使用したデータベース	23
3.2.3 システマティックレビューの実施	24
3.2.4 検索結果	25
3.2.5 臨床試験の概要	27
3.3 クリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]	50
3.4 システマティックレビュー (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]	50
3.5 既存データの再解析	50
3.6 メタアナリシスの詳細	50
3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果	50
3.8 追加的有用性の有無に関する評価	64
4. 分析方法の詳細	65
4.1 分析方法	65
4.1.1 費用対効果の算出方法	65
4.1.2 モデルで使用した仮定	65
4.2 分析で使用したパラメータ	66
4.2.3 費用のパラメータの詳細 遺伝子検査に詳細を記載	68
4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細	68
4.2.2 QOL 値の詳細	81

4.2.3 費用のパラメータの詳細 .....	82
5. 分析結果 .....	86
5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果 .....	86
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比 .....	86
5.1.2 感度分析 .....	94
5.1.3 分析の妥当性の検討 .....	95
表面的妥当性 .....	95
内的妥当性 .....	96
交差妥当性 .....	96
外的妥当性 .....	96
5.1.4 分析結果の解釈 .....	96
5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ] .....	96
5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ] .....	96
5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ] .....	97
5.3 その他の分析 [該当する場合のみ] .....	97
6. 再分析用のデータ .....	98
7. 実施体制 .....	99
8. 参考文献 .....	100
Appendix .....	106
Appendix 2-1: Medical Data Vision data .....	107
Appendix 3-1: Search strategy .....	110
Appendix 3-2: Risk of bias .....	139
Appendix 3-3: Generation of Pseudo-comparator Arm to Selpercatinib .....	140
Appendix 3-4: Statistical Approach .....	151
Appendix 3-5: Model Assessment Statistics .....	156
Appendix 4-1: Cost information .....	158
Appendix 4-2: Body Weight and Height .....	161

## 略語一覧

略語	正式表記(英語)
AACR	American association for cancer research
AE	Adverse event
AIC	Akaike information criterion
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ALT	Alanine aminotransferase
ASCO	American society for clinical oncology
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AST	Aspartate aminotransferase
ATEZ	Atezolizumab
AUC	Area under curve
BEV	Bevacizumab
BIC	Bayesian information criterion
BRAF	B-Raf proto-oncogene
BSC	Best supportive care
CADTH	Canadian agency for drugs and technologies in health
CAM/CAMR	Camrelizumab
CARB	Carboplatin
CASP	Critical appraisal skills programme
CCDC6	Coiled-coil domain containing 6
CEM/CEMIPL	Cemiplimab
CIS	Cisplatin
CRD	Centre for reviews and dissemination
CrI	Credible interval
CT	Computerised tomography
CTX	Chemotherapy
DIC	Deviance information criterion
DOC	Docetaxel
DSU	Decision support unit
DUR/DURV	Durvalumab
EBMR	Evidence-based medicine reviews
ECG	Electrocardiogram
ECOG	Eastern cooperative oncology group
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ELCC	European lung cancer conference
EORTC	European organisation for research and treatment of cancer
EORTC QLQ-C30	European organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire-core module
ERL	Erlotinib
ESMO	European society for medical oncology
FE	Fixed-effect



FGFR	Fibroblast growth factor receptor
GEF	Gefitinib
GEM	Gemcitabine
HAS	Haute autorité de santé
HR	Hazard ratio
HRQOL	Health-related quality of life
HTA	Health technology assessment
IASLC	International association for the study of lung cancer
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ICMJE	International committee of medical journal editors
IPD	Individual patient-level data
IPI	Ipilimumab
IQWiG	Institut für qualität und wirtschaftlichkeit im gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KIF5B	Kinesin family member 5B
KM	Kaplan-Meier
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus
LY	Life-year
MKI	Multikinase inhibitor
MTC	Medullary thyroid cancer
NA	Not applicable
Nab-PAC/NBPAC	Nab-paclitaxel
NCCN	National comprehensive cancer network
NCOA4	Nuclear receptor coactivator 4
NGS	Next generation sequencing
NHS	National health service
NHSRC	NHS reference costs
NICE	National institute for health and care excellence
NIV/NIVO	Nivolumab
NSCLC	Non-small cell lung cancer
Nsq	Non-squamous
OR	Odds ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PAC	Paclitaxel
PBAC	Pharmaceutical benefits advisory committee
PBO/PCB	Placebo
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PedsQL	Pediatric quality of life inventory
PEM	Pemetrexed
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Progression-free survival

PLAT	Platinum
PPS	Post progression survival
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
PS	Performance status
PSA	Probabilistic sensitivity analysis
PSM	Propensity score matching
PSW	Propensity score weighting
QALY	Quality-adjusted life-year
QOL	Quality of life
RAM	Ramucirumab
RCT	Randomised controlled trials
RE	Random-effects
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RET	Rearranged during transfection
ROS1	c-ROS oncogene 1
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SEL	Selpercatinib
SINT	Sintilimab
SLR	Systematic literature review
SMC	Scottish medicines consortium
SMR	Service médical rendu
TC	Thyroid cancer
TIS/TISL	Tislelizumab
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TMLE	Targeted minimum loss-based estimation
TPS	Tumour proportion score
TRE	Tremelimumab
TTD	Time-to-treatment discontinuation
UK	United Kingdom
UME	Unrelated mean effects
US	United States
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
WCLC	World conference on lung cancer

## 0. 要旨

分析対象技術名 [1.1 節]	レットヴィモカプセル(セルペルカチニブ)
他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	イギリス(NICE): 条件付き推奨 イギリス(SMC): 非推奨 フランス(HAS): SMR - low, conditional, ASMR - V ドイツ(IQWiG): No additional benefit カナダ(CADTH): 条件付き推奨 オーストラリア(PBAC): 該当なし
対象とする疾患・集団 [2.1 節]	RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌
比較対照技術名 [2.2 節]	シスプラチン+ペメトレキセド+ペムブロリズマブ
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	分析の立場は公的医療の立場、費用の範囲は公的医療費とした。
使用する効果指標 [2.4 節]	QALY のみを使用する
設定した分析期間 [2.5 節]	25 年
割引率 [2.6 節]	費用・効果ともに年率 2%
システマティックレビューのクリニカルクエスチョン [3.1/3.3 節]	<p><b>対象集団:</b> 局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌(ステージ IIIB または IV)で、導入療法のための一次治療または増悪まで継続可能な一次治療(維持療法を含む)を受ける成人患者(18 歳以上)。RET 遺伝子陽性の腫瘍を対象とした単群試験または RCT(腫瘍部位、介入を問わず、治療の第一選択となるもの)、非小細胞肺癌の一次治療を対象とした RCT。</p> <p><b>介入:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• セルペルカチニブ</li> <li>• プラルセチニブ</li> <li>• アファチニブ</li> <li>• ベバシズマブ</li> <li>• カルボプラチン</li> <li>• シスプラチン</li> <li>• クリゾチニブ</li> <li>• ドセタキセル</li> <li>• エルロチニブ</li> <li>• ゲフィチニブ</li> <li>• ゲムシタビン</li> <li>• ナブパクリタキセル</li> <li>• ニボルマブ</li> <li>• パクリタキセル</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ペムブロリズマブ</li> <li>• ペトレキセド</li> <li>• ラムシルマブ</li> <li>• アテゾリズマブ</li> <li>• デュルバルマブ</li> <li>• イピリムマブ</li> <li>• トレメリムマブ</li> <li>• または上記の薬剤併用療法</li> </ul> <p><b>比較対照:</b> 薬物療法、プラセボ、ベストサポータティブケア、または無治療</p> <p><b>アウトカム:</b> 奏効率、無増悪生存期間、全生存期間、安全性のいずれかを含む</p> <p><b>研究デザイン:</b> RCT、単群試験</p>																												
<p>システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 上述のクリニカルクエスチョンに沿って、シスマティックレビューを実施した。分析ガイドラインには、文献検索終了時点について「分析枠組みが決定された後から製造販売業者による分析提出までの一時点に決める」と規定されているが、分析提出までの期間が限られていることから、2016年1月にシスマティックレビューを実施し、2018年から2022年の間に4回更新した(2018年6月、2020年7月、2021年7月、2022年6月)。検索は、関連する論文を特定するために、さまざまな医学文献データベースで実施し、臨床試験データベースや学会抄録の追加検索も行った。関連するシスマティックレビューやメタアナリシスは、前述の検索で特定されなかった関連研究を網羅するために参照した。</li> <li>• 更新を含めた計5回の検索で同定された試験数は下記の通りである。</li> </ul> <table border="1" data-bbox="638 1395 1337 1697"> <thead> <tr> <th>治療</th> <th>第1回</th> <th>第2回</th> <th>第3回</th> <th>第4回</th> <th>第5回</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>導入療法のみ の一次治療</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>増悪まで継続 可能な一次治療 (維持療法を含む)</td> <td>17</td> <td>12</td> <td>8</td> <td>21</td> <td>18</td> <td>76*</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>27</td> <td>14</td> <td>8</td> <td>21</td> <td>18</td> <td>88</td> </tr> </tbody> </table> <p>*RET 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者への介入を検討した研究は2件であった。残りの74件の研究では、登録された患者のRET 遺伝子の状態は評価されていない。</p>	治療	第1回	第2回	第3回	第4回	第5回	件数	導入療法のみ の一次治療	10	2	0	0	0	12	増悪まで継続 可能な一次治療 (維持療法を含む)	17	12	8	21	18	76*	計	27	14	8	21	18	88
治療	第1回	第2回	第3回	第4回	第5回	件数																							
導入療法のみ の一次治療	10	2	0	0	0	12																							
増悪まで継続 可能な一次治療 (維持療法を含む)	17	12	8	21	18	76*																							
計	27	14	8	21	18	88																							
<p>ネットワークメタアナリシスの結果 [3.7 節]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 一次治療の非小細胞肺癌を対象とし、ベイジアンネットワークメタアナリシスを実施した。</li> <li>• 分析の結果、全生存期間において、セルペルカチニブによる治療は、プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブと比較して死亡ハザードが低かった(ハザ</li> </ul>																												

	<p>ード比の事後中央値[95%信用区間]: [ ]。無増悪生存期間においてもセルペルカチニブによる治療は、プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブと比較して死亡または増悪ハザードが低かった(ハザード比の事後中央値[95%信用区間]: [ ]。このことから、本製品は比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断した。</p>
追加的有用性の有無 [3.8 節]	<p>■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」</p>
費用対効果の分析方法の概要 [4.1.1 項、4.2 節等]	<ul style="list-style-type: none"> <li>RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対するセルペルカチニブとシスプラチン+ペトレキセド+ペムブロリズマブの費用対効果を評価するため、分割生存時間モデル(Partitioned Survival model)により費用対効果分析を実施した。</li> <li>健康状態は「無増悪生存」、「増悪後の生存」、「死亡」と定義されている。</li> </ul>
結果の概要 [5.1 節]	<p>評価対象集団における ICER は 6,897,950 円/QALY であり、一元感度分析及び確率的感度分析の結果等を考慮しても、おおよそ同様の傾向を示していることから、価格調整の閾値(配慮が必要とされた品目)における「500 万円以下 (750 万円以下)」の区分に相当すると考える。</p>
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<p>□ 費用削減あるいはドミナント      ■ 500 万円以下 (750 万円以下)      □ 500 万円超 (750 万円超) かつ 750 万円以下 (1125 万円以下)      □ 750 万円超 (1125 万円超) かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下)      □ 1000 万円超 (1500 万円超)      □ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い</p>

## **1. 対象となる医薬品・医療機器の性質**

### **1.1 名称**

・販売名：レットヴィモカプセル 40mg/レットヴィモカプセル 80mg  
・一般名：セルペルカチニブ

### **1.2 保険償還価格**

・保険償還価格：

40mg 1 カプセル 3,680.00 円

80mg 1 カプセル 6,984.50 円(1 日薬価：27,938.00 円)

・算定方式：類似薬効比較方式(I)

・比較薬(一般名)：ザーコリカプセル 250mg(クリゾチニブ) 12,126.90 円(1 日薬価：24,293.80 円)

・補正加算：

有用性加算(II)(A=5%)

市場性加算(I)(A=10%)

### **1.3 治療効果のメカニズム**

セルペルカチニブは、RET(REarranged during Transfection、RET)、血管内皮増殖因子受容体(Vascular endothelial growth factor receptor、VEGFR)、線維芽細胞増殖因子受容体(Fibroblast growth factor receptor、FGFR)等のキナーゼ活性を阻害する。セルペルカチニブは、RET 融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### **1.4 対象疾患**

#### **1.4.1 保険適用となる疾患**

RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

#### **1.4.2 保険適用となる疾患の追加**

費用対効果評価の品目の指定(2021 年 11 月)から分析結果の提出時(2022 年 8 月)までの間に「RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」および「RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」が追加となった(2022 年 2 月)。なお、甲状腺癌については以後本報告書では扱わない。

#### **1.4.3 分析対象とする疾患の疫学的性質(有病率、新規発症者数、好発年齢等)**

##### **1.4.3.1 非小細胞肺癌の疫学**

肺癌は致死的な悪性腫瘍であり、世界で最も罹患数の多い癌の一つである。2018 年に全世界で新たに癌と診断された患者のうち、肺癌患者は約 210 万人(11.6%)を占める。また、2018 年の世界の癌による死亡者数のうち、肺癌による死亡者数は約 180 万人(18.4%)であり、悪性腫瘍に伴う死因の第 1 位である<sup>(1)</sup>。国立がん研究センターによる統計では、日本での 2016 年の肺癌の罹患数は約 12 万 5 千人であり、大腸癌、胃癌に次いで第 3 位である。日本での肺癌による死亡者数は 2018 年に約 7 万 4 千人であり、最も多い癌種である。原発性肺癌の約 85%が非小細胞肺癌であり、進行・再発又は転移性の病状で発見されることが多い<sup>(2)</sup>。また、非小細胞肺癌を発現しているほとんどの患者は、進行期、切除不能、及び 5 年間の生存率が 10%から 1%未満の予後不良が認められる IV 期である<sup>(3, 4)</sup>。

#### 1.4.3.2 RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌の一部の患者では、RET 融合遺伝子がドライバーとして働くことが知られている。RET 融合遺伝子は、非小細胞肺癌患者又はアジア及び欧州の腺癌患者の 1%～2%に認められる<sup>(5, 6)</sup>。RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者では、約 20%～50%に脳転移が認められており、おおむね非小細胞肺癌患者全体と同様の割合である<sup>(7, 8)</sup>。RET 融合は EGFR、ROS1(c-ROS oncogene 1)、KRAS(Kirsten rat sarcoma virus)など他のドライバー変異とは相互に排他的であると考えられている<sup>(9)</sup>。

#### 1.4.4 分析対象とする疾患における当該医薬品・医療機器の使用(見込)者数

保険償還時の当該医薬品の使用見込み数は、ピーク時市場規模予測で 748 人である。

#### 1.4.5 当該医薬品・医療機器を使用する患者の主な年齢(層)や性別等

肺癌は年齢に限らず発現するが、発生率は 50 歳以降で急激に増加する。また、性別にかかわらず発現する。RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌は、当該医薬品の LIBRETTO-001<sup>(10)</sup>試験の結果から、EGFR 遺伝子変異陽性など他のドライバー遺伝子変異/転座陽性の非小細胞肺癌と同様に、女性や非喫煙者の割合が多いと考えられる。

### 1.5 使用方法等

本剤の使用方法を以下に示す。

表 1-2 使用方法

投与経路	経口
投与方法	単独で使用する
投与量	1 回 160mg
投与頻度	1 日 2 回
平均的な投与期間(あるいはサイクル数)	「4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細の無増悪生存期間および全生存期間」で後述する無増悪生存期間を通し投与される。
平均投与量	LIBRETTO-001 試験での結果、RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌における相対用量強度の平均値は █████%、中央値は █████%(範囲 █████-█████)であった。

なお、本剤は RET 融合遺伝子陽性の患者にのみ適用としており、添付文書でも「十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。」と定められている。

#### 1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ

セルベルカチニブは、本邦においてはじめて RET 融合遺伝子陽性癌に対する特異的な分子標的薬として承認された薬剤である。

セルベルカチニブが承認される前は、肺癌診療ガイドライン 2020 年版<sup>(11)</sup>によると、IV 期非小細胞肺癌に対する治療方針として、EGFR、ALK(Anaplastic lymphoma kinase、ALK)、ROS1、BRAF(B-Raf proto-oncogene、BRAF)などのドライバー遺伝子変異/転座を有する患者には、一次治療としてそれぞれのキナーゼ阻害剤が推奨されていた。ドライバー遺伝子変異/転座陰性の患者には、全身状態良好(Performance Status、PS 0-1)な PD-L1 (Programmed death-ligand 1、PD-L1) TPS(Tumor Proportion Score)50%以上の患者に対しては一次治療としてペムブロリズマブ単剤又はプラチナ製剤併用療法と PD-1 (Programmed cell death protein 1、PD-1)/PD-L1 阻害剤併用、PD-L1 TPS50%未満又は不明の場合にはプラチナ製剤併用療法、又はプラチナ製剤併用療法と PD-1/PD-L1 阻害

剤との併用療法が推奨されていた。当時は RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌を標的とした薬剤が承認されていなかったため、当該患者に対してはドライバー遺伝子変異/転座陰性の患者と同様の治療が行われていたと考えられる。

セルペルカチニブが「RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を適応症として承認された後は、「肺癌診療ガイドライン 2021」において、IV 期非小細胞肺癌の治療方針は、図 1-1, 1-2 のように記載された。また、RET 融合遺伝子陽性例に対して、セルペルカチニブ単剤療法が、「エビデンスの強さ:C、総合的評価:行うよう強く推奨(1で推奨)」と記載されている。<sup>(12)</sup> なお、米国 NCCN(National Comprehensive Cancer Network) の非小細胞肺癌のガイドラインでは 2020 年から、LIBRETTO-001 試験の結果に基づき、RET 転座陽性の非小細胞肺癌の一次治療としてセルペルカチニブが preferred な治療として推奨されている<sup>(13)</sup>。

図 1-1 非小細胞肺癌のサブグループの同定<sup>(12)</sup>

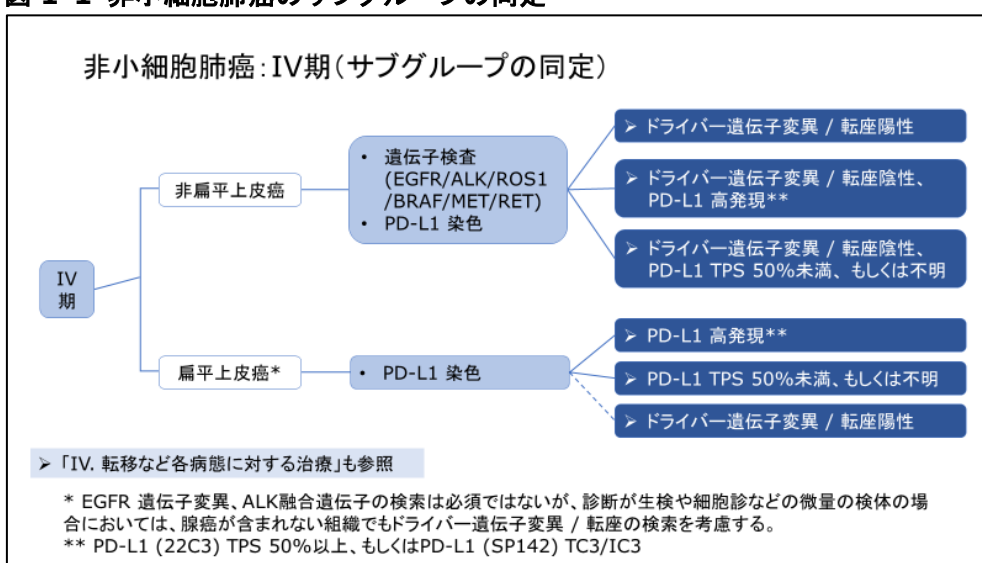
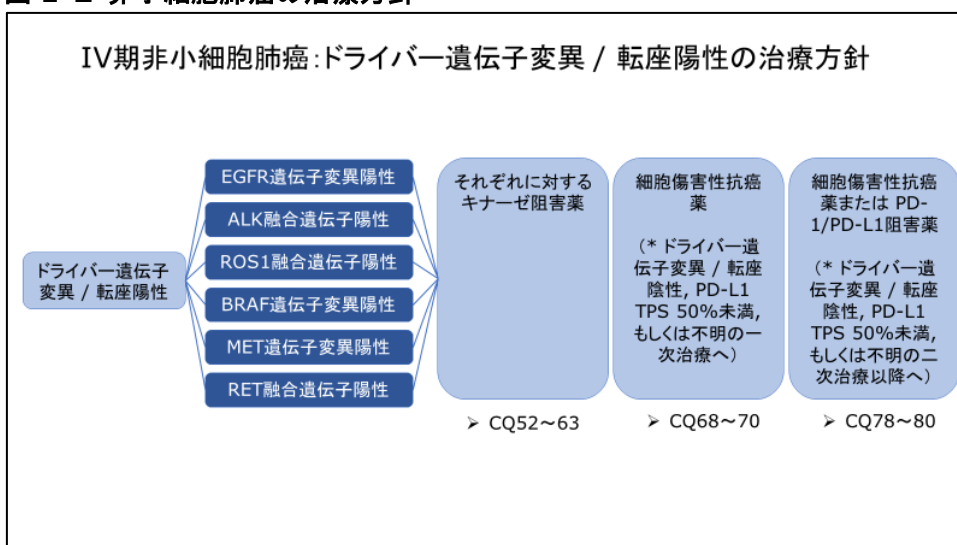


図 1-2 非小細胞肺癌の治療方針<sup>(12)</sup>





## 1.7 主な有害事象

リスク管理計画書に示された重篤な有害事象(重要な特定されたリスク)は、肝機能障害、QT 間隔延長、過敏症、高血圧、出血、胚・胎児毒性である。

### 肝機能障害

・RET 融合遺伝子陽性固形癌、RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌(Medullary thyroid cancer、MTC)及びその他のRET 活性化腫瘍を含む進行固形癌患者を対象とした国際共同第I/II 相試験であるLIBRETTO-001 試験のうち、RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌症例において、肝機能障害関連事象が56.1%(101/180 例)に認められた。グレード3 以上の発現割合は20.0%(36/180 例)であった。グレード5 及びHy's Law の基準に合致する可能性のある症例は認められなかった。

・臨床試験において、肝機能障害関連事象が高頻度で報告されており、グレード3 以上の重篤な事象も報告されたこと、海外製販後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。

### QT 間隔延長

・LIBRETTO-001 試験のうち、RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌症例において、QT 間隔延長関連事象が17.2%(31/180 例)に認められた。そのうちグレード3 の事象は3.9%(7/180 例)に認められた。グレード4 以上の事象は認められなかった。

・臨床試験において、QT 間隔延長関連事象の発現はほとんどがグレード1 又は2 であったものの、臨床試験ではQT 間隔延長の発現リスクのある患者を除外した上で実施され、本剤投与後にQTcF (corrected QT interval)値がベースラインから60 msec 以上増加している患者が複数例認められた。一般的にQT 延長に伴う不整脈が発現した場合、重篤な転帰をたどる可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。

### 過敏症

・LIBRETTO-001 試験のうち、RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌症例において、過敏症関連事象が11.7%(21/180 例)に認められた。グレード3 以上の発現割合は3.9%(7/180 例)であった。

・臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤例を含む、発疹・発熱等の症状を伴う遅発性の過敏症が認められたことから、重要な特定されたリスクに設定した。

### 高血圧

・LIBRETTO-001 試験のうち、RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌症例において、高血圧関連事象が36.7%(66/180 例)に認められた。グレード3 以上の発現割合は21.7%(39/180 例)であった。

・臨床試験において、高血圧関連事象が一定の頻度で報告されており、グレード3 以上の重篤な事象も報告されたこと、また海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤例が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。

### 出血

・LIBRETTO-001 試験のうち、RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌症例において、出血関連事象が15.6%(28/180 例)に認められた。グレード3 以上の発現割合は2.2%(4/180 例)であった。

・臨床試験において、出血関連事象が一定の頻度で報告されており、グレード3 以上の重篤な事象や海外製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重篤例も報告されたこと、またRET やVEGFR に対する阻害作用を有する他のマルチキナーゼ阻害剤においても出血の発現が認められている。一方で、本剤との関連を説明するエビデンスは十分に得られていないこと

から、重要な潜在的リスクに設定した。

#### 胚・胎児毒性

- ・ラットを用いた胚・胎児毒性試験において、臨床曝露量(AUC)と同程度の曝露量で胎児死亡及び奇形が認められた。
- ・ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が認められた。
- ・妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、臨床試験の除外基準であった。
- ・本剤投与による胚・胎児毒性は胎児死亡又は先天性異常に至るおそれがあるため、胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクとした。

### 1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果

#### 【主要国における評価の一覧表】

・ 医薬品

国名	機関名	評価結果 (記載例)	リスト価格 (現地通貨建)
イギリス	NICE	・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に:)/その他 ( ) ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/その他 ( )	£4,680 (without VAT) (80mgx60 カプセル)
	SMC	・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/その他( )	
フランス	HAS	・ SMR: low, conditional ・ ASMR: I/II/III/IV/☑ ・ 効率性評価: あり(主な ICER の値: )/評価中/未実施	-
ドイツ	IQWiG	・ Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/ No additional benefit	€5,975 (80mg x60 カプセル)
カナダ	CADTH	・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/その他( )	-
オーストラリア	PBAC	該当なし	-

#### 【各国における費用対効果評価の詳細】

##### 1. 評価の有無の一覧

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	あり/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明
	SMC	あり/ なし/ 評価中/不明
フランス	HAS	あり/ なし/ 評価中/不明
ドイツ	IQWiG	あり/ なし/ 評価中/不明
カナダ	CADTH	あり/ なし/ 評価中/不明
オーストラリア	PBAC	あり/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明

##### 2. 評価結果の詳細

国名	イギリス(イングランド/ウェールズ)
機関名	NICE
評価結果の URL など	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/TA760">https://www.nice.org.uk/guidance/TA760</a>

評価対象技術	セルペルカチニブ
評価結果	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Managed access agreement
評価対象疾患	既治療の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
使用方法 (※)	体重に基づき、下記の用量で経口投与する。 50kg 未満: 120 mg を 1 日 2 回 50kg 以上: 160 mg を 1 日 2 回
比較対照	ドセタキセル、ニンテダニブ+ドセタキセル
主要な増分費用効果比の値	£55,199/QALY(vsドセタキセル)

国名	イギリス(スコットランド)
機関名	SMC
評価結果の URL など	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-nsclc-full-smc2371/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-nsclc-full-smc2371/</a>
評価対象技術	セルペルカチニブ
評価結果	非推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	N/A
評価対象疾患	既治療の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
使用方法 (※)	体重に基づき、下記の用量で経口投与する。 50kg 未満: 120 mg を 1 日 2 回 50kg 以上: 160 mg を 1 日 2 回
比較対照	ドセタキセル、ニンテダニブ+ドセタキセル
主要な増分費用効果比の値	£72,710/QALY(vsドセタキセル)

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/upload/docs/evamed/CT-19498_RETSEVMO_PIS_INS_COMPLEMENT_GAMME_AVISD%C3%A9f_CT19498.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19498_RETSEVMO_PIS_INS_COMPLEMENT_GAMME_AVISD%C3%A9f_CT19498.pdf</a>
評価対象技術	セルペルカチニブ
評価結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMR: low, conditional</li> <li>• ASMR: V</li> </ul>
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	2023 年第 4 四半期に予定されている LIBRETTO-431 第 III 相臨床試験の中間結果に基づき、3 年以内に HTA 再評価を行うことを条件としている。第 III 相試験データを含む HTA 申請書類は 2024 年初めに提出する必要がある。
評価対象疾患	免疫療法および/またはプラチナ製剤をベースとした化学療法による前治療後に全身療法を必要とする進行性の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
使用方法 (※)	体重に基づき、下記の用量で経口投与する。 50kg 未満: 120 mg を 1 日 2 回 50kg 以上: 160 mg を 1 日 2 回
比較対照	化学療法 (RET 融合遺伝子に特化した薬で、承認を得ている比較薬剤は存在しない)

主要な増分費用効果比の値	N/A
--------------	-----

国名	ドイツ(早期有用性評価)
機関名	IQWiG
評価結果の URL など	<a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/4998/">https://www.g-ba.de/beschluesse/4998/</a>
評価対象技術	セルペルカチニブ
評価結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>No additional benefit (due to lack of comparative data)</li> </ul>
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	N/A
評価対象疾患	免疫療法および/またはプラチナ製剤をベースとした化学療法による前治療後に全身療法を必要とする進行性の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
使用方法 (※)	体重に基づき、下記の用量で経口投与する。 50kg 未満: 120 mg を 1 日 2 回 50kg 以上: 160 mg を 1 日 2 回
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> <li>– シスプラチンと第三世代の細胞障害性抗癌剤の併用療法(ビノレルビンまたはゲムシタビンまたはドセタキセルまたはパクリタキセルまたはペメトレキセド(扁平上皮癌を除く))の併用</li> <li>または</li> <li>– カルボプラチンと第三世代の細胞増殖抑制薬の併用療法(ビノレルビンまたはゲムシタビンまたはドセタキセルまたはパクリタキセルまたはペメトレキセド(扁平上皮癌を除く))の併用</li> <li>または</li> <li>– カルボプラチンとナブパクリタキセルの併用</li> <li>または</li> <li>– ゲムシタビンやビノレルビンの単独治療(プラチナ製剤による併用治療に代わる治療法として、ECOG PS 2(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score)の患者のみ)</li> <li>または</li> <li>– ドセタキセル (PD-L1 陰性の患者のみ)</li> <li>または</li> <li>– ペメトレキセド (PD-L1 陰性の患者のみ(扁平上皮癌を除く))</li> <li>または</li> <li>– ニボルマブ</li> <li>または</li> <li>– ペムブロリズマブ (PD-L1 陽性例(TPS<math>\geq</math>1 %)の患者のみ)</li> <li>または</li> <li>– アテゾリズマブ</li> <li>または</li> <li>– ドセタキセルとニンテダニブの併用(PD-L1 陰性例及び腺癌の患者のみ)</li> </ul>
主要な増分費用効果比の値	経済性分析の実施なし

国名	カナダ
機関名	CADTH
評価結果の URL など	<a href="https://www.cadth.ca/selpercatinib">https://www.cadth.ca/selpercatinib</a>
評価対象技術	セルペルカチニブ
評価結果	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Retevmo should only be reimbursed if prescribed by a clinician with expertise in the management of NSCLC and if the cost of Retevmo is reduced. Retevmo should not be given or reimbursed in combination with cancer treatment.
評価対象疾患	成人の転移性 RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌(単独療法)
使用方法 (※)	体重に基づき、下記の用量で経口投与する。 50kg 未満: 120 mg を 1 日 2 回 50kg 以上: 160 mg を 1 日 2 回
比較対照	未治療: ペムブロリズマブ+ペトレキセド+カルボプラチン/シスプラチン (3 剤併用) ペトレキセド+カルボプラチン/シスプラチン(2 剤併用) 既治療: ドセタキセル、アテゾリズマブ、ニボルマブ
主要な増分費用効果比の値	未治療: (3 剤併用)\$418,720/QALY (検査費用込:\$495,313) (2 剤併用)\$408,722/QALY(検査費用込:\$445,455) 既治療: ドセタキセル \$500,589/QALY(検査費用込:\$529,397) アテゾリズマブ \$440,326/QALY(検査費用込:\$471,292) ニボルマブ \$422,880/QALY(検査費用込:\$453,673)

## 2. 費用効果分析における分析条件の設定

### 2.1 分析対象とする集団

2022年2月25日に実施された費用対効果評価専門組織において決定された分析対象とする集団について以下に示す。

・RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌

### 2.2 比較対照

2022年2月25日に実施された費用対効果評価専門組織において決定された比較対照技術と選定理由について以下に示す。

分析対象とする集団	比較対照技術名	比較対照技術を選定した理由
RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌	シスプラチン+ペメトレキセド+ペムブロリズマブ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 「肺癌診療ガイドライン 2021」においては、ドライバー変異 転座陽性の症例に対して、対応するキナーゼ阻害薬を初回治療時に使用することが推奨されている。<sup>(12)</sup>セルペルカチニブ承認前においては RET 遺伝子の検査は行われていなかったため、RET 融合遺伝子陽性患者は、「ドライバー遺伝子 転座陰性・不明」の集団として取り扱われている。</li> <li>● 当該集団に対する初回治療の推奨薬の 1 つとして、「肺癌診療ガイドライン 2021」では「プラチナ製剤併用療法+ PD-1/PD-L1 阻害薬」が推奨されている。<sup>(12)</sup></li> <li>● 公表文献および企業資料におけるネットワークメタアナリシスによれば、「プラチナ製剤併用療法+ PD-1/PD-L1 阻害薬」のうち、「プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブ」が、他の既存治療に比べて最も良好な有効性を示している。</li> <li>● 「ペメトレキセド+ペムブロリズマブ」に併用するプラチナ製剤はカルボプラチンもしくはシスプラチンのいずれかであるが、これらのプラチナ製剤は有効性に差がないと考えられる。よって、カルボプラチンもしくはシスプラチンのうち最も安価なものを用いた「プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブ」のレジメンを比較対照技術として設定することが適当である。</li> <li>● Medical Data Vision データベース(2022年4月13日時点、Appendix 2-1)において利用可能なデータ期間のうち、最新となる2021年4月薬価改定後の全期間である2021年4月-2022年1月において、比較対象技術(ペムブロリズマブ・ペメトレキセド・プラチナ製剤の同日処方と定義)を処方した肺癌患者について、患者一人あたりの期間内プラチナ製剤の総費用を算出した。結果、カルボプラチンは46,881円、シスプラチンは32,978円であった。さらに追加の確認として、解析対</li> </ul>

		<p>象期間を拡大して比較対照技術(ペムブロリズマブ・ペトレキセド・プラチナ製剤)承認後全データ期間である2018年12月-2022年1月において同様の集計を行ったところ、カルボプラチンは69,812円、シスプラチンは65,592円であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 上述より、カルボプラチンとシスプラチンのうち安価な方を選択するという国立保健医療科学院との事前合意に基づき、比較対照技術(プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ)のプラチナ製剤としてはシスプラチンを費用対効果解析に用いることを提案し、合意した。</li> </ul>
--	--	---

### 2.3 分析の立場と費用の範囲

HTAガイドラインに基づき、分析の立場は公的医療の立場、費用の範囲は公的医療費とした。

### 2.4 効果指標

HTAガイドラインに基づき、効果指標はQALYとした。

### 2.5 分析期間

HTAガイドラインに基づき、対象集団の治療に関する費用と効果を分析するのに十分な期間を確保するため、生存率が1%未満と推定される25年を分析期間として設定した。

### 2.6 割引率

HTAガイドラインに基づき、割引率は費用・効果ともに年率2%とした。

### 2.7 分析条件の設定の要約

下表に、分析を実施する集団ごとに2.1節から2.6節までの内容をまとめた。

分析対象とする集団	RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌
比較対照	シスプラチン+ペトレキセド+ペムブロリズマブ
比較対照を選定した理由	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 「肺癌診療ガイドライン 2021」においては、ドライバー変異転座陽性の症例に対して、対応するキナーゼ阻害薬を初回治療時に使用することが推奨されている。<sup>(12)</sup>セルペルカチニブ承認前においてはRET 融合遺伝子の検査は行われていなかったため、RET 融合遺伝子陽性患者は、「ドライバー遺伝子転座陰性・不明」の集団として取り扱われている。</li> <li>● 当該集団に対する初回治療の推奨薬の1つとして、「肺癌診療ガイドライン 2021」では「プラチナ製剤併用療法+PD-1/PD-L1 阻害薬」が推奨されている。<sup>(12)</sup></li> <li>● 公表文献および企業資料におけるネットワークメタ解析によれば、「プラチナ製剤併用療法+PD-1/PD-L1 阻害薬」のうち、「プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ」が、他の既存治療に比べて最も良好な有効性を示している。</li> <li>● 「ペトレキセド+ペムブロリズマブ」に併用するプラチナ製剤はカルボプラチンもしくはシスプラチンのいずれかであるが、これらのプラチナ製剤は有効性に差がないと考えられる。よって、カルボプラチンもしくはシスプラチンのうち最も安価なもの</li> </ul>

	を用いた「シスプラチン+ペトレキセド+ペムプロリズマブ」のレジメンを比較対照技術として設定した。
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	25年
割引率	費用・効果ともに年率 2%



### 3. 追加的有用性

セルペルカチニブの追加的有用性の検討は、局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌(ステージ IIIB または IV)で、導入療法のみ的一次治療または増悪まで継続可能な一次治療(維持療法を含む)を受ける成人患者(18 歳以上)について実施した。

#### 3.1 クリニカルクエスチョン

クリニカルクエスチョンを下記の通り設定した。

表 3-1 システマティックレビュー(Systematic literature review, SLR)のクリニカルクエスチョン

対象集団	<ul style="list-style-type: none"> <li>局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌(ステージ IIIB または IV)で、導入療法のみ的一次治療または増悪まで継続可能な一次治療(維持療法を含む)を受ける成人患者(18 歳以上)。RET 遺伝子陽性の腫瘍を対象とした単群試験または RCT(腫瘍部位、介入を問わず、治療の第一選択となるもの)、非小細胞肺癌の一次治療を対象とした RCT。</li> </ul>
介入	<ul style="list-style-type: none"> <li>セルペルカチニブ</li> <li>プラルセチニブ</li> <li>アフアチニブ</li> <li>ベバシズマブ</li> <li>カルボプラチン</li> <li>シスプラチン</li> <li>クリゾチニブ</li> <li>ドセタキセル</li> <li>エルロチニブ</li> <li>ゲフィチニブ</li> <li>ゲムシタビン</li> <li>ナブパクリタキセル</li> <li>ニボルマブ</li> <li>パクリタキセル</li> <li>ペムプロリズマブ</li> <li>ペメトレキセド</li> <li>ラムシルマブ</li> <li>アテゾリズマブ</li> <li>デュルバルマブ</li> <li>イピリムマブ</li> <li>トレメリムマブ</li> <li>上記の薬剤併用</li> </ul>
比較対照	薬物療法、プラセボ、ベストサポーティブケア、または無治療
アウトカム	<p>下記のいずれかを少なくとも一つ含む</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>奏効率</li> <li>無増悪生存期間</li> <li>全生存期間</li> <li>安全性(グレード 3-4 有害事象)</li> </ul>
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT、単群試験</li> </ul>
文献検索期間	~2022 年 6 月 1 日まで

#### 3.2 システマティックレビュー

定義したクリニカルクエスチョンに基づき、システマティックレビューを実施した。詳細を下記に示

す。

### 3.2.1 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における臨床試験等の組み入れ基準および除外基準を表 3-2 に示す。

表 3-2 臨床研究の組み入れ基準と除外基準

項目	組み入れ基準	除外基準
対象患者・研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> <li>局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌(ステージ IIIB または IV)で、導入療法のみ的一次治療または増悪まで継続可能な一次治療(維持療法を含む)を受ける成人患者(18 歳以上)</li> <li>RET 変異腫瘍を対象とした単群試験または RCT(腫瘍部位、介入を問わず、一次治療を対象とするもの)</li> <li>一次治療の非扁平上皮非小細胞肺癌における RCT</li> <li>システマティックレビュー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RET 変異のない患者を対象とした単群試験</li> <li>小児および青年期患者</li> <li>前向き観察研究</li> <li>前臨床試験</li> <li>予後研究</li> <li>症例報告</li> <li>解説およびレター(出版物タイプ)</li> <li>コンセンサスレポート</li> <li>非システマティックレビュー</li> <li>レジストリ研究</li> <li>症例対照研究</li> <li>横断的調査</li> <li>後ろ向き研究</li> </ul>
治療	下記のいずれかの薬剤を含む <ul style="list-style-type: none"> <li>セルベルカチニブ</li> <li>プラルセチニブ</li> <li>アフアチニブ</li> <li>ベバシズマブ</li> <li>カルボプラチン</li> <li>シスプラチン</li> <li>クリゾチニブ</li> <li>ドセタキセル</li> <li>エルロチニブ</li> <li>ゲフィチニブ</li> <li>ゲムシタビン</li> <li>ナブパクリタキセル</li> <li>ニボルマブ</li> <li>パクリタキセル</li> <li>ペムブロリズマブ</li> <li>ペメトレキセド</li> <li>ラムシルマブ</li> <li>アテゾリズマブ</li> <li>デュルバルマブ</li> <li>イピリムマブ</li> <li>トレメリムマブ</li> <li>または上記の薬剤併用療法</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>どの治療群も左記の薬剤を含まない研究</li> <li>左記の薬剤に対して、非薬理的治療(例:手術、補完療法)を比較している研究</li> </ul>
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬物療法</li> <li>プラセボ</li> <li>ベストサポータティブケア</li> <li>または無治療</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>対象薬剤に対して、非薬理的治療(例:手術、補完療法)を比較している研究</li> </ul>

項目	組み入れ基準	除外基準
アウトカム	下記のアウトカムのうちいずれかを含む: <ul style="list-style-type: none"> <li>奏効率</li> <li>無増悪生存期間</li> <li>全生存期間</li> <li>安全性(グレード 3-4 有害事象)</li> </ul>	左記のアウトカムをひとつも含まない研究
検索期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>～2022年6月1日まで<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>
言語	<ul style="list-style-type: none"> <li>英語</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>

<sup>a</sup> EBMR データベースによる検索式の制約から、EBMR の検索期間は 2020 年 1 月から現在に限定し検索する。さらに、重複する期間のものは、アブストラクトのスクリーニング時に削除する。

### 3.2.2 使用したデータベース

#### 3.2.2.1 論文

上記で定義したクリニカルクエスチョンに基づき、以下のデータベースを用いて論文検索を行った。

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®) ALL および MEDLINE® In-Process
- Excerpta Medica Database (EMBASE®)
- Evidence-Based Medicine Reviews (EBMR, Cochrane Database of Systematic Reviews, ACP Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Clinical Answers, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment および NHS Economic Evaluation Database)

これらのデータベースは、すべて主要な HTA 機関の要件と一致しており、コクラン共同計画が推奨しているものである。検索式は Appendix 3-1 に記載した。

#### 3.2.2.2 国際学会の抄録

公表された試験の検索結果を補完するために、以下の主要な国際学会の関連する抄録を検索した。

- American Association for Cancer Research (AACR)
- The European Lung Cancer Conference (ELCC)
- IASLC World Conference on Lung Cancer (WCLC)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- ESMO Immuno Oncology Congress
- American Society for Clinical Oncology (ASCO)

組み入れ基準(表 3.2)に沿って、オンラインで 2013 年以降に公表された抄録についての系統的な論文検索を行った。関連する学会抄録の特定に使用したキーワードは、「lung cancer」、「non-small cell lung cancer」、「RET」、「RCT(Randomized controlled trial, RCT)」であった。

- SLR1 においては、ASCO 2014 – 2017、ESMO 2015 – 2017、ELCC 2014 – 2018、WCLC 2017 の会議録が EMBASE で論文検索された。全論文の EMBASE 検索において使用したのと同じ疾患用語と RCT フィルターによる検索式を使用した。これらの学会の検索式は Appendix 3-1 に記載した。
- ハンドサーチについての詳細も Appendix 3-1 に記載した。

### 3.2.2.3 進行中の臨床試験データベース

関連する進行中の臨床試験を特定するために以下の臨床試験データベースでの検索を行った。試験を特定するために使用したキーワードは、「lung cancer」、「non-small cell lung cancer」、「studies with results」であった。

- ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>)
- International Clinical Trials Registry Platform (<https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx>)

### 3.2.2.4 書誌検索

上述のデータベースの検索を補完する目的で、過去 1 年間のシステマティックレビューとメタアナリシスを検索し、関係のある研究を調べた。それに加えて、関連する臨床試験に紐づく文献を確認して、さらに関係がある研究について調べた。

### 3.2.3 システマティックレビューの実施

システマティックレビューは、アブストラクトレビューおよびフルテキストレビュー、データ抽出、バイアスリスクの評価の順に実施した。すべての論文・抄録は、3.1 で定義した基準に従って、2 名が独立してレビューを行い、結果の差異はレビューを実施した 2 名とは別の 1 名を交えて最終確定することとした。

結果は、PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) のフローチャートを用いて示した。

#### 3.2.3.1 原著を用いたデータ抽出

データの抽出は、1 名で実施された。システマティックレビューに含まれる文献については、学術雑誌のウェブサイト参照し、出版訂正や電子補足資料の有無を確認した。なお、「3.2.2.3 進行中の臨床試験データベース」からのデータは、査読を経ていないため抽出しなかった。抽出されたデータは、別の 1 名が検証、および妥当性の確認を行った。データ抽出者と検証者の間での不一致は、実施した 2 名とは別の 1 名を交えて確認の上解消された。

各研究からは、以下のデータが抽出された。

- 書誌情報と治療
- ベースライン時の患者特性
- その他のデータ(試験治療中止後の治療、試験治療中止後の各種治療の患者割合)
- フォローアップ期間(中央値)
- 有効性評価項目
- 安全性評価項目

#### 3.2.3.2 バイアスリスクの評価

システマティックレビュー実施において CRD (Centre for Reviews and Dissemination, CRD) が提供する、研究の質を評価する際のガイドライン<sup>(14)</sup>に従って、バイアスリスクの評価を行った。

SLR1 および SLR2: バイアスリスクの評価は、コクランハンドブック<sup>(15)</sup>に記載されているコクランリスクオブバイアスツール(詳細: Appendix 3-2)に従って実施された。本レビューで使用したコクランリスクオブバイアスツールは、CRD の勧告に基づき、不完全なデータに対する追加基準を組み込むために調整したものをを用いている。臨床試験におけるバイアスリスクの重要な側面は通常、投稿規定により学会抄録では報告されないため、学会抄録のみで報告された試験についてはこの評価を行うことができなかった。

SLR3 および SLR4:RCT は、NICE(National Institute for Health and Care Excellence、NICE)が推奨する基準で評価した(2012 年発行、2016 年最終更新)。(16)

単群試験は、CASP(Critical Appraisal Skills Program、CASP)コホート研究チェックリストによって評価された。チェックリストの調査票の詳細は Appendix 3-2 に記載されている。

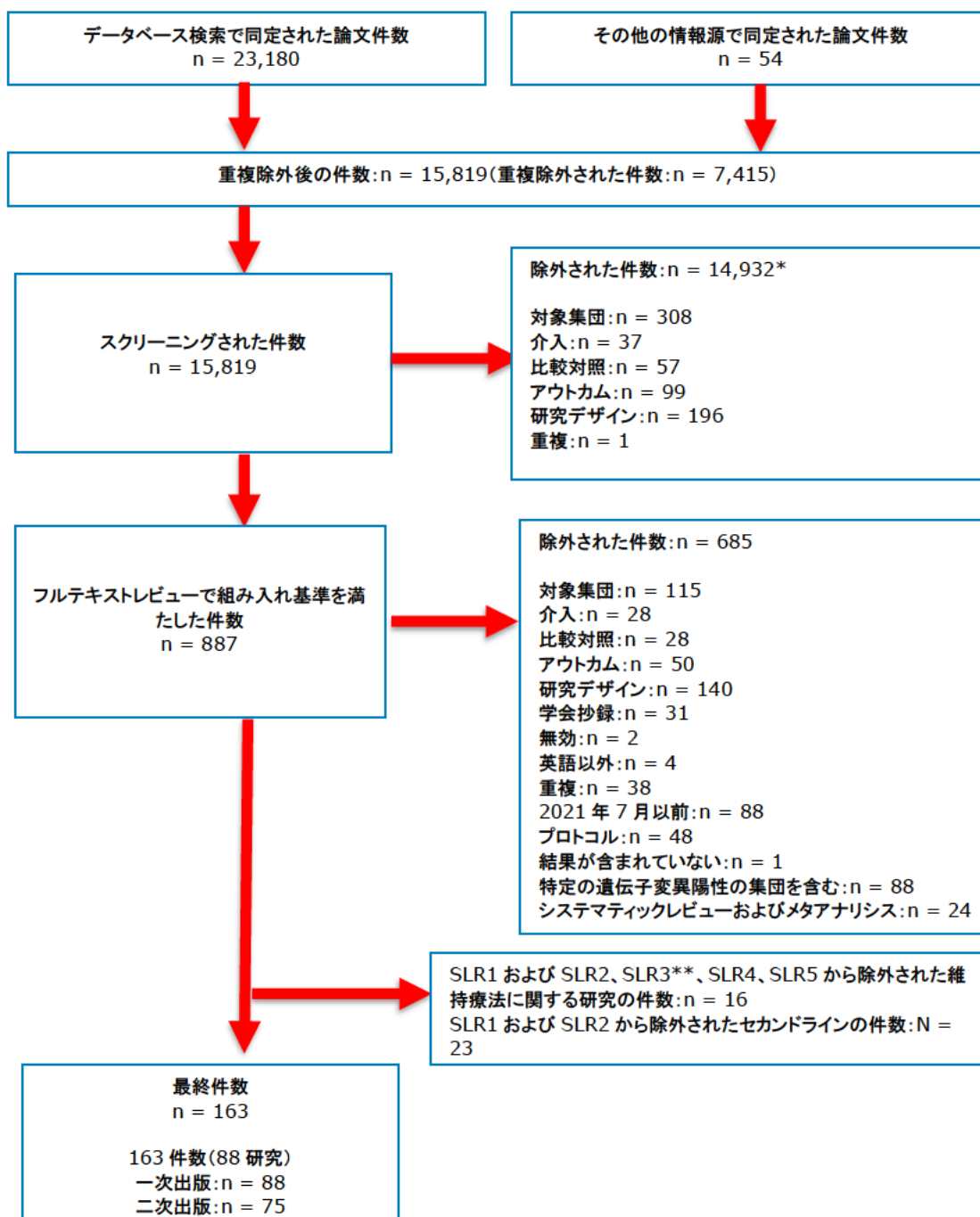
#### 3.2.4 検索結果

データベースの検索は、下記のスケジュールで実施した。

- SLR1 は 2016 年 1 月 12 日
- SLR2(第 1 回目更新)は 2018 年 6 月 13 日
- SLR3(第 2 回目更新)は 2020 年 7 月 29 日
- SLR4(第 3 回目更新)は 2021 年 7 月 30 日
- SLR5(第 4 回目更新)は 2022 年 6 月 1 日

データベース全体で合計 23,180 件が同定された。さらに、抄録と書誌検索により 54 件が同定された。重複除外の結果、合計 15,819 件をタイトルと抄録でスクリーニングし、887 件がフルテキストレビューの対象となった。フルテキストレビューの結果、88 件の研究が同定された。下記に PRISMA フロー図を用いて結果を示す。

図 3-1 PRISMA フロー図



\*SLR1 および SLR2、SLR3 では、スクリーニングの第 1 段階での除外理由は区分されていない。

\*\*SLR3 では、維持療法に関する研究は含まれていない。

維持療法(導入療法終了後、病勢が安定した患者に対する治療)およびセカンドライン(前治療が 1 ライン以上不成功に終わった後の治療)は対象外とした。

最終的に含まれる研究数を、試験デザインおよび各検索ごとに示した。なお、「導入療法のみ的一次治療」と「増悪まで継続可能な一次治療(維持療法を含む)」で研究デザインを分類した理由は、KEYNOTE-189<sup>(17)</sup>(および LIBRETTO-001)と比較可能な試験デザイン(「増悪まで継続可能な一次治療(維持療法を含む)」)を特定するためである。下記の通り、「導入療法のみ的一次治療」には、サイクル数に制限のある古典的な化学療法を評価している試験が含まれ、このような試験は SLR3 以降には同定されなかった。従って、今回は「増悪まで継続可能な一次治療(維持療法を含む)」の治療に関する試験のみをネットワークメタアナリシスに含める形で検討した。

- 「導入療法のみ的一次治療」: 一定のサイクル数で導入治療を行う。
- 「増悪まで継続可能な一次治療(維持療法を含む)」: 増悪まで導入療法の一部の薬剤を併用する、または増悪まで他の薬剤を実施する。

**表 3-3 研究数**

(件数)	SLR1	SLR2	SLR3	SLR4	SLR5	合計
導入療法のみ的一次治療	10	2	0	0	0	12
増悪まで継続可能な一次治療(維持療法を含む)	17	12	8	21	18	76*
合計	27	14	8	21	18	88

\*RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者への介入を検討した研究は 2 件。残りの 74 件の研究では、登録された患者の RET 遺伝子の状態は評価されていない。

有効性の結果は、非扁平上皮非小細胞肺癌患者のみに関するものであり、扁平上皮および非扁平上皮非小細胞肺癌のいずれの組織型の患者も対象としている場合、非扁平上皮非小細胞肺癌患者のサブグループについてのみ報告されている有効性の結果を抽出した。CheckMate 227<sup>(18)</sup>、KEYNOTE-042<sup>(19)</sup>、および KEYNOTE-024<sup>(20)</sup>の結果については、例外的に扁平上皮および非扁平上皮非小細胞肺癌の両方の有効性データが含まれている。

### 3.2.5 臨床試験の概要

前述のシステマティックレビューで同定された 88 試験のうち、以下の基準で 53 試験を除外し、35 試験をネットワークメタアナリシスに組み入れた。

1. 非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)を対象とした「導入療法のみ的一次治療」を除外(「増悪まで継続可能な一次治療(維持療法を含む)」をセルペルカチニブの比較対照と考えるため)
2. 以下に当てはまる試験を除外:
  - 対象の薬剤を含んでいなかったためネットワークに接続しなかった
  - バイオシミラーであった
  - 比較対照となる治療法ではなかった
  - 組織型が混合していた(または組織型について言及されていなかった)
  - サブグループ解析であった
  - 条件(「PD-L1 >25%」、「disconnects from main network by PEMBRO」、「does not belong to PD-L1 >50 either」)に合致していなかった
  - 一般的に使用される治療法ではなかった

- 対照治療の用量が異なった
- ランダム化比較試験ではなかった

ネットワークメタアナリシスに組み込まれた試験の概要を下記に記載する。



表 3-4 SLR で同定され、ネットワークメタアナリシスに組み込まれた(論文)の一覧表

臨床試験名	介入	サンプルサイズ (無作為化数 /ITT 解析数)	サンプルサイズ (ベースライン)	Reference
	比較対照			
65Plus	BEV+PEM+BEV (maintenance) ± PEM(maintenance)	135/119	119	Schuette 2017 <sup>(21)</sup>
	BEV+PEM+CARB+BEV(maintenance) ± PEM(maintenance)	136/134	134	
BEYOND	CARB+PAC+BEV+BEV (maintenance)	138/138	138	Zhou 2015 <sup>(22)</sup>
	CARB+PAC+PCB+PCB (maintenance)	138/138	138	
CameL	CAM+CARB+PEM+CAM (maintenance)+PEM (maintenance)	209/205	205	Zhou 2021 <sup>(23)</sup>
	CARB+PEM+PEM (maintenance)	210/207	207	
CheckMate 227	NIV+IPI+PEM (maintenance)+NIV (maintenance)	583	583	Hellmann 2018 <sup>(18)</sup>
	PEM+(CIS or CARB)+PEM (maintenance)	583	583	
CheckMate 9LA	NIV+IPI+(CARB or CIS)+PEM	361/361	361	Paz-Ares 2021 <sup>(24)</sup>
	(CARB or CIS)+PEM+PEM (optional maintenance)	358/358	358	
CLEAR	BEV+CIS+PEM+PEM (maintenance)+BEV (maintenance)	132	-	Koyama 2018 <sup>(25)</sup>
	BEV+CARB+PAC+BEV(maintenance)	67	-	
Doebele 2015	PEM+(CARB or CIS)+PEM (maintenance)	71/71	71	Doebele 2015 <sup>(26)</sup>
	RAM+PEM+(CARB or CIS)+PEM (maintenance)+RAM (maintenance)	69/69	69	
EMPOWER-Lung 1	CEM	356/356	356	Sezer 2021 <sup>(27)</sup>
	CTX	354/354	354	
ERACLE	CIS+PEM+PEM (maintenance)	60/60	60	Galetta 2015 <sup>(28)</sup>
	CARB+PAC+BEV+BEV (maintenance)	58/58	58	
IMPOWER 110	ATEZ	285/277	277	Herbst 2020 <sup>(29)</sup>

	(CIS or CARB)+PEM	287/277	277	
IMPOWER 130	ATEZ+CARB+PAC+ATEZ (maintenance)	483/483	483	West 2019 <sup>(30)</sup>
	CARB+PAC+(BSC or PEM) (maintenance)	240/240	240	
IMPOWER 132	ATEZ+(CARB or CIS)+ATEZ (maintenance)+PEM (maintenance)	292/292	292	Nishio 2021 <sup>(31)</sup>
	CARB or CIS+PEM (maintenance)	286/286	286	
IMPOWER 132 - China	ATEZ+(CARB or CIS)+ATEZ (maintenance)+PEM (maintenance)	82	-	Lu 2021 <sup>(32)</sup>
	CARB or CIS+PEM (maintenance)	81	-	
IMPOWER 150	ATEZ+BEV+CARB+PAC+ATEZ (maintenance)+BEV (maintenance)	400/400	400	Socinski 2018 <sup>(33)</sup>
	BEV+CARB+PAC+BEV (maintenance)	400/400	400	
	ATEZ+CARB+PAC+ATEZ (maintenance)			
Johnson 2004	PAC+CARB	32/-	32	Johnson 2004 <sup>(34)</sup>
	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance)	32/-	32	
	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance)	35/-	35	
Karayama 2016	CARB+PEM+BEV+PEM (maintenance)+BEV (maintenance)	55/-	55	Karayama 2016 <sup>(35)</sup>
	CARB+PEM+BEV+PEM (maintenance)	55/-	55	
KEYNOTE-021	PEMRBO+PEM+CARB+PEM (maintenance)	60/60	60	Langer 2016 <sup>(36)</sup>
	PEM+CARB+PEM optional (maintenance)	63/63	63	
KEYNOTE-024	PEMBRO	154/154	154	Reck 2016 <sup>(20)</sup>
	(CARB+PEM) or (CIS+PEM) or (CARB+GEM) or (CIS+GEM) or (CARB+PAC)+PEM (maintenance)	151/151	151	
KEYNOTE-042	PEMBRO	637	637	Lopes 2018 <sup>(19)</sup>
	CARB+PEM+PEM (optional maintenance)	637	637	
KEYNOTE-042 - China	PEMBRO <sup>a</sup>	128/128	128	Wu 2020 <sup>(37)</sup>
	CARB+PEM+PEM (optional (maintenance)) <sup>a</sup>	134/134	134	
KEYNOTE-189	PEM+(CARB or CIS)+PEMBRO	410	410	Gandhi 2018 <sup>(17)</sup>

	PEM+(CARB or CIS)	206	206	
KEYNOTE-189 - Japan	PEM+(CARB or CIS)+PEMBRO	25/25	25	Horinouchi 2021 <sup>(38)</sup>
	PEM+(CARB or CIS)	15/15	15	
KEYNOTE-598	PEMBRO+IPI	284/284	284	Boyer 2021 <sup>(39)</sup>
	PEMBRO+PBO	284/284	284	
Lee 2016	PEM+CARB	-	-	Lee 2016 <sup>(40)</sup>
	PEM	-	-	
LIBRETTO-001	SEL	39	39	Drilon 2020 <sup>(10)</sup>
LOGIK1201	PEM	20/20	20	Fukuda 2019 <sup>(41)</sup>
	PEM+BEV	21/21	21	
Niho 2012	PAC+CARB	59/-	59	Niho 2012 <sup>(42)</sup>
	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance)	121/-	121	
ORIENT-11	SINT+PEM+(CIS or CARB)+SINT (maintenance)+PEM (maintenance)	266/266	266	Yang 2020 <sup>(43)</sup>
	PBO+PEM+(CIS or CARB)+PBO (maintenance)+PEM (maintenance)	131/131	131	
PointBreak	PEM+CARB+BEV+PEM (maintenance)+BEV (maintenance)	472/472	472	Patel 2013 <sup>(44)</sup>
	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance)	467/467	467	
PRONOUNCE	PEM+CARB+PEM (maintenance)	182/182	182	Zinner 2015 <sup>(45)</sup>
	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance)	179/179	179	
RATIONALE 304	TIS+CARB+PEM+TIS (maintenance)+PEM (maintenance)	223/223	223	Lu 2021 <sup>(46)</sup>
	CARB+PEM+PEM (maintenance)	111/111	111	
Sandler 2006	PAC+CARB	444/-	433	Sandler 2006 <sup>(47)</sup>
	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance)	434/-	434	
Socinski 2012	NBPAC+CARB	292/292	292	Socinski 2012 <sup>(33)</sup>
	PAC+CARB	310/310	310	

Spigel 2018	PEM+BEV	63/63	63	Spigel 2018 <sup>(48)</sup>
	PEM+BEV+CARB	61/61	61	
TASUKI-52	NIV+CARB+PAC+BEV+NIV (maintenance)+BEV	275/275	275	Sugawara 2021 <sup>(49)</sup>
	PBO+CARB+PAC+BEV+PBO (maintenance)+BEV	275/275	275	

ATEZ, atezolizumab/アテゾリズマブ、BEV, bevacizumab/ベバシズマブ、BSC, Best Supportive Care/ベストサポーターティブケア、CAM, Camrelizumab、CARB, Carboplatin/カルボプラチン、CEM, Cemiplimab、CIS, Cisplatin/シスプラチン、CTX, Chemotherapy、GEM, gemcitabine/ゲムシタビン、IPI, Ipilimumab/イピリムマブ、ITT = intension to treat、NBPAC, nab-paclitaxel/ナブパクリタキセル、NIV, nivolumab/ニボルマブ、PAC, paclitaxel/パクリタキセル、PBO/PCB, Placebo/プラセボ、PEM, pemetrexed/ペメトレキセド、PEMBRO, pembrolizumab/ペムブロリズマブ、RAM, ramucirumab/ラムシルマブ、SEL, seliperatinib/セルベルカチニブ、SINT, sintilimab、TIS, tislelizumab

表 3-5 ネットワークメタアナリシスに組み込んだ臨床研究(論文)の詳細表

試験名	65Plus <sup>(21)</sup>		BEYOND <sup>(22)</sup>	
試験を実施した場所	Germany		China	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者 (18 歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者 (18 歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	BEV+PEM+BEV (maintenance) ± PEM (maintenance) • BEV、7.5mg/kg、Q3W、4 • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、4	BEV+PEM+CARB+BEV(maintenance) ± PEM(maintenance) • BEV、7.5mg/kg、Q3W、4 • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、4 • CARB、AUC 5、Q3W、4	CARB+PAC+BEV+BEV (maintenance) • CARB、AUC 6、Q3W、6 • PAC、175 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、6 • BEV、15 mg/kg、Q3W、-	CARB+PAC+PBO+PBO (maintenance) • CARB、AUC 6、Q3W、6 • PAC、175 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、6 • PBO、-、Q3W、-
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	Open-label		Double-blind	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT 解析数)	135/119	136/134	138/138	138/138
フォローアップ期間	-	-	28.1	26.9
対象者の主な背景要因	BEV+PEM+BEV (maintenance) ± PEM (maintenance) • 年齢: 平均 72.3 歳、性別: 女性 37.8%	BEV+PEM+CARB+BEV(maintenance) ± PEM(maintenance) • 年齢: 平均 71.9 歳、性別: 女性 35.8%	CARB+PAC+BEV+BEV (maintenance) • 年齢: 中央値 57 歳、性別: 女性 46%	CARB+PAC+PCB+PCB (maintenance) • 年齢: 中央値 56 歳、性別: 女性 44%

試験名	Camel <sup>(23)</sup>		CheckMate 227 <sup>(18)</sup>	
試験を実施した場所	China		International	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	CAM+CARB+PEM+CAM (maintenance)+PEM (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAM、200 mg、初日にて Q3W、4-6 サイクル</li> <li>• CARB、AUC 5、初日にて Q3W、4-6 サイクル</li> <li>• PEM、500 mg/m<sup>2</sup>、初日にて Q3W、-</li> </ul>	CARB+PEM+PEM (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• CARB、AUC 5、初日にて Q3W、4-6 サイクル</li> <li>• PEM、500 mg/m<sup>2</sup>、初日にて Q3W、4-6 サイクル</li> </ul>	NIV+IPI+NIV (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIV、3 mg/kg、Q2W、最大 4 サイクル</li> <li>• IPI、1 mg/kg、Q6W、最大 4 サイクル</li> </ul>	PEM+(CIS or CARB)+PEM (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEM、500 mg/m<sup>2</sup>、Q3W、最大 4 サイクル</li> <li>• CIS、75 mg/m<sup>2</sup>、Q3W、最大 4 サイクル</li> <li>• CARB、AUC 5 または 6、-、最大 4 サイクル</li> </ul>
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	Open-label		Open-label	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT 解析数)	209/205	210/207	583	583
フォローアップ期間	11.9	11.9	-	-
対象者の主な背景要因: 介入	CAM+CARB+PEM+CAM (maintenance)+PEM (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢: 中央値 59 歳、性別: 女性 29%</li> </ul>	CARB+PEM+PEM (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢: 中央値 61 歳、性別: 女性 28%</li> </ul>	NIV+IPI+PEM (maintenance)+NIV (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢: 中央値 64 歳、性別: 女性 32.6%</li> </ul>	PEM+(CIS or CARB)+PEM (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢: 中央値 64 歳、性別: 女性 34%</li> </ul>

試験名	CheckMate 9LA <sup>(24)</sup>		CLEAR <sup>(25)</sup>	
試験を実施した場所	International		Japan	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	NIV+IPI+(CARB or CIS)+PEM • NIV、360 mg、Q3W、9 • IPI、1 mg/kg、Q6W、4 • CARB、AUC 5 から 6、Q3W、4 • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、4	(CARB or CIS)+PEM+PEM (optional maintenance)* • CARB、AUC 5 または 6、Q3W、4 • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、- • CIS、75 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、4	BEV+CIS+PEM • BEV、15 mg/kg、Q3W、- • CIS、75 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、4 • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、-	BEV+CARB+PAC • BEV、15 mg/kg、Q3W、- • CARB、AUC 6、-、4 • PAC、200 mg/m <sup>2</sup> 、-、-
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	Open-label		-	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT 解析数)	361/361	358/358	132	67
フォローアップ期間			28.3	28.3
対象者の主な背景要因	NIV+IPI+(CARB or CIS)+PEM • 年齢: 平均 65 歳、性別: 女性 30%	(CARB or CIS)+PEM+PEM (optional maintenance) • 年齢: 平均 65 歳、性別: 女性 30%	BEV+CIS+PEM+PEM (maintenance)+BEV (maintenance) • 年齢: -、性別: -	BEV+CARB+PAC+BEV(maintenance) • 年齢: -、性別: -

試験名	Doebele 2015 <sup>(26)</sup>		EMPOWER-Lung 1 <sup>(27)</sup>	
試験を実施した場所	Multicenter		International	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	PEM+(CARB or CIS)+PEM (maintenance) • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、5 • CARBまたはCIS、AUC 6または75 mg/m <sup>2</sup> 、両剤ともQ3W、4	RAM+PEM+(CARB or CIS)+PEM (maintenance)+RAM (maintenance) • RAM、10 mg/kg、Q3W、8 • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、8 • CARBまたはCIS、AUC 6または75 mg/m <sup>2</sup> 、両剤ともQ3W、CARB: 5, CIS: 4	CEM • CEM、350 mg、Q3W、108	CTX • -
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	Open-label		Open-label	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT解析数)	71/71	69/69	356/356	354/354
フォローアップ期間	-	-	10.8	10.9
対象者の主な背景要因	PEM+(CARB or CIS)+PEM (maintenance) • 年齢: -, 性別: 女性 36.6%	RAM+PEM+(CARB or CIS)+PEM (maintenance)+RAM (maintenance) • 年齢: -, 性別: 女性 47.8%	CEM • 年齢: 中央値 63歳、性別: 女性 12%	CTX • 年齢: 中央値 64歳、性別: 女性 17%



試験名	ERACLE <sup>(28)</sup>		IMPOWER 110 <sup>(29)</sup>	
試験を実施した場所	Italy		-	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	<p>CIS+PEM+PEM (maintenance)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIS、75 mg/m<sup>2</sup>、Q3W、最大6サイクル</li> <li>• PEM、500 mg/m<sup>2</sup>、Q3W、6サイクルの治療提供</li> </ul>	<p>CARB+PAC+BEV+BEV (maintenance)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CARB、AUC 6、Q3W、最大6サイクル</li> <li>• PAC、200 mg/m<sup>2</sup>、Q3W、6サイクルの治療提供</li> <li>• BEV、15 mg/kg、Q3W、6サイクルの治療提供</li> </ul>	<p>ATEZ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATEZ、1200 mg、Q3W、4-6サイクル</li> </ul>	<p>(CIS or CARB)+PEM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIS、75 mg/m<sup>2</sup>、Q3W、4-6サイクル</li> <li>• CARB、AUC 6、Q3W、4-6サイクル</li> <li>• PEM、500 mg/m<sup>2</sup>、Q3W、-</li> </ul>
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	-		Open-label	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT解析数)	60/60	58/58	285/277	287/277
フォローアップ期間	27	27	NA	NA
対象者の主な背景要因	<p>CIS+PEM+PEM (maintenance)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢: 中央値 60 歳、性別: 女性 30%</li> </ul>	<p>CARB+PAC+BEV+BEV (maintenance)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢: 中央値 62 歳、性別: 女性 22%</li> </ul>	<p>ATEZ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢: 中央値 64 歳、性別: 女性 29.2%</li> </ul>	<p>(CIS or CARB)+PEM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢: 中央値 65 歳、性別: 女性 30.3%</li> </ul>

試験名	IMPOWER 130 <sup>(30)</sup>		IMPOWER 132 <sup>(31)</sup>	
試験を実施した場所	United States, Belgium, Canada, France, Germany, Israel, Italy, Spain		United States, Argentina, Australia, Austria, Belgium, Bulgaria, Chile, China, France, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Republic of Korea, Latvia, Lithuania, Malaysia, Netherlands, Peru, Portugal, Romania, Russian Federation, Spain, Taiwan, Ukraine, United Kingdom	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	ATEZ+CARB+PAC+ATEZ (maintenance) • ATEZ、1200mg、各21日サイクルの初日にてQ3W、- • CARB、AUC 6、各21日サイクルの初日にてQ3W、4-6サイクル • PAC、200 mg/m <sup>2</sup> 、Q1W、4-6サイクル	PEM (maintenance) • CARB、AUC 6 mg/mL/min、各21日サイクルの初日にてQ3W、4-6サイクル • PAC、200 mg/m <sup>2</sup> 、Q1W、4-6サイクル	ATEZ+(CARB or CIS)+ATEZ (maintenance)+PEM (maintenance) • ATEZ、1200 mg、Q 21-days、- • CIS/CARB、AUC 6、Q 21-days、- • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q 21-days、-	CARB or CIS+PEM (maintenance) • CIS、75 mg/m <sup>2</sup> 、Q 21-days、- • CARB、AUC 6 mg/mL/min、Q 21-days、-
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	Open-label		Open-label	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT解析数)	483/483	240/240	292/292	286/286
フォローアップ期間	18.5	19.2	14.8	14.8
対象者の主な背景要因	ATEZ+CARB+PAC+ATEZ (maintenance) • 年齢: 中央値 64 歳、性別: 女性 43%	CARB+PAC+(BSC or PEM) (maintenance) • 年齢: 中央値 65 歳、性別: 女性 43%	ATEZ+(CARB or CIS)+ATEZ (maintenance)+PEM (maintenance) • 年齢: 中央値 64 歳、性別: 女性 34.2%	CARB or CIS+PEM (maintenance) • 年齢: 中央値 63 歳、性別: 女性 32.9%

試験名	IMPOWER 132 - China <sup>(32)</sup>		IMPOWER 150 <sup>(33)</sup>		
試験を実施した場所	China		International		
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	ATEZ+(CARB or CIS)+ATEZ (maintenance)+PEM (maintenance) • ATEZ、1200 mg、Q 21-days、- • CIS/CARB、AUC 6、Q 21-days、- • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q 21-days、-	CARB or CIS+PEM (maintenance) • CIS、75 mg/m <sup>2</sup> 、Q 21-days、- • CARB、AUC 6 mg/mL/min、Q 21-days、-	ATEZ+BEV+CARB+PAC ATEZ(maintenance)+BEV (maintenance) • ATEZ、1200mg、Q3W、4 または 6 サイクル • BEV、15 mg/kg、Q3W、4 または 6 サイクル • CARB、AUC 6、Q3W、4 または 6 サイクル	NA	ATEZ+CARB+PAC+ATEZ (maintenance) • -
試験デザイン	RCT		RCT		
盲検化法	Open-label		Open-label		
サンプルサイズ(無作為化数/ITT解析数)	82	81	400/400	400/400	-
フォローアップ期間	11.7	11.7	15.4	15.5	-
対象者の主な背景要因	ATEZ+(CARB or CIS)+ATEZ (maintenance)+PEM (maintenance) • 年齢: -、性別: -	CARB or CIS+PEM (maintenance) • 年齢: -、性別: -	ATEZ+BEV+CARB+PAC+ATEZ (maintenance)+BEV (maintenance) • 年齢: 中央値 63 歳、性別: 女性 40%	NA	ATEZ+CARB+PAC+ATEZ (maintenance) • 年齢: -、性別: -

試験名	Johnson 2004 <sup>(34)</sup>			Karayama 2016 <sup>(35)</sup>	
試験を実施した場所	North America			Japan	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)			局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	PAC+CARB+BEV (maintenance) • PAC、 200 mg/m <sup>2</sup> 、 Q3W、6 • CARB、AUC 6、 Q3W、6	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance) • PAC、200 mg/m <sup>2</sup> 、 Q3W、6 • CARB、AUC 6、 Q3W、6 • BEV、7.5mg/kg、 Q3W、-	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance) • PAC、200 mg/m <sup>2</sup> 、 Q3W、6 • CARB、AUC 6、 Q3W、6 • BEV、15 mg/kg、 Q3W、-	CARB+PEM+BEV+PEM (maintenance)+BEV (maintenance) • CARB、AUC 6、 Q3W、4 サイクル • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、 Q3W、4 サイクル(範囲: 1-4) • BEV、15 mg/kg、 Q3W、4 サイクル	CARB+PEM+BEV+PEM (maintenance) • CARB、AUC 6、 Q3W、4 サイクル • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、 Q3W、4 サイクル(範囲: 1-4) • BEV、15 mg/kg、 Q3W、4 サイクル
試験デザイン	RCT			RCT	
盲検化法	Open-label			Open-label	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT解析数)	32/-	32/-	35/-	55/-	55/-
フォローアップ期間	-	-	-	24.1	24.1
対象者の主な背景要因	PAC+CARB+BEV • 年齢: -, 性別: 女性 25%	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance) • 年齢: -, 性別: 女性 37.5%	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance) • 年齢: -, 性別: 女性 54.3%	CARB+PEM+BEV+PEM (maintenance)+BEV (maintenance) • 年齢: -, 性別: 女性 36.4%	CARB+PEM+BEV+PEM (maintenance) • 年齢: -, 性別: 女性 29.1%

試験名	KEYNOTE-021 <sup>(36)</sup>		KEYNOTE-024 <sup>(20)</sup>	
試験を実施した場所	US, Taiwan		International	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	PEMRBO+PEM+CARB+PEM (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEMRBO、200 mg、Q3W、4 サイクル後にて24ヶ月</li> <li>• PEM、500 mg/m<sup>2</sup>、Q3W、最大4 サイクル</li> <li>• CARB、AUC 5、Q3W、最大4 サイクル</li> </ul>	PEM+CARB+PEM optional (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEM、500 mg/m<sup>2</sup>、Q3W、最大4 サイクル</li> <li>• CARB、AUC 5、Q3W、最大4 サイクル</li> </ul>	PEMBRO <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEMBRO、200 mg、Q3W、最大35 サイクル</li> </ul>	(CARB+PEM) or (CIS+PEM) or (CARB+GEM) or (CIS+GEM) or (CARB+PAC)+PEM (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• IC、-、-、4-6 サイクル</li> </ul>
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	Open-label		Open-label	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT 解析数)	60/60	63/63	154/154	151/151
フォローアップ期間	10.6	10.6	11.2	11.2
対象者の主な背景要因: 介入	PEMRBO+PEM+CARB+PEM (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢: 平均 61.8 歳、性別: 女性 63%</li> </ul>	PEM+CARB+PEM optional (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢: 平均 63.2 歳、性別: 女性 59%</li> </ul>	PEMBRO <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢: 中央値 64.5 歳、性別: 女性 40.3%</li> </ul>	(CARB+PEM) or (CIS+PEM) or (CARB+GEM) or (CIS+GEM) or (CARB+PAC)+PEM (maintenance) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢: 中央値 66 歳、性別: 女性 37.1%</li> </ul>

試験名	KEYNOTE-042 <sup>(19)</sup>		KEYNOTE-042 - China <sup>(37)</sup>	
試験を実施した場所	International		China	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	PEMBRO • PEMBRO、200 mg、Q3W、最大 35 サイクル	CARB+PEM+PEM (optional maintenance) • CARB、AUC 5 または 6、Q3W、最大 4 サイクル • PEM、500mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、最大 6 サイクル	PEMBROa • PEMBRO、200 mg、Q3W、最大 35 サイクル	CARB+PEM+PEM (optional (maintenance)) • CARB、AUC 5 または 6、Q3W、最大 4 サイクル • PEM、500mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、最大 6 サイクル
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	Open-label		Open-label	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT 解析数)	637	637	128/128	134/134
フォローアップ期間	12.8	12.8	33	33
対象者の主な背景要因	PEMBRO • 年齢: 中央値 63 歳、性別: 女性 29%	CARB+PEM+PEM (optional maintenance) • 年齢: 中央値 63 歳、性別: 女性 29%	PEMBROa • 年齢: 中央値 62 歳、性別: 女性 18%	CARB+PEM+PEM (optional (maintenance)) • 年齢: 中央値 62 歳、性別: 女性 11.2%

試験名	KEYNOTE-189 <sup>(17)</sup>		KEYNOTE-189 - Japan <sup>(38)</sup>	
試験を実施した場所	International		Japan	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	PEM+(CARB or CIS)+PEMBRO • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、- • CISまたはCARB、75mg/m <sup>2</sup> またはAUC 5、Q3W、最大4サイクル • PEMBRO、200 mg、Q3W、-	PEM+(CARB or CIS) • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、- • CISまたはCARB、75mg/m <sup>2</sup> またはAUC 5、Q3W、最大4サイクル	PEM+(CARB or CIS)+PEMBRO • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、- • CISまたはCARB、75mg/m <sup>2</sup> またはAUC 5、Q3W、最大4サイクル • PEMBRO、200 mg、Q3W、-	PEM+(CARB or CIS) • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、- • CISまたはCARB、75mg/m <sup>2</sup> またはAUC 5、Q3W、最大4サイクル
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	Double-blind		Double-blind	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT解析数)	410	206	25/25	15/15
フォローアップ期間	10.5	10.5	18.5	18.5
対象者の主な背景要因	PEM+(CARB or CIS)+PEMBRO • 年齢: 中央値 65 歳、性別: 女性 38%	PEM+(CARB or CIS) • 年齢: 中央値 63.5 歳、性別: 女性 47.1%	PEM+(CARB or CIS)+PEMBRO • 年齢: 中央値 64 歳、性別: -	PEM+(CARB or CIS) • 年齢: 中央値 66 歳、性別: -

試験名	KEYNOTE-598 <sup>(39)</sup>		Lee 2016 <sup>(40)</sup>	
試験を実施した場所	International		Korea	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	PEMBRO+IPI • PEMBRO、200 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、10 • IPI、1mg/kg、Q6W、10	PEMBRO+PBO • PBO、-、Q3W、15 • PEMBRO、200 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、15	PEM+CARB • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、- • CARB、AUC 5、Q3W、最大4サイクル	PEM • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、-
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	Double-blind		Open-label	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT解析数)	284/284	284/284	-	-
フォローアップ期間	20.6	20.6	-	-
対象者の主な背景要因	PEMBRO+IPI • 年齢: 中央値 64 歳、性別: -	PEMBRO+PBO • 年齢: 中央値 65 歳、性別: -	PEM+CARB • 年齢: 中央値 74 歳、性別: 女性 35%	PEM • 年齢: 中央値 74 歳、性別: 女性 35%



試験名	LIBRETTO-001 <sup>(10)</sup>	LOGIK1201 <sup>(41)</sup>		Niho 2012 <sup>(42)</sup>	
試験を実施した場所	International	Japan		Japan	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	SEL • SEL、160 mg、一日2回、-	PEM • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、-	PEM+BEV • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、- • BEV、15 mg/kg、Q3W、-	PAC+CARB • PAC、200 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、最大4~5サイクル • CARB、AUC 6、Q3W、4.5	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance) • PAC、200 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、6 • CARB、AUC 6、Q3W、6 • BEV、15 mg/kg、Q3W、-
試験デザイン	単群試験	RCT		RCT	
盲検化法	Open-label	-		Open-label	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT解析数)	39	20/20	21/21	59/-	121/-
フォローアップ期間	9.2-9.8	-	-	-	-
対象者の主な背景要因	SEL • 年齢: 中央値 61歳、性別: 女性 56%	PEM • 年齢: 中央値 77.5歳、性別: 女性 40%	PEM+BEV • 年齢: 中央値 78.5歳、性別: 女性 45%	PAC+CARB • 年齢: 中央値 60歳、性別: 女性 36%	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance) • 年齢: 中央値 61歳、性別: 女性 36%

試験名	ORIENT-11 <sup>(43)</sup>		PointBreak <sup>(44)</sup>	
試験を実施した場所	China		US	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
介入方法の詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	PEM++(CIS or CARB)+SINT • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、4 • CARB、AUC 5、Q3W、4 • SINT、100mg or 200mg、Q3W、4	PEM++(CIS or CARB)+PBO • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、4 • CARB、AUC 5、Q3W、4 • PBO、-、Q3W、-	PEM+CARB+BEV+PEM (maintenance)+BEV (maintenance) • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、7 • CARB、AUC 6、Q3W、7 • BEV、15 mg/kg、Q3W、7	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance) • PAC、200 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、6 • CARB、AUC 6、Q3W、6 • BEV、15 mg/kg、Q3W、6
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	Double-blind		Open-label	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT解析数)	266/266	131/131	472/472	467/467
フォローアップ期間	8.9	8.9	11.7	11.9
対象者の主な背景要因	SINT+PEM+(CIS or CARB)+SINT (maintenance)+PEM (maintenance) • 年齢: 中央値 61 歳、性別: 女性 23.3%	PBO+PEM+(CIS or CARB)+PBO (maintenance)+PEM (maintenance) • 年齢: 中央値 61 歳、性別: 女性 24.4%	PEM+CARB+BEV+PEM (maintenance)+BEV (maintenance) • 年齢: 中央値 64.6 歳、性別: 女性 46.8%	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance) • 年齢: 中央値 64.9 歳、性別: 女性 46.7%

試験名	PRONOUNCE <sup>(45)</sup>		RATIONALE 304 <sup>(46)</sup>	
試験を実施した場所	US		China	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	PEM+CARB+PEM (maintenance) • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、6 • CARB、AUC 6、Q3W、6	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance) • PAC、200 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、6 • CARB、AUC 6、Q3W、6 • BEV、15 mg/kg、Q3W、6	TIS+CARB+PEM+TIS (maintenance)+PEM (maintenance) • TIS、200 mg、Q3W、10 • CARB、AUC 5、Q3W、4 • PEM、500mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、-	CARB+PEM+PEM (maintenance) • CARB、AUC 5、Q3W、- • PEM、500mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、-
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	Open-label		Open-label	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT解析数)	182/182	179/179	223/223	111/111
フォローアップ期間	-	-	9.8	9.8
対象者の主な背景要因	PEM+CARB+PEM (maintenance) • 年齢: 中央値 65.8 歳、性別: 女性 42.3%	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance) • 年齢: 中央値 65.4 歳、性別: 女性 41.9%	TIS+CARB+PEM+TIS (maintenance)+PEM (maintenance) • 年齢: 中央値 60 歳、性別: 女性 24.7%	CARB+PEM+PEM (maintenance) • 年齢: 中央値 61 歳、性別: 女性 28.8%

試験名	Sandler 2006 <sup>(47)</sup>		Socinski 2012 <sup>(33)</sup>	
試験を実施した場所	US		Australia, Canada, Japan, Russia, Ukraine, US	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	PAC+CARB • PAC、200 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、5 • CARB、AUC 6、Q3W、5	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance) • PAC、200 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、7 • CARB、AUC 6、Q3W、7 • BEV、15 mg/kg、Q3W、7	nabPAC+CARB • NBPAC、100 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、5 • CARB、AUC 6、Q3W、5	PAC+CARB • PAC、200 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、6 • CARB、AUC 6、Q3W、6
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	-		-	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT解析数)	444/-	434/-	292/292	310/310
フォローアップ期間	19	19	-	-
対象者の主な背景要因	PAC+CARB • 年齢: -, 性別: 女性 42%	PAC+CARB+BEV+BEV (maintenance) • 年齢: -, 性別: 女性 50%	NBPAC+CARB • 年齢: 中央値 60 歳、性別: 女性 35.96%	PAC+CARB • 年齢: 中央値 60 歳、性別: 女性 36.13%

試験名	Spigel 2018 <sup>(48)</sup>		TASUKI-52 <sup>(49)</sup>	
試験を実施した場所	-		Japan, Korea, Taiwan	
対象集団	局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)		局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者(18歳以上)	
詳細(治療、薬剤名、用量、レジメ、治療サイクル(週))	PEM+BEV • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、4 • BEV、15mg/kg、Q3W、4	PEM+BEV+CARB • PEM、500 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、5 • BEV、15mg/kg、Q3W、5	NIV+CARB+PAC+BEV • NIV、360 mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、11 • CARB、AUC 6、Q3W、4 • PAC、200mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、4 • BEV、15 mg/kg、Q3W、10	PBO+CARB+PAC+BEV • PBO、-、Q3W、10 • CARB、AUC 6、Q3W、4 • PAC、200mg/m <sup>2</sup> 、Q3W、4 • BEV、15 mg/kg、Q3W、10
試験デザイン	RCT		RCT	
盲検化法	-		Double-blind	
サンプルサイズ(無作為化数/ITT解析数)	63/63	61/61	275/275	275/275
フォローアップ期間	-		13.7	13.7
対象者の主な背景要因:介入	PEM+BEV • 年齢: 中央値 72 歳、性別: 女性 43%	PEM+BEV+CARB • 年齢: 中央値 73 歳、性別: 女性 44%	NIV+CARB+PAC+BEV+NIV (maintenance)+BEV (maintenance) • 年齢: 中央値 66 歳、性別: 女性 25.5%	PBO+CARB+PAC+BEV+PBO (maintenance)+BEV (maintenance) • 年齢: 中央値 66 歳、性別: 女性 25.1%

ATEZ, atezolizumab/アテゾリズマブ、BEV, bevacizumab/ベバシズマブ、BSC, Best Supportive Care/ベストサポーターケア、CAM, Camrelizumab、CARB, Carboplatin/カルボプラチン、CEM, Cemiplimab、CIS, Cisplatin/シスプラチン、CTX, Chemotherapy、GEM, gemcitabine/ゲムシタビン、IC, induction chemotherapy/導入化学療法、IPI, Ipilimumab/イピリムマブ、ITT = intension to treat、NBPAC, nab-paclitaxel/ナブパクリタキセル、NIV, nivolumab/ニボルマブ、PAC, paclitaxel/パクリタキセル、PBO/PCB, Placebo/プラセボ、PEM, pemetrexed/ペメトレキセド、PEMBRO, pembrolizumab/ペムブロリズマブ、RAM, ramucirumab/ラムシルマブ、SEL, seliperatinib/セルペルカチニブ、SINT, sintilimab、TIS, tislelizumab

### 3.3 クリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

3.2 に記載

### 3.4 システマティックレビュー (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

3.2 に記載

### 3.5 既存データの再解析

LIBRETTO-001 は単群試験であり、セルペルカチニブと比較対照群の相対的な治療効果を示すようにデザインされていないため、KEYNOTE-189 試験のデータを用い、対照群を創出した。C2H のガイドライン<sup>(50)</sup>では、間接比較を行う場合、「個人レベルのデータを用いることができる場合、MAIC(Matched adjusted indirect comparison: マッチング調整された間接比較)等を用いて患者背景の違いなど適切な補正を行う必要がある。」とされている。<sup>(51)</sup>KEYNOTE-189 試験は、非扁平上皮非小細胞肺癌患者の一次治療におけるペメトレキセド+ペムブロリズマブ+プラチナ製剤とペメトレキセド+プラチナ製剤の有効性を評価した国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照の第 III 相試験であり、<sup>(17)</sup> IPD が入手可能であった。また、KEYNOTE-189 の対照群「ペメトレキセド+プラチナ製剤」は、同定された試験の中で最も一般的な比較対照であり、これまで標準治療とみなされてきた。そのため、KEYNOTE-189 試験の IPD を対照群の創出に使用した。

LIBRETTO-001 の推定対照群は、KEYNOTE-189 試験のペメトレキセド+プラチナ製剤群の IPD データから、年齢、女性患者の割合、喫煙歴のない患者の割合、ECOG PS、人種、診断時のステージなどの利用可能な共変量データを調整し創出した。共変量を調整する際に、以下の方法を検討した。

- a. マッチング
  - i. 傾向スコアマッチング (Propensity score matching, PSM)
  - ii. 遺伝的マッチング (Genetic matching)
- b. 重み付け (傾向スコアによる重み付け (Propensity score weighting, PSW))
  - i. 一般化ブーストモデル (Generalized boosted model) を用いた PSW
  - ii. ロジスティック回帰を用いた PSW
- c. 二重にロバストな手法 (Targeted minimum loss-based estimation, TMLE)

LIBRETTO-001 試験の追跡期間が短いこと、かつイベント数が少ないことにより、データマイニングに基づく TMLE 手法は十分な情報がないためモデルを精確に推定できない可能性があり、TMLE による治療効果をネットワークメタアナリシスに使用しなかった。一方、マッチングと重み付けの方法の選択について、バランスのとれた患者特性や利用可能な推定値に基づいて、明確な優先順位を決めることはできなかったが、臨床的妥当性と PSM からの推定値は保守的であるということに基づき、PSM による治療効果をネットワークメタアナリシスに使用した (詳細は Appendix 3-3)。

### 3.6 メタアナリシスの詳細

該当なし

### 3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果

無増悪生存期間、全生存期間を対象として、ベイジアンネットワークメタアナリシスを実施した。固定効果モデルとランダム効果モデルの両方が実施された。固定効果モデルでは、Pairwise の比較において、研究間で治療効果にばらつきがないこと、ランダム効果モデルでは、Pairwise の比

較における治療効果が正規分布に従って研究間で変動することを仮定した。<sup>(52)</sup>ネットワークメタアナリシスのベースとなるモデルは、説明変数の線形結合によりアウトカムを予測する一般化線形モデルである。<sup>(53)</sup>なお、ベイジアンネットワークメタアナリシスを実施する際には、WinBUGS とほぼ同等で互換性のある JAGS を使用した。JAGS はマルコフ連鎖モンテカルロ (Markov chain Monte Carlo, MCMC) 法によりベイズ階層モデルの解析を行うソフトウェアである。以下に解析方法論の概要を記載する (詳細は Appendix 3-4)。

### 3.7.1 方法論

#### 統計的な手法

ベイズ流の統計法では、事前分布を設定する必要がある。選択した事前分布によって結果が左右されるが、事前分布の選択に必要な外部データがない場合、あまり情報を含まない無情報事前分布 (vague prior) が使用される。今回の分析には下記の事前分布を使用した。

試験特有のベースライン値および治療効果の無情報事前分布は、NICE DSU TSD 2<sup>(53)</sup>で推奨されているように、平均 0、分散 100<sup>2</sup> の正規分布とした。ランダム効果モデルでは、試験間のばらつきの事前分布は (0,8) の一様分布とした。これは、エンドポイントである無増悪生存期間、全生存期間における研究特有の治療効果の範囲をカバーするのに十分な大きさとして選択された。モデルが収束しない場合は、Turner<sup>(54)</sup>が推奨する事前分布 (informative prior) (表 3-6) を使用した。

表 3-6 ランダム効果モデルで用いた事前分布

アウトカムのタイプ	研究間異質性に対する事前分布	ネットワークメタアナリシスにおけるアウトカム
全死因による死亡率	$\tau_2 \sim \text{LN} (-4.18, 1.412)$	全生存期間
主要な morbidity イベント	$\tau_2 \sim \text{LN} (-3.95, 1.792)$	無増悪生存期間

LN: lognormal

#### モデルの適合性

尤度関数を用いて観測データに対するモデルの適合性を評価するために、逸脱度 (deviance, D) を測定し、各エンドポイントについて、固定効果モデルとランダム効果モデルの両方を評価した。これらのモデルは、下記のような逸脱度情報量規準 (Deviance information criterion, DIC) を用いて比較された。

$$\bar{D} = -2 \times \log(\text{likelihood})$$

$$DIC = \bar{D} + p_D$$

ここで、 $\bar{D}$  は残差逸脱度の事後平均、 $p_D$  は有効パラメタ数を表す。DIC が小さいほどモデルの適合性が良いと考えられる。

#### 異質性と不一致性の検証

すべてのメタアナリシスにおいて、含まれる研究間の異質性は、解析の計画や実行、結果の解釈においてかなりの部分を占めている。メタアナリシス内の異質性を評価する方法は 1 つではないが、一連の手法を用いることで、データの異質性を探ることにより、結果の頑健性を評価し、根本的な限界を浮き彫りにするのに役立つ可能性があるため、本解析では異質性を評価するために以下のアプローチを検討した。

- メタアナリシスに含まれる研究の適用基準、除外基準、試験デザインを比較する

- エンドポイント定義の類似性を評価する
  - ネットワークで最も一般的な治療法の奏効率を比較する(PEMc+PLATi と BEVc+PACi+PLATi の比較)
  - ネットワーク内の異質性と不一致性を検証する( $I^2$  統計量、Cochran の Q 統計量)
- $I^2$  の解釈の指針は以下の通りである。
- 0%から 40%: 重要でない異質性。
  - 30%~60%: 中程度の異質性。
  - 50%~90%: 大きな異質性。
  - 75%~100%: 高度の異質性。
- 異質性が見つかった場合、下記のような方法を用いて調整した。
- モデルに共変量を含めることで、問題の共変量が影響を与えるかどうかを評価する。
  - 感度分析

### 3.7.2 結果

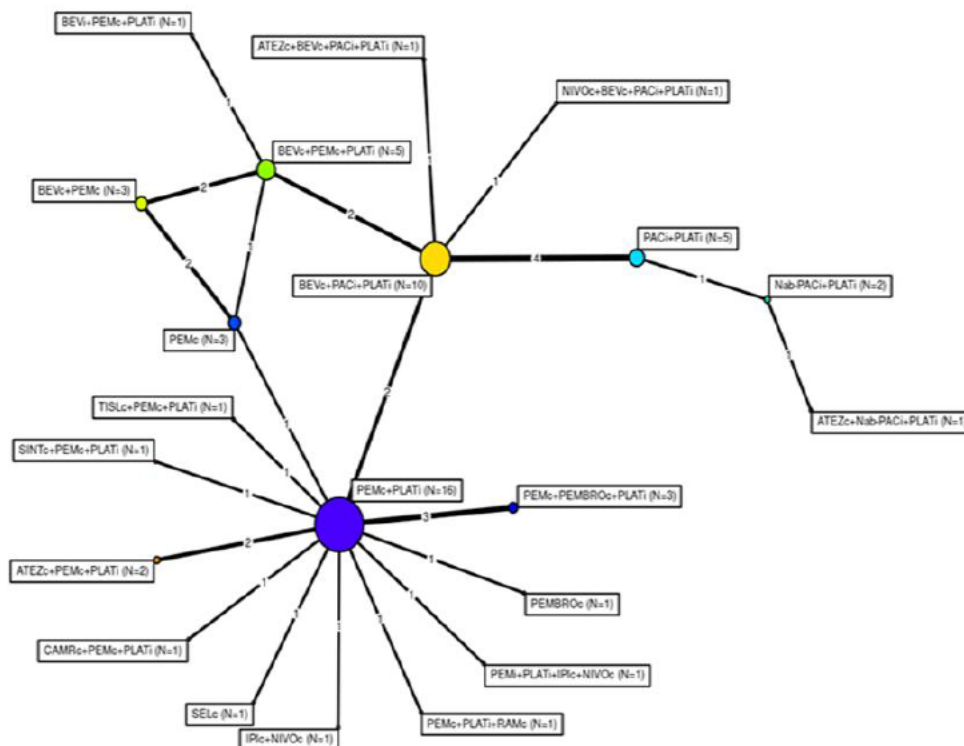
ベイジアンネットワークメタアナリシス解析により、無増悪生存期間及び全生存期間のハザード比(事後分布の中央値)及び 95%信用区間を算出した。また、結果はフォレストプロットによりグラフで表示した。ハザード比の事後中央値は四角で示され、対応する 95%信用区間は棒グラフで示される。ハザード比が 1 未満の場合は、対象となる治療法が比較された治療法よりも数値的に有効であることを示すが、対応する 95%信用区間が 1 を含む場合、この結果は決定的でない可能性がある。各治療法は、一般的な治療法とされているペメトレキセド+プラチナ製剤(PEMc+PLATi)と比較し、セルペルカチニブとの比較も示した。

固定効果およびランダム効果モデルのネットワークメタアナリシスを実施し、研究間の異質性の影響を考慮し、無情報事前分布を用いたランダム効果モデルの結果をベースケースとした(モデルの評価に関する詳細は Appendix 3-5 を参照)。



分析の結果を以下に示す。

図 3-2 ネットワークダイアグラム - 全生存期間(ランダム効果モデル)



ATEZ, atezolizumab/アテゾリズマブ、BEV, bevacizumab/ベバシズマブ、c, continuous/継続治療、CAMR, Camrelizumab、CEMIPL, Cemiplimab、DURV, durvalumab/デュルバルマブ、GEM, gemcitabine/ゲムシタピン、I, induction/導入治療、IPI, Ipilimumab/イピリムマブ、Nab-PAC, nab-paclitaxel/ナブパクリタキセル、NIVO, nivolumab/ニボルマブ、PAC, paclitaxel/パクリタキセル、PEM, pemetrexed/ペメトレキセド、PEMBRO, pembrolizumab/ペムブロリズマブ、PLAT, platinum/プラチナ製剤、RAM, ramucirumab/ラムシルマブ、SEL, seliperatinib/セルペルカチニブ、SINT, sintilimab、TISL, tislelizumab

図 3-3(I)はランダム効果モデルを用いた全生存期間に対するプラチナ製剤+ペメトレキセドとそれ以外の治療のハザード比(事後分布の中央値)のフォレストプロットである。セルペルカチニブによる治療は、プラチナ製剤+ペメトレキセドと比較して死亡ハザードが低かった(ハザード比の事後中央値[95%信用区間]: [0.75, 0.95])。図 3-3(II)は、ランダム効果モデルを用いた全生存期間に対するセルペルカチニブとそれ以外の治療のハザード比のフォレストプロットである。セルペルカチニブによる治療は、プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブと比較して死亡ハザードが低かった(ハザード比の事後中央値[95%信用区間]: [0.75, 0.95])。

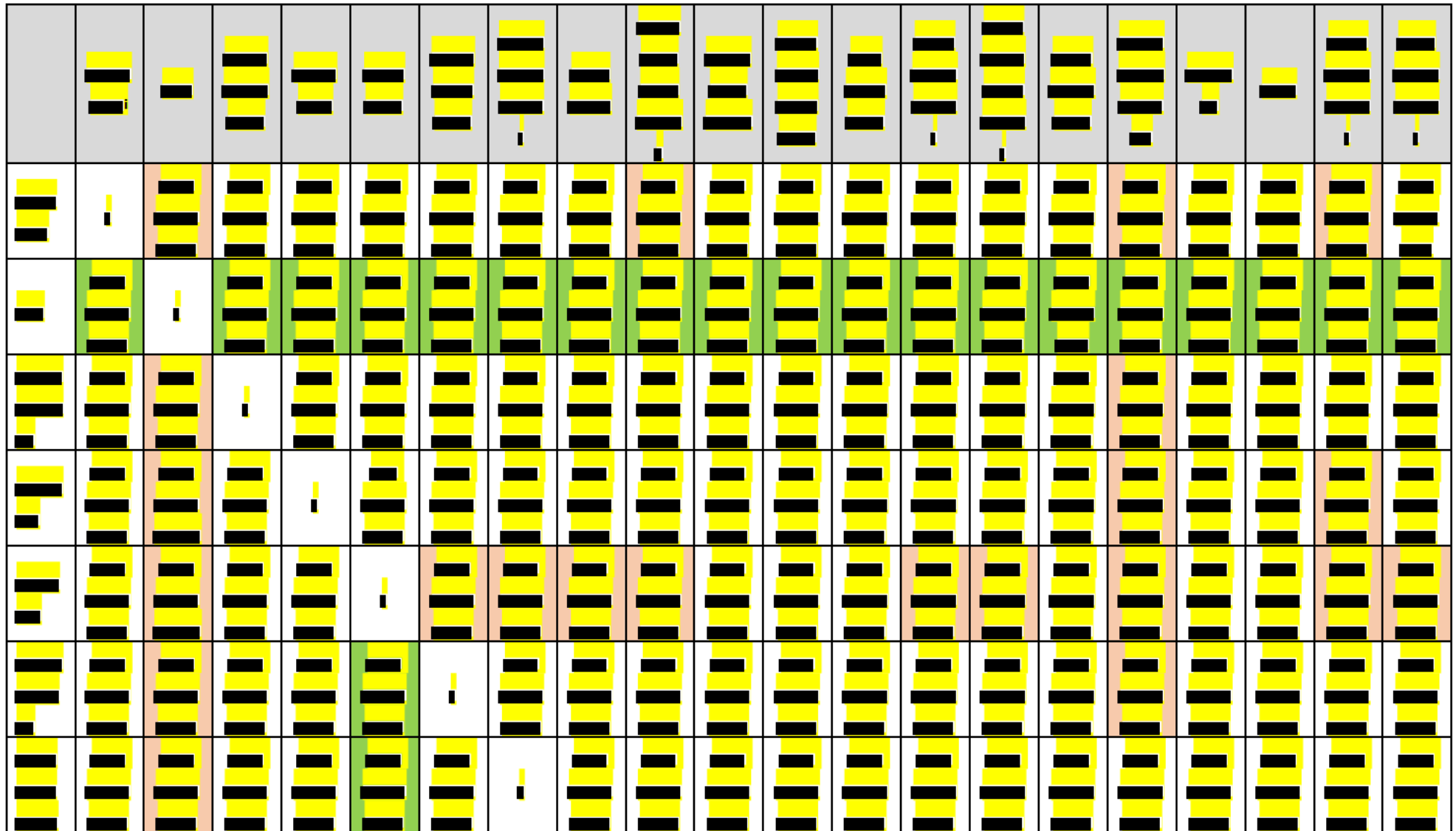
図 3-3 フォレストプロット - 全生存期間(ランダム効果モデル)



ATEZ, atezolizumab/アテゾリズマブ、BEV, bevacizumab/ベバシズマブ、c, continuous/継続治療、CAMR, Camrelizumab、CEMIPL, Cemiplimab、DURV, durvalumab/デュルバルマブ、GEM, gemcitabine/ゲムシタビン、I, induction/導入治療、IPI, Ipilimumab/イピリムマブ、Nab-PAC, nab-paclitaxel/ナブパクリタキセル、NIVO, nivolumab/ニボルマブ、PAC, paclitaxel/パクリタキセル、PEM, pemetrexed/ペメトレキセド、PEMBRO, pembrolizumab/ペムプロリズマブ、PLAT, platinum/プラチナ製剤、RAM, ramucirumab/ラムシルマブ、SEL, seliperatinib/セルベルカチニブ、SINT, sintilimab、TISL, tislelizumab

\* X 軸の値は、95%CrI 下限がすべて>1 であったため、1 を含まない。

表 3-7 ハザード比の事後中央値 - 全生存期間(ランダム効果モデル)

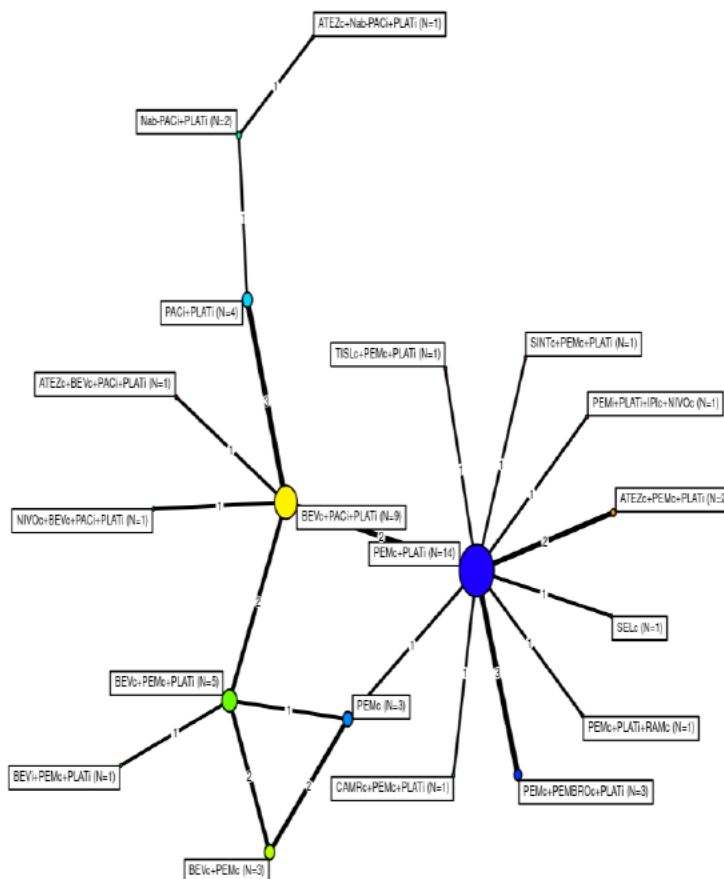




ATEZ, atezolizumab/アテゾリズマブ、BEV, bevacizumab/ベバシズマブ、c, continuous/継続治療、CAMR, Camrelizumab、CEMIPL, Cemiplimab、DURV, durvalumab/デュルバルマブ、GEM, gemcitabine/ゲムシタビン、I, induction/導入治療、IPI, Ipilimumab/イピリムマブ、Nab-PAC, nab-paclitaxel/ナブパクリタキセル、NIVO, nivolumab/ニボルマブ、PAC, paclitaxel/パクリタキセル、PEM, pemetrexed/ペメトレキセド、PEMBRO, pembrolizumab/ペムブロリズマブ、PLAT, platinum/プラチナ製剤、RAM, ramucirumab/ラムシルマブ、SEL, seliperatinib/セルペルカチニブ、SINT, sintilimab、TISL, tislelizumab

緑色のセルは、比較対照群より好ましいと判断された治療法を示す(95%信用区間の上限は $<1$ )。  
赤色のセルは、比較対照群より好ましくないと判断された治療法を示す(95%信用区間の下限は $>1$ )。

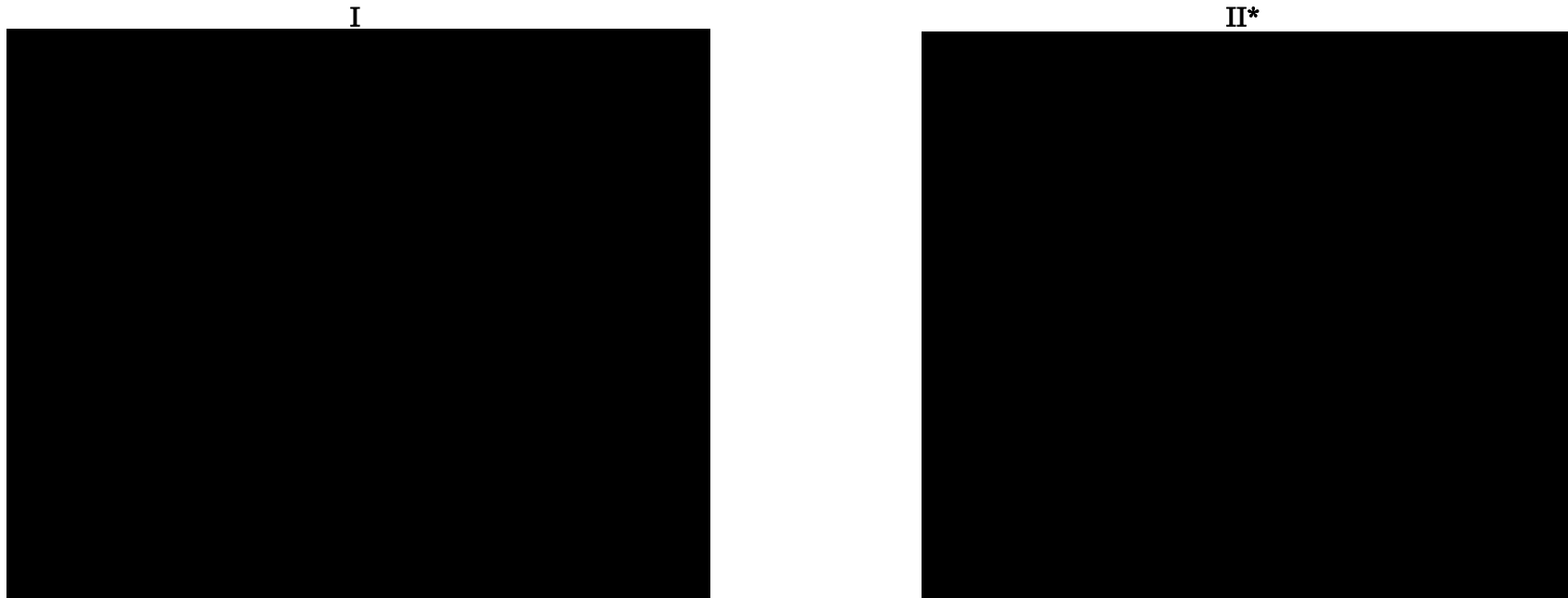
図 3-4 ネットワークダイアグラム - 無増悪生存期間(ランダム効果モデル)



ATEZ, atezolizumab/アテゾリズマブ、BEV, bevacizumab/ベバシズマブ、c, continuous/継続治療、CAMR, Camrelizumab、CEMIPL, Cemiplimab、DURV, durvalumab/デュルバルマブ、GEM, gemcitabine/ゲムシタピン、I, induction/導入治療、IPI, Ipilimumab/イピリムマブ、Nab-PAC, nab-paclitaxel/ナブパクリタキセル、NIVO, nivolumab/ニボルマブ、PAC, paclitaxel/パクリタキセル、PEM, pemetrexed/ペメトレキセド、PEMBRO, pembrolizumab/ペムブロリズマブ、PLAT, platinum/プラチナ製剤、RAM, ramucirumab/ラムシルマブ、SEL, seliperatinib/セルベルカチニブ、SINT, sintilimab、TISL, tislelizumab

図 3-5(I)はランダム効果モデルを用いた無増悪生存期間に対するプラチナ製剤+ペメトレキセドとそれ以外の治療のハザード比(事後分布の中央値)のフォレストプロットである。セルベルカチニブによる治療は、プラチナ製剤+ペメトレキセドと比較して死亡または増悪ハザードが低かった(ハザード比の事後中央値[95%信用区間]: [ ])。図 3-5(II)は、ランダム効果モデルを用いた無増悪生存期間に対するセルベルカチニブのそれ以外の治療のハザード比のフォレストプロットである。セルベルカチニブによる治療は、プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブと比較して死亡または増悪ハザードが低かった(ハザード比の事後中央値[95%信用区間]: [ ])

図 3-5. フォレストプロット - 無増悪生存期間(ランダム効果モデル)

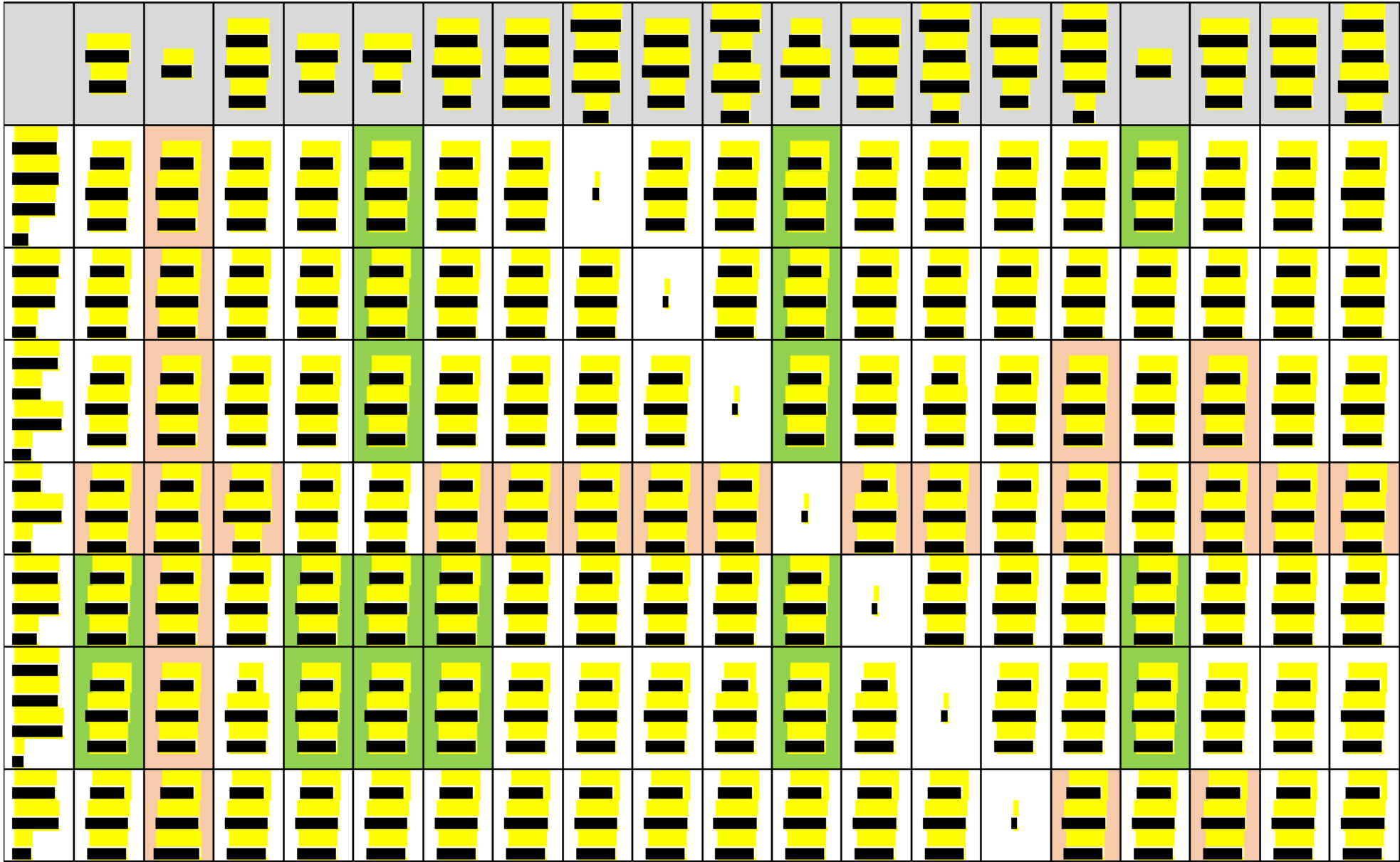


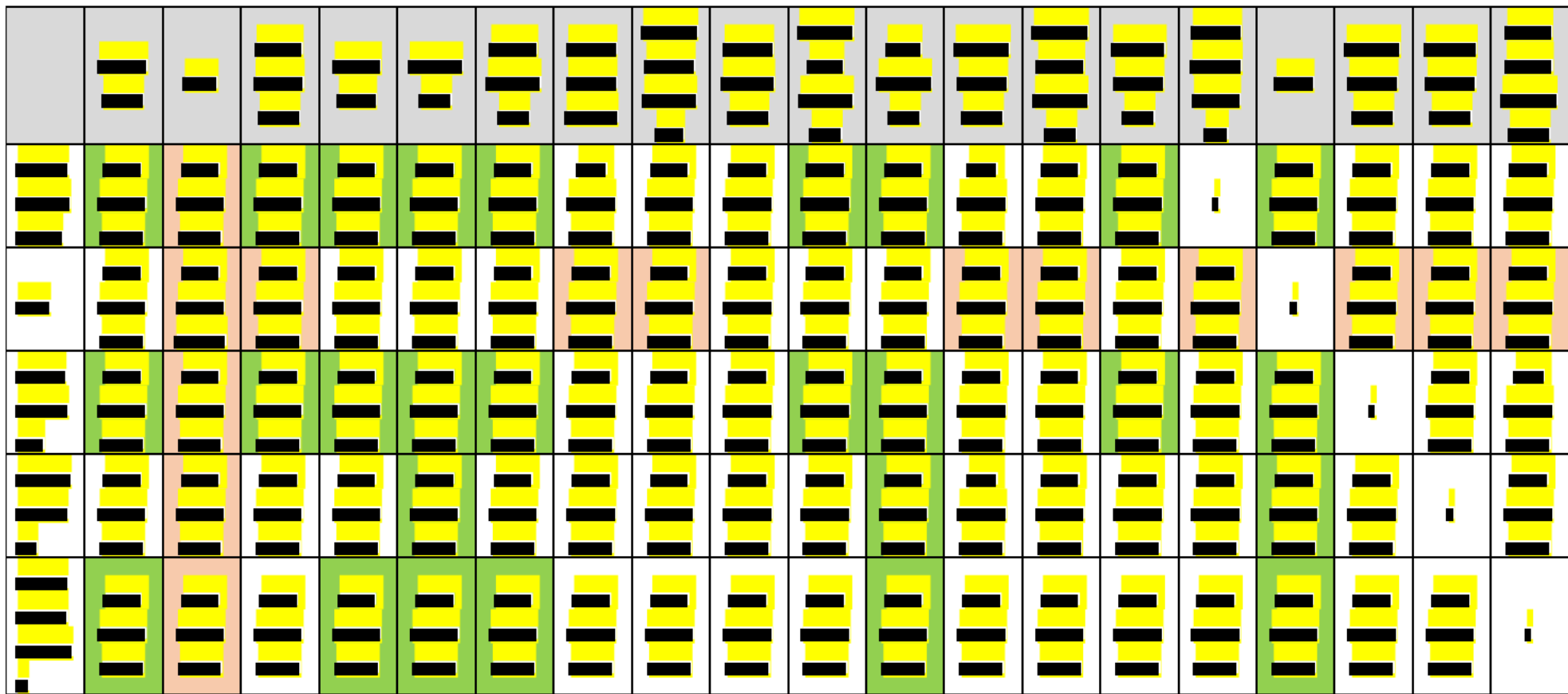
ATEZ, atezolizumab/アテゾリズマブ、BEV, bevacizumab/ベバシズマブ、c, continuous/継続治療、CAMR, Camrelizumab、CEMIPL, Cemiplimab、DURV, durvalumab/デュルバルマブ、GEM, gemcitabine/ゲムシタピン、I, induction/導入治療、IPI, Ipilimumab/イピリムマブ、Nab-PAC, nab-paclitaxel/ナブパクリタキセル、NIVO, nivolumab/ニボルマブ、PAC, paclitaxel/パクリタキセル、PEM, pemetrexed/ペメトレキセド、PEMBRO, pembrolizumab/ペムプロリズマブ、PLAT, platinum/プラチナ製剤、RAM, ramucirumab/ラムシルマブ、SEL, seliperatinib/セルベルカチニブ、SINT, sintilimab、TISL, tislelizumab

\* X 軸の値は、95%CrI 下限がすべて>1 であったため、1 を含まない。



表 3-8 ハザード比の事後中央値 - 無増悪生存期間(ランダム効果モデル)



ATEZ, atezolizumab/アテゾリズマブ、BEV, bevacizumab/ベバシズマブ、c, continuous/継続治療、CAMR, Camrelizumab、CEMIPL, Cemiplimab、DURV, durvalumab/デュルバルマブ、GEM, gemcitabine/ゲムシタピン、I, induction/導入治療、IPI, Ipilimumab/イピリムマブ、Nab-PAC, nab-paclitaxel/ナブパクリタキセル、NIVO, nivolumab/ニボルマブ、PAC, paclitaxel/パクリタキセル、PEM, pemetrexed/ペメトレキセド、PEMBRO, pembrolizumab/ペムプロリズマブ、PLAT, platinum/プラチナ製剤、RAM, ramucirumab/ラムシルマブ、SEL, seliperatinib/セルベルカチニブ、SINT, sintilimab、TISL, tislelizumab

緑色のセルは、比較対照群より好ましいと判断された治療法を示す(95%信用区間の上限は<1)。  
赤色のセルは、比較対象群より好ましくないと判断された治療法を示す(95%信用区間の下限は>1)。

### 3.8 追加的有用性の有無に関する評価

対象集団ごとに追加的有用性の有無に関する評価を下記に記載した。

表 3-9 追加的有用性の有無に関する評価のまとめ

対象集団	RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌
介入	セルペルカチニブ
比較対照	プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブ
アウトカム	無増悪生存期間、全生存期間
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	■ RCT のメタアナリシス □ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	分析の結果、全生存期間において、セルペルカチニブによる治療は、プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブと比較して死亡ハザードが低かった(ハザード比の事後中央値 [95%信用区間]: [■], [■], [■])。無増悪生存期間においてもセルペルカチニブによる治療は、プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブと比較して死亡または増悪ハザードが低かった(ハザード比の事後中央値[95%信用区間]: [■], [■], [■])。このことから、本製品は比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断した。

## 4. 分析方法の詳細

### 4.1 分析方法

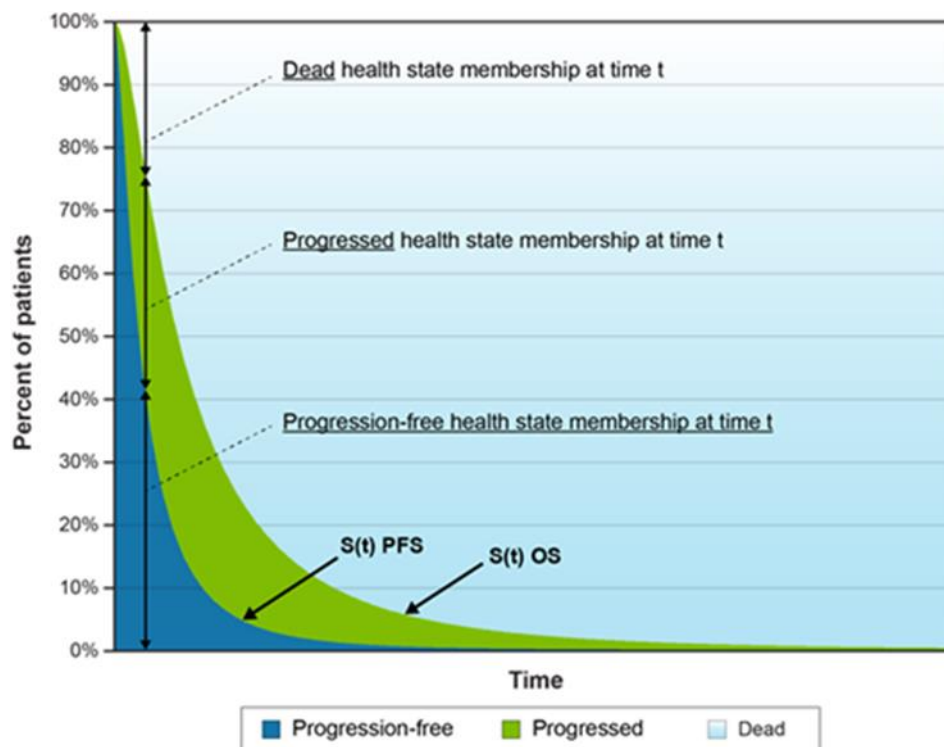
#### 4.1.1 費用対効果の算出方法

本分析は、RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する一次治療としてのセルペルカチニブとシスプラチン+ペメトレキセド+ペムプロリズマブの費用対効果を評価するため分割生存時間モデル (Partitioned Survival model、図 4-1)により費用対効果分析を実施した。健康状態は以下のように、「無増悪生存」、「増悪後の生存」、「死亡」と定義されている。

各健康状態の定義は以下である。

- 無増悪生存：患者の病状が安定または奏効している状態で、進行していない。この状態では、治療、管理、症状の医学的管理、グレード 3/4 の有害事象の管理に関連する費用が発生すると想定する。また、患者の効用は増悪後の生存の期間と比較して高くなる。
- 増悪後の生存：患者が固形癌に対する奏効判定基準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)を満たし、病勢が進行している状態である。この状態では、割り当てられた治療を一定期間継続し、かつ/または、その後の抗がん剤治療を受け、治療、管理、症状の医学的管理、ターミナルケアに関連する費用が発生する可能性がある。また、無増悪生存の場合と比較して、患者の効用は低くなる。
- 死亡

図 4-1 分割生存時間モデル



#### 4.1.2 モデルで使用した仮定

費用効果モデルの構造と引用データには、以下のような仮定が含まれている。

- RET 融合遺伝子陽性患者の QOL 値は、RET 融合遺伝子のない患者と同等である。臨床専門家の意見では、RET 融合遺伝子陽性患者の HRQOL は、同じ腫瘍型のより幅広い患者集団と同様であると予想されるとのことであった。
- 後治療の費用は、増悪後の生存期間に依存しないと仮定し、増悪時の 1 回限りの費用としてモデルで適用した。

下記にそれ以外の仮定を示す。

表 4-1 仮定と限界

仮定/限界	詳細
RET 融合遺伝子のない患者を主に組み入れた試験で観察された比較対照群の治療効果は、RET 融合遺伝子陽性患者にも外挿可能である。	英国の臨床専門家は、反論を示唆する証拠はなく、これまでの NICE の評価でも受け入れられてきた妥当な仮定であることを確認した。
ネットワークメタアナリシスでは、比例ハザード性を仮定しているが、これはすべてのエンドポイントに適切でない可能性がある。	ネットワークメタアナリシスにおける全体的な不確実性の程度と、セルペルカチニブで利用可能な限られた全生存期間データを考慮し、これは許容可能な限界とした。

#### 4.2 分析で使ったパラメータ

分析で使ったデータを下記にまとめた。

表 4-2 ベースケースで用いたインプット情報と設定

パラメータ	値	SE	分布	出典
Time horizon	Lifetime (25-year)	NA	NA	Assumption
Mean Starting Age			Normal	Lilly data on file
Percentage Female			Beta	Lilly data on file
Mean weight (Kg)			Normal	Claims data
Mean BSA (mg/m <sup>2</sup> )			Normal	Claims data
Discount Rate Outcomes	2.0%	NA	NA	Central Social Insurance Medical Council
Discount Rate Costs	2.0%	NA	NA	Central Social Insurance Medical Council
Survival approach	Trial survival extrapolation	NA	NA	NA
NMA HRs	Proportional Hazard	NA	NA	NA
PFS function: Selpercatinib	Exponential	VCVM	Correlated normal	Lilly data on file
Estimated control (pemetrexed + platinum)	Exponential	VCVM	Correlated normal	Lilly data on file

パラメータ	値	SE	分布	出典
TTD function: Selpercatinib	Same as PFS	VCVM	Correlated normal	Lilly data on file
OS approach: Selpercatinib	Exponential	VCVM	Correlated normal	Lilly data on file
Comparators	Exponential	VCVM	Correlated normal	Lilly data on file
Mortality ratio	1.00	0.10	Normal	Assumption
Utility: progression-free	0.801	0.022	Beta	Lilly data on file
Utility: progressed	0.678	0.050	Beta	NICE TA621
<b>Costs (JPY)</b>				
Selpercatinib price: 1 x 80 mg tabs	6,984.50	NA	NA	Lilly data on file
Selpercatinib price: 1 x 40 mg tabs	3,680.00	NA	NA	Lilly data on file
<b>Drug cost per treatment cycle (planned dose)</b>				
Include drug wastage	Yes	NA	NA	Assumption
Oral treatment cycle length (weeks)	4	NA	NA	NICE TA630
Selpercatinib	717,062.30	NA	Fixed	Lilly data on file
Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin	615,803.21	Varies with BSA		PMDA website: package insert, MHLW: NHI price
Proportion on dose: selpercatinib	1st treatment cycle: 160mg (2x80mg) was received by █% and 80mg (1x80mg) by █% of patients. 2nd and subsequent cycles: 160mg (2x80mg) was received by █%, 120mg (1x80mg + 1x40mg) by █%, 80mg (1x80mg) by █%, and 40mg (1x40mg) by █% of patients.		NA	Lilly data on file
Dose intensity: comparators	█	2.0%	Beta	Average relative dose intensity assumed same as selpercatinib, LIBRETTO-001 Safety Tables Data cut June, 2021
<b>Drug administration costs (per treatment cycle)*</b>				
Selpercatinib	1,960.00 JPY	196.00	Gamma	MHLW: medical fee

パラメータ	値	SE	分布	出典
Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin	4,100.00 JPY	410.00	Gamma	MHLW: medical fee
Monitoring cost (per week, ECG)	1,300.00 JPY	130.00	Gamma	MHLW: medical fee
Subsequent active systemic therapy (total)				
Selpercatinib	2,661,881 JPY		Varies with dose intensity, and administration costs. See Country Specific Data sheet (costs) Beta (% patients)	Survey of 63 physicians who treat a total of 3,389 NSCLC patients monthly, conducted in June 2020; 39 physicians completed data for Platinum-based therapy (w/o pembrolizumab), 27 physicians completed data for pembrolizumab and 36 physicians completed data for pembrolizumab plus platinum plus pemetrexed. Kantar 2020
Immunotherapy	2,300,274 JPY		Varies with dose intensity, BSA/weight, and administration costs. See Country Specific Data sheet (costs) Beta (% patients)	
<b>Health state costs (per week)*</b>				
Progression-free	4,599.92 JPY	459.99	Gamma	Expert opinion and MHLW: medical fee
Progressed	15,932.02 JPY	1,593.20	Gamma	Expert opinion and MHLW: medical fee
Terminal care (total)	766,094.9 9JPY	74,020.68	Gamma	Expert opinion and MHLW: medical fee
Diagnostic test (per test)	30,000.00 JPY	30,000.00	Gamma	4.2.3 費用のパラメータの詳細 遺伝子検査に詳細を記載

BSA: body surface area; NA: not applicable; TTD: Time-to-Treatment Discontinuation; VCVM: variance covariance matrix for survival function parameters

\*詳細情報: Appendix4-1

#### 4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

##### 無増悪生存期間および全生存期間

セルペルカチニブ群と傾向スコアでマッチングされた対照群(ペトレキセド+プラチナ製剤)の無増悪生存期間と全生存期間のデータに、様々な関数を当てはめた。分布の当てはまりに関する検討の結果を表 4-3 に示す。カプランマイヤー曲線への視覚的な適合は、図 4-2 と図 4-3 に示されている。



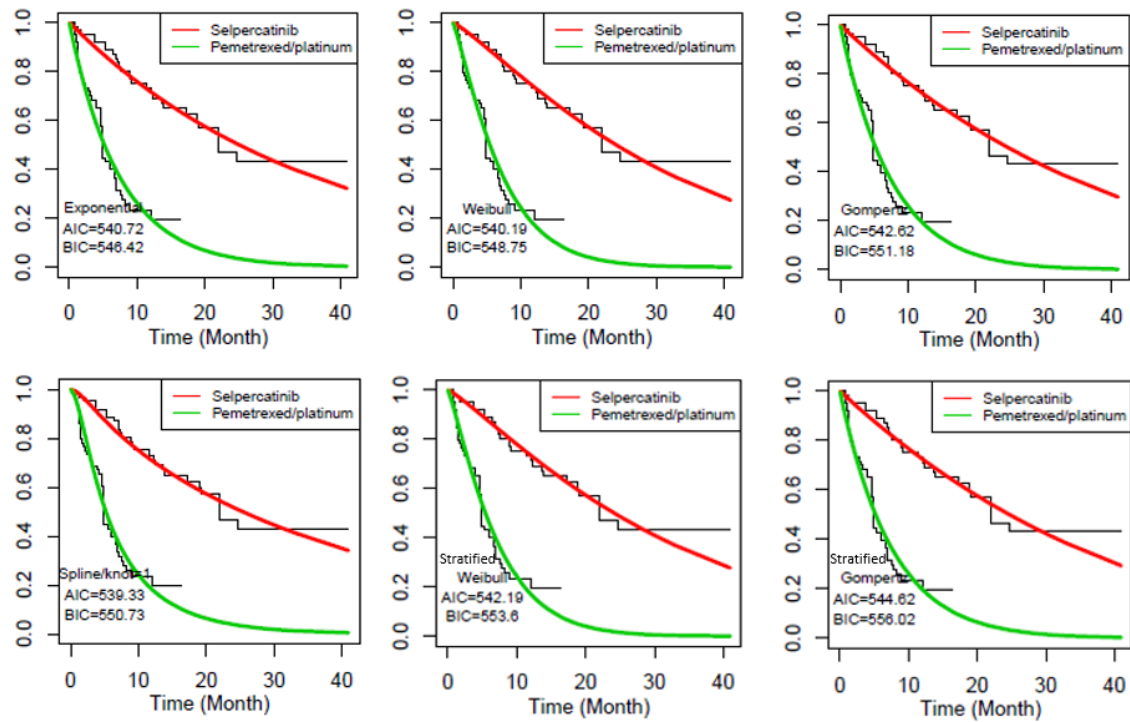
**表 4-3 患者背景未治療の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対するセルペルカチニブと傾向スコアでマッチングされた対照群(ペトレキセド+プラチナ製剤)の無増悪生存期間と全生存期間のモデル評価**

Function	無増悪生存期間				全生存期間			
	AIC	BIC	Rank (AIC)	Rank (BIC)	AIC	BIC	Rank (AIC)	Rank (BIC)
Exponential	540.7	546.4	3	1	451.6	457.3	2	1
Weibull	540.2	548.8	2	2	450.4	458.9	1	2
Gompertz	542.6	551.2	5	4	452.3	460.9	5	3
Spline/knot=1	539.3	550.7	1	3	451.6	463.1	2	4
Stratified Weibull	542.2	553.6	4	5	451.9	463.3	4	5
Stratified Gompertz	544.6	556.0	6	6	454.1	465.5	6	6

AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion

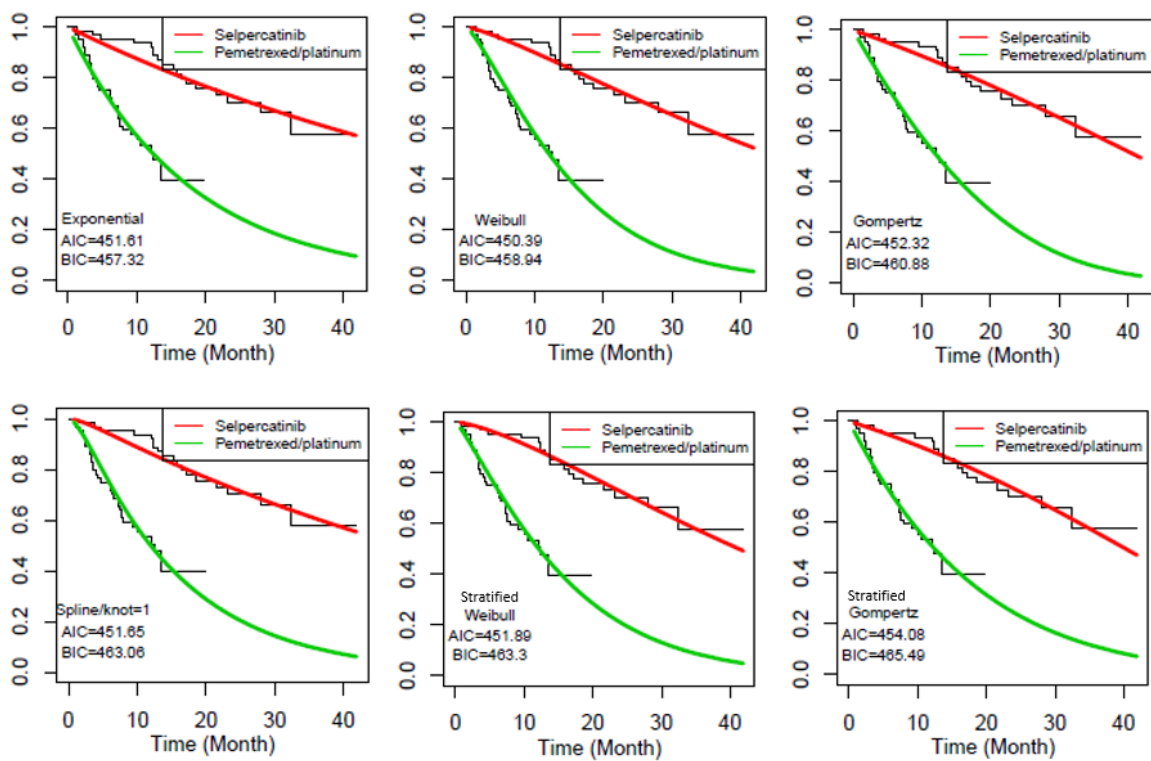
Source: Lilly data on file, 14 March 2022; Naive unadjusted-Propensity score matching-paramsurv-unstratified-FitStatistics.csv; Naive unadjusted-Propensity score matching-paramsurv-stratified-FitStatistics.csv

図 4-2: 未治療の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対するセルベルカチニブと傾向スコアでマッチングされた対照群 (ペトレキセド+プラチナ製剤) の無増悪生存関数



AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion

図 4-3: 未治療の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対するセルベルカチニブと傾向スコアでマッチングされた対照群 (ペトレキセド+プラチナ製剤) の全生存関数



AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion

また、臨床専門家より各時点で期待される生存割合について聴取を行った結果を各確率分布による当該時点での生存割合の推定値と共に表 4-4 及び表 4-5 に示す。

表 4-4 臨床専門家による各時点での生存割合の見込みと、各確率分布による生存割合(無増悪生存期間)

	セルペルカチニブ					プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムプロリズマブ				
	Median PFS (in mts)	3 year survival	5 year survival	10 year survival	20 year survival	Median PFS (in mts)	3 year survival	5 year survival	10 year survival	20 year survival
Parametric curves										
Exponential	24.85	37.08%	19.14%	3.66%	0.13%	9.90	8.26%	1.57%	0.02%	0.00%
Weibull	23.93	33.03%	13.29%	1.05%	0.00%	9.44	3.72%	0.25%	0.00%	0.00%
Gompertz	24.62	35.20%	15.15%	0.95%	0.00%	9.90	6.50%	0.72%	0.00%	0.00%
Spline Knot 1	25.32	38.57%	21.86%	5.68%	0.45%	9.21	8.70%	2.03%	0.06%	0.00%
Stratified Weibull	23.93	33.30%	13.66%	1.16%	0.00%	9.44	3.60%	0.23%	0.00%	0.00%
Stratified Gompertz	24.62	34.95%	14.55%	0.71%	0.00%	9.90	7.32%	1.07%	0.00%	0.00%
臨床専門家へのインタビュー結果	<b>21</b>	<b>30-35%</b>	<b>15%</b>	<b>3-5%</b>	<b>1-5%</b>	<b>10-11</b>	<b>15%</b>	<b>&lt;5%-5%</b>	<b>0-&lt;1%</b>	<b>0-&lt;1%</b>

表 4-5 臨床専門家による各時点での生存割合の見込みと、各確率分布による生存割合 (全生存期間)

Parametric curves	セルペルカチニブ					プラチナ錠剤+ペメトレキセド+ペムプロリズマブ				
	Median OS (in mts)	3 year survival	5 year survival	10 year survival	20 year survival	Median OS (in mts)	3 year survival	5 year survival	10 year survival	20 year survival
Exponential	52.01	61.97%	45.05%	20.29%	4.12%	20.25	29.33%	12.95%	1.68%	0.03%
Weibull	43.96	58.67%	36.16%	8.69%	0.28%	17.72	18.70%	4.08%	0.05%	0.00%
Gompertz	41.42	57.55%	26.92%	0.08%	0.00%	18.41	18.23%	1.76%	0.00%	0.00%
Spline Knot 1	48.33	60.68%	41.88%	15.74%	1.97%	18.41	23.77%	8.18%	0.49%	0.00%
Stratified Weibull	41.19	56.63%	30.66%	4.11%	0.02%	18.18	21.46%	5.92%	0.16%	0.00%
Stratified Gompertz	39.81	56.25%	21.65%	0.00%	0.00%	19.56	26.14%	8.65%	0.20%	0.00%
臨床専門家へのインタビュー結果	<b>50-72</b>	<b>60%</b>	<b>45-50%</b>	<b>20%</b>	<b>1-10%</b>	<b>12-24</b>	<b>25-40%</b>	<b>6-17%</b>	<b>&lt;1-5%</b>	<b>0-&lt;1%</b>

ベースケース分析では、モデルの適合度統計量(AIC, BIC)と無増悪生存期間・全生存期間に関する臨床専門家からの助言に基づいて下記の通り関数を選択した。

表 4-6 ベースケース分析で使⽤した生存関数

Endpoint	セルペルカチニブ	ペムトレキセド+プラチナ製剤	ペムブロリズマブ+ペムトレキセド+プラチナ製剤
無増悪生存期間	指数分布	指数分布	指数分布
全生存期間	指数分布	指数分布	指数分布

ペムブロリズマブ+ペムトレキセド+プラチナ製剤の生存関数は、ネットワークメタアナリシスによる無増悪生存期間および全生存期間のハザード比(対ペムトレキセド+プラチナ製剤:「3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果」参照)から推定した(図 4-4)。

なお、Model averaging<sup>(55)</sup>(複数の確率密度関数について AIC に基づいてそれぞれの関数の尤もらしさを%で算出し、その重みに従い生存関数の重み付き平均を算出する方法)により生存関数を求め、これを用いたシナリオ分析を行った(表 4-7)。この方法は国内の費用対効果評価においてチサゲンレクルユーセル(キムリア)の評価の際に製造販売業者が用いた方法と同等である。

ベースケースで使⽤した生存関数は最大 20 年間にわたる無増悪生存時間及び全生存時間に関する専門家の意見を勘案しており、AIC、BIC と合わせて勘案することで生存時間の外挿について臨床的妥当性の担保を目指している。一方で Model averaging の方法では臨床試験で観測された限定的な期間に対するものではあるものの、全ての分布から、AIC に基づく尤もらしさに応じ寄与する生存関数を得ることができるという観点で中立的な手法である可能性がある。

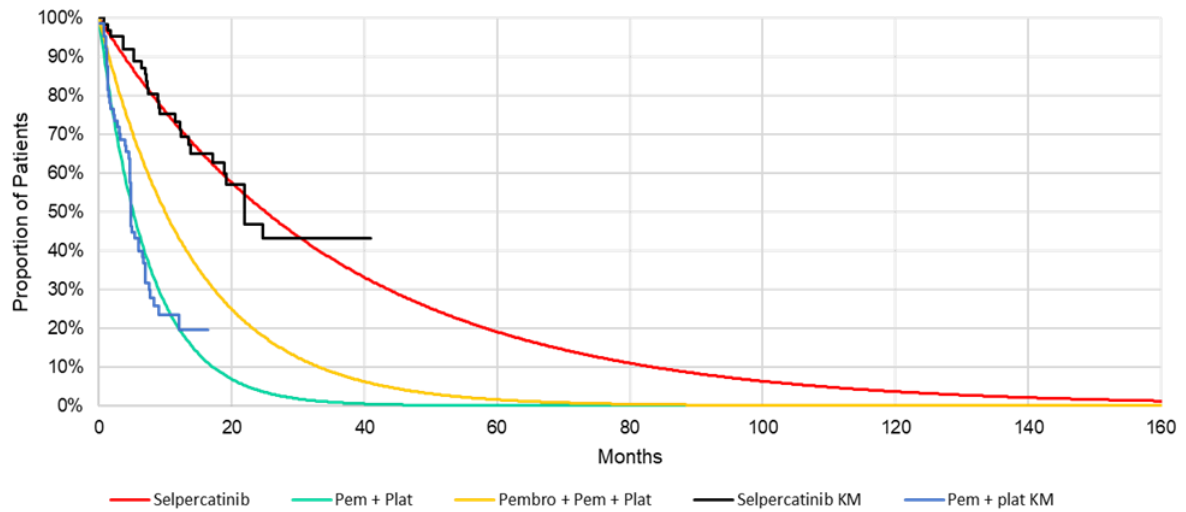
表 4-7 シナリオ分析で使⽤した生存関数

	AIC Values		Weights	
	無増悪生存期間	全生存期間	無増悪生存期間	全生存期間
Exponential	540.7	451.6	19%	18%
Weibull	540.2	450.4	24%	32%
Gompertz	542.6	452.3	7%	12%
Spline Knot 1	539.3	451.6	38%	18%
Stratified Weibull	542.2	451.9	9%	15%
Stratified Gompertz	544.6	454.1	3%	5%

図 4-4: 未治療の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対するセルペルカチニブと傾向スコアでマッチングされた対照群 (ペムトレキセド+プラチナ製剤) の無増悪生存期間及び全生存期間の予測

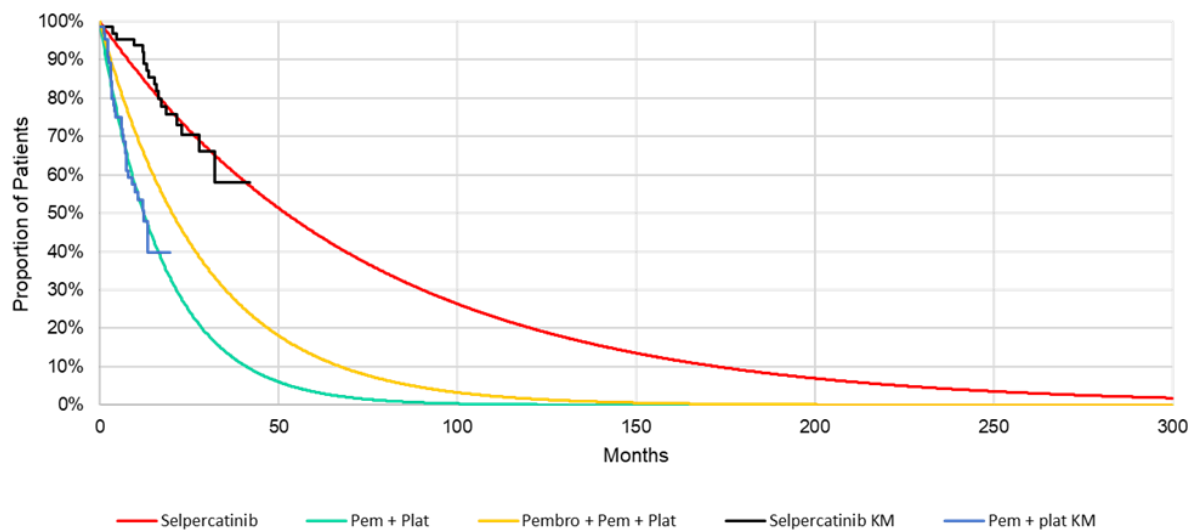
(A) 無増悪生存期間

(selpercatinib = exponential ; pemetrexed plus platinum = exponential)



(B) 全生存期間

(selpercatinib = exponential; pemetrexed plus platinum = exponential)



KM: Kaplan-Meier; PSM: propensity score matching

## 治療開始から中止までの期間(Time-to-Treatment Discontinuation、TTD)

ベースケースでは、治療中止を規定するために無増悪生存関数が用いられた。

## 有害事象






















各介入における有害事象発生確率は、臨床試験データに基づいて算出した。費用や健康関連 QOL に重要な影響を及ぼす可能性の高い有害事象に着目し、グレード 3 以上の有害事象で、介入間で頻度に 2%以上の差があるもの(2%は試験で用いられた基準)を対象とした。各有害事象に関連する費用と QOL 値の減少(報告されている場合)はモデルに含め、最初のモデルサイクルに使用した。

有害事象の発生割合を表 4-7 に示す。セルペルカチニブ以外の全ての介入について、これらのデータは、RET 変異を有する患者に特有なものではない。確率的感度分析では、有害事象が発生する確率は、事象が発生した患者数とリスクのある患者数に基づくベータ分布からサンプリングされた。

費用および QOL 値の減少、有害事象の継続時間を表 4-8 に示す。確率的感度分析では、費用および QOL 値の減少、有害事象の継続時間はガンマ分布からサンプリングされた。標準誤差は、平均値の 10%とした。



表 4-8 有害事象(グレード 3 以上)の発生割合

有害事象	セルベルカチニブ	ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+プラチナ
	LIBRETTO-001 N = 	製剤 KEYNOTE-189 <sup>a</sup> N = 405
下痢		5.19%
高血圧		0.49%
心電図 QT 間隔延長		0.00%
疲労		5.68%
無力症		6.17%
嘔吐		3.70%
呼吸困難		3.70%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		0.00%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0.00%
低ナトリウム血症		0.25%
リンパ球減少症		0.00%
肺炎		5.68%
血小板減少症		7.90%
好中球減少症		15.80%
貧血		16.30%
胸水		1.48%
発熱性好中球減少症		5.68%
肺臓炎		2.96%
悪心		3.46%
敗血症		0.00%

	セルペルカチニブ LIBRETTO-001	ペムプロリズマブ+ペトレキセド+プラチナ 製剤 KEYNOTE-189 <sup>a</sup>
有害事象	N = [REDACTED]	N = 405
急性腎障害	[REDACTED]	0.00%

<sup>a</sup>このモデルには、ネットワークメタアナリシスに含まれる試験(ペムプロリズマブの KEYNOTE-042 およびペムプロリズマブ・ペトレキセドとカルボプラチンの KEYNOTE-021(Langer et al., 2016))の有害事象データが含まれる。特定の有害事象は、これらの試験で発生したため、含まれている(表には記載されていない)。

Sources: LIBRETTO-001(Lilly data on file 2022); KEYNOTE-189 (17).

表 4-9 有害事象(グレード 3 以上)の費用、QOL 値の減少と継続時間 - 未治療の非小細胞肺癌

有害事象	イベント毎の費用(円)	出典	QOL 値の減少	期間(日)	出典
下痢	280.00	専門家の意見	-0.047	5.5	NICE TA621; Disutility: Nafees et al., 2008 <sup>(56)</sup> ; Duration: NICE TA476 (Study CA046)
高血圧	4206.00		-0.085	15.0	NICE TA428; Disutility: KEYNOTE-010 (NICE TA428); Duration: Assumption
心電図 QT 間隔延長	0.00		0.000	0.0	Assumption
疲労	0.00		-0.074	23.8	NICE TA621; Disutility: Nafees et al., 2008 <sup>(56)</sup> ; Duration: NICE TA306 (PIX301), NICE TA476 (Study CA046)
無力症	0.00		-0.074	23.8	NICE TA484; Disutility: Nafees et al., 2008 <sup>(56)</sup> ; Duration: Assumption (same as fatigue)

有害事象	イベント毎の費用(円)	出典	QOL 値の減少	期間(日)	出典
嘔吐	0.00		-0.085	15.0	NICE TA428; Disutility: KEYNOTE-010 (TA428); Duration: Assumption
呼吸困難	0.00		-0.050	15.0	NICE TA484; Disutility: Doyle et al. (2008) <sup>(57)</sup> ; Duration: Assumption
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.00		-0.051	14.7	NICE TA621; Disutility and Duration: Assumption (average of other disutilities)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.00		-0.051	14.7	NICE TA621; Disutility and Duration: Assumption (average of other disutilities)
低ナトリウム血症	0.00		-0.085	15.0	NICE TA428; Disutility: KEYNOTE-010 (NICE TA428); Duration: Assumption
リンパ球減少症	0.00		-0.050	15.0	NICE TA484; Disutility: TA449; Duration: Assumption
肺炎	782,107.00	専門家の意見	-0.008	15.0	NICE TA484; Disutility: Marti et al. (2013) <sup>(58)</sup> ; Duration: Assumption
血小板減少症	0.00		0.000	0.0	Assumption
好中球減少症	21,669.00		-0.090	15.0	NICE TA428, Table 10; Disutility: Nafees et al., 2008 <sup>(56)</sup> ; Duration: Assumption
貧血	54,114.75	専門家の意見	-0.073	23.8	NICE TA484; Disutility: Nafees et al., 2008 <sup>(56)</sup> ; Duration: Assumed same as fatigue

有害事象	イベント毎の費用(円)	出典	QOL 値の減少	期間(日)	出典
胸水	0.00		-0.085	15.0	NICE TA428; Disutility: KEYNOTE-010 (NICE TA428); Duration: Assumption
発熱性好中球減少症	139,107.60		-0.090	15.0	NICE TA428, Table 10; Disutility: Nafees et al., 2008 <sup>(56)</sup> ; Duration: Assumption
肺臓炎	1,102.50	専門家の意見	-0.085	15.0	NICE TA428; Disutility: KEYNOTE-010 (NICE TA428); Duration: Assumption
悪心	1,987.50		-0.085	15.0	NICE TA428; Disutility: KEYNOTE-010 (NICE TA428); Duration: Assumption
敗血症	0.00		-0.090	15.0	Assumed same as Febrile Neutropenia
急性腎障害	0.00		-0.085	15.0	NICE TA428; Disutility: KEYNOTE-010 (NICE TA428); Duration: Assumption

#### 4.2.2 QOL 値の詳細

LIBRETTO-001 試験では、European Organisation for Research and Treatment of Cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) の QLQ-C30 version 3.0 (18 歳以上の患者) および PedsQL (12-17 歳の患者) のデータを収集した。LIBRETTO-001 試験の対象者は、ベースライン時 (第 1 サイクル、初日)、第 13 サイクルまでは約 8 週間ごと (~2 サイクルごと)、第 13 サイクル以降は治療終了まで 12 週間ごと (~3 サイクルごと) に EORTC QLQ-C30 に回答した。増悪期の状態にある患者データはほとんど収集されていない。よって LIBRETTO-001 試験から求めることができない増悪期の QOL 値は、NICE による先行の費用対効果評価の結果である未治療の上皮成長因子受容体 (EGFR) 陽性非小細胞肺癌に対するオシメルチニブの評価 (TA416、(NICE、2016))<sup>(59)</sup> にて報告された値を採用した。

一方で、無増悪生存における QOL 値は LIBRETTO-001 試験にて十分なデータが存在すると考え、EORTC QLQ-C30 のデータから EORTC-8D の換算式 (Rowen et al., 2011)<sup>(60)</sup> を用いたものと、Young et al. (2015)<sup>(61)</sup>、Kontodimopoulos et al. (2017)<sup>(62)</sup> および Marriott et al. (2017)<sup>(63)</sup> がそれぞれ提案するマッピングアルゴリズムに従い算出した (表 4-10)。1 つの換算式及び 3 つのマッピングアルゴリズムにより算出された QOL 値のうち、最も低い値を与える Young et al.<sup>(61)</sup> のものを採用した。これは本剤の費用対効果の観点から不利に働く (ICER を過大評価する) 保守的な選択であると考えられる。

有害事象による QOL 値の影響も勘案している。詳細は 4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細に記載した。

表 4-10 QOL 値の推定値 - 未治療の非小細胞肺癌

出典	無増悪生存	増悪期
TA621 (TA416 のアップデート)	0.794 SE = 0.0069; N = 486 <sup>a</sup>	0.678 SD = 0.314 N = 39 <sup>a,b</sup>
LIBRETTO-001 EORTC data		
EORTC-8D (Rowen et al., 2011)	0.87 <sup>c</sup> SD, 0.11 (N=52, n=225)	0.83 SD, 0.15 (N=12, n=29)
Mapped to EQ-5D (Young 2015) <sup>d</sup>	0.80 <sup>c</sup> SD, 0.16 (N=52, n=224)	0.75 SD, 0.19 (N=13, n=30)
Mapped to EQ-5D (Kontodimopoulos, 2017)	0.94 <sup>c</sup> SD, 0.19 (N=52, n=224)	0.83 SD, 0.25 (N=13, n=30)

出典	無増悪生存	増悪期
Mapped to EQ-5D (Marriott, 2017)	0.85 <sup>c</sup> SD, 0.12 (N=52, n=224)	0.79 SD, 0.15 (N=13, n=30)

EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ERG = evidence review group; N = number of patients; n = number of assessments; SD = standard deviation; SE = standard error;

TA = technology assessment.

<sup>a</sup> オシメルチニブ (TA621) の企業提出資料: FLAURA 試験で収集した EORTC QLQ-C30 データを (Young et al, 2015) が報告したアルゴリズムを用いてマッピングしたもの。国別のデータは報告されていない。NICE Evidence Review Group または Appraisal Committee からの批判は受けていない。

<sup>b</sup> Appraisal Committee's preferred value in TA621; originally from EQ-5D-5L data collected in the AURA 2 study using the cross-walk, used in TA416.

<sup>c</sup> ベースライン後のすべての増悪前評価

<sup>d</sup> Using response mapping.

Source: TA621, NICE (64), Lilly data on file, 2022. eortc\_8d\_irc; eq5d\_3l\_irc\_young; eq5d\_3l\_konto\_irc; eq5d\_3l\_marriott\_irc; 9 May 2022

#### 4.2.3 費用のパラメータの詳細

モデルに使用した医療資源および費用の推定値は、文献(システマティックレビューにより同定)から得られた情報を臨床的意見により補足した。それぞれの単価は、規定された情報源から取得した。

#### 遺伝子検査

モデルには、セルペルカチニブ群の RET 融合遺伝子を有する患者を同定するためのスクリーニング費用を含めるオプションを設定した。

本剤にかかる RET 融合遺伝子以外の遺伝子変異を検出する(その場合、レットヴィモ以外のキナーゼ阻害剤が投与されると考えられる)検査費用を、本剤及び比較対照の費用としてどのように勘案するかはガイドライン等で規定がないが、本分析においては 4 遺伝子の検査(セルペルカチニブ承認前、RET を含まない)と 5 遺伝子の検査(RET を含む)の差額に、スクリーニングにおける RET 陽性率の逆数を乗じて本剤の費用に含めることとした。これは以下のように想定していることに相当する。

1. スクリーニングにおける RET 陽性患者が行った 5 遺伝子の検査(RET を含む)の費用は本剤の費用と勘案している。
2. スクリーニングを行ったすべての患者の検査の費用のうち、本剤の発売による増加分(4 遺伝子の検査(セルペルカチニブ承認前、RET を含まない)と 5 遺伝子の検査(RET を含む)の差額)については、本剤の費用と勘案している。

1の費用は本来は他の 4 遺伝子の検査費用も含むため、含める必要性が無いという考え方もあり得る。しかしながら本分析ではあくまで本剤を使用している患者に発生した費用という考えのもと、本剤にかかる費用とみなした。この考え方は本剤の費用対効果の評価において不利に働くと考える。

表 4-11 にスクリーニングの陽性率の推定値および検査費用を示す。

表 4-11 診断検査のパラメータ

RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌	
スクリーニング陽性率	1.9%(Saito et al. 2016) <sup>(65)</sup>
オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx による検査費用 (RET 遺伝子分のみ)	30,000 円(下記より 140,000-110,000 円=30,000 円と仮定) 4 遺伝子の検査(セルペルカチニブ承認前、RET を含まない) 110,000 円(診療報酬) 5 遺伝子の検査 (RET を含む) 140,000 円 (診療報酬)

### 薬剤費

薬価は、2022 年 4 月の薬価基準に基づき記載した(表 4-12)。

表 4-12 : 薬剤の用量と費用

薬剤名	用量	バイアル/パッケージ サイズ	薬価(円)
セルペルカチニブ	160 mg を 1 日 2 回, 4 週サイクル	80mg x 1	6,984.50
		40mg x 1	3,680.00
ペムプロリズマブ	200 mg を 3 週間に 1 回、最大 2 年間または 疾患の進行による	100 mg	214,498.00
ペムトレキセド	500 mg/m <sup>2</sup> を 3 週間に 1 回	500 mg	123,462.00
		100 mg	31,134.00
ペムトレキセド(後発品)	500 mg/m <sup>2</sup> を 3 週間に 1 回	800 mg	85,510.00
		500 mg	56,970.00
		100 mg	13,656.00
シスプラチン	75 mg/m <sup>2</sup> を 3 週間に 1 回, 4 サイクルまで	50 mg	5,027.00
		25 mg	3,510.00
		10 mg	1,169.00
シスプラチン(後発品)	75 mg/m <sup>2</sup> を 3 週間に 1 回, 4 サイクルまで	50 mg	3,351.00
		25 mg	2,340.00
		10 mg	779.00

用量の調整が必要な薬剤に使用した体重および体表面積の推定値を表 4-13 に示す。



表 4-13 体重および体表面積

プラチナ製剤＋ペトレキセド＋ペムプロリズマブ治療を開始した非小細胞肺癌患者	
平均体重(kg)	59.1
体表面積(m <sup>2</sup> )*	1.59

Source: レセプトデータ分析(Medical Data Vision データ, 2008.4-2022.3), Appendix 4-2

\*上記データ分析(Appendix 4-2)の身長体重から算出<sup>(66)</sup>(<http://www.icoq.jp/doctor/tool/calc.html>)

### 薬剤投与とモニタリング

薬剤投与に関する費用は 2022 年 4 月の厚生労働省の診療報酬に基づき記載した。これに加えて、添付文書に基づき、最初の 6 か月間のセルペルカチニブのモニタリング費用に 7 回分の心電図の検査費用を計上した。各薬剤の 1 サイクルあたりの詳細費用は表 4-2 に示した通りである。増悪前の健康状態での追加のモニタリングについては、後述の「各健康状態に関連した費用」に示した。

### 有害事象

有害事象の費用は、「4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細」に示す。

### 後治療

後治療の費用は、増悪後の生存に依存しないと仮定し、増悪時の 1 回限りの費用としてモデルで適用した。

一次治療終了後の非小細胞肺癌の後治療のパターンは、2020 年 6 月に実施された合計 3,389 人の非小細胞肺癌患者を治療した 63 人の医師の調査に基づく<sup>(67)</sup>。推定値を表 4-14 に示す。

表 4-14 一次治療終了後の非小細胞肺癌の後治療

治療	セルペルカチニブ投与後の患者の割合(%)	免疫療法後の患者の割合(%)	期間
ドセタキセル	2.10%	29.20%	18.00 週
ニボルマブ	0.28%	2.33%	26.07 週
ペムプロリズマブ	0.56%	3.55%	26.07 週
アテゾリズマブ	0.42%	1.67%	21.73 週
ドセタキセル＋ラムシルマブ	1.40%	50.30%	18.47 週



治療	セルペルカチニブ投与後の患者の割合(%)	免疫療法後の患者の割合 (%)	期間
ペバシズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド	45.02%	3.70%	27.90 週
カルボプラチン+ペメトレキセド	50.21%	9.25%	18.00 週

Source: Cerner Enviza 2020.

### 各健康状態に関連した費用

下記の一次治療及びその後の増悪期の医療資源の種類と使用頻度は臨床専門家の意見に基づいたデータである。

**表 4-15 健康状態別の未治療の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌における 30 日間あたりの医療資源**

医療資源	無増悪		増悪		単価(円)	出典
	平均使用頻度	患者割合%	平均使用頻度	患者割合%		
外来受診	1.0	100%	1.0	78%	5,630.00	厚生労働省診療報酬 (2022年4月)
胸部 X 線撮影	1.0	100%	1.0	61%	1,530.00	
CT スキャン	1.0	40%	1.0	16%	14,500.00	
心電図	1.0	3%	0.0	0%	1300.00	
訪問看護	0.0	0%	5.0	57%	12,850.00	
血液検査	1.0	67%	1.0	28%	10,180.00	
訪問診療	0.0	0%	2.3	50%	18,583.00	

## 5. 分析結果

### 5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果

費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みに基づき、対象集団に対して下記の通り分析を実施した。

・実施した分析

- |   |
|---|
| <input checked="" 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)        |

#### 5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

分析の結果および費用の内訳は下記の通りである。

・分析結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	4.08	2.35	30,657,769	16,230,685	6,897,950
比較対照技術	1.72		14,427,084		

・費用の内訳の詳細

	評価対象技術(円)	比較対照技術(円)
薬剤費	22,914,647	10,059,761
薬剤投与	72,611	85,337
モニタリング	8,273	0
有害事象の治療	3,896	64,695
小計	22,999,427	10,209,793
遺伝子検査	1,578,947	0
疾患管理費		
無増悪期	682,995	282,576
増悪期	2,201,890	957,349
小計	2,884,885	1,239,925
その他の費用		
後治療	2,511,809	2,246,619
終末期治療	682,701	730,746
小計	3,194,510	2,977,366
<b>総費用</b>	<b>30,657,769</b>	<b>14,427,084</b>

シナリオ分析は、無増悪生存期間と全生存期間について他の生存曲線を実施した。結果を以下に記載する。

**表 5-1 シナリオ分析**

Intervention	Pembrolizumab		Incremental	ICER (JPY)
	Selpercatinib	+ pemetrexed + platinum		
<b>Base Case; PFS = Exponential, OS = Exponential</b>				
Total Cost (JPY)	30,657,769	14,427,084	16,230,685	
LYs	5.50	2.33	3.17	5,124,064
QALYs	4.08	1.72	2.35	6,897,950
<b>SA 1; PFS = Weibull, OS = Exponential</b>				
Total Cost (JPY)	27,977,047	13,716,454	14,260,593	
LYs	5.50	2.33	3.17	4,502,101
QALYs	4.03	1.70	2.33	6,124,037
<b>SA 2; PFS = Gompertz, OS = Exponential</b>				
Total Cost (JPY)	28,437,582	14,200,916	14,236,666	
LYs	5.50	2.33	3.17	4,494,548
QALYs	4.04	1.71	2.32	6,126,261
<b>SA 3; PFS = Spline knot 1, OS = Exponential</b>				
Total Cost (JPY)	32,411,986	14,372,029	18,039,957	
LYs	5.50	2.33	3.17	5,695,255
QALYs	4.10	1.72	2.38	7,575,919
<b>SA 4; PFS = Stratified Weibull, OS = Exponential</b>				
Total Cost (JPY)	28,116,946	13,695,885	14,421,061	
LYs	5.50	2.33	3.17	4,552,761
QALYs	4.03	1.70	2.33	6,185,395
<b>SA 5; PFS = Stratified Gompertz, OS = Exponential</b>				
Total Cost (JPY)	28,202,585	14,303,912	13,898,673	
LYs	5.50	2.33	3.17	4,387,842
QALYs	4.03	1.72	2.32	5,999,737
<b>SA 6; PFS = Exponential, OS = Weibull</b>				
Total Cost (JPY)	29,641,575	13,992,472	15,649,104	
LYs	4.25	1.80	2.45	6,375,838
QALYs	3.23	1.36	1.87	8,370,793
<b>SA 7; PFS = Exponential, OS = Gompertz</b>				
Total Cost (JPY)	27,453,309	13,925,202	13,528,107	
LYs	3.43	1.74	1.69	8,004,129
QALYs	2.65	1.32	1.33	10,193,909
<b>SA 8; PFS = Exponential, OS = Spline knot 1</b>				

Intervention	Pembrolizumab			ICER (JPY)
	Selpercatinib	+ pemetrexed + platinum	Incremental	
Total Cost (JPY)	30,231,025	14,177,870	16,053,155	
LYs	4.97	2.02	2.95	5,441,993
QALYs	3.72	1.52	2.21	7,279,058
<b>SA 9; PFS = Exponential, OS = Stratified Weibull</b>				
Total Cost (JPY)	29,120,021	14,079,674	15,040,348	
LYs	3.80	1.90	1.90	7,935,320
QALYs	2.92	1.43	1.49	10,108,427
<b>SA 10; PFS = Exponential, OS = Stratified Gompertz</b>				
Total Cost (JPY)	26,623,901	14,212,989	12,410,912	
LYs	3.24	2.07	1.18	10,545,767
QALYs	2.51	1.54	0.97	12,836,636
<b>SA 11; PFS = Model Average, OS = Model Average, (AIC Based)</b>				
Total Cost (JPY)	29,306,558	13,843,104	15,463,455	
LYs	4.38	1.95	2.42	6,381,438
QALYs	3.31	1.46	1.85	8,367,155
<b>SA 12; Generic Prices Used for Pemetrexed and Cisplatin</b>				
Total Cost (JPY)	30,024,894	12,253,184	17,771,710	
LYs	5.50	2.33	3.17	5,610,569
QALYs	4.08	1.72	2.35	7,552,877

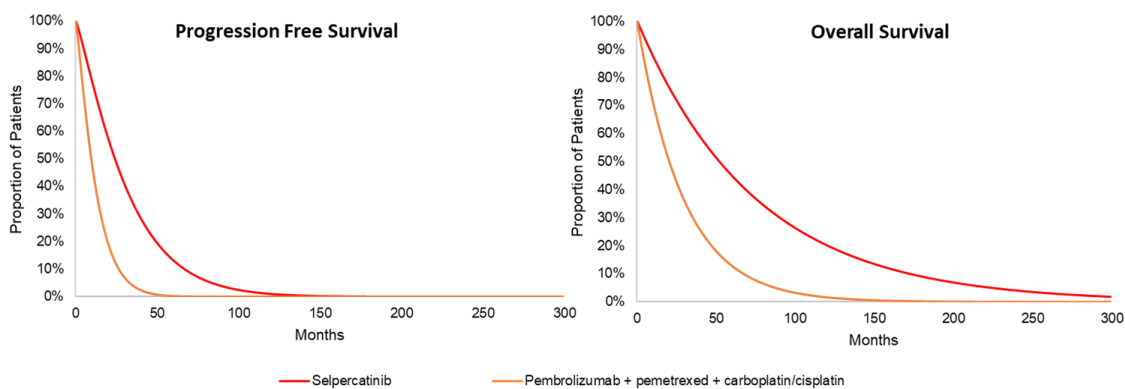
ICER = incremental cost-effectiveness ratio; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; QALY = quality-adjusted life-year; *RET* = REarranged during Transfection; SA = scenario analysis.

Note: the table presents mean total expected lifetime costs and outcomes, per patient. Costs and QALYs are discounted.

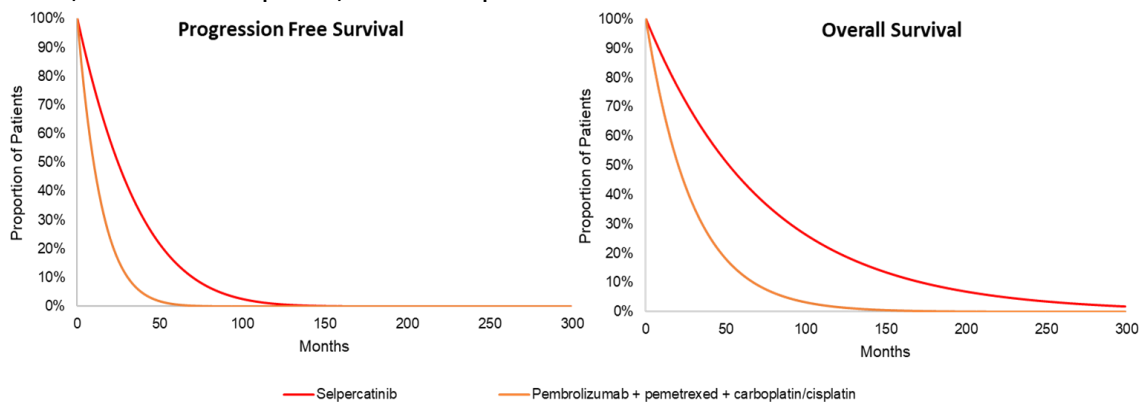
上記のシナリオ分析結果の生存曲線を以下に示す。SA7 及び SA10 の組み合わせは PFS の指数分布が途中でなめらかでなく折れているが、これは当該の時点で PFS の生存関数が OS のそれを上回ったためである (PFS の生存関数が OS のそれを上回らないよう、PFS にキャップをかけている)。

図 5-1 シナリオ分析:生存曲線

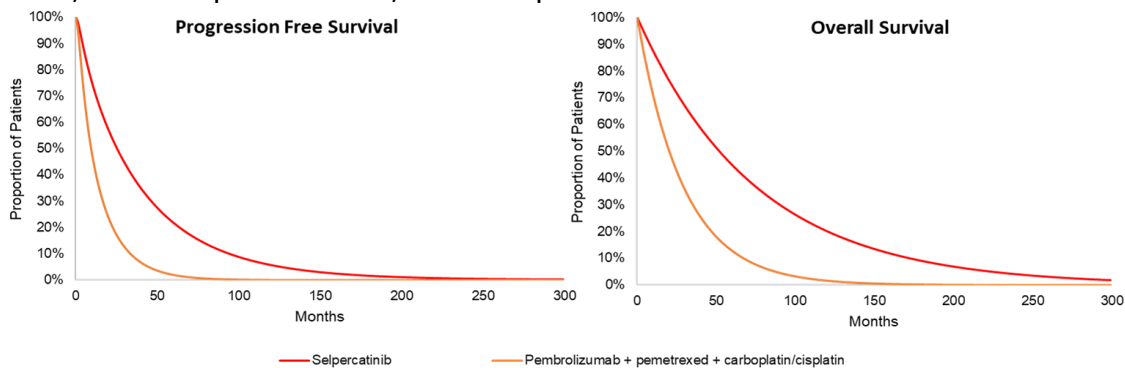
A. SA 1; PFS = Weibull, OS = Exponential



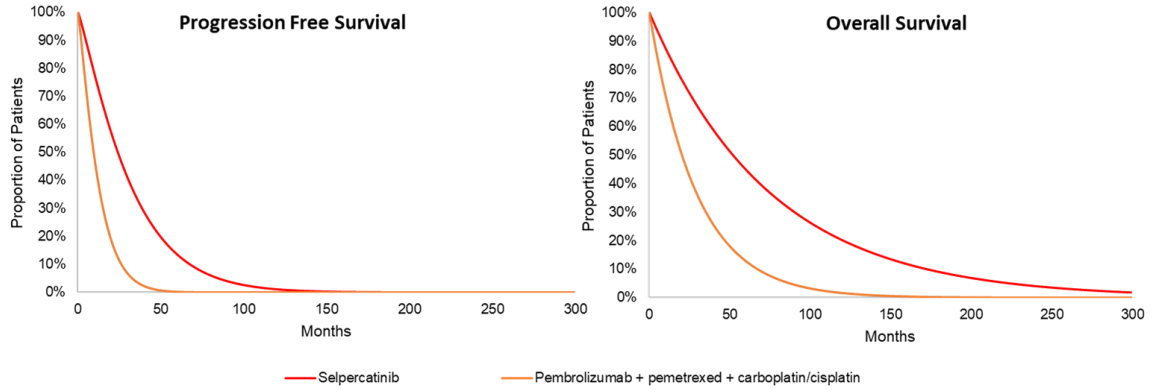
B. SA 2; PFS = Gompertz, OS = Exponential



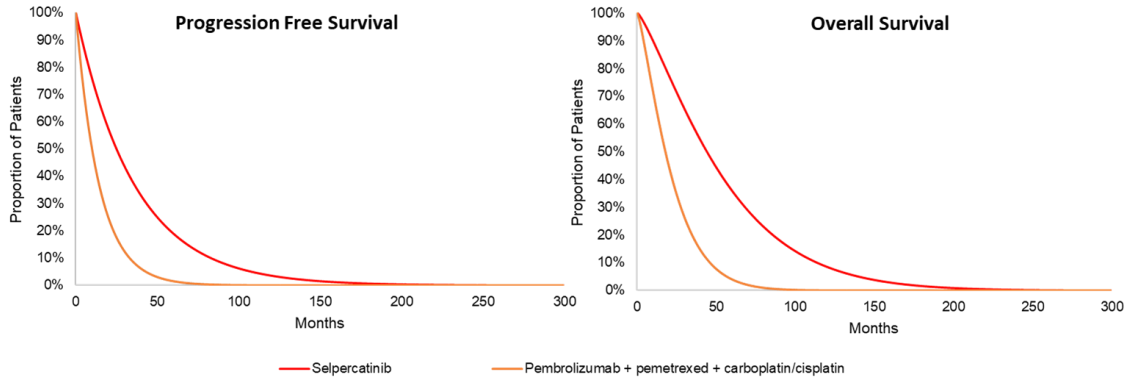
C. SA 3; PFS = Spline Knot 1, OS = Exponential



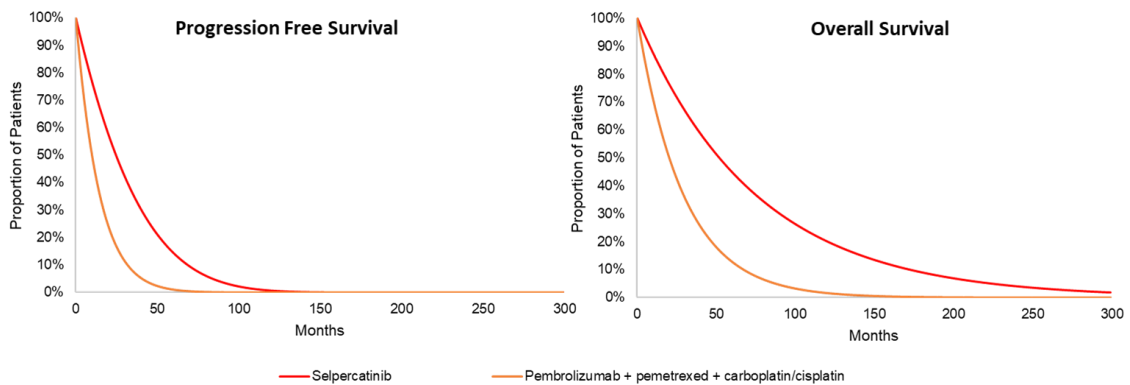
D. SA 4; PFS = Stratified Weibull, OS = Exponential



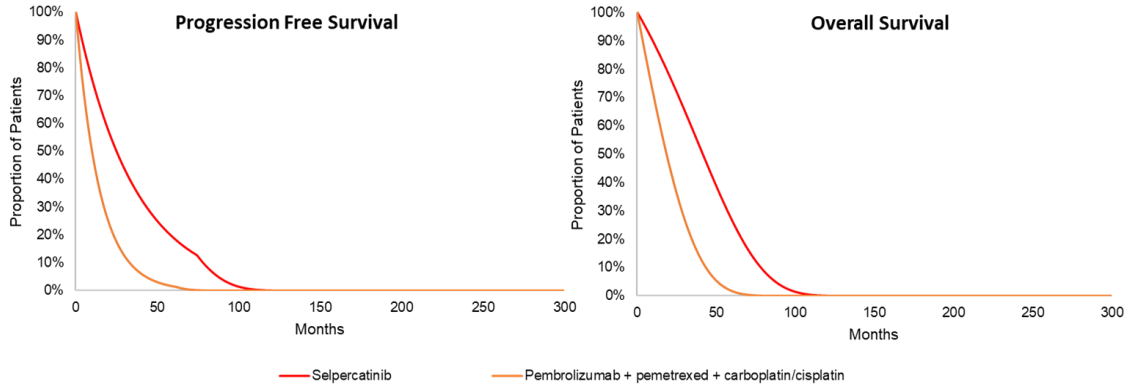
E. SA 5; PFS = Stratified Gompertz, OS = Exponential



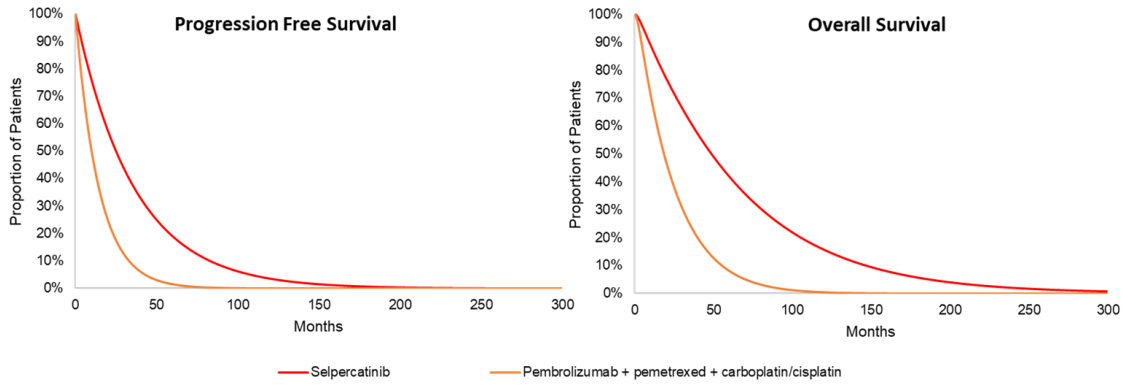
F. SA 6; PFS = Exponential, OS = Weibull



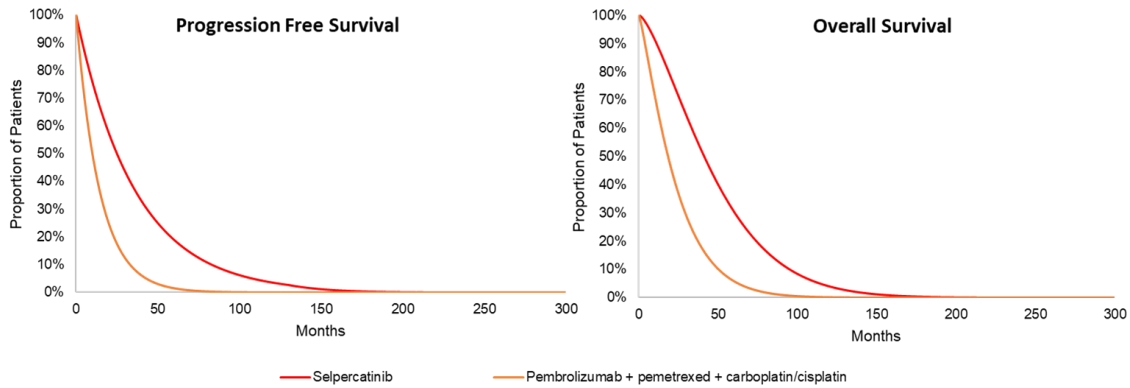
G. SA 7; PFS = Exponential, OS = Gompertz



H. SA 8; PFS = Exponential, OS = Spline Knot 1

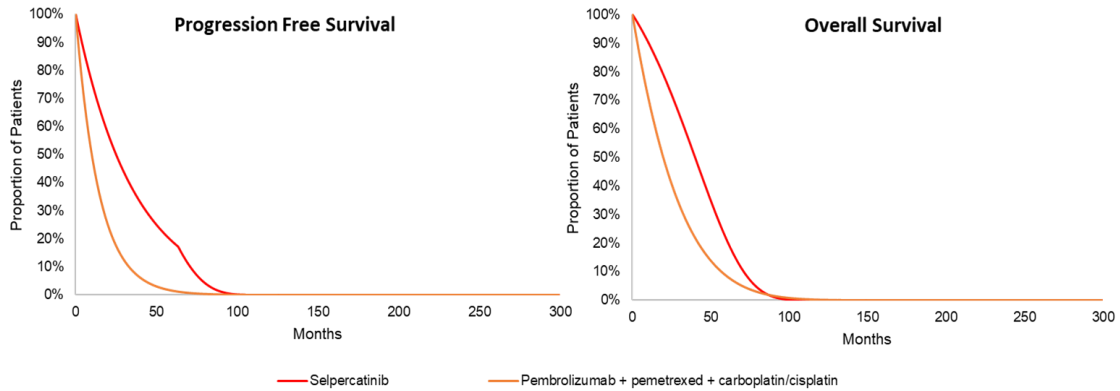


I. SA 9; PFS = Exponential, OS = Stratified Weibull

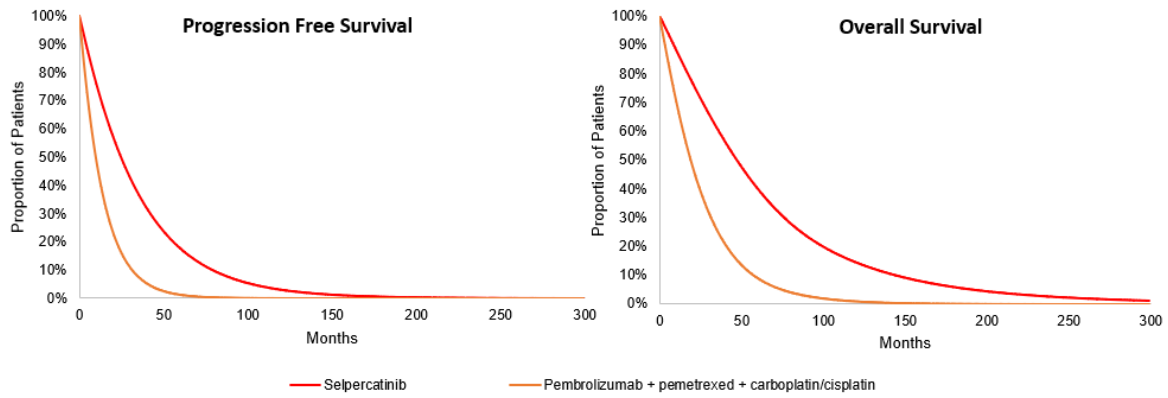




J. SA 10; PFS = Exponential, OS = Stratified Gompertz



K. SA 11; PFS = Model Average, OS = Model Average

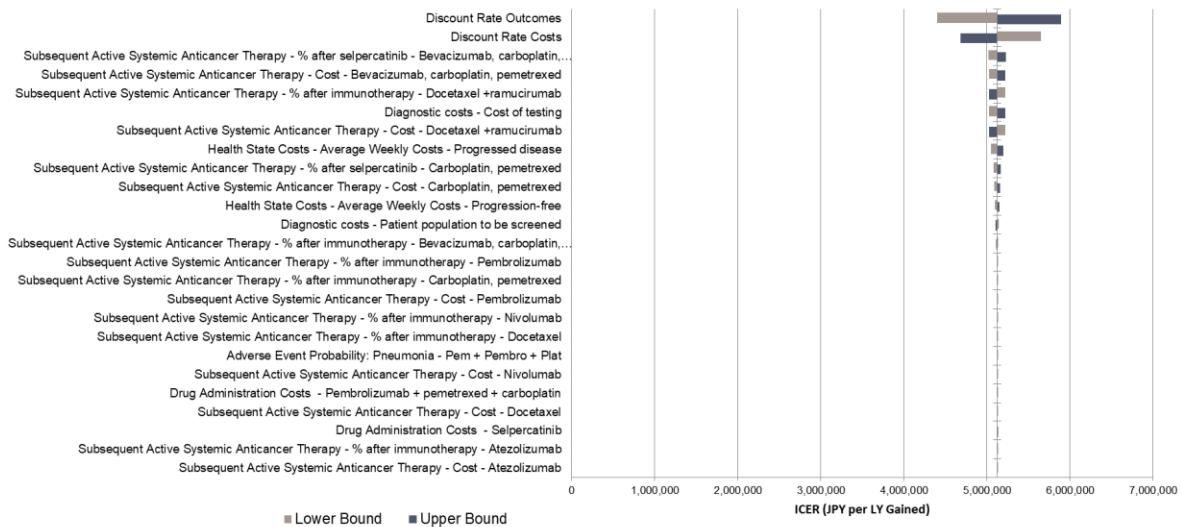


### 5.1.2 感度分析

基本分析に対する感度分析の結果を述べる。

主要パラメータについて一次元感度分析を実施し、増分費用を下記のトルネード図に示した。

図 5-2 一次元感度分析



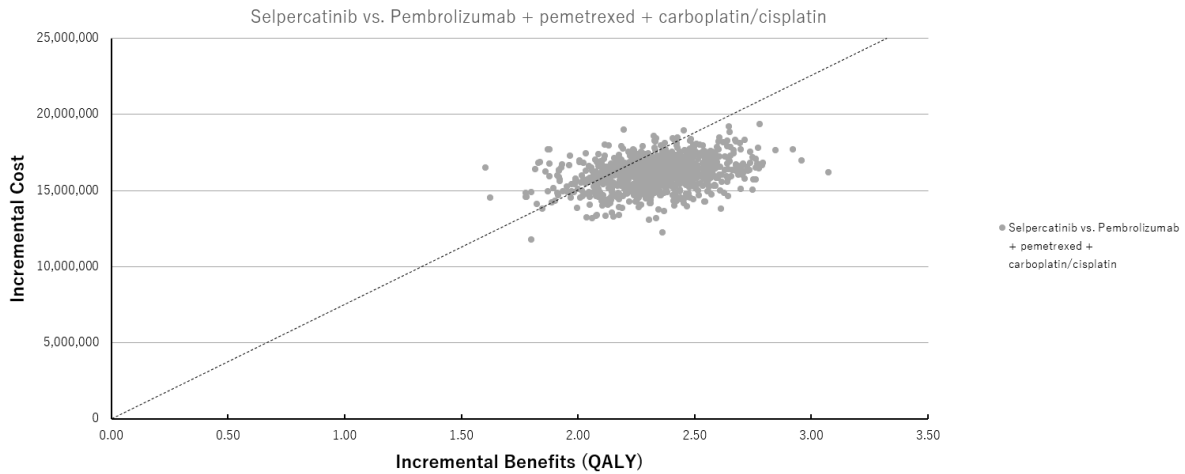
確率的感度分析の結果、費用効果平面上の散布図および費用効果受容曲線を下記に示す。

図 5-3 確率的感度分析

Probabilistic Estimates (per patient)

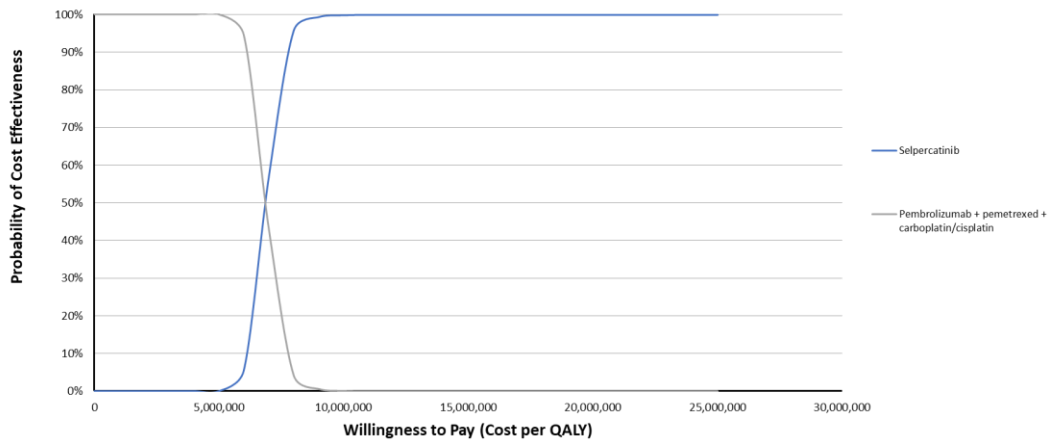
	Mean	Totals		Incrementals vs. Selpercatinib		
		LCI	UCI	Mean	LCI	UCI
<b>Total expected lifetime cost (JPY, discounted)</b>						
Selpercatinib	30,677,311	29,890,589	31,484,372			
Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin/cisplatin	14,540,225	12,811,586	16,636,824	16,137,086	14,034,159	18,110,864
<b>Total expected lifetime LYs (discounted)</b>						
Selpercatinib	5.498	5.498	5.498			
Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin/cisplatin	2.342	1.901	2.897	3.156	2.601	3.597
<b>Total expected lifetime QALYs (discounted)</b>						
Selpercatinib	4.07	3.786	4.358			
Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin/cisplatin	1.73	1.416	2.136	2.341	1.919	2.707
<b>ICERS</b>						
Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin/cisplatin		Incremental Cost per Incremental LY	Incremental Cost per Incremental QALY			
		5,112,516	6,892,477			

図 5-4 費用効果平面上の散布図



補助線は ICER=750 万円/QALY を示す。

図 5-5 費用効果受容曲線



### 5.1.3 分析の妥当性の検討

モデルの妥当性について下記の検証を実施した。<sup>(68)</sup>

#### 表面的妥当性

モデルの構造、データソース、統計解析デザインについては、医療経済学者や NSCLC の英国臨床専門家など、外部の専門家によってレビューされている。

### 内的妥当性

インプットデータおよびコーディングの検証に対する品質管理のプロセスは、モデルの開発に関与していないスタッフが、事前に指定されたテスト計画に従って実施した。これらのプロセスには、全インプットデータの引用元との照合およびプログラミングの検証が含まれている。

全インプットデータの検証は、文書化した(実施者のイニシャルと実施日が記録されている)。すべての齟齬について議論し、必要な場合にはモデルのインプットデータを更新した。

プログラミングの検証は、分析結果、計算、参照したデータ、モデルインターフェース、コード(Visual Basic for Applications)の確認を含んでいる。

さらに、医療経済専門家によるモデルの検証も別途実施した。

### 交差妥当性

他のモデルとの比較による妥当性の評価は、比較に適切なモデルが利用可能な場合に実施されることとした。今回対象とした RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌での経済評価は存在しなかったことから、交差妥当性の検討は不可能であった。

### 外的妥当性

モデルの予測値とモデル構築に使用された研究の結果およびモデル構築に使用されなかった研究の結果との比較が行われた。

#### 5.1.4 分析結果の解釈

対象集団	RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌
比較対照	シスプラチン+ペメトレキセド+ペムブロリズマブ
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"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超) かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超) かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	評価対象集団における ICER は 6,897,950 円/QALY であり、一元感度分析及び確率的感度分析の結果等を考慮しても、おおよそ同様の傾向を示していることから、価格調整の閾値(配慮が必要とされた品目)における「500 万円以下 (750 万円以下)」の区分に相当すると考える。

#### 5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]

該当なし

#### 5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]

該当なし

**5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]**

該当なし

**5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]**

該当なし

## **6. 再分析用のデータ**

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft Excel and Visual Basic for Applications	VBA7.1	Loxo-292 Japan CE Model (NSCLC)_July 11.xlsm	E メール

## 7. 実施体制

名前: [REDACTED]

所属: [REDACTED]

役割: セルペルカチニブの費用対効果評価実施に対する医療経済学的見地からの助言

利益相反: 日本イーライリリー株式会社から本役割を含むアドバイザー業務に対する委嘱料を受領

名前: [REDACTED]

所属: [REDACTED]

役割: セルペルカチニブの費用対効果評価実施に対する臨床的見地からの助言

利益相反: 日本イーライリリー株式会社から本役割を含むアドバイザー業務に対する委嘱料を受領

## 8. 参考文献

1. GLOBOCAN. Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. 2018.
2. Riessk J. Shifting paradigms in non-small cell lung cancer: an evolving therapeutic landscape. *The American journal of managed care*. 2013;19(19 Suppl):s390-7.
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
4. Society AC. Lung cancer survival rates, by stage. 2019.
5. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2018;13(1):27-45.
6. Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Nakaoku T, Yoh K, Goto K. RET fusion gene: Translation to personalized lung cancer therapy. *Cancer Science*. 2013;104(11):1396-400.
7. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nature reviews Clinical oncology*. 2018;15(3):151-67.
8. Fenske DC, Price GL, Hess LM, John WJ, Kim ES. Systematic Review of Brain Metastases in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States, European Union, and Japan. *Clinical lung cancer*. 2017;18(6):607-14.
9. Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, Cravero P, Delmonte A, Crinò L. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)* [Internet]. 2019 2019; 10:[27-36 pp.]. Available from: <https://doi.org/10.2147/LCTT.S192830>.
10. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):813-24.
11. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2020 年版. 2020.
12. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2021 年版. 2021.
13. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer Version 6.2020. National Comprehensive Cancer Network. 2020.
14. Akers J, Dissemination UoYcFRa. Systematic reviews : CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: CRD, University of York; 2009.
15. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011.
16. NICE. PMG6 - Appendix C: Methodology checklist: randomised controlled trials. National Institute for Health and Care Excellence. 2012.



17. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(22):2078-92.
18. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(22):2093-104.
19. Lopes G, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski D, Cho B, Castro G, et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS)  $\geq$  1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36:LBA4-LBA.
20. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50%. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(21):2339-49.
21. Schuetz W, Schneider CP, Engel-Riedel W, Schumann C, Kohlhaeufel M, Serke MHU, et al. 65Plus: open-label study of bevacizumab in combination with pemetrexed or pemetrexed/carboplatin as first-line treatment of patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer (Auckl)*. 2017;8:217-29.
22. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2197-204.
23. Zhou C, Chen G, Huang Y, Zhou J, Lin L, Feng J, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (Camel): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2021;9(3):305-14.
24. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(2):198-211.
25. Koyama R, Udagawa H, Sugiyama E, Komuta K, Mori M, Yokoyama T, et al. Randomized phase II study comparing cisplatin + pemetrexed + bevacizumab with carboplatin + paclitaxel + bevacizumab in treatment-naïve advanced non-squamous non-small cell lung cancer (CLEAR study). *Annals of Oncology*. 2018;29:viii518.
26. Doebele RC, Spigel D, Tehfe M, Thomas S, Reck M, Verma S, et al. Phase 2, randomized, open-label study of ramucirumab in combination with first-line pemetrexed and platinum chemotherapy in patients with nonsquamous, advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2015;121(6):883-92.
27. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10274):592-604.

28. Galetta D, Cinieri S, Pisconti S, Gebbia V, Morabito A, Borsellino N, et al. Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: The GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial. *Clinical lung cancer*. 2015;16(4):262-73.
29. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1328-39.
30. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(7):924-37.
31. Nishio M, Barlesi F, West H, Ball S, Bordoni R, Cobo M, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(4):653-64.
32. Lu S, Fang J, Wang Z, Fan Y, Liu Y, He J, et al. 102P Primary results from the China cohort of IMpower132: Atezolizumab (atezo) + carboplatin (carbo) or cisplatin (cis) + pemetrexed (pem) as first-line therapy in advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16.
33. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(24):2288-301.
34. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(11):2184-91.
35. Karayama M, Inui N, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Kuroishi S, et al. Maintenance therapy with pemetrexed and bevacizumab versus pemetrexed monotherapy after induction therapy with carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced non-squamous non small cell lung cancer. *European Journal of Cancer*. 2016;58:30-7.
36. Langer CJ, Kim ES, Anderson EC, Jotte RM, Modiano M, Haggstrom DE, et al. nab-Paclitaxel-Based Therapy in Underserved Patient Populations: The ABOUND.70+ Study in Elderly Patients With Advanced NSCLC. *Frontiers in oncology*. 2018;8:262.
37. Wu YL, Zhang L, Fan Y, Zhou J, Zhang L, Zhou Q, et al. 389P Updated analysis from the KEYNOTE-042 China study: 1L pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) in Chinese patients (pts) with advanced NSCLC with PD-L1 TPS  $\geq$ 1%. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1394.
38. Horinouchi H, Nogami N, Saka H, Nishio M, Tokito T, Takahashi T, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study. *Cancer Science*. 2021;112(8):3255-65.

39. Boyer M, Şendur MAN, Rodríguez-Abreu D, Park K, Lee DH, Çiçin I, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50%: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(21):2327-38.
40. Lee DH, Cho EK, Ahn JS, Kim D-W, Cho BC, Lee KH, et al. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of pemetrexed/carboplatin doublet vs pemetrexed singlet in chemotherapy-naïve elderly patients aged 70 or more with advanced non-squamous non-small cell lung cancer and good performance status. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15\_suppl):9081-.
41. Fukuda M, Kitazaki T, Ogawara D, Ichiki M, Mukae H, Maruyama R, et al. Randomized phase II study of pemetrexed or pemetrexed plus bevacizumab for elderly patients with previously untreated non-squamous non-small cell lung cancer: Results of the Lung Oncology Group in Kyushu (LOGIK1201). *Lung Cancer*. 2019;132:1-8.
42. Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, Horai T, Ichinose Y, Hida T, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;76(3):362-7.
43. Yang Y, Wang Z, Fang J, Yu Q, Han B, Cang S, et al. Efficacy and Safety of Sintilimab Plus Pemetrexed and Platinum as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC: a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study (Oncology pRogram by InnovENT anti-PD-1-11). *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(10):1636-46.
44. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: A Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Pemetrexed and Bevacizumab Versus Paclitaxel Plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients With Stage IIIB or IV Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(34):4349-57.
45. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM, et al. PRONOUNCE: Randomized, Open-Label, Phase III Study of First-Line Pemetrexed + Carboplatin Followed by Maintenance Pemetrexed versus Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(1):134-42.
46. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ai X, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(9):1512-22.
47. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(24):2542-50.
48. Spigel DR, Hainsworth JD, Joseph MJ, Shipley DL, Hagan MK, Thompson DS, et al. Randomized phase 2 trial of pemetrexed, pemetrexed/bevacizumab, and pemetrexed/carboplatin/bevacizumab in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *Cancer*. 2018;124(9):1982-91.

49. Sugawara S, Lee JS, Kang JH, Kim HR, Inui N, Hida T, et al. Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2021;32(9):1137-47.
50. 保健医療経済評価研究センター. 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3版. 2022.
51. Faria R, Hernandez Alava M, Manca A, Wailoo A. The use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal: methods for comparative individual patient data: NICE; 2015.
52. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value in Health*. 2011;14(4):417-28.
53. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
54. Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JP. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2015;34(6):984-98.
55. Jackson CH, Thompson SG, Sharples LD. Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. *Journal of the Royal Statistical Society Series A, (Statistics in Society)*. 2009;172(2):383-404.
56. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
57. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374-80.
58. Marti SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, et al. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013;11(1):21.
59. NICE. TA416 - Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Care Excellence. 2016.
60. Rowen D, Brazier J, Young T, Gaugris S, Craig BM, King MT, et al. Deriving a Preference-Based Measure for Cancer Using the EORTC QLQ-C30. *Value in Health*. 2011;14(5):721-31.
61. Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping functions in health-related quality of life: Mapping from two cancer-specific health-related quality-of-life instruments to EQ-5D-3L. *Med Decis Making*. 2015;35(7):912-26.
62. Kontodimopoulos N, Aletras VH, Paliouras D, Niakas D. Mapping the Cancer-Specific EORTC QLQ-C30 to the Preference-Based EQ-5D, SF-6D, and 15D Instruments. *Value in Health*. 2009;12(8):1151-7.
63. Marriott E-R, van Hazel G, Gibbs P, Hatswell AJ. Mapping EORTC-QLQ-C30 to EQ-5D-3L in patients with colorectal cancer. *Journal of Medical Economics*. 2017;20(2):193-9.

64. NICE. TA621 - Osimertinib for untreated EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Care Excellence. National Institute for Health and Care Excellence. 2020.
65. Saito M, Shiraishi K, Kunitoh H, Takenoshita S, Yokota J, Kohno T. Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma. *Cancer Science*. 2016;107(6):713-20.
66. 藤本 薫, 渡辺 孟, 坂本 淳, 湯川 幸, 森本 和. 日本人の体表面積に関する研究 第18篇 三期にまとめた算出式. *日本衛生学雑誌*. 1968;23(5):443-50.
67. Cerner Enviza. 2020.
68. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model Transparency and Validation:A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Medical Decision Making*. 2012;32(5):733-43.

## **Appendix**

## **Appendix 2-1: Medical Data Vision data**

Medical Data Vision データベース(2022年4月13日時点)における、比較対象技術(ペムブロリズマブ・ペトレキセド・プラチナ製剤の同日処方と定義)を処方した肺癌患者について、患者一人あたりの期間内プラチナ製剤の総費用

下記の対象期間と条件によりデータを抽出した。

【対象期間:2018年12月~2022年1月】

• 条件一覧

【基礎】2018年12月~2022年1月

【薬剤】同日内 ①持参薬:含む ②院外処方:含む ③退院時処方:含む ④院内処方(①②③以外):含む

条件 1:AND 1412102000:『注』キイトルーダ(どちらも,剤型全対象) 条件 2:AND 1410469000:『注』アリムタ(どちらも,剤型全対象) 条件 3:AND 1416434000:『注』パラプラチン(どちらも,剤型全対象)

【診療】--条件無し--

【疾患】同月内 条件 1:AND C34:気管支及び肺の悪性新生物<腫瘍>

カルボプラチン							
処方薬分析 (製品名, 全体)	version:1.4.3	データ最終更新日:2022-03-25					
		製品名コード	製品名	実患者数	件数	金額(円)	金額(円)/患者
		1410469000	『注』アリムタ	132	741	124,806,409	
		1412102000	『注』キイトルーダ	132	392	218,992,945	
		1416434000	『注』パラプラチン	132	566	9,215,144	69,812

• 条件一覧

【基礎】2018年12月~2022年1月

【薬剤】同日内 ①持参薬:含む ②院外処方:含む ③退院時処方:含む ④院内処方(①②③以外):含む

条件 1:AND 1412102000:『注』キイトルーダ(どちらも,剤型全対象) 条件 2:AND 1410469000:『注』アリムタ(どちらも,剤型全対象) 条件 3:AND 1418808000:『注』ランダ(どちらも,剤型全対象)『注』パラプラチン(どちらも,剤型全対象)

【診療】--条件無し--

【疾患】同月内 条件 1:AND C34:気管支及び肺の悪性新生物<腫瘍>

シスプラチン							
処方薬分析 (製品名, 全体)	version:1.4.3	データ最終更新日:2022-03-25					
		製品名コード	製品名	実患者数	件数	金額(円)	金額(円)/患者
		1410469000	『注』アリムタ	48	267	49,045,280	
		1412102000	『注』キイトルーダ	48	144	86,612,518	
		1418808000	『注』ランダ	48	272	3,148,395	65,592



【対象期間:2021年4月~2022年1月】

• 条件一覧

【基礎】2021年4月~2022年1月

【薬剤】同日内 ①持参薬:含む ②院外処方:含む ③退院時処方:含む ④院内処方(①②③以外):含む

条件 1:AND 1412102000:『注』キイトルーダ(どちらも,剤型全対象) 条件 2:AND 1410469000:『注』アリムタ(どちらも,剤型全対象) 条件 3:AND 1416434000:『注』パラプラチン(どちらも,剤型全対象)

【診療】--条件無し--

【疾患】同月内 条件 1:AND C34:気管支及び肺の悪性新生物<腫瘍>

<u>カルボプラチン</u>							
処方薬分析 (製品名, 全体)	version:1.4.3	データ最終更新日:2022-03-25					
		製品名コード	製品名	実患者数	件数	金額(円)	金額(円)/患者
		1410469000	『注』アリムタ	39	183	30,952,350	
		1412102000	『注』キイトルーダ	39	96	44,005,531	
		1416434000	『注』パラプラチン	39	138	1,828,353	46,881

• 条件一覧

【基礎】2021年4月~2022年1月

【薬剤】同日内 ①持参薬:含む ②院外処方:含む ③退院時処方:含む ④院内処方(①②③以外):含む

条件 1:AND 1412102000:『注』キイトルーダ(どちらも,剤型全対象) 条件 2:AND 1410469000:『注』アリムタ(どちらも,剤型全対象) 条件 3:AND 1418808000:『注』ランダ(どちらも,剤型全対象)

【診療】--条件無し--

【疾患】同月内 条件 1:AND C34:気管支及び肺の悪性新生物<腫瘍>

<u>シスプラチン</u>							
処方薬分析 (製品名, 全体)	version:1.4.3	データ最終更新日:2022-03-25					
		製品名コード	製品名	実患者数	件数	金額(円)	金額(円)/患者
		1410469000	『注』アリムタ	9	29	5,607,843	
		1412102000	『注』キイトルーダ	9	16	7,309,648	
		1418808000	『注』ランダ	9	32	296,805	32,978

### **Appendix 3-1: Search strategy**

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to 2018 June 13>

Table 3-1-1 Search performed on 12th January 2016 (SLR1)

ID	Search term	Hits
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	35933
2	nsclc.tw.	23875
3	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).tw.	2044
4	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).tw.	37605
5	or/1-4	47937
6	(Cisplat\$ or abiplatin or bioc#splatinum or blastolem or briplatin or cddp ti or cis ddp or (cis adj2 dichloroplatinum) or cis diamin#chloroplatinum or (cis adj2 platinum) or cis plat\$ or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diam?in#dichloroplatinum or dichlorodiam?ineplatinum or dichlorodiam?ine platinum or Docistin or elvecis or Kemoplat or lederplatin or Lipoplatin or mpi 5010 or mpi5010 or Neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or Platimine or platinex or Platinil or platinol or (platinum adj2 diaminodichloride) or Platinum or (platinum adj2 dichloride) or Platiran or platistil or Platistin or platosin or Randa or romcis or Sicatem or "spi 077" or Tecnoplatin).mp	60751
7	(Carboplat\$ or blastocarb or boplatex or carbosin or carbotec or carplan or CBDCA or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or oncocarbin or paraplatin\$ or nealorin or neocarbo or platinwas or ribocarbo).mp	14005
8	(Gemcitabine or gemcite or gemzar or ly 188011 or ly188011).mp.	11957
9	(Docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter\$ or taxoltere metro or texot).mp.	11681
10	(pemetrexed or alimta or elimta or ly 231514 or ly231514 or ly 231 514 or MTA).mp.	4908
11	(paclitaxel or "abi 007" or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or Formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or oncogel or onxol or pacitaxel or paxcel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan).mp.	30185
12	(bevacizumab or altuzan or avastin or nsc 704856 or nsc704865).mp.	11720
13	(Erlotinib or cp 358774 or cp358774 or nsc 718781 or nsc718781 or osi 774 or osi774 or r 1415 or r1415 or tarceva).mp.	4591
14	(ramucirumab or cyramza or imc 1121 or imc 1121b or imc1121 b or imc1121b or ly 3009806 or ly3009806).mp.	174)
15	(nivolumab or bms 936558 or bms936558 or mdx 1106 or mdx1106 or ono 4538 or ono4538 or opdivo).mp.	304
16	(Gefitinib or gefitinat or iressa or zd 1839 or zd1839).mp.	5198
17	(Afatinib or bibw 2992 or bibw2992 or gilotrif or tovok or giotrif).mp.	438
18	(Crizotinib or "pf 02341066" or pf 1066 or pf 2341066 or pf02341066 or pf1066 or pf2341066 or xalkori).mp.	958

ID	Search term	Hits
19	(Pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or mk 3475 or mk3475).mp.	194
20	or/6-19	125501
21	randomized controlled trial.pt.	403636
22	controlled clinical trial.pt.	89944
23	randomized controlled trial/	403636
24	random allocation.sh.	84835
25	double blind method.sh.	132170
26	single blind method.sh.	21076
27	clinical trial/	495802
28	clinical trial/ or clinical trial, phase i/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or multicenter study/	653443
29	(clin\$ adj25 trial\$.ti,ab.	303927
30	((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj25 (blind\$ or mask\$ or dummy\$)).ti,ab.	143805
31	placebos.sh.	32935
32	placebo\$.ti,ab.	170659
33	random\$.ti,ab.	797279
34	animals/ not (animals/ and humans/)	4137434
35	or/21-33	1544265
36	35 not 34	1407235
37	5 and 20 and 36	6188

Table 3-1-2 Search performed on 13th June 2018 (SLR2)

ID	Searches	Results
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	44806
2	nsclc.tw.	33696
3	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).tw.	2488
4	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).tw.	50592
5	or/1-4	63170
6	(Cisplat\$ or abiplatin or bioc#sptatinum or blastolem or briplatin or cddp ti or cis ddp or (cis adj2 dichloroplatinum) or cis diamin#chloroplatinum or (cis adj2 platinum) or cis plat\$ or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diam?in#dichloroplatinum or dichlorodiam?ineplatinum or dichlorodiam?ine platinum or Docistin or elvecis or Kemoplat or lederplatin or Lipoplatin or mpi 5010 or mpi5010 or Neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or Platimine or platinex or Platinil or platinol or (platinum adj2 diaminodichloride) or Platinum diam?in#dichloride or (platinum adj2 dichloride) or Platiran or platistil or Platistin or platosin or Randa or romcis or SicateM or "spi 077" or Tecnoplatin).mp.	70481

ID	Searches	Results
7	(Carboplat\$ or blastocarb or boplatex or carbosin or carbotec or carplan or CBDCA or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or oncocarbin or paraplatin\$ or nealorin or neocarbo or platinwas or ribocarbo).mp.	16250
8	(Gemcitabine or gemcite or gemzar or ly 188011 or ly188011).mp.	14845
9	(Docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter\$ or taxoltere metro or textot).mp.	14708
10	(pemetrexed or alimta or elimta or ly 231514 or ly231514 or ly 231 514 or MTA).mp.	6572
11	(paclitaxel or "abi 007" or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or Formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or oncogel or onxol or pacitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan).mp.	36062
12	(bevacizumab or altuzan or avastin or nsc 704856 or nsc704865).mp.	15610
13	(Erlotinib or cp 358774 or cp358774 or nsc 718781 or nsc718781 or osi 774 or osi774 or r 1415 or r1415 or tarceva).mp.	6067
14	(ramucirumab or cyramza or imc 1121 or imc 1121b or imc1121 b or imc1121b or ly 3009806 or ly3009806).mp.	467
15	(nivolumab or bms 936558 or bms936558 or mdx 1106 or mdx1106 or ono 4538 or ono4538 or opdivo).mp.	2344
16	(Gefitinib or geftinat or iressa or zd 1839 or zd1839).mp.	6481
17	(Afatinib or bibw 2992 or bibw2992 or gilotrif or tovok or giotrif).mp.	983
18	(Crizotinib or "pf 02341066" or pf 1066 or pf 2341066 or pf02341066 or pf1066 or pf2341066 or xalkori).mp.	1810
19	(Pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or mk 3475 or mk3475).mp.	1663
20	or/6-19	154879
21	randomized controlled trial.pt.	464843
22	controlled clinical trial.pt.	92516
23	randomized controlled trial/	464843
24	random allocation.sh.	94900
25	double blind method.sh.	146744
26	single blind method.sh.	25422
27	clinical trial/	511158
28	clinical trial/ or clinical trial, phase i/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or multicenter study/	716873
29	(clin\$ adj25 trial\$).ti,ab.	389112
30	((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj25 (blind\$ or mask\$ or dummy\$)).ti,ab.	164514
31	placebos.sh.	34011
32	placebo\$.ti,ab.	196552
33	random\$.ti,ab.	986443

ID	Searches	Results
34	animals/ not (animals/ and humans/)	4442967
35	or/21-33	1844962
36	35 not 34	1685859
37	5 and 20 and 36	7322
38	limit 37 to yr="2016 -Current"	1031

\*Same search strings were run for SLR3

Table 3-1-3 Search performed on 13th June 2018 (additional comparators; SLR2)

ID	Searches	Results
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	44806
2	nsclc.tw.	33696
3	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).tw.	2488
4	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).tw.	50592
5	or/1-4	63170
6	(ipilimumab or bms 734016 or bms734016 or "mdx 010" or mdx 101 or mdx010 or mdx101 or strentarga or yervoy or CTLA 4).mp.	9042
7	(ticilimumab or cp 675 206 or cp 675206 or cp675 206 or cp675206 or tremelimumab).mp.	206
8	(durvalumab or imfinzi or medi 4736 or medi4736).mp.	180
9	(atezolizumab or mpdl 3280a or mpdl3280a or rg 7446 or rg7446 or tecentriq or tecntriq).mp.	410
10	or/6-9	9439
11	randomized controlled trial.pt.	464843
12	controlled clinical trial.pt.	92516
13	randomized controlled trial/	464843
14	random allocation.sh.	94900
15	double blind method.sh.	146744
16	single blind method.sh.	25422
17	clinical trial/	511158
18	clinical trial/ or clinical trial, phase i/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or multicenter study/	716873
19	(clin\$ adj25 trial\$).ti,ab.	389112
20	((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj25 (blind\$ or mask\$ or dummy\$)).ti,ab.	164514
21	placebos.sh.	34011
22	placebo\$.ti,ab.	196552
23	random\$.ti,ab.	986443
24	animals/ not (animals/ and humans/)	4442967
25	or/11-23	1844962

ID	Searches	Results
26	25 not 24	1685859
27	5 and 10 and 26	200

\*Same search strings were run for SLR3

EMBASE <1974 to 2018 June 15>

Table 3-1-4 Search performed on 12th January 2016 (SLR1)

ID	Search term	Hits
1	*lung non small cell cancer/	39234
2	nslc.tw.	42191
3	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ti.	1535
4	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ti.	35552
5	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ab. /freq=2	273
6	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ab. /freq=2	6122
7	or/1-6	60225
8	*cisplatin/	49001
9	(Cisplat\$ or abiplatin or bioc#sptatinum or blastolem or briplatin or cddp ti or cis ddp or (cis adj2 dichloroplatinum) or cis diamin#chloroplatinum or (cis adj2 platinum) or cis plat\$ or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diam?in#dichloroplatinum or dichlorodiam?ineplatinum or dichlorodiam?ine platinum or Docistin or elvecis or Kemoplat or lederplatin or Lipoplatin or mpi 5010 or mpi5010 or Neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or Platimine or platinex or Platinil or platinol or (platinum adj2 diaminodichloride) or Platinum diam?in#dichloride or (platinum adj2 dichloride) or Platiran or platistil or Platistin or platosin or Randa or romcis or Sicateam or "spi 077" or Tecnoplatin).tw.	70866
10	carboplatin/	10930
11	(Carboplat\$ or blastocarb or boplatex or carbosin or carbotec or carplan or CBDCA or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or oncocarbin or paraplating\$ or nealorin or neocarbo or platinwas or ribocarbo).tw.	19440
12	*gemcitabine/	9555
13	(Gemcitabine or gemcite or gemzar or ly 188011 or ly188011).tw.	19156
14	*docetaxel/	9772
15	(Docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter\$ or taxoltere metro or texot).tw.	20189
16	*pemetrexed/	2154
17	(pemetrexed or alimta or elimta or ly 231514 or ly231514 or ly 231 514 or MTA).tw.	7407
18	*paclitaxel/	20708
19	(paclitaxel or "abi 007" or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or Formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or	42884



ID	Search term	Hits
	nsc 125973 or nsc125973 or oncogel or onxol or paclitaxel or paclaxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan).tw.	
20	*bevacizumab/	10932
21	(bevacizumab or altuzan or avastin or nsc 704856 or nsc704865).tw.	23141
22	*erlotinib/	3963
23	(Erlotinib or cp 358774 or cp358774 or nsc 718781 or nsc718781 or osi 774 or osi774 or r 1415 or r1415 or tarceva).tw.	10926
24	*ramucirumab/	165
25	(ramucirumab or cyramza or imc 1121 or imc 1121b or imc1121 b or imc1121b or ly 3009806 or ly3009806).tw.	487
26	*nivolumab/	284
27	(nivolumab or bms 936558 or bms936558 or mdx 1106 or mdx1106 or ono 4538 or ono4538 or opdivo).tw.	813
28	*gefitinib/	3688
29	(Gefitinib or gefinat or iressa or zd 1839 or zd1839).tw.	11041
30	*afatinib/	401
31	(Afatinib or bibw 2992 or bibw2992 or gilotrif or tovok or giotrif).tw.	1229
32	*crizotinib/	690
33	(Crizotinib or "pf 02341066" or pf 1066 or pf 2341066 or pf02341066 or pf1066 or pf2341066 or xalkori).tw.	2305
34	*pembrolizumab/	168
35	(Pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or mk 3475 or mk3475).tw.	519
36	or/8-35	194317
37	clinical trial/	855345
38	randomized controlled trial/	391383
39	randomization/	68692
40	crossover procedure/	45424
41	double-blind procedure/	127493
42	single-blind procedure/	21258
43	placebo/	280499
44	random\$.tw.	1043945
45	rct.tw.	19070
46	factorial\$.tw.	26741
47	(crossover\$ or cross-over\$).tw.	79575
48	placebo\$.tw.	230453
49	(double\$ adj blind\$).tw.	163874
50	(singl\$ adj blind\$).tw.	16976
51	assign\$.tw.	277297

ID	Search term	Hits
52	allocat\$.tw.	99954
53	or/37-52	2054800
54	animal/ not (animal/ and human/)	1272024
55	53 not 54	1994326
56	7 and 36 and 55	8396
57	conference.so.	212845
58	conference paper/	730145
59	57 or 58	2840696
60	56 not 59	5984

Table 3-1-5 Search performed on 15th June 2018 (SLR2)

ID	Searches	Results
1	*lung non small cell cancer/	39068
2	nslc.tw.	62122
3	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ti.	1948
4	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ti.	47838
5	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ab. /freq=2	311
6	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ab. /freq=2	7669
7	or/1-6	82947
8	*cisplatin/	55052
9	(Cisplat\$ or abiplatin or bioc#splatinum or blastolem or briplatin or cddp ti or cis ddp or (cis adj2 dichloroplatinum) or cis diamin#chloroplatinum or (cis adj2 platinum) or cis plat\$ or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diam?in#dichloroplatinum or dichlorodiam?ineplatinum or dichlorodiam?ine platinum or Docistin or elvecis or Kemoplat or lederplatin or Lipoplatin or mpi 5010 or mpi5010 or Neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or Platimine or platinex or Platinil or platinol or (platinum adj2 diaminodichloride) or Platinum diam?in#dichloride or (platinum adj2 dichloride) or Platiran or platistil or Platistin or platosin or Randa or romcis or Sicatem or "spi 077" or Tecnoplatin).tw.	85087
10	*carboplatin/	12579
11	(Carboplat\$ or blastocarb or boplatex or carbosin or carbotec or carplan or CBDCA or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or oncocarbin or paraplatin\$ or nealorin or neocarbo or platinwas or ribocarbo).tw.	23895
12	*gemcitabine/	12009
13	(Gemcitabine or gemcite or gemzar or ly 188011 or ly188011).tw.	24758
14	*docetaxel/	12322



ID	Searches	Results
15	(Docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter\$ or taxoltere metro or textot).tw.	25640
16	*pemetrexed/	2891
17	(pemetrexed or alimta or elimta or ly 231514 or ly231514 or ly 231 514 or MTA).tw.	10027
18	*paclitaxel/	25043
19	(paclitaxel or "abi 007" or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or Formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or inffinium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or oncogel or onxol or pacitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan).tw.	52611
20	*bevacizumab/	14712
21	(bevacizumab or altuzan or avastin or nsc 704856 or nsc704865).tw.	30181
22	*erlotinib/	5127
23	(Erlotinib or cp 358774 or cp358774 or nsc 718781 or nsc718781 or osi 774 or osi774 or r 1415 or r1415 or tarceva).tw.	13647
24	*ramucirumab/	427
25	(ramucirumab or cyramza or imc 1121 or imc 1121b or imc1121 b or imc1121b or ly 3009806 or ly3009806).tw.	1033
26	*nivolumab/	2524
27	(nivolumab or bms 936558 or bms936558 or mdx 1106 or mdx1106 or ono 4538 or ono4538 or opdivo).tw.	4829
28	*gefitinib/	4615
29	(Gefitinib or geftinat or iressa or zd 1839 or zd1839).tw.	13271
30	*afatinib/	994
31	(Afatinib or bibw 2992 or bibw2992 or gilotrif or tovok or giotrif).tw.	2420
32	*crizotinib/	1395
33	(Crizotinib or "pf 02341066" or pf 1066 or pf 2341066 or pf02341066 or pf1066 or pf2341066 or xalkori).tw.	4046
34	*pembrolizumab/	1734
35	(Pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or mk 3475 or mk3475).tw.	3643
36	or/8-35	244484
37	clinical trial/	969293
38	randomized controlled trial/	506443
39	randomization/	78462
40	crossover procedure/	55835
41	double-blind procedure/	150812
42	single-blind procedure/	31631
43	placebo/	326584
44	random\$.tw.	1311564

ID	Searches	Results
45	rct.tw.	28826
46	factorial\$.tw.	33008
47	(crossover\$ or cross-over\$).tw.	94493
48	placebo\$.tw.	275570
49	(double\$ adj blind\$).tw.	190316
50	(singl\$ adj blind\$).tw.	21294
51	assign\$.tw.	340046
52	allocat\$.tw.	128559
53	or/37-52	2495983
54	animal/ not (animal/ and human/)	1410427
55	53 not 54	2426160
56	7 and 36 and 55	11082
57	conference.so.	408541
58	conference paper/	770488
59	57 or 58	1169328
60	56 not 59	9039
61	limit 60 to yr="2016 -Current"	1642
62	conference.pt.	3822251
63	61 not 62	602

\*Same search strings were run for SLR3

Table 3-1-6 Search performed on 15th June 2018 (additional comparators; SLR2)

#	Searches	Results
1	*lung non small cell cancer/	39068
2	nsclc.tw.	62122
3	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ti.	1948
4	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ti.	47838
5	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ab. /freq=2	311
6	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ab. /freq=2	7669
7	or/1-6	82947
8	*ipilimumab/	2394
9	(ipilimumab or bms 734016 or bms734016 or "mdx 010" or mdx 101 or mdx010 or mdx101 or strentarga or yervoy or CTLA 4).tw.	12348
10	*ticilimumab/	249
11	(ticilimumab or cp 675 206 or cp 675206 or cp675 206 or cp675206 or tremelimumab).tw.	522

#	Searches	Results
12	*durvalumab/	278
13	(durvalumab or imfinzi or medi 4736 or medi4736).tw.	796
14	*atezolizumab/	361
15	(atezolizumab or mpdl 3280a or mpdl3280a or rg 7446 or rg7446 or tecentriq or tecntriq).tw.	1164
16	or/8-15	13957
17	7 and 16	922
18	clinical trial/	969293
19	randomized controlled trial/	506443
20	randomization/	78462
21	crossover procedure/	55835
22	double-blind procedure/	150812
23	single-blind procedure/	31631
24	placebo/	326584
25	random\$.tw.	1311564
26	rct.tw.	28826
27	factorial\$.tw.	33008
28	(crossover\$ or cross-over\$).tw.	94493
29	placebo\$.tw.	275570
30	(double\$ adj blind\$).tw.	190316
31	(singl\$ adj blind\$).tw.	21294
32	assign\$.tw.	340046
33	allocat\$.tw.	128559
34	or/18-33	2495983
35	animal/ not (animal/ and human/)	1410427
36	34 not 35	2426160
37	conference.so.	408541
38	conference paper/	770488
39	37 or 38	1169328
40	36 not 39	2305502
41	17 and 40	309

\*Same search strings were run for SLR3

## CENTRAL

Table 3-1-7 Search performed on 12th January 2016 (SLR1)

ID	Search term	Hits
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] this term only	2561
2	nsclc:ti,ab	3352
3	((nonsmall cell) near/2 (lung or pulmonary)):ti,ab	180
4	((non small cell) near/2 (lung or pulmonary)):ti,ab	40
5	(#1 or #2 or #3 or #4)	4708
6	((Cisplat*) or (abiplatin) or (biocisplatinum) or (biocysplatinum) or (blastolem) or (briplatin) or (cddp ti) or (cis ddp) or (cis near/2 dichloroplatinum) or (cis diamin?chloroplatinum) or (cis near/2 platinum) or (cis plat*) or (cytoplatin) or (cytosplat) or (diamine dichloroplatinum) or (dia*in?dichloroplatinum) or (dichlorodia*ineplatinum) or (dichlorodia*ine platinum) or (Docistin) or (elvecis) or (Kemoplat) or (lederplatin) or (Lipoplatin) or (mpi 5010) or (mpi5010) or (Neoplatin) or (niyaplat) or (nk 801) or (noveldexis) or (nsc 119875) or (platamine) or (platiblastin) or (platidiam) or (Platimine) or (platinex) or (Platinil) or (platinol) or (platinum near/2 diaminodichloride) or (Platinum dia*in?dichloride) or (platinum near/2 dichloride) or (Platiran) or (platistil) or (Platistin) or (platosin) or (Randa) or (romcis) or (Sicatem) or (spi 077) or (Tecnoplatin)):ti,ab,kw	8414
7	((Carboplat*) or (blastocarb) or (boplatex) or (carbodin) or (carbotec) or (carplan) or (CBDCA) or (cycloplatin) or (erbakar) or (ercar) or (ifacap) or (jm 8) or (kemocarb) or (nsc 241240) or (oncocarbin) or (paraplatin\$) or (nealorin) or (neocarbo) or (platinwas) or (ribocarbo)):ti,ab,kw	3101
8	((Gemcitabine) or (gemcite) or (gemzar) or (ly 188011) or (ly188011)):ti,ab,kw	2128
9	((Docetaxel) or (daxotel) or (dexotel) or (docefrez) or (lit 976) or (lit976) or (nsc 628503) or (nsc628503) or (oncodocel) or (rp 56976) or (rp56976) or (taxoter\$) or (taxoltere metro) or (textot)):ti,ab,kw	2796
10	(pemetrexed) or (alimta) or (elimta) or (ly 231514) or (ly231514) or (ly 231 514) or (MTA):ti,ab,kw	742
11	((paclitaxel) or (abi 007) or (abraxane) or (anzatax) or (asotax) or (biotax) or (bms 181339) or (bms181339) or (bristaxol) or (britaxol) or (coroxane) or (Formoxol) or (genexol) or (hunxol) or (ifaxol) or (infinium) or (intaxel) or (medixel) or (mitotax) or (nsc 125973) or (nsc125973) or (oncogel) or (onxol) or (pacitaxel) or (pacxel) or (padexol) or (parexel) or (paxceed) or (paxene) or (paxus) or (praxel) or (taxocris) or (taxol) or (taxus) or (taycovit) or (yewtaxan)):ti,ab,kw	4291
12	((bevacizumab) or (altuzan) or (avastin) or (nsc 704856) or (nsc704865)):ti,ab,kw	1816
13	((Erlotinib) or (cp 358774) or (cp358774) or (nsc 718781) or (nsc718781) or (osi 774) or (osi774) or (r 1415) or (r1415) or (tarceva)):ti,ab,kw	557
14	((ramucirumab) or (cyramza) or (imc 1121) or (imc 1121b) or (imc1121 b) or (imc1121b) or (ly 3009806) or (ly3009806)):ti,ab,kw	45
15	((nivolumab) or (bms 936558) or (bms936558) or (mdx 1106) or (mdx1106) or (ono 4538) or (ono4538) or (opdivo)):ti,ab,kw	33
16	((Gefitinib) or (geftinat) or (iressa) or (zd 1839) or (zd1839)):ti,ab,kw	358
17	((Afatinib) or (bibw 2992) or (bibw2992) or (gilotrif) or (tovok) or (giotrif)):ti,ab,kw	80

ID	Search term	Hits
18	((Crizotinib) or (pf 02341066) or (pf 1066) or (pf 2341066) or (pf02341066) or (pf1066) or (pf2341066) or (xalkori)):ti,ab,kw	23
19	(Pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or (mk 3475) or mk3475):ti,ab,kw	25
20	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	17495
21	#5 and #20	2974
22	#21 in Trials	2709

Table 3-1-8 Search performed on 18th June 2018 (SLR2)

ID	Search term	Hits
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] this term only	4143
2	nsclc:ti,ab	5893
3	((nonsmall cell) near/2 (lung or pulmonary)):ti,ab	283
4	((non small cell) near/2 (lung or pulmonary)):ti,ab	81
5	(#1 or #2 or #3 or #4)	7917
6	((Cisplat*) or (abiplatin) or (biocisplatinum) or (biocysplatinum) or (blastolem) or (briplatin) or (cddp ti) or (cis ddp) or (cis near/2 dichloroplatinum) or (cis diamin?chloroplatinum) or (cis near/2 platinum) or (cis plat*) or (cytoplatin) or (cytosplat) or (diamine dichloroplatinum) or (dia*in?dichloroplatinum) or (dichlorodia*ineplatinum) or (dichlorodia*ine platinum) or (Docistin) or (elvecis) or (Kemoplat) or (lederplatin) or (Lipoplatin) or (mpi 5010) or (mpi5010) or (Neoplatin) or (niyaplat) or (nk 801) or (noveldexis) or (nsc 119875) or (platamine) or (platiblastin) or (platidiam) or (Platimine) or (platinex) or (Platinil) or (platinol) or (platinum near/2 diaminodichloride) or (Platinum dia*in?dichloride) or (platinum near/2 dichloride) or (Platiran) or (platistil) or (Platistin) or (platosin) or (Randa) or (romcis) or (Sicatem) or (spi 077) or (Tecnoplatin)):ti,ab,kw	11416
7	((Carboplat*) or (blastocarb) or (boplatex) or (carbodin) or (carbotec) or (carplan) or (CBDCA) or (cycloplatin) or (erbakar) or (ercar) or (ifacap) or (jm 8) or (kemocarb) or (nsc 241240) or (oncocarbin) or (paraplatin\$) or (nealorin) or (neocarbo) or (platinwas) or (ribocarbo)):ti,ab,kw	5064
8	((Gemcitabine) or (gemcite) or (gemzar) or (ly 188011) or (ly188011)):ti,ab,kw	3994
9	((Docetaxel) or (daxotel) or (dexotel) or (docefrez) or (lit 976) or (lit976) or (nsc 628503) or (nsc628503) or (oncodocel) or (rp 56976) or (rp56976) or (taxoter\$) or (taxoltere metro) or (textot)):ti,ab,kw	4919
10	(pemetrexed) or (alimta) or (elimta) or (ly 231514) or (ly231514) or (ly 231 514) or (MTA):ti,ab,kw	1558
11	((paclitaxel) or (abi 007) or (abraxane) or (anzatax) or (asotax) or (biotax) or (bms 181339) or (bms181339) or (bristaxol) or (britaxol) or (coroxane) or (Formoxol) or (genexol) or (hunxol) or (ifaxol) or (infinium) or (intaxel) or (medixel) or (mitotax) or (nsc 125973) or (nsc125973) or (oncogel) or (onxol) or (pacitaxel) or (pacxel) or (padexol) or (parexel) or (paxceed) or (paxene) or (paxus) or (praxel) or (taxocris) or (taxol) or (taxus) or (taycovit) or (yewtaxan)):ti,ab,kw	7350
12	((bevacizumab) or (altuzan) or (avastin) or (nsc 704856) or (nsc704865)):ti,ab,kw	4114
13	((Erlotinib) or (cp 358774) or (cp358774) or (nsc 718781) or (nsc718781) or (osi 774) or (osi774) or (r 1415) or	1192



ID	Search term	Hits
	(r1415) or (tarceva):ti,ab,kw	
14	((ramucirumab) or (cyramza) or (imc 1121) or (imc 1121b) or (imc1121 b) or (imc1121b) or (ly 3009806) or (ly3009806)):ti,ab,kw	248
15	((nivolumab) or (bms 936558) or (bms936558) or (mdx 1106) or (mdx1106) or (ono 4538) or (ono4538) or (opdivo)):ti,ab,kw	808
16	((Gefitinib) or (geftinat) or (iressa) or (zd 1839) or (zd1839)):ti,ab,kw	713
17	((Afatinib) or (bibw 2992) or (bibw2992) or (gilotrif) or (tovok) or (giotrif)):ti,ab,kw	265
18	((Crizotinib) or (pf 02341066) or (pf 1066) or (pf 2341066) or (pf02341066) or (pf1066) or (pf2341066) or (xalkori)):ti,ab,kw	207
19	(Pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or (mk 3475) or mk3475):ti,ab,kw	632
20	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	29229
21	#5 and #20	5022
22	#21 Publication Year from 2016 to 2018	1128

\*Same search strings were run for SLR3

Table 3-1-9 Search performed on 18th June 2018 (additional comparators; SLR2)

ID	Search term	Hits
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] this term only	4143
2	nsclc:ti,ab	5893
3	((non-small cell) near/2 (lung or pulmonary)):ti,ab	283
4	((non small cell) near/2 (lung or pulmonary)):ti,ab	81
5	(#1 or #2 or #3 or #4)	7917
6	(ipilimumab or bms 734016 or bms734016 or "mdx 010" or mdx 101 or mdx010 or mdx101 or strentarga or yervoy or CTLA 4):ti,ab,kw	860
7	(ticilimumab or cp 675 206 or cp 675206 or cp675 206 or cp675206 or tremelimumab):ti,ab,kw	124
8	(durvalumab or imfinzi or medi 4736 or medi4736):ti,ab,kw	195
9	(atezolizumab or mpdl 3280a or mpdl3280a or rg 7446 or rg7446 or tecentriq or tecntriq):ti,ab,kw	257
10	#6 or #7 or #8 or #9	1257
11	#5 and #10	221
12	#11 in Trials	220

\*Same search strings were run for SLR3

PubMed

Table 3-1-10 Search performed on 12th January 2016 (SLR1)

ID	Search term	Hits
1	Search (publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubstatuspmcsd NOT pmcbook) OR (pubstatusaheadofprint)	416271
2	Search (((nslc[Title/Abstract])) OR (((non small cell[Title/Abstract]) OR nonsmall cell[Title/Abstract])) AND (((lung[Title/Abstract]) OR pulmonary[Title/Abstract]) OR bronchial[Title/Abstract]))	43273
3	Search ((((((Cisplatin[Title/Abstract] OR Abiplatin[Title/Abstract] OR biocisplatinum[Title/Abstract] OR biocysplatinum[Title/Abstract] OR blastolem[Title/Abstract] OR briplatin[Title/Abstract] OR cddp[Title/Abstract] OR cis ddp[Title/Abstract] OR cis diamine dichloroplatinum[Title/Abstract] OR cis diaminechloroplatinum[Title/Abstract] OR cis diaminedichloroplatinum[Title/Abstract] OR cis diammine dichloroplatinum[Title/Abstract] OR cis diamminedichloroplatinum[Title/Abstract] OR cis dichloridiammineplatinum[Title/Abstract] OR cis dichloroadiamine platinum[Title/Abstract] OR cis dichlorodiamine platinum[Title/Abstract] OR cis dichlorodiammineplatinum[Title/Abstract] OR cis platinous diamino dichloride[Title/Abstract] OR cis platinum[Title/Abstract] OR cisplatine[Title/Abstract] OR cisplatino[Title/Abstract] OR cisplatinum[Title/Abstract] OR cisplatyl[Title/Abstract] OR citoplatino[Title/Abstract] OR cytoplatin[Title/Abstract] OR cytosplat[Title/Abstract] OR diamine dichloroplatinum[Title/Abstract] OR diaminodichloroplatinum[Title/Abstract] OR diamminedichloroplatinum[Title/Abstract] OR dichlorodiamine platinum[Title/Abstract] OR dichlorodiammineplatinum[Title/Abstract] OR docistin[Title/Abstract] OR elvecis[Title/Abstract] OR kemoplat[Title/Abstract] OR lederplatin[Title/Abstract] OR lipoplatin[Title/Abstract] OR mpi 5010[Title/Abstract] OR mpi5010[Title/Abstract] OR neoplatin[Title/Abstract] OR niyaplat[Title/Abstract] OR nk 801[Title/Abstract] OR noveldexis[Title/Abstract] OR nsc 119875[Title/Abstract] OR platamine[Title/Abstract] OR platiblastin[Title/Abstract] OR platidiam[Title/Abstract] OR platimine[Title/Abstract] OR platinex[Title/Abstract] OR platinil[Title/Abstract] OR platinol[Title/Abstract] OR platinoxan[Title/Abstract] OR platinum diamine dichloride[Title/Abstract] OR platinum diaminedichloride[Title/Abstract] OR platinum diamminodichloride[Title/Abstract] OR platinum diamminedichloride[Title/Abstract] OR platiran[Title/Abstract] OR platistil[Title/Abstract] OR platistin[Title/Abstract] OR platosin[Title/Abstract] OR randa[Title/Abstract] OR romcis[Title/Abstract] OR sicate[m[Title/Abstract] OR spi 077[Title/Abstract] OR tecnoplatin[Title/Abstract])) OR (Carboplatin[Title/Abstract] OR Blastocarb[Title/Abstract] OR boplatex[Title/Abstract] OR carboplat[Title/Abstract] OR carboplatino[Title/Abstract] OR carbosin[Title/Abstract] OR carbotec[Title/Abstract] OR carplan[Title/Abstract] OR CBDCA[Title/Abstract] OR cycloplatin[Title/Abstract] OR erbakar[Title/Abstract] OR ercar[Title/Abstract] OR ifacap[Title/Abstract] OR jm 8[Title/Abstract] OR kemocarb[Title/Abstract] OR nsc 241240[Title/Abstract] OR oncocarbin[Title/Abstract] OR paraplatin[Title/Abstract] OR paraplatine[Title/Abstract] OR neolorin[Title/Abstract] OR neocarbo[Title/Abstract] OR platinwas[Title/Abstract] OR ribocarbo[Title/Abstract])) OR (Gemcitabine[Title/Abstract] OR Difluorodeoxycytidine[Title/Abstract] OR Gemcite[Title/Abstract] OR Gemzar[Title/Abstract] OR ly 188011[Title/Abstract] OR ly188011[Title/Abstract])) OR (Docetaxel[Title/Abstract] OR daxotel[Title/Abstract] OR dexotel[Title/Abstract] OR docefrez[Title/Abstract] OR lit 976[Title/Abstract] OR lit976[Title/Abstract] OR nsc 628503[Title/Abstract] OR nsc628503[Title/Abstract]	90201

ID	Search term	Hits
	OR oncodocel[Title/Abstract] OR rp 56976[Title/Abstract] OR rp56976[Title/Abstract] OR taxoter[Title/Abstract] OR taxotere[Title/Abstract] OR texot[Title/Abstract])) OR (pemetrexed[Title/Abstract] OR Alimta[Title/Abstract] OR Elimta[Title/Abstract] OR ly 231514[Title/Abstract] OR ly231514[Title/Abstract] OR MTA[Title/Abstract] OR Ly 231 514[Title/Abstract])) OR (bevacizumab[Title/Abstract] OR Altuzan[Title/Abstract] OR Avastin[Title/Abstract] OR nsc 704865[Title/Abstract] OR nsc704865[Title/Abstract])	
4	Search (((((((paclitaxel[Title/Abstract] OR abi 007[Title/Abstract] OR abi007[Title/Abstract] OR abraxane[Title/Abstract] OR anzatax[Title/Abstract] OR asotax[Title/Abstract] OR biotax[Title/Abstract] OR bms 181339[Title/Abstract] OR bms181339[Title/Abstract] OR bristaxol[Title/Abstract] OR britaxol[Title/Abstract] OR coroxane[Title/Abstract] OR formoxol[Title/Abstract] OR genexol[Title/Abstract] OR hunxol[Title/Abstract] OR ifaxol[Title/Abstract] OR infinnium[Title/Abstract] OR intaxel[Title/Abstract] OR medixel[Title/Abstract] OR mitotax[Title/Abstract] OR nsc 125973[Title/Abstract] OR nsc125973[Title/Abstract] OR oncogel[Title/Abstract] OR onxol[Title/Abstract] OR pacitaxel[Title/Abstract] OR pacxel[Title/Abstract] OR padexol[Title/Abstract] OR parexel[Title/Abstract] OR paxceed[Title/Abstract] OR paxene[Title/Abstract] OR paxus[Title/Abstract] OR praxel[Title/Abstract] OR taxocris[Title/Abstract] OR taxol[Title/Abstract] OR taxus[Title/Abstract] OR taycovit[Title/Abstract] OR yewtaxan[Title/Abstract])) OR (erlotinib[Title/Abstract] OR cp 358774[Title/Abstract] OR cp358774[Title/Abstract] OR nsc 718781[Title/Abstract] OR nsc718781[Title/Abstract] OR osi 774[Title/Abstract] OR osi774[Title/Abstract] OR r 1415[Title/Abstract] OR r1415[Title/Abstract] OR tarceva[Title/Abstract])) OR (ramucirumab[Title/Abstract] OR Cyramza[Title/Abstract] OR "imc 1121 b"[Title/Abstract] OR imc 1121b[Title/Abstract] OR "imc1121 b"[Title/Abstract] OR imc1121b[Title/Abstract] OR "ly 3009806"[Title/Abstract] OR ly3009806[Title/Abstract])) OR (nivolumab[Title/Abstract] OR bms 936558[Title/Abstract] OR bms936558[Title/Abstract] OR mdx 1106[Title/Abstract] OR mdx1106[Title/Abstract] OR ono 4538[Title/Abstract] OR ono4538[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract])) OR (Gefitinib[Title/Abstract] OR gefinat[Title/Abstract] OR iressa[Title/Abstract] OR zd 1839[Title/Abstract] OR zd1839[Title/Abstract])) OR (Afatinib[Title/Abstract] OR bibw 2992[Title/Abstract] OR bibw2992[Title/Abstract] OR gilotrif[Title/Abstract] OR tovok[Title/Abstract] OR giotrif[Title/Abstract])) OR (Crizotinib[Title/Abstract] OR pf 02341066[Title/Abstract] OR pf 1066[Title/Abstract] OR pf 2341066[Title/Abstract] OR pf02341066[Title/Abstract] OR pf1066[Title/Abstract] OR pf2341066[Title/Abstract] OR xalkori[Title/Abstract])	34782
5	Search (#3) OR #4	114533
6	Search ((#1) AND #2) AND #5	188



Search for conference proceedings

EMBASE <1974 to 2018 July 23>

The following conferences were searched: 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2014) and 51st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2015).

Table 3-1-11 Searches performed on January 25th 2016 (SLR1)

ID	Search term	Hits
1	ELCC 2014.so.	132
2	ECC 2015.so.	2031
3	2014 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.so.	4828
4	2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.so.	5881
5	or/1-4	12872
6	*lung non small cell cancer/	39243
7	nsclc.tw.	42429
8	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ti.	1541
9	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ti.	35722
10	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ab. /freq=2	274
11	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ab. /freq=2	6148
12	or/6-11	60517
13	*cisplatin/	49077
14	(Cisplat\$ or abiplatin or bioc#sptatinum or blastolem or briplatin or cddp ti or cis ddp or (cis adj2 dichloroplatinum) or cis diamin#chloroplatinum or (cis adj2 platinum) or cis plat\$ or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diam?in#dichloroplatinum or dichlorodiam?ineplatinum or dichlorodiam?ine platinum or Docistin or elvecis or Kemoplat or lederplatin or Lipoplatin or mpi 5010 or mpi5010 or Neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or Platimine or platinex or Platinil or platinol or (platinum adj2 diaminodichloride) or Platinum diam?in#dichloride or (platinum adj2 dichloride) or Platiran or platistil or Platistin or platosin or Randa or romcis or Sicatem or "spi 077" or Tecnoplatin).tw.	71129
15	*carboplatin/	10946
16	(Carboplat\$ or blastocarb or boplatex or carbosin or carbotec or carplan or CBDCA or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or oncocarbin or paraplatin\$ or nealorin or neocarbo or platinwas or ribocarbo).tw.	19490
17	*gemcitabine/	9580
18	(Gemcitabine or gemcite or gemzar or ly 188011 or ly188011).tw.	19234
19	*docetaxel/	9801
20	(Docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter\$ or taxoltere metro or textot).tw.	20259

ID	Search term	Hits
21	*pemetrexed/	2162
22	(pemetrexed or alimta or elimta or ly 231514 or ly231514 or ly 231 514 or MTA).tw.	7455
23	*paclitaxel/	20763
24	(paclitaxel or "abi 007" or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or Formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or oncogel or onxol or pacitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan).tw.	43051
25	*bevacizumab/	10962
26	(bevacizumab or altuzan or avastin or nsc 704856 or nsc704865).tw.	23235
27	*erlotinib/	3977
28	(Erlotinib or cp 358774 or cp358774 or nsc 718781 or nsc718781 or osi 774 or osi774 or r 1415 or r1415 or tarceva).tw.	10969
29	*ramucirumab/	166
30	(ramucirumab or cyramza or imc 1121 or imc 1121b or imc1121 b or imc1121b or ly 3009806 or ly3009806).tw.	493
31	*nivolumab/	294
32	(nivolumab or bms 936558 or bms936558 or mdx 1106 or mdx1106 or ono 4538 or ono4538 or opdivo).tw.	836
33	*gefitinib/	3697
34	(Gefitinib or geftinat or iressa or zd 1839 or zd1839).tw.	11064
35	*afatinib/	408
36	(Afatinib or bibw 2992 or bibw2992 or gilotrif or tovok or giotrif).tw.	1240
37	*crizotinib/	700
38	(Crizotinib or "pf 02341066" or pf 1066 or pf 2341066 or pf02341066 or pf1066 or pf2341066 or xalkori).tw.	2328
39	*pembrolizumab/	181
40	(Pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or mk 3475 or mk3475).tw.	551
41	or/13-40	195093
42	clinical trial/	856401
43	randomized controlled trial/	393047
44	randomization/	69020
45	crossover procedure/	45729
46	double-blind procedure/	127998
47	single-blind procedure/	21363
48	placebo/	281745
49	random\$.tw.	1049678
50	rct.tw.	19258
51	factorial\$.tw.	26878

ID	Search term	Hits
52	(crossover\$ or cross-over\$).tw.	79974
53	placebo\$.tw.	231749
54	(double\$ adj blind\$).tw.	164717
55	(singl\$ adj blind\$).tw.	17088
56	assign\$.tw.	278725
57	allocat\$.tw.	100486
58	or/42-57	2063507
59	animal/ not (animal/ and human/)	1276973
60	58 not 59	2002575
61	12 and 41 and 60	8410
62	5 and 61	201

Table 3-1-12 Searches performed on July 23rd 2018 (SLR2)

#	Searches	Results
1	*lung non small cell cancer/	39124
2	nsclc.tw.	62806
3	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ti.	1963
4	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ti.	48321
5	(nonsmall cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ab. /freq=2	311
6	(non small cell adj2 (lung or pulmonary or bronchial)).ab. /freq=2	7754
7	or/1-6	83765
8	AACR 2016.so.	5641
9	ELCC 2016.so.	216
10	ELCC 2017.so.	169
11	ELCC 2018.so.	225
12	18th World Conference on Lung Cancer.so.	1928
13	ESMO 2016.so.	2054
14	ESMO 2017.so.	2718
15	4th ESMO Symposium on Immuno-Oncology.so.	56
16	ESMO Immuno Oncology Congress 2017.so.	98
17	ASCO 2016.so.	4685
18	2017 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO.so.	4734
19	or/8-18	22524
20	7 and 19	3226
21	randomized controlled trial/	511149

22	(random* or RCT).ti,ab.	1328770
23	21 or 22	1427540
24	20 and 23	564

\*Same search strings were run for SLR3

Hand search

Table 3-1-13 Searches were performed between 18th June to 20th June 2018 (SLR2)

Conference	Search
<p>European Lung Cancer Conference (ELCC) 2015</p> <p><a href="https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_1/local/complete-issue.pdf">https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_1/local/complete-issue.pdf</a></p>	<p>An abstract booklet was downloaded from the oxford journals website and the pdf was screened against eligibility criteria</p>
<p>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014</p> <p><a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_4.toc#Submittedabstracts">http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_4.toc#Submittedabstracts</a></p>	<p>All titles from the following sections from an online source of the oxford journals website were screened against eligibility criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Submitted abstract</li> <li>NSCLC, locally advanced</li> <li>NSCLC, metastatic</li> <li>Late-breaking and press abstracts</li> </ul>
<p>16th World Conference on Lung Cancer (WCLC) 2015</p> <p><a href="http://wclc2015.iaslc.org/wp-content/uploads/2015/11/WCLC-2015-Abstract-Book_vF_FOR-JTO-Website_low-res_REV-NOV-2015.pdf">http://wclc2015.iaslc.org/wp-content/uploads/2015/11/WCLC-2015-Abstract-Book_vF_FOR-JTO-Website_low-res_REV-NOV-2015.pdf</a></p>	<p>The abstract booklet was downloaded from the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) website.</p> <p>The keywords, 'random' and 'RCT' were typed into the search box and search results were screened against eligibility criteria</p> <p>Number of hits for 'random': 738</p> <p>Number of hits for 'RCT': 65</p>
<p>17th World Conference on Lung Cancer (WCLC) 2016</p>	<p>The abstract booklet was provided by the client and the pdf was screened against eligibility criteria</p>
<p>American Association for Cancer Research (AACR) 2017</p>	<p>The abstract booklet was provided by the client and the pdf was screened against eligibility criteria</p>
<p>American Association for Cancer Research (AACR) 2018</p>	<p>The abstract booklet was provided by the client and the pdf was screened against eligibility criteria</p>
<p>American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018</p> <p><a href="https://meetinglibrary.asco.org/results/%28Keywords:non-small%20cell%20lung%20cancer%20and%20Keywords:phase%29">https://meetinglibrary.asco.org/results/%28Keywords:non-small%20cell%20lung%20cancer%20and%20Keywords:phase%29</a></p>	<p>The keywords, 'non-small cell lung cancer' and 'phase' were typed into the search box and search results were screened against eligibility criteria</p>

Table 3-1-14 MEDLINE, Search conducted on 30th July 2021 (SLR4)

#	Preliminary search strings	Results
1	exp lung neoplasms/	246177
2	(non-small cell lung cancer or nonsmall cell lung cancer or NSCLC or nonsmall-cell lung cancer or non-small-cell lung cancer).tw,kw.	71904
3	((Lung or bronchial or pulmonary) and (non-small-cell or nonsmall-cell or non-small cell)).tw,kw.	72658
4	((lung\$ or bronch* or pulmonary) adj3 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor*)).tw,kw.	253294
5	1 or 2 or 3 or 4	334105
6	(metasta* or advanced or stage IIIB or stage IV or stage 4 or stage four).tw,kw.	965932
7	5 and 6	99703
8	(first line therapy or first-line or first line or 1st line or untreated or treatment naive or previously untreated or first-line to progression or first line to progression).tw,kw.	279609
9	7 and 8	7152
10	(selpercatinib or LY3527723 or LY-3527723 or LY 3527723 or LOXO-292 or LOXO 292 or LOXO292 or RETEVMOTM or RETEVMOTM TM or RETSEVMO or Pralsetinib or blue-667 or blue 667 or blue667 or blu 667 or blu-667 or blu667 or cs-3009 or cs 3009 or cs3009 or gavreto or RET inhibitor or RET inhibitors).mp.	234
11	*cisplatin/	22501
12	(Cisplat\$ or abiplatin or bioc#splatinum or blastolem or briplatin or cddp ti or cis ddp or (cis adj2 dichloroplatinum) or cis diamin#chloroplatinum or (cis adj2 platinum) or cis plat\$ or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diam?in#dichloroplatinum or dichlorodiam?ineplatinum or dichlorodiam?ine platinum or Docistin or elvecis or Kemoplat or lederplatin or Lipoplatin or mpi 5010 or mpi5010 or Neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or Platimine or platinex or Platinil or platinol or (platinum adj2 diaminodichloride) or Platinum diam?in#dichloride or (platinum adj2 dichloride) or Platiran or platistil or Platistin or platosin or Randa or romcis or Sicatem or "spi 077" or Tecnoplatin).mp.	82068
13	*carboplatin/	3459
14	(Carboplat\$ or blastocarb or boplatex or carbosin or carbotec or carplan or CBDCA or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or oncocarbin or paraplatin\$ or nealorin or neocarbo or platinwas or ribocarbo).mp.	18889
15	*gemcitabine/	0
16	(Gemcitabine or gemcite or gemzar or ly 188011 or ly188011).mp.	18374
17	*docetaxel/	706
18	(docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or docetaxel accord or lit 976 or lit976 or n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaxol or n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoyltaxol or nsc628503 or nsc 628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxespira or taxoter\$ or taxotere or textot or taxoltere metro).mp.	17987
19	*pemetrexed/	325
20	(pemetrexed or alimta or armisarte or ciambra or elimta or ly 231514 or ly231514 or ly 231 514 or MTA or pemfexy	8333



#	Preliminary search strings	Results
	or pemta).mp.	
21	*paclitaxel/	14509
22	(paclitaxel or "abi 007" or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or Formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or oncogel or onxol or pacitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan).mp.	43565
23	*bevacizumab/	2666
24	(bevacizumab or altuzan or avastin or nsc 704856 or nsc704865).mp.	19857
25	*erlotinib/	719
26	(erlotinib or Tarceva or nsc 718781 or nsc718781 or osi 774 or osi774 or r 1415 or r1415 or cp 358774 or cp358774).mp.	7297
27	*ramucirumab/	0
28	(ramucirumab or cyramza or imc 1121 or imc 1121b or imc1121 b or imc1121b or ly 3009806 or ly3009806).mp.	988
29	*nivolumab/	1381
30	(nivolumab or bms 936558 or bms936558 or cmab819 or cmab 819 or mdx 1106 or mdx1106 or ono 4538 or ono4538 or opdivo).mp.	6843
31	*gefitinib/	271
32	(Gefitinib or geftinat or iressa or zd 1839 or zd1839).mp.	7771
33	*afatinib/	179
34	(Afatinib or bibw 2992 or bibw2992 or gilotrif or tovok or giotrif).mp.	1662
35	*crizotinib/	263
36	(Crizotinib or "pf 02341066" or pf 1066 or pf 2341066 or pf02341066 or pf1066 or pf2341066 or xalkori).mp.	2759
37	*pembrolizumab/	0
38	(Pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or mk 3475 or mk3475 or sch900475 or sch900475).mp.	5884
39	*ipilimumab/	549
40	(ipilimumab or bms 734016 or bms734016 or "mdx 010" or mdx 101 or mdx010 or mdx101 or strentarga or yervoy or CTLA 4).mp.	13622
41	*ticilimumab/	0
42	(ticilimumab or cp 675 206 or cp 675206 or cp675 206 or cp675206 or tremelimumab).mp.	356
43	*durvalumab/	0
44	(durvalumab or imfinzi or medi 4736 or medi4736).mp.	873
45	*atezolizumab/	0
46	(atezolizumab or mpdl 3280a or mpdl3280a or rg 7446 or rg7446 or tecentriq or tecnriq).mp.	1773
47	or/10-46	204774
48	9 and 47	4353

#	Preliminary search strings	Results
49	(juvenile or juvenile* or infant or child* or adolescen* or teen*).mp.	4224425
50	(adult or adults or above 19 years or >19 years or above 18 years or >18 years or aged or middle aged).mp.	8450873
51	49 not 50	2088687
52	(crossover procedure or double-blind procedure or randomized controlled trial or single-blind procedure or random* or factorial* or crossover* or placebo* or assign* or allocat* or volunteer*).mp.	2035062
53	(single arm or single-arm or one arm or one-arm or clinical study or clinical stud* or clinical trial* or phase 2 clinical trial or prospective study).mp.	1333611
54	52 or 53	2857323
55	animal/ not (animal/ and human/)	4833096
56	(comment* or letter or editorial or note or short survey or conference review or nonhuman or animal experiment or animal tissue or animal cell or animal model or in vitro study or in vitro or in vitro studies or in vitro technique or in vitro techniques).mp.	3897604
57	55 or 56	7983632
58	(RET mutation or RET-mutation or RET mutant or RET-mutant or RET fusion or RET-fusion or RET proto oncogene or RET proto-oncogene or rearranged during transfection or oncogene RET or RET oncogene or c RET protein or c RET protein or c RET receptor tyrosine kinase or c RET tyrosine kinase or protein c RET or proto oncogene protein c RET or proto oncogene proteins c RET or proto-oncogene protein c RET or proto-oncogene proteins c RET or proto-oncogene protein c-RET or proto-oncogene proteins c-RET or proto-oncogene protein c RET or RET protein or RET receptor tyrosine kinase or RET tyrosine kinase or RET rearrangement or RET alteration RET altered or RET aberration).mp.	4730
59	(9 and 58 and 54) not (51 or 57)	13
60	limit 59 to dc=20200729-20210730	7
61	(48 and 52) not (51 or 57)	1354
62	limit 61 to dc=20200729-20210730	122
	Total	129

Table 3-1-15 EMBASE, search conducted on 30th July 2021 (SLR4)

#	Preliminary search strings	Results
1	exp lung neoplasms/	432223
2	(non-small cell lung cancer or nonsmall cell lung cancer or NSCLC or nonsmall-cell lung cancer or non-small-cell lung cancer).tw,kw.	123998
3	((Lung or bronchial or pulmonary) and (non-small-cell or nonsmall-cell or non-small cell)).tw,kw.	117568
4	((lung\$ or bronch* or pulmonary) adj3 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor*)).tw,kw.	389008
5	1 or 2 or 3 or 4	539429
6	(metasta* or advanced or stage IIIB or stage IV or stage 4 or stage four).tw,kw.	1475851



#	Preliminary search strings	Results
7	5 and 6	184267
8	(first line therapy or first-line or first line or 1st line or untreated or treatment naive or previously untreated or first-line to progression or first line to progression).tw,kw.	436877
9	7 and 8	15732
10	(selpercatinib or LY3527723 or LY-3527723 or LY 3527723 or LOXO-292 or LOXO 292 or LOXO292 or RETEVMOTM or RETEVMOTM or RETSEVMO or Pralsetinib or blue-667 or blue 667 or blue667 or blu 667 or blu-667 or blu667 or cs-3009 or cs 3009 or cs3009 or gavrato or RET inhibitor or RET inhibitors).mp.	533
11	*cisplatin/	61924
12	(Cisplat\$ or abiplatin or bioc#sptatinum or blastolem or briplatin or cddp ti or cis ddp or (cis adj2 dichloroplatinum) or cis diamin#chloroplatinum or (cis adj2 platinum) or cis plat\$ or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diam?in#dichloroplatinum or dichlorodiam?ineplatinum or dichlorodiam?ine platinum or Docistin or elvecis or Kemoplat or lederplatin or Lipoplatin or mpi 5010 or mpi5010 or Neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or Platimine or platinex or Platinil or platinol or (platinum adj2 diaminodichloride) or Platinum diam?in#dichloride or (platinum adj2 dichloride) or Platiran or platistil or Platistin or platosin or Randa or romcis or Sicatem or "spi 077" or Tecnoplatin).mp.	204169
13	*carboplatin/	14498
14	(Carboplat\$ or blastocarb or boplatex or carbosin or carbotec or carplan or CBDCA or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or oncocarbin or paraplatin\$ or nealorin or neocarbo or platinwas or ribocarbo).mp.	77082
15	*gemcitabine/	14727
16	(Gemcitabine or gemcite or gemzar or ly 188011 or ly188011).mp.	63509
17	*docetaxel/	14858
18	(docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or docetaxel accord or lit 976 or lit976 or n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetylaxol or n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoylaxol or nsc628503 or nsc 628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxespira or taxoter\$ or taxotere or textot or taxoltere metro).mp.	65091
19	*pemetrexed/	3577
20	(pemetrexed or alimta or armisarte or ciambra or elimta or ly 231514 or ly231514 or ly 231 514 or MTA or pemfexy or pemta).mp.	21095
21	*paclitaxel/	30157
22	(paclitaxel or "abi 007" or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or Formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or oncogel or onxol or pacitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan).mp.	123355
23	*bevacizumab/	18045
24	(bevacizumab or altuzan or avastin or nsc 704856 or nsc704865).mp.	64568
25	*erlotinib/	5930

#	Preliminary search strings	Results
26	(erlotinib or Tarceva or nsc 718781 or nsc718781 or osi 774 or osi774 or r 1415 or r1415 or cp 358774 or cp358774).mp.	29553
27	*ramucirumab/	917
28	(ramucirumab or cyramza or imc 1121 or imc 1121b or imc1121 b or imc1121b or ly 3009806 or ly3009806).mp.	3581
29	*nivolumab/	7608
30	(nivolumab or bms 936558 or bms936558 or cmab819 or cmab 819 or mdx 1106 or mdx1106 or ono 4538 or ono4538 or opdivo).mp.	24467
31	*gefitinib/	5489
32	(Gefitinib or gefitinat or iressa or zd 1839 or zd1839).mp.	26806
33	*afatinib/	1700
34	(Afatinib or bibw 2992 or bibw2992 or gilotrif or tovok or giotrif).mp.	6538
35	*crizotinib/	2188
36	(Crizotinib or "pf 02341066" or pf 1066 or pf 2341066 or pf02341066 or pf1066 or pf2341066 or xalkori).mp.	9430
37	*pembrolizumab/	6356
38	(Pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or mk 3475 or mk3475 or sch900475 or sch900475).mp.	22385
39	*ipilimumab/	4122
40	(ipilimumab or bms 734016 or bms734016 or "mdx 010" or mdx 101 or mdx010 or mdx101 or strentarga or yervoy or CTLA 4).mp.	28713
41	*ticilimumab/	473
42	(ticilimumab or cp 675 206 or cp 675206 or cp675 206 or cp675206 or tremelimumab).mp.	2877
43	*durvalumab/	1242
44	(durvalumab or imfinzi or medi 4736 or medi4736).mp.	5601
45	*atezolizumab/	1664
46	(atezolizumab or mpdl 3280a or mpdl3280a or rg 7446 or rg7446 or tecentriq or tecntriq).mp.	8426
47	or/10-46	487603
48	9 and 47	10681
49	(juvenile or juvenile* or infant or child* or adolescen* or teen*).mp.	4400687
50	(adult or adults or above 19 years or >19 years or above 18 years or >18 years or aged or middle aged).mp.	10653813
51	49 not 50	2452729
52	(crossover procedure or double-blind procedure or randomized controlled trial or single-blind procedure or random* or factorial* or crossover* or placebo* or assign* or allocat* or volunteer*).mp.	2828524
53	(single arm or single-arm or one arm or one-arm or clinical study or clinical stud* or clinical trial* or phase 2 clinical trial or prospective study).mp.	6143210
54	52 or 53	7710012
55	animal/ not (animal/ and human/)	1528337

#	Preliminary search strings	Results
56	(comment* or letter or editorial or note or short survey or conference review or nonhuman or animal experiment or animal tissue or animal cell or animal model or in vitro study or in vitro or in vitro studies or in vitro technique or in vitro techniques).mp.	11546809
57	55 or 56	12880733
58	(RET mutation or RET-mutation or RET mutant or RET-mutant or RET fusion or RET-fusion or RET proto oncogene or RET proto-oncogene or rearranged during transfection or oncogene RET or RET oncogene or c RET protein or c RET protein or c RET receptor tyrosine kinase or c RET tyrosine kinase or protein c RET or proto oncogene protein c RET or proto oncogene proteins c RET or proto-oncogene protein c RET or proto-oncogene proteins c RET or proto-oncogene protein c-RET or proto-oncogene proteins c-RET or proto-oncogene protein c RET or RET protein or RET receptor tyrosine kinase or RET tyrosine kinase or RET rearrangement or RET alteration RET altered or RET aberration).mp.	4635
59	(9 and 58 and 54) not (51 or 57)	40
60	limit 59 to dc=20200729-20210730	23
61	(48 and 52) not (51 or 57)	3358
62	limit 61 to dc=20200729-20210730	300
	Total	323

Table 3-1-16 EBMR, search conducted on 30th July 2021 (SLR4)

#	Preliminary search strings	Results
1	exp lung neoplasms/	8530
2	(non-small cell lung cancer or nonsmall cell lung cancer or NSCLC or nonsmall-cell lung cancer or non-small-cell lung cancer).tw,kw.	15415
3	((Lung or bronchial or pulmonary) and (non-small-cell or nonsmall-cell or non-small cell)).tw,kw.	14873
4	((lung\$ or bronch* or pulmonary) adj3 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor*)).tw,kw.	26651
5	1 or 2 or 3 or 4	28194
6	(metasta* or advanced or stage IV or stage 4 or stage four).tw,kw.	102183
7	5 and 6	13816
8	(first line therapy or first-line or first line or 1st line or untreated or treatment naive or previously untreated or first-line to progression or first line to progression).tw,kw.	50864
9	7 and 8	3471
10	(selpercatinib or LY3527723 or LY-3527723 or LY 3527723 or LOXO-292 or LOXO 292 or LOXO292 or RETEVMOTM or RETEVMOTM or RETSEVMO or Pralsetinib or blue-667 or blue 667 or blue667 or blu 667 or blu-667 or blu667 or cs-3009 or cs 3009 or cs3009 or gavreto or RET inhibitor or RET inhibitors).mp.	18
11	*cisplatin/	0
12	(Cisplat\$ or abiplatin or bioc#sptatinum or blastolem or briplatin or cddp ti or cis ddp or (cis adj2 dichloroplatinum)	16219

#	Preliminary search strings	Results
	or cis diamin#chloroplatinum or (cis adj2 platinum) or cis plat\$ or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diam?in#dichloroplatinum or dichlorodiam?ineplatinum or dichlorodiam?ine platinum or Docistin or elvecis or Kemoplat or lederplatin or Lipoplatin or mpi 5010 or mpi5010 or Neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or Platimine or platinex or Platinil or platinol or (platinum adj2 diaminodichloride) or Platinum diam?in#dichloride or (platinum adj2 dichloride) or Platiran or platistil or Platistin or platosin or Randa or romcis or Sicatem or "spi 077" or Tecnoplatin).mp.	
13	*carboplatin/	0
14	(Carboplat\$ or blastocarb or boplatex or carbosin or carbotec or carplan or CBDCA or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or oncocarbin or paraplatin\$ or nealorin or neocarbo or platinwas or ribocarbo).mp.	8187
15	*gemcitabine/	0
16	(Gemcitabine or gemcite or gemzar or ly 188011 or ly188011).mp.	6772
17	*docetaxel/	0
18	(docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or docetaxel accord or lit 976 or lit976 or n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaxol or n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoyltaxol or nsc628503 or nsc 628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxespira or taxoter\$ or taxotere or texot or taxoltere metro).mp.	8370
19	*pemetrexed/	0
20	(pemetrexed or alimta or armisarte or ciambra or elimta or ly 231514 or ly231514 or ly 231 514 or MTA or pemfexy or penta).mp.	3025
21	*paclitaxel/	0
22	(paclitaxel or "abi 007" or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or Formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or oncogel or onxol or pacitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan).mp.	12254
23	*bevacizumab/	0
24	(bevacizumab or altuzan or avastin or nsc 704856 or nsc704865).mp.	7400
25	*erlotinib/	0
26	(erlotinib or Tarceva or nsc 718781 or nsc718781 or osi 774 or osi774 or r 1415 or r1415 or cp 358774 or cp358774).mp.	1977
27	*ramucirumab/	0
28	(ramucirumab or cyramza or imc 1121 or imc 1121b or imc1121 b or imc1121b or ly 3009806 or ly3009806).mp.	606
29	*nivolumab/	0
30	(nivolumab or bms 936558 or bms936558 or cmab819 or cmab 819 or mdx 1106 or mdx1106 or ono 4538 or ono4538 or opdivo).mp.	2188
31	*gefitinib/	0
32	(Gefitinib or geftinat or iressa or zd 1839 or zd1839).mp.	1259



#	Preliminary search strings	Results
33	*afatinib/	0
34	(Afatinib or bibw 2992 or bibw2992 or gilotrif or tovok or giotrif).mp.	504
35	*crizotinib/	0
36	(Crizotinib or "pf 02341066" or pf 1066 or pf 2341066 or pf02341066 or pf1066 or pf2341066 or xalkori).mp.	420
37	*pembrolizumab/	0
38	(Pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or mk 3475 or mk3475 or sch900475 or sch900475).mp.	2024
39	*ipilimumab/	0
40	(ipilimumab or bms 734016 or bms734016 or "mdx 010" or mdx 101 or mdx010 or mdx101 or strentarga or yervoy or CTLA 4).mp.	1847
41	*ticilimumab/	0
42	(ticilimumab or cp 675 206 or cp 675206 or cp675 206 or cp675206 or tremelimumab).mp.	325
43	*durvalumab/	0
44	(durvalumab or imfinzi or medi 4736 or medi4736).mp.	728
45	*atezolizumab/	0
46	(atezolizumab or mpdl 3280a or mpdl3280a or rg 7446 or rg7446 or tecentriq or tecntriq).mp.	992
47	or/10-46	48693
48	9 and 47	2940
49	(juvenile or juvenile* or infant or child* or adolescen* or teen*).mp.	311411
50	(adult or adults or above 19 years or >19 years or above 18 years or >18 years or aged or middle aged).mp.	976299
51	49 not 50	132264
52	(crossover procedure or double-blind procedure or randomized controlled trial or single-blind procedure or random* or factorial* or crossover* or placebo* or assign* or allocat* or volunteer*).mp.	1396554
53	(single arm or single-arm or one arm or one-arm or clinical study or clinical stud* or clinical trial* or phase 2 clinical trial or prospective study).mp.	688410
54	52 or 53	1484823
55	animal/ not (animal/ and human/)	10523
56	(comment* or letter or editorial or note or short survey or conference review or nonhuman or animal experiment or animal tissue or animal cell or animal model or in vitro study or in vitro or in vitro studies or in vitro technique or in vitro techniques).mp.	131996
57	55 or 56	140907
58	(RET mutation or RET-mutation or RET mutant or RET-mutant or RET fusion or RET-fusion or RET proto oncogene or RET proto-oncogene or rearranged during transfection or oncogene RET or RET oncogene or c RET protein or c RET protein or c RET receptor tyrosine kinase or c RET tyrosine kinase or protein c RET or proto oncogene protein c RET or proto oncogene proteins c RET or proto-oncogene protein c RET or proto-oncogene proteins c RET or proto-oncogene protein c-RET or proto-oncogene proteins c-RET or proto-oncogene protein c RET or RET protein or RET	84

#	Preliminary search strings	Results
	receptor tyrosine kinase or RET tyrosine kinase or RET rearrangement or RET alteration RET altered or RET aberration).mp.	
59	(9 and 58 and 54) not (51 or 57)	7
60	limit 59 to yr="2020 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	5
61	(48 and 52) not (51 or 57)	2350
62	limit 61 to yr="2020 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	243
	Total	248

## **Appendix 3-2: Risk of bias**

### **3-2-1. コクランリスクオブバイアスツール**

The following seven components were assessed:

- random sequence generation
- allocation concealment
- blinding of participants and personnel
- blinding of outcome assessment
- incomplete outcome data
- Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?
- Did the analysis include an ITT analysis? If so, was this appropriate, and were appropriate methods used to account for missing data?
  - selective reporting
  - other sources of bias

The seven components can be allocated either of the three statuses: high, low, or unclear risk of bias. Often, where an unclear risk of bias status was assigned, this was thought to reflect poor reporting rather than underlying methodological weaknesses.

### **3-2-2. Critical Appraisal Skills Program (CASP)**

1. Did the study address a clearly focused issue?
2. Was the cohort recruited in an acceptable way?
3. Was the exposure accurately measured to minimise bias?
4. Was the outcome accurately measured to minimise bias?
- 5A. Have the authors identified all important confounding factors?  
List the ones you think might be important, that the author missed.
- 5B. Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?
- 6A. Was the follow-up of subjects complete enough?
- 6B. Was the follow-up of subjects long enough?
7. What are the results of this study?
8. How precise are the results?
9. Do you believe the results?
10. Can the results be applied to the local population?
11. Do the results of this study fit with other available evidence?
12. What are the implications of this study for practice?

## **Appendix 3-3: Generation of Pseudo-comparator Arm to Selpercatinib**

### **Generation of Pseudo-comparator Arm to Selpercatinib**

Patient-level data for a comparator treatment estimation for the LIBRETTO-001 study was taken from the KEYNOTE-189 trial, PEMc+PLATi treatment arm. An estimated control arm was constructed by adjusting IPD data for available covariate data: age, the proportion of female patients, proportion of patients who never smoke, ECOG PS, race, and stage at diagnosis.

In order to have data that allows matching, five patients data have been excluded from analysis from LIBRETTO-001 data set: four patients had ECOG PS 2 at baseline, and one patient with missing stage. KEYNOTE-189 study PEMc+PLATi arm was used to construct the comparator arm to selpercatinib data.

The following methods of control arm adjustment were used:

1. Matching
  - PSM (Propensity score matching)
  - Genetic matching
2. PSW (Propensity score weighting)
  - PSW using a generalised boosted model
  - PSW using a logistic regression
3. Doubly robust – TMLE (Targeted minimum loss-based estimation)

### **Propensity Score Matching**

The comparison of baseline characteristics before and after PSM is presented in Table A3-3-1. As expected and illustrated in Figure A3-3-1, the overall balance in baseline patient characteristics became much better between PEMc+PLATi arm and SELc arm after PSM. This is especially because of the relatively small size of the selpercatinib treated arm and the need to retain patients in this arm, achieving the perfect balance is not aimed at with any of the methods displayed below. Creating the balance in the very small categories, like Stage III or Race:Other is especially challenging when trying to balance all covariates simultaneously. The figures are aimed at visualizing improvement in the similarity between the two arms rather than evaluating what variables can benefit from further data manipulation to achieve balance. Since all variables, except age are categorical, no non-linear transformation of covariates are attempted in order to improve the balance.

**Table A3-3-1 Baseline characteristics of LIBRETTO-001 and KEYNOTE-189 before and after propensity score matching**

Characteristic	SELc N = █	Before PSM <sup>a</sup>	After PSM <sup>a</sup>
		PEMc+PLATi N = █	PEMc+PLATi N = █
Age (mean, years)	█	█	█
ECOG PS = 1, %	█	█	█
Female, %	█	█	█
Never smoked, %	█	█	█
Race: Asian, %	█	█	█



Characteristic	SELc	Before PSM <sup>a</sup>	After PSM <sup>a</sup>
	N = [REDACTED]	PEMc+PLATi N = [REDACTED]	PEMc+PLATi N = [REDACTED]
Race: Other <sup>b</sup> , %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stage III, %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stage IV, %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

c, continuous; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance status; i, induction; N, sample size; PEM, pemetrexed; PLAT, platinum; PSM, propensity score matching; SEL, seliperatinib.

<sup>a</sup>The analysis followed greedy matching algorithm.

<sup>b</sup>Race:Other includes non-white, non-Asian, and unknown.

**Figure A3-3-1 Standardized differences and variance ratio plot before and after propensity score matching**



Non-parametric log-rank test and Cox regression models performed on the KM data after PSM to obtain significance tests for the treatment effect and to estimate hazard ratio and 95% CI for SELc versus PEMc+PLATi arm is presented in Table A3-3-2.

**Table A3-3-2 Estimated treatment effects for SELc in first-line patients versus PEMc+PLATi arm created using propensity score matching**

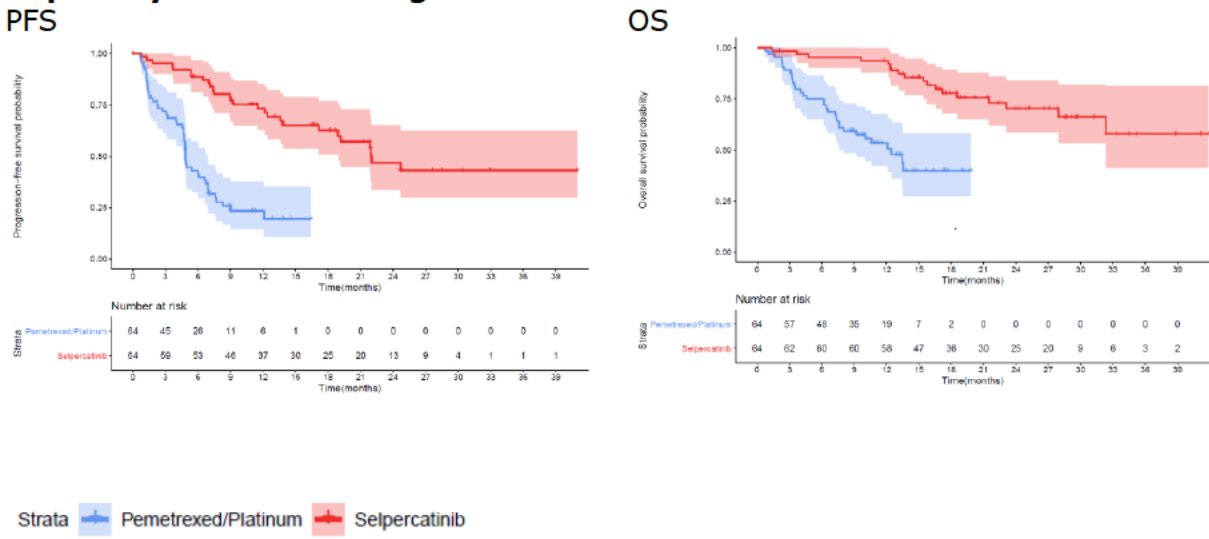
Endpoint	Hazard ratio (95% CI)	p-value
PFS	[REDACTED] ([REDACTED], [REDACTED])	p<0.001
OS	[REDACTED] ([REDACTED], [REDACTED])	p<0.001

c, continuous; CI, confidence interval; i, induction; OS, overall survival; PEM, pemetrexed; PFS, progression-free survival; PLAT, platinum; SEL, seliperatinib.

The KM curves for PFS and OS after propensity score matching are presented in

Figure A3-3-2.

**Figure A3-3-2 Kaplan-Meier Curves for control arm created by propensity score matching**



NSCLC, non-small cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Note: Solid lines represent the survival data (control arm is matched by prognostic factors: age, the proportion of female patients, the proportion of patients who never smoked, ECOG PS, race, and stage at diagnosis).

Shaded portions represent 95% CI.

**Genetic Matching**

The genetic matching was performed to create comparable PEMc+PLATi arm to SELc arm. The comparison of baseline characteristics before and after genetic matching is presented in Table A3-3-3. As expected, after genetic matching, the overall baseline patient characteristics were closer between PEMc+PLATi arm and SELc arm (Figure A3-3-3). Sometimes improving overall balance between covariates results in bigger difference in a specific baseline covariate.

**Table A3-3-3 Baseline characteristics of LIBRETTO-001 and KEYNOTE-189 before and after genetic matching**

Characteristic	SELc N = [redacted]	Before genetic matching	After genetic matching
		PEMc+PLATi N = [redacted]	PEMc+PLATi N = [redacted]
Age (mean, years)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ECOG PS = 1, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Female, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Never smoked, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Race: Asian, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Characteristic	SELc	Before genetic matching	After genetic matching
	N = [REDACTED]	PEMc+PLATi N = [REDACTED]	PEMc+PLATi N = [REDACTED]
Race: Other, %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stage III, %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stage IV, %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

c, continuous, ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance status; I, induction; N, sample size; PEM, pemetrexed; PLAT, platinum; SEL, selpercatinib.

**Figure A3-3-3 Standardized differences and variance ratio plot before and after genetic matching**



Non-parametric log-rank test and Cox regression models were performed on the KM data after genetic matching to obtain significance tests for the treatment effect and estimate hazard ratio and CI for SELc versus PEMc+PLATi arm is presented in Table A3-3-4.

**Table A3-3-4 Estimated treatment effects for SELc versus PEMc+PLATi in the first-line setting (using genetic matching)**

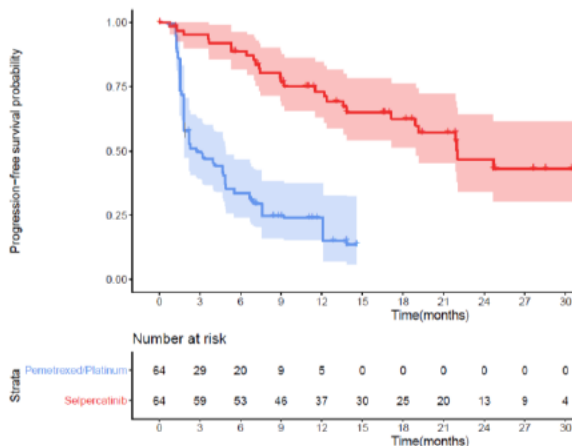
Endpoint	Hazard ratio (95% CIs)	p-value
PFS	[REDACTED] ([REDACTED], [REDACTED])	p<0.001
OS	[REDACTED] ([REDACTED], [REDACTED])	p<0.001

c, continuous; CI, confidence interval; i, induction; OS, overall survival; PEM, pemetrexed; PFS, progression-free survival; PLAT, platinum; SEL, selpercatinib. The KM curves for PFS and OS after genetic matching are presented in Figure A3-3-4.

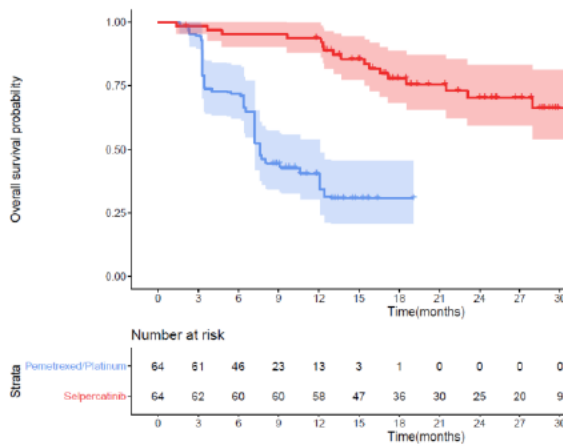
**Figure A3-3-4 Kaplan-Meier Curves for control arm created by genetic**

## matching

PFS



OS



Strata Pemetrexed/Platinum Selipercatinib

NSCLC, non-small cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Note: Solid lines represent the survival data (control arm is matched by prognostic factors: age, the proportion of female patients, the proportion of patients who never smoked, ECOG PS, race, and stage at diagnosis).

Shaded portions represent 95% CI.

### Propensity Score Weighting Using Generalised Boosted Model

The comparison of baseline characteristics before and after PSW by generalised boosted model is presented in Table A3-3-5. After PSW by generalised boosted model, the baseline patient characteristics were closer between PEMc+PLATi arm and SELc arm (Figure A3-3-5). The method was implemented with two methods of measuring and summarising balance across pretreatment variables. These were es.mean (mean effect size) and ks.max (maximum of Kolmogorov-Smirnov statistic). They resulted in almost identical balancing results as can be seen from the two last columns of the table. Effective sample size in the resulted control arm was smaller than with matching methods; which makes comparison between arms less powerful.

**Table A3-3-5 Baseline characteristics of LIBRETTO-001 and KEYNOTE-189 before and after PSW using generalised boosted model**

Characteristic	SELc N =	Before PSW	After PSW <sup>a</sup>	
		PEMc+PLATi N =	PEMc+PLATi N <sub>eff</sub> = <sup>b</sup>	PEMc+PLATi N <sub>eff</sub> = <sup>c</sup>
Age (mean, years)				
ECOG PS = 1, %				
Female, %				

Characteristic	SELC N = [redacted]	Before PSW	After PSW <sup>a</sup>	
		PEMc+PLATi N = [redacted]	PEMc+PLATi N <sub>eff</sub> = [redacted] <sup>b</sup>	PEMc+PLATi N <sub>eff</sub> = [redacted] <sup>c</sup>
Never smoked, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Race: Asian, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Race: Other, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stage III, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stage IV, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

c, continuous; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance status; i, induction; N, sample size; N<sub>eff</sub>; effective sample size, PEM, pemetrexed; PLAT, platinum; PSW, propensity score weighting; SEL, selpercatinib.

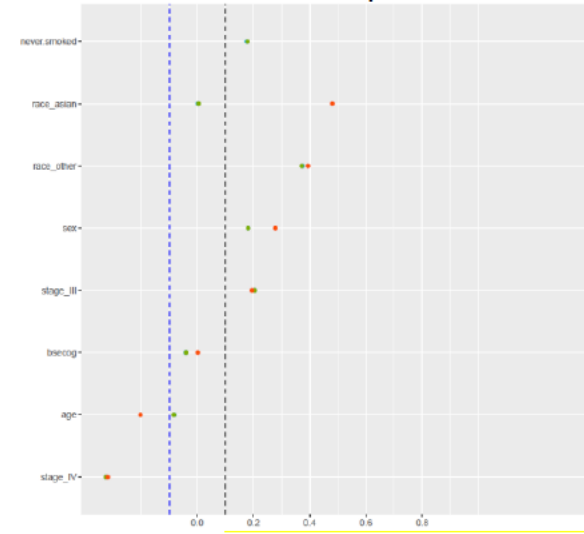
<sup>a</sup>The control arm created by propensity score weighting with generalised boosted model algorithm using two methods of measuring and summarising balance across pretreatment variables.

<sup>b</sup>es.mean (mean effect size)

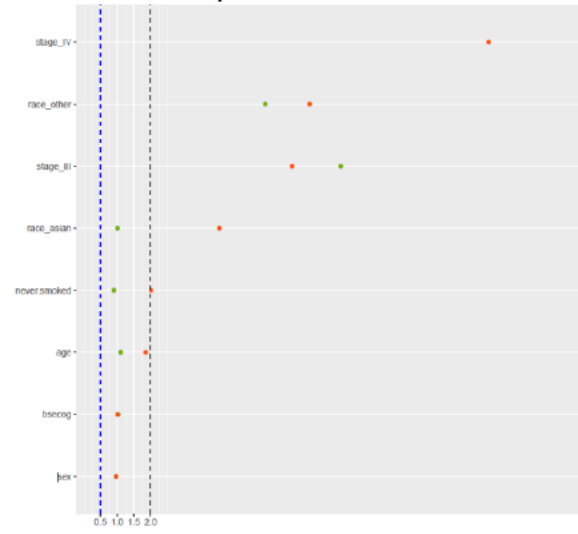
<sup>c</sup>ks.max (maximum of Kolmogorov-Smirnov statistic).

**Figure A3-3-5 Standardized differences and variance ratio plot before and after propensity score weighing using generalised boosted model**

Standardized differences plot



Variance ratio plot



• Unmatched Data  
• Matched Data(Stop method es.mean)  
• Matched Data(Stop method ks.max)

Non-parametric log-rank test and Cox regression models were performed on the KM data after PSW using generalised boosted model to obtain significance tests for the treatment effect and estimate hazard ratio and CI for SELc versus PEMc+PLATi arm is presented in Table A3-3-6.

**Table A3-3-6 Estimated treatment effects for SELc versus PEMc+PLATi in first-line patients using PSW using generalised boosted model**

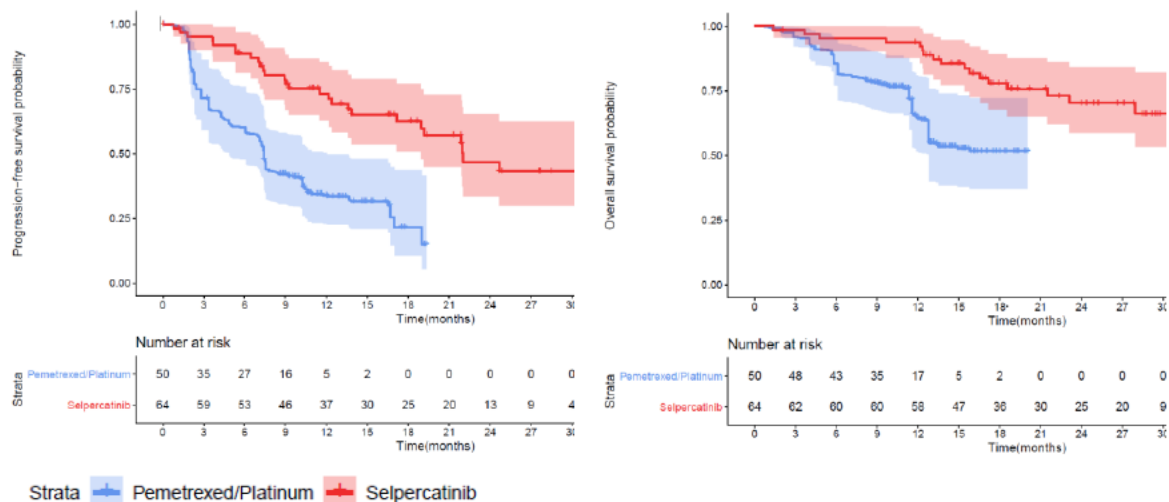
Endpoint	Hazard ratio (95% CI)	p-value
PFS	██████ (██████, ██████)	p<0.001
OS	██████ (██████, ██████)	p<0.010

c, continuous; CI, confidence interval; i, induction; OS, overall survival; PEM, pemetrexed; PFS, progression-free survival; PLAT, platinum; SEL, selpercatinib.

The KM curves for PFS and OS after PSW by generalised boosted model are presented in

Figure A3-3-.

**Figure A3-3-6 Kaplan-Meier Curves for control arm created by PSW using generalised boosted model**



NSCLC, non-small cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Note: Solid lines represent the survival data. Shaded portions represent 95% CI.

**Propensity Score Weighting Using a Logistic Regression**

The comparison of baseline characteristics before and after PSW using logistic regression is presented in Table A3-3-7. After applying PSW using logistic regression, baseline characteristics were closer between the two study populations (Figure A3-3-7). Effective sample size in the resulted control arm was much smaller than with matching methods; which makes comparison between arms less powerful.

**Table A3-3-7 Baseline characteristics of LIBRETTO-001 and KEYNOTE-189 before and after propensity score weighting using logistic**

**regression**

Characteristic	SELC N = [redacted]	Before PSW	After PSW
		PEMc+PLATi N = [redacted]	PEMc+PLATi N <sub>eff</sub> = [redacted]
Age (mean, years)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ECOG PS = 1, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Female, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Never smoked, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Race: Asian, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Race: Other, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stage III, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stage IV, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]

c, continuous, ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance status; i, induction; N, sample size; N<sub>eff</sub>; effective sample size, PEM, pemetrexed; PLAT, platinum; PSW, propensity score weighting; SEL, selpercatinib.

**Figure A3-3-7 Standardized differences and variance ratio plot before and after propensity score weighting using logistic regression**



Non-parametric log-rank test and Cox regression models were performed on reweighted data to obtain significance tests for the treatment effect and estimate hazard ratio and CI for SELc versus the pseudo-control arm presented in Table A3-3-8.

**Table A3-3-8 Estimated treatment effects for SELc versus PEMc+PLATi in first-line patients using propensity score weighting using logistic regression**

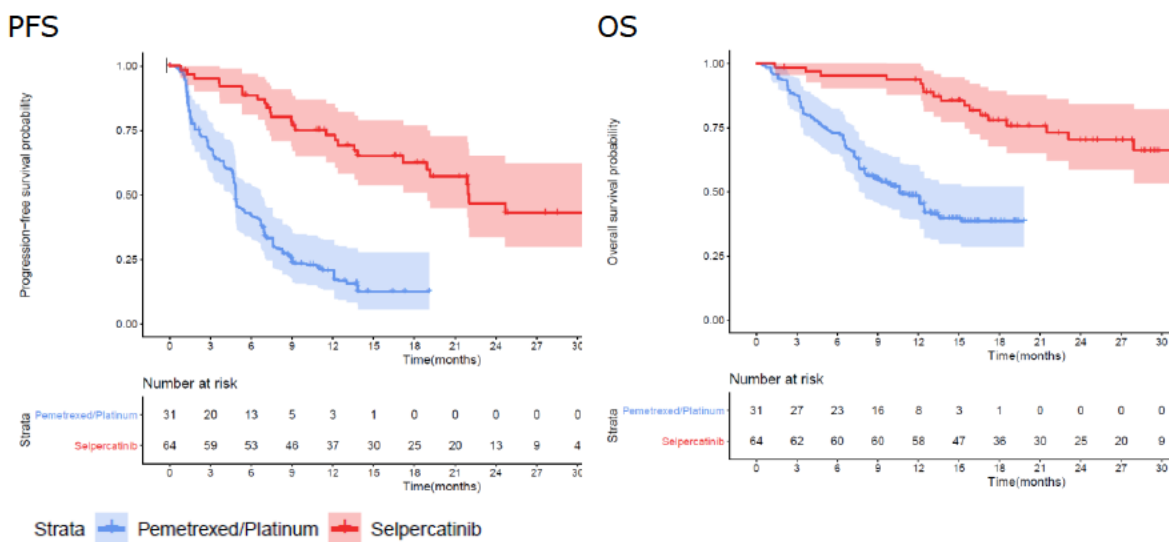


Endpoint	Hazard ratio (95% CI)	p-value
PFS	██████ (██████, ██████)	p<0.001
OS	██████ (██████, ██████)	p<0.010

c, continuous; CI, confidence interval; i, induction; OS, overall survival; PEM, pemetrexed; PFS, progression-free survival; PLAT, platinum; SEL, selpercatinib.

The KM curves for PFS and OS after reweighting by PSW using logistic regression are presented in Figure A3-3-8.

**Figure A3-3-8 Kaplan-Meier Curves for control arm created by propensity score weighting using logistic regression**



NSCLC, non-small cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Note: Solid lines represent the survival data.

Shaded portions represent 95% CI.

### Targeted Minimum Loss-based Estimation

The TMLE was explored to simultaneously model matched covariates from the PEMc+PLATi arm and SELc arm. Non-parametric log-rank test and Cox regression models were performed on the adjusted data to obtain significance tests for the treatment effect and estimate hazard ratio and CI for SELc versus the pseudo-control arm presented in Table A3-3-9.

**Table A3-3-9 Estimated treatment effects for SELc versus PEMc+PLATi in the first-line setting (using targeted minimum loss-based estimation)**

Endpoint	Hazard ratio (95% CIs)	p-value
PFS	██████ (██████, ██████)	<0.0005
OS	██████ (██████, ██████)	<0.0005

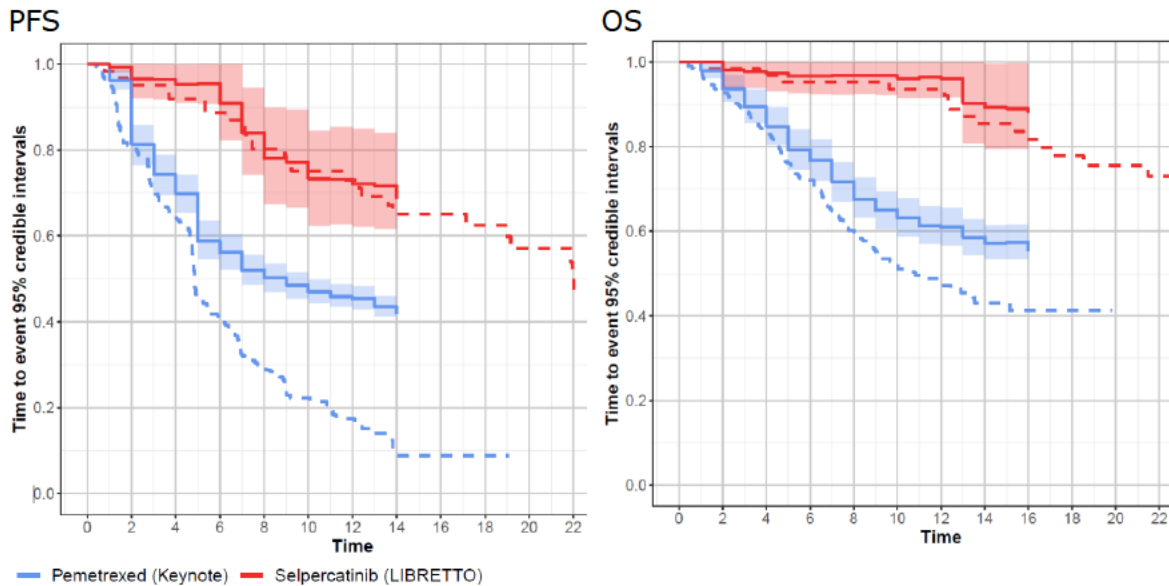
c, continuous; CI, confidence interval; i, induction; OS, overall survival; PEM,



pemetrexed; PFS, progression-free survival; PLAT, platinum; SEL, selpercatinib.

The KM curves for PFS and OS after TMLE adjustment are presented in Figure A3-3-9.

**Figure A3-3-9 Kaplan-Meier Curves for control arm created by targeted minimum loss-based estimation**



NSCLC, non-small cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival. Dashed line represents raw data, solid line adjusted data.

### Summary of Generation of Pseudo-comparator Arm to Selpercatinib

Matching and weighting methods used to generate the pseudo-control arm substantially improved similarity in patient characteristics between PEMc+PLATi and SELc arms to be more balanced to make comparisons of efficacy between the two arms more balanced. The results from TMLE give consistent conclusions with other methods but the HR estimate appears to be different for PFS, though gives HR very close to that from the PSM for OS. The PFS data for about 22 months of follow-up is available for SELc in KM curves from the LIBRETTO-001 study while only 14 months of follow-up data is captured in the KM curves produced from the TMLE method. Hence, it is evident that significant data on longer follow-up was not captured in the TMLE method due to methodological limitations. The TMLE method simultaneously models the covariates in the two study arms being matched and estimates predicted cumulative hazard rates for the two study arms after adjustment for covariates. It is a data mining technique and may require a lot of data to be able to accurately model the covariates. LIBRETTO-001 arm has a sample size of 64, but only 22 events for PFS and 20 events for OS in patients with treatment-naïve NSCLC. Due to sparse event data, TMLE might not have sufficient information to fit a survival model with covariates accurately. The method also produces very optimistic PFS for PEMc+PLATi-treated patients with advanced Nsq NSCLC. Hence, TMLE was not

chosen for further analysis to estimate treatment effects in the NMA. A clear preference for the selection of methods between matching and PSW could not be made based on balanced patient characteristics and available estimates. Hence, based on the clinical plausibility and the conservative estimates resulting from PSM, it was chosen to match data from PEMc+PLATi to the SELc arm. Hence, the estimated treatment effects from PSM were used in the current NMA.

## **Appendix 3-4: Statistical Approach**

- **General Considerations**

The underlying model for an NMA is a generalised linear model where linear combinations of predictor variables are related to endpoints.<sup>a</sup> The endpoints modelled include continuous and binary variables. The endpoints were assumed to be derived from an underlying distribution that was chosen based on the type of endpoint. For example, with continuous data, this was typically a normal distribution and with binary data, a binomial distribution was typically chosen. A link function was then specified to map the linear combination to the endpoint. Therefore, the structure of the NMA differed according to the type of endpoint being modelled. The NMA was performed in a Bayesian framework using the using JAGS, which is largely equivalent and interchangeable with WinBUGS.

Both fixed-effect and random-effects models were run for each network and endpoint. Within a fixed-effects model, it was assumed that there is no variation in the treatment effect across studies for each pairwise treatment comparison. A random-effects model relaxes this assumption wherein the treatment effects for each pairwise comparison vary between studies following a normal distribution.<sup>b</sup> Therefore, within a random-effects model, heterogeneity was explicitly modelled though it was not explicitly explained.

- **Model Specifications**

A Bayesian approach involves updating prior beliefs regarding an event in light of new evidence in order to reflect the current state of knowledge. Where evidence was synthesised, each study provides new information with which to update the parameters in the model. In Bayesian analysis prior distributions must be specified, these distributions were then updated to reflect new evidence, which was called the posterior distributions. Results were sensitive to the prior distribution chosen. When there was no external data to inform our choice of prior, a vague prior, that contains little information, was commonly used.

The vague priors for study-specific baseline terms and treatment effects were normally distributed with a mean of zero and variance of  $100^2$ , as recommended in the NICE DSU TSD 2.<sup>a</sup> For the random-effects model, the prior distribution for the between-trial variance term was uniformly distributed as  $\text{uniform}(0,8)$ . This was chosen to be sufficiently large to cover the range of trial-specific treatment effects for the endpoints ORR, OS, and PFS considered. If convergence was not achieved, it was possible to change the priors such that they were “less vague” (i.e., reduce the variance) in order to improve convergence. For small networks, informative priors were recommended by NICE and the evidence review group when models were unable to converge. An informative prior recommended by Turner et al. for binary outcomes based on a study of almost 15,000 meta-analyses were used for the between-study variance in case there was an indication of non-convergence of the model or very broad credible intervals are obtained (Table A3-4-1).<sup>c</sup> In the case of small networks, the main impact of doing this was to improve the precision of the estimates, rather than change the point estimates for the relative treatment effects.

**Table A3-4-1 Priors used in the RE model**

Outcome type	Prior to between-study heterogeneity	Outcome in NMA
All-cause mortality	$\tau^2 \sim \text{LN}(-4.18, 1.412)$	OS
Major morbidity event	$\tau^2 \sim \text{LN}(-3.95, 1.792)$	PFS
General physical health indicators	$\tau^2 \sim \text{LN}(-2.53, 1.582)$	ORR
Withdrawals/dropouts		

NMA, network meta-analysis; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RE, random-effects, LN, lognormal.

The Bayesian NMA models were computed using a Markov chain Monte Carlo simulation method. This method involved drawing samples for each parameter in the model repeatedly such that in the long run, the samples of values converge to the posterior distribution. The updated values were dependent on the past values; therefore, initial values need to be specified for the parameters that were updated. Three chains of initial values were specified to assess model convergence and the influence of initial values. Initial values were specified for the study-specific baseline term and treatment terms for each study and treatment arm. For each NMA a seed was set to reproduce the initial values chosen and base-case results. The impact of different initial values on the results was assessed by monitoring convergence.

Simulations prior to convergence were those obtained through the burn-in period and that were then discarded. A number of further simulations were run to obtain the posterior distributions. The burn-in period and a number of further simulations run were determined based on the model convergence. We initially specify 50,000 simulations for the burn-in and 100,000 simulations for the update. Where the chains were slow to converge, appropriate measures were taken. These include increasing the number of simulations or burn-in period or thinning the chains. Convergence was assessed by monitoring caterpillar, density, Brooks–Gelman–Rubin plots, and autocorrelation plots.<sup>d</sup>

- **Model Fit**

In order to assess the fit of the models to the observed data using the underlying likelihood function, the deviance (D) could be measured and compared between models. Both fixed and RE models were assessed for each endpoint. RE models could adjust for heterogeneity between studies to an extent. These models were then be compared using the deviance information criterion (DIC) which penalizes the deviance by the effective number of parameters ( $p_D$ ) as follows:

$$\bar{D} = -2 \times \log(\text{likelihood})$$

$$DIC = \bar{D} + p_D$$

DIC is a measure of the deviance, estimated by the posterior mean of minus twice the log-likelihood plus the effective number of parameters in the model.<sup>e,f</sup> Thus, it

was considered as a Bayesian measure of goodness of fit that could be used as a relative measure of the model. In parallel, the total residual deviances for each of the models were also compared with the respective number of data points.<sup>f</sup> The fit of the fixed and random-effects models was compared using DIC criteria to decide which model results to use. Lower DIC indicates a relative improvement in fit. The DIC criteria can indicate relative model fit only and does not provide an absolute measure of fit. Instead, the residual deviance can be used to provide a measure of this; we compared the residual deviance to the number of data points. Where the DIC values are similar between the fixed and RE models, the RE model results presented as this model can, to an extent, adjust for between-study heterogeneity. The residual deviance provides an absolute measure of model fit which can also be compared between the FE and RE models. However, as the DIC is a relative measure of model fit, this was ultimately be used to determine the best-fitting model. In cases where there was evidence of the posterior results being dominated by the standard deviation prior around the random effect (e.g., if data were limited, providing insufficient power to inform the posterior estimates), then fixed-effect results was presented. In some of the smaller networks, there may be insufficient data to fit a random-effects model. In these cases, only a fixed-effects model was fitted, and the associated limitations are explained in the report.

- **Inconsistency and Heterogeneity Assessment**

A key assumption of NMA was that the direct and indirect evidence are estimating the same parameters – meaning the evidence was consistent. For example, the treatment effect  $d_{BC}$  estimated by BC trials were assumed to be the same as the treatment effect estimated by the AC and AB trials if they had included treatment arms B and C. Therefore, the treatment effect inferred from indirect evidence through the NMA was assumed to be the same as the direct trial evidence. Where this was not the case, this was referred to as inconsistency and could be assessed through a number of methods.<sup>9</sup>

There were two loops in the network. We checked inconsistency using the inconsistency vs consistency method which compares the residual deviances between the two. The analysis was performed in the Bayesian Markov chain Monte Carlo framework base-case models. Prior to commencing the approach, we compared each pairwise treatment comparison predicted from the NMA with the corresponding comparison in a trial. This may help us to understand where inconsistencies lie, and which studies or treatment arms could be contributing to this.

In all meta-analyses, heterogeneity between the included studies plays a substantial part in the planning and execution of the analyses and the interpretation of results. There was no one method to assess heterogeneity within meta-analyses, but a suite of techniques could be used to explore the heterogeneity of the data and therefore help assess the robustness of the results and highlight the underlying limitations. Heterogeneity manifests itself in two key aspects in meta-analyses:

- Are the trial populations that we are combining fundamentally similar and combinable?

- Are the observed trial results (e.g., treatment effects) consistent across the trials?

Understanding these two key aspects in relation to the given evidence was critical when performing and interpreting the meta-analyses. Heterogeneity between-trial populations or trial results or both can work in opposite directions and hide or exaggerate the effects of treatment. For example, if treatment effects seen in trial A were consistent with those seen in trial B but the age and sex distributions of the populations were different between the trials, does this mean that age and sex do not have any effect on the outcome of interest, or could it be that the effect of age and sex was hidden by some other persisting heterogeneity between the trials? We attempted to remove and adjust for these differences wherever possible, ensuring that any residual heterogeneity unaccounted for was reflected as uncertainty in the precision of the estimates.

In this project, we considered the following approaches to assess heterogeneity:

- Compare inclusion and exclusion criteria and study design of the trials included in the meta-analyses
- Evaluate similarity of endpoint definitions
- Compare the response rates (ORR) for the most common treatments in the network: PEMc+PLATi and BEVc+PACi+PLATi
- Examine heterogeneity and inconsistency within the network of evidence
  - The inconsistency parameter  $I^{2h}$ : to estimate the percentage of variance explained by heterogeneity rather than by chance
  - Cochran's Q: to test the significance of the overall heterogeneity and where any duplicate comparisons exist

The importance of the observed value of  $I^2$  depends on (i) magnitude and direction of effects and (ii) strength of evidence for heterogeneity (for example, p-value from the chi-squared test, or a CI for  $I^2$ ). A guide to interpretation (from the Cochrane handbook, Section 9.5.2) was as follows:

- 0% to 40%: might not be important;
- 30% to 60%: may represent moderate heterogeneity;
- 50% to 90%: may represent substantial heterogeneity;
- 75% to 100%: considerable heterogeneity.

If heterogeneity was found, a number of possible methods could be used to try and adjust for it:

- The inclusion of covariates in NMA models assesses whether the covariate in question has an impact. This was checked by looking at whether the inclusion of the covariate
  - Reduces the heterogeneity in the model
  - Improves overall goodness of fit statistics such as DIC
  - Is significant

- Sensitivity analyses: Exclusion of a particular study or studies if the inconsistency was found and the study population or design differs from other studies in the network and results from both models reported.

Interpreting the findings from all these different exploratory techniques requires a careful and pragmatic consideration. The challenge was to combine data in a way that was clinically meaningful, representative of the patient population of interest, and fit for the purpose (e.g., estimates to be used in an economic model) but that reflects the uncertainties in the observed evidence.

---

<sup>a</sup> Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.

<sup>b</sup> Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value in Health*. 2011;14(4):417-428.

<sup>c</sup> Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JPSim. Predictive distributions for between - study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta - analysis. 2015;34(6):984-998.

<sup>d</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-560.

<sup>e</sup> Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, Van Der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*. 2002;64(4):583-639.

<sup>f</sup> Ades AE, Mavranzouli I, Dias S, Welton NJ, Whittington C, Kendall T. Network meta-analysis with competing risk outcomes. *Value Health*. 2010;13(8):976-983.

<sup>g</sup> NICE DSU Technical Support Document 4: Inconsistency in networks of evidence based on randomised controlled trials 2011.

<sup>h</sup> Higgins, J.P.T. and Green, S. (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. <http://handbook-5-1.cochrane.org>

## **Appendix 3-5: Model Assessment Statistics**

### **Model Assessment Statistics**

Both fixed-effect (FE) and random-effects (RE) NMAs were explored. In addition, random-effects with informative priors were explored to evaluate better model fit statistics. The differences in the DIC values between FE and RE were within the range of +/- 5 points therefore model selection could not be made according to DIC. Furthermore, the addition of informative priors did not improve model fit statistics and caused issues in convergence and autocorrelation. Hence, results from the random-effects model with non-informative priors were considered as the base-case to account for the effects of between-study heterogeneity. A meta-regression was used to explore the study level covariates, which were included one at a time to see if they improved model fit: mean age, the proportion of patients with ECOG score  $\geq 1$ , the proportion of male patients, proportion of Asian patients, and year of initial publication. For both OS and PFS only models with age and for OS also with year of initial publication have converged. Results of the model assessment for all the analyses conducted are presented in Table A3-5-1.

**Table A3-5-1 Model assessment statistics**

Analysis	OS			PFS			ORR		
	Number of data points	Dbar	DIC	Number of data points	Dbar	DIC	Number of data points	Dbar	DIC
Fixed-effect	31	26.40	46.46	28	29.93	48.06	51	47.63	88.77
Random-effects	31	26.58	48.22	28	26.38	48.16	51	47.54	90.49
Random-effects with informative priors	31	26.51	46.92	28	28.65	47.92	51	-	-
Age – random-effects	31	26.95	52.05	28	30.61	56.13	51	NA*	NA*
ECOG – random-effects	31	26.39*	51.07*	28	30.68*	55.87*	51	NA*	NA*
Proportion of male patients – random-effects	31	27.99*	53.70*	28	30.63*	56.03*	51	NA*	NA*
Proportion of Asian patients –	31	21.34*	41.90*	28	18.68*	36.90*	51	NA*	NA*



Analysis	OS			PFS			ORR		
	Number of data points	Dbar	DIC	Number of data points	Dbar	DIC	Number of data points	Dbar	DIC
random-effects									
Year – random-effects	31	26.61	51.38	28	30.53*	55.97*	51	NA*	NA*

Dbar, mean sum of residual deviance; DIC, deviance information criterion; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

\* models had convergence issue.

N/A: not available since models had convergence issue

Table A3-5-2 compares the total residual deviance and DIC in the consistency and inconsistency (i.e., independent mean effect) base-case models for OS, PFS, and ORR. In all the base-case, the consistency of DIC and residual deviance was similar (within the range of +/- 5 points) to the inconsistency of DIC and residual deviance. Therefore, we can conclude that no evidence of inconsistency was detected in the vast majority of analyses. Furthermore, models produced good model fit diagnostics (autocorrelation plots, trace plots, and Gelman plots) for OS, PFS, and ORR (Lilly data on file).

**Table A3-5-2 Summary table on inconsistency assessment**

Analysis	Consistency model		Inconsistency model		Number of data points
	Dbar	DIC	Dbar	DIC	
Base-case - OS	26.58	48.22	27.90	51.57	31
Base-case - PFS	26.38	48.16	26.97	50.81	28
Base-case - ORR	45.69	86.76	43.28	85.76	51

Dbar, mean sum of residual deviances; DIC, deviance information criterion; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

## Appendix 4-1: Cost information

**Table A4-1-1 Drug administration costs (per treatment cycle)**

項目	費用(円)	内訳
Selpercatinib	1,960.00	00 1 調剤基本料1: 420 円 01 1 薬剤調製料: 240 円(注1 服用時点が同一であるものについては、投与日数にかかわらず、1 剤として算定する。なお、4 剤分以上の部分については算定しない。) 10 2 調剤管理料 二 29 日分以上: 600 円 F100-00 抗悪性腫瘍剤処方管理加算(処方箋料): 700 円(注 7)
Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin	4,100.00	G000-00 外来化学療法加算1(15 歳以上の患者の場合 )と外来化学療法加算2(15 歳以上の患者の場合 )の平均
Monitoring cost (per week, ECG)	1,300.00	D208 心電図検査 1 四肢単極誘導及び胸部誘導を含む最低 12 誘導: 1,300 円

**Table A4-1-2 Health state costs (per week): Progression-free - 4,599.9 円**

項目	1 回の受診で必要とする回数*	必要とする患者の割合*	費用(円) /30 日	内訳
Outpatient visit	1.0	100%	5,630	A001 再診料: 730 円 A001 外来管理加算: 520 円 F400 処方箋料: 680 円 F100-00 抗悪性腫瘍剤処方管理加算(処方料): 700 円 B001-00 がん患者指導管理料の平均: 3,680 円
Chest radiography	1.0	100%	1,530	E002 撮影1 単純撮影 デジタル撮影: 680 円 E001 写真診断 1 単純撮影 イ 頭部、胸部、腹部又は脊椎 : 850 円
CT scan	1.0	40%	14,500	E200-00 CT 撮影(64 列以上マルチスライス型機器)(その他): 10,000 円 E203-00 コンピューター断層診断: 4,500 円
ECG	1.0	3%	1,300	D208 心電図検査 1 四肢単極誘導及び胸部誘導を含む最低 12 誘導: 1,300 円
Blood test	1.0	67%	10,180	D400 血液採取(1 日につき) 1 静脈: 370 円 D005 血液形態・機能検査 6 末 梢 血液像(鏡検法): 250 円 D005 血液形態・機能検査 5 末 梢 血液一般検査: 210 円

				D007 血液化学検査 注ハ 10 項目以上: 1,060 円 D015 血漿蛋白免疫学的検査 1 C反応性蛋白(CRP)定性、C反応性蛋白(CRP):160 円 D026 検体検査判断料 3 血液学的検査判断料: 1,250 円 D026 検体検査判断料 6 免疫学的検査判断料: 1,440 円 D026 検体検査判断料 4 生化学的検査( I )判断料:1,440 円 B001_3 悪性腫瘍特異物質治療管理料 その他のもの (2) 2項目以上の場合: 4,000 円
Total cost per month (30 days)			19,714	必要とする回数 x 必要とする患者の割合 x 費用/30 日
Total cost per week (7 days)			4,599.9	費用/日 x 7 日

\* Expert opinion (2021 年 5 月、社内資料)

**Table A4-1-3 Health state costs (per week): Progressed - 15,932.02 円**

項目	1 回の受診で必要とする回数*	必要とする患者の割合*	費用(円)/30 日	内訳
Outpatient visit	1.0	78%	5,630	A001 再診料: 730 円 A001 外来管理加算: 520 円 F400 処方箋料: 680 円 F100-00 抗悪性腫瘍剤処方管理加算(処方料): 700 円 B001-00 がん患者指導管理料の平均: 3,680 円
Chest radiography	1.0	61%	1,530	E002 撮影1 単純撮影 デジタル撮影: 680 円 E001 写真診断 1 単純撮影 イ 頭部、胸部、腹部又は脊椎 : 850 円
CT scan	1.0	16%	14,500	E200-00 CT 撮影(64 列以上マルチスライス型機器)(その他): 10,000 円 E203-00 コンピューター断層診断: 4,500 円
ECG	0.0	0%	1,300	D208 心電図検査 1 四肢単極誘導及び胸部誘導を含む最低 12 誘導: 1,300 円
Nurse home visit	5.0**	57%	12,850	C005 在宅患者訪問看護・指導料(1日につき) 3 悪性腫瘍の患者に対する緩和ケア、褥瘡ケア又は人工肛門ケア及び人工膀胱ケアに係る専門の研修を受けた看護師による場合: 12,850 円
Blood test	1.0	28%	10,180	D400 血液採取(1日につき) 1 静脈: 370 円 D005 血液形態・機能検査 6 末梢血液像(鏡検法): 250 円 D005 血液形態・機能検査 5 末梢血液一般検査: 210 円

				D007 血液化学検査 注ハ 10 項目以上: 1,060 円 D015 血漿蛋白免疫学的検査 1 C反応性蛋白(CRP)定性、C反応性蛋白(CRP):160 円 D026 検体検査判断料 3 血液学的検査判断料: 1,250 円 D026 検体検査判断料 6 免疫学的検査判断料: 1,440 円 D026 検体検査判断料 4 生化学的検査( I )判断料:1,440 円 B001_3 悪性腫瘍特異物質治療管理料 その他のもの (2) 2項目以上の場合: 4,000 円
GP home visit	2.3	50%	18,583	C003 在宅がん医療総合診療料(1日につき)の平均: 17,467 円 C003 在宅がん医療総合診療料(1日につき)注5の平均: 1,117 円
Total cost per month (30 days)			477,960.6	必要とする回数 × 必要とする患者の割合 × 費用/30 日
Total cost per week (7 days)			15,932.02	費用/日 × 7 日

\*Expert opinion (2021 年 5 月、社内資料)

\*\*Lilly 社内資料

**Table A4-1-4 Table Health state costs (per week): Terminal care (total) - 766,094.99 円**

項目	患者の割合	費用(円)/32.2 日*	内訳
Hospital admission	53%	18,059	A001 入院基本料の平均: 13,739 円 A226-2 緩和ケア診療加算(1日につき): 3,900 円 F500 調剤技術基本料: 420 円(/月)
Nurse home visits	14%	12,850	C005 在宅患者訪問看護・指導料(1日につき) 3 悪性腫瘍の患者に対する緩和ケア、褥瘡ケア又は人工肛門ケア及び人工膀胱ケアに係る専門の研修を受けた看護師による場合: 12,850 円
GP home visit	14%	18,583	C003 在宅がん医療総合診療料(1日につき)の平均: 17,467 円 C003 在宅がん医療総合診療料(1日につき)注5の平均: 1,117 円
Hospice care stay	20%	49,885	A310 緩和ケア病棟入院料(1日につき)1 緩和ケア病棟入院料1-イ 30 日以内の期間 5,107 点と 2 緩和ケア病棟入院料2-イ 30 日以内の期間 4,870 点の平均: 49,885 円
Total cost	-	766,094.99	

\*Expert opinion (2021 年 5 月、社内資料)、ホスピス・緩和ケア白書 2021、日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団

## **Appendix 4-2: Body Weight and Height**

身長と体重は、Medical Data Vision データにおいて、比較対照技術であるプラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブ治療を開始した肺癌患者 4,267 名について、治療開始時点での値を算出した。

**Table A4-2-1 Body Weight and Height of the lung cancer patients who started Pembrolizumab + pemetrexed + platinum therapy**

	Statistic	LC who started Pembrolizumab + pemetrexed + platinum therapy
Body weight		
	N	4,267
	Mean (SD)	59.06 (11.45)
Height		
	N	4,267
	Mean (SD)	163.06 (10.36)

LC; Lung Cancer

Source: レセプトデータ分析 (Medical Data Vision データ, 2008.4-2022.3)