

セルペルカチニブ(レットヴィモカプセル)に関する
公的分析の結果

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

[第 1.0 版 2023 年 3 月 29 日]

[第 2.0 版 2023 年 6 月 22 日]

【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	8
1.1 評価結果の概要	8
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	17
1.3 公的分析における参考事項	17
2. 追加的有用性の評価	20
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	20
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	20
2.1.2 実施の流れ	20
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	21
2.1.4 使用したデータベース	22
2.1.5 使用した検索式	22
2.1.6 検索結果	33
2.1.7 臨床試験の概要	35
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	43
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】	46
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	47
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	49
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	51
3. 費用対効果の評価	52
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	52
3.1.1 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た費用効果分析の概要... ..	52
3.1.2 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た費用効果分析に対する 見解	54
3.1.2.1 薬剤費について	54
3.1.2.2 QOL 値について	54
3.1.2.3 OS、PFS について	55
3.1.2.4 モデルについて	55
3.1.2.5 TTD について	56
3.1.2.6 後治療について	57
3.1.2.7 Dose intensity について	57
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	58

3.3 実施が必要な再分析の概要.....	59
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	59
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)	59
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	60
3.4.1 薬剤費について.....	60
3.5 3.4 以外の検討が必要な点における再分析の内容.....	62
3.5.1 QOL について	62
【具体的な再分析の内容】	62
3.5.2 OS、PFS について	64
【具体的な再分析の内容】	64
3.5.3 モデルについて	65
【具体的な再分析の内容】	65
4. 分析結果.....	66
4.1 再分析における基本分析の結果	66
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	66
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	67
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因 ...	67
4.2 再分析における感度分析の結果.....	69
4.3 分析結果の解釈	69
4.4 価格調整率の重み	69
4.4.1 製造販売業者の推計	69
4.4.2 公的分析の推計	70
5. 参考文献.....	72

[略語表]

略語	正式表記
AIC	Akaike's Information Criterion
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
BIC	Bayesian Information Criterion
BSA	Body Surface Area
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Confidence Interval
CrI	Credible Interval
DOR	Duration of Response
ECG	Electrocardiogram
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-8D	European Organisation for Research and Treatment of Cancer 8 dimensions
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
ERG	Evidence Review Group
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hezard Ratio
HRQOL	Health related quality of life
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IPD	Individual Patient Data
ITC	Indirect Treatment Comparison
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
NA	Not Available
NDB	National DateBase
NE	Not Evaluable
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NMA	Network Meta-Analysis
NR	not reached
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
ORR	overall response rate
OS	Overall Survival
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	Progressive Disease
PD-1	Programmed Death Receptor-1
PD-L1	Programmed Death Receptor-Ligand 1
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progression Free Survival
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PS	Performance Status
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QLQ-C30	quality of life questionnaire -core questionnaire30
QLU-C10D	Quality of Life Utility-Core 10 Dimensions
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RDI	Relative Dose Intensity
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged during transfection
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic Review
STN	The Scientific and Technical Information Network
TPS	Tumor Proportion Score
TTD	Time to Treatment Discontinuation

0. 分析枠組み

対象品目名は、「セルペルカチニブ(レットヴィモカプセル 40 mg/80 mg)」で、製造販売業者名は日本イーライリリー株式会社である。セルペルカチニブは「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」を保険適用の 1 つとする治療薬であり、2021 年 11 月 17 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。収載当初の市場規模は 156 億円で、費用対効果評価の区分は H1(市場規模が 100 億円以上)に該当する。セルペルカチニブに係わる分析枠組みは、2022 年 2 月 25 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団	RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌
比較対照技術名	プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ
比較対照技術を選定した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 「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。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。 ● 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。 ● 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。 ● 「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をを用いた「プラチナ製剤+ペトレキセド+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。

「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無
効果指標としてQALY以外を使用する場合、その指標と理由	該当せず
その他	該当せず

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、諸外国の医療技術評価機関における 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対象とするセルペルカチニブの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無を表 1-1-1 および 1-1-2 に要約した。

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

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> 条件つき推奨(Managed access agreement) 評価ステータス: 最終ガイダンス 	左記に同じ[1]
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> 非推奨 	左記に同じ[2]
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> SMR: low, conditional ASMR: V 効率性評価:未実施 	<ul style="list-style-type: none"> 1次治療[3] SMR:INSUFFICIENT ASMR:N/A 効率性評価:未実施 2次治療以降[4] SMR:LOW、conditional ASMR:V 効率性評価:未実施
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> No additional benefit 	左記に同じ[5,6]
カナダ	CADTH	<ul style="list-style-type: none"> 条件つき推奨(具体的に: 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.) 	左記に同じ[7]
オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	左記に同じ

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明	左記に同じ
	SMC	あり/ なし/ 評価中/不明	左記に同じ
フランス	HAS	あり	なし
ドイツ	IQWiG	あり	なし
カナダ	CADTH	あり/ なし/ 評価中/不明	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	あり/ なし/ 評価中/不明	左記に同じ

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta760	
評価対象技術	セルペルカチニブ	左記に同じ
評価結果	条件付き推奨	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、 その条件の詳細	Managed access agreement	Cancer Drug Fund 内で access agreement の条件が守られている場合にのみ推奨
評価対象疾患	既治療の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌	免疫療法および/またはプラチナ製剤を用いた化学療法による前治療後に全身療法を必要とする RET 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌(NSCLC)の成人
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	左記に同じ

比較対照	ドセタキセル、ニンテダニブ+ドセタキセル	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	£55,199/QALY(vsドセタキセル)	ICER:£55,119/QALY(ドセタキセルとの比較) ICER:£48,800/QALY(ドセタキセル+ニンテダニブとの比較)

表 1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-nsclc-full-smc2371/	
評価対象技術	セルペルカチニブ	左記に同じ
評価結果	非推奨	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	N/A	該当なし
評価対象疾患	既治療の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌	RET 融合遺伝子陽性進行性非小細胞肺癌の成人患者で、プラチナ製剤をベースとした化学療法を 1 次治療またはそれ以上の治療ラインで投与されたことがある者
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	左記に同じ
比較対照	ドセタキセル、ニンテダニブ+ドセタキセル	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	£72,710/QALY(vsドセタキセル)	£72,710/QALY(ドセタキセルとの比較) 結果の提示なし(ドセタキセル+ニンテダニブとの比較)

表 1-1-3-3 フランス(HAS)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	フランス	
機関名	HAS	
評価結果の URL など	https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19498_RETSEVMO_PIS_INS_COMPLEMENT_GAMME_AVISD%C3%A9f_CT19498.pdf	2021 年 10 月 6 日付け評価結果 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19498_RETSEVMO_PIS_INS_COMPLEMENT_GAMME_AVISD%C3%A9f_CT19498.pdf 2023 年 2 月 1 日付け評価結果 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19920_RETSEVMO_PIC_EI_AvisDef_CT19920.pdf
評価対象技術	セルペルカチニブ	左記に同じ
評価結果	<ul style="list-style-type: none"> ・SMR: low, conditional ・ASMR: V 	2021 年 10 月 6 日付け評価結果 2 次治療以降 <ul style="list-style-type: none"> ・ SMR:LOW、conditional ・ ASMR:V 2023 年 2 月 1 日付け評価結果 1 次治療 <ul style="list-style-type: none"> ・ SMR:INSUFFICIENT ・ ASMR:N/A
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。	2021 年 10 月 6 日付け評価結果 2 次治療以降 左記に同じ 2023 年 2 月 1 日付け評価結果 1 次治療 該当なし

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	2021 年 10 月 6 日付け評価結果 左記に同じ 2023 年 2 月 1 日付け評価結果 進行性の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の 1 次治療
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	左記に同じ
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)	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	N/A	算出せず

表 1-1-3-4 ドイツ(IQWiG)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	ドイツ	
機関名	IQWiG	
評価結果の URL など	https://www.g-ba.de/beschluesse/4998/	2021 年 6 月 15 日付け評価結果 https://www.iqwig.de/download/a21-27_selpercatinib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf 2022 年 10 月 4 日付け評価結果 https://www.iqwig.de/en/projects/a22-65.html
評価対象技術	セルペルカチニブ	左記に同じ
評価結果	No additional benefit (due to lack of comparative data)	Added benefit not proven

条件付き推奨の場合は、 その条件の詳細	N/A	該当なし
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	2021年6月15日付け評価結果 左記に同じ 2022年10月4日付け評価結果 進行性の RET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌(1次治療) A)腫瘍細胞の50%以上に PD-L1 が発現している患者 B)腫瘍細胞の50%未満に PD-L1 が発現している患者
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	左記に同じ
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> - 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 または - 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 または - カルボプラチンとナブパクリタキセルの併用 または - 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 	<ul style="list-style-type: none"> 2021年6月15日付け評価結果 左記に同じ 2022年10月4日付け評価結果 A)ペムブロリズマブ単剤療法 B) -シスプラチンと第三世代の細胞増殖抑制薬(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)の併用 または -カルボプラチンと第三世代の細胞増殖抑制薬(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)と併用 または -カルボプラチンとナブパクリタキセルの併用 または

	Cooperative Oncology Group Performance Score)の患者のみ) または - ドセタキセル (PD-L1 陰性の患者のみ) または - ペムトレキセド (PD-L1 陰性の患者のみ(扁平上皮癌を除く)) または - ニボルマブ または - ペムブロリズマブ (PD-L1 陽性例(TPS \geq 1 %)の患者のみ) または - アテゾリズマブ または - 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)	-ペムブロリズマブとペムトレキセドおよびプラチナ製剤との併用 または -ペムブロリズマブとカルボプラチン、パクリタキセルまたはナブパクリタキセルの併用療法 または -ゲムシタビンまたはビノレルビンの単剤療法
主要な増分費用効果比の値	経済性分析の実施なし	費用効果分析なし

表 1-1-3-5 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CADTH	
評価結果の URL など	https://www.cadth.ca/selpercatinib	
評価対象技術	セルペルカチニブ	左記に同じ

評価結果	条件つき推奨	左記に同じ
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.	左記に同じ
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)	左記に同じ
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	左記に同じ
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	左記に同じ
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)	左記に同じ

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

公的分析による評価報告の確認結果は、ドイツ(IQWiG)、フランス(HAS)の評価を除き、製造販売業者の報告内容とおおむね一致した。ドイツ(IQWiG)、フランス(HAS)の評価に関しては、公的分析期間中に RET 融合遺伝子陽性進行性非小細胞肺癌の 1 次治療の評価報告を特定した点、費用対効果評価実施の有無に関する記載が異なり、その他の部分では製造販売業者の報告内容とおおむね一致した。

1.3 公的分析における参考事項

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

<NICE>[1]

• 臨床試験

ERG はセルペルカチニブの臨床試験である LIBRETTO-001 試験における生存イベントの数が少ないこと、および追跡期間が短いことから、生存におけるセルペルカチニブの影響については不確実であると述べている。製造販売業者は追加のデータを提供したが、ERG はデータがまだ未成熟であるため、不確実性を克服するものではないと考えている。

• 間接比較

ERG は、ITC に使用された比較対照の臨床試験には RET 融合遺伝子陽性の進行性 NSCLC 患者が相当数含まれていない可能性が高いと述べている。

ERG は、LIBRETTO-001 試験後の追加データをネットワークメタアナリシスで使用しても依然不確実性が大き過ぎるため、セルペルカチニブと比較対照薬の相対的な有効性を結論づけることはできないと強調した。

• コスト計算

製造販売業者から提出されたモデルでは、セルペルカチニブ群の患者が増悪するまでセルペルカチニブによる治療をうける(すなわち PFS=TTD)ことを想定し、セルペルカチニブのコストを計算する際に PFS を使用していた。しかし、TTD>PFS となるデータも認められるため、ERG は、LIBRETTO-001 試験の TTD データに基づく外挿を使用することがより正確であると述べている。

• QOL 値

臨床専門家は、RET 融合遺伝子陽性の進行性 NSCLC 患者は、若年で喫煙歴がない傾向があるため、他の肺がん患者よりも一般的に高い QOL 値を示す可能性があると考えた。委員会は、より確かなデータがない限り、製造販売業者が修正したモデルで用いた PD の QOL 値 0.628 は、意思決定において許容できると判断した。

<SMC>[2]

- OS、PFS の推定結果

セルペルカチニブの臨床的エビデンスは単群試験によって構成されており、比較対照薬との head-to-head の臨床データが存在しない。PFS と OS の外挿とその結果は不確実性が高く、最終的に得られた基本分析の推定値は臨床専門家の意見に大きく依存していた。特に、LIBRETTO-001 試験の OS のデータが未成熟であることにより、OS の推定値は妥当性に欠けている。

- QOL 値

LIBRETTO-001 試験における EORTC QLQ-C30 データから EQ-5D へのマッピングは健康状態に対して妥当な結果を示さなかったため、製造販売業者は既刊の HTA の文献から参照した異なる NSCLC 患者集団における QOL 値を分析に用いた。分析対象集団との類似性に不確実性を伴う一方で、使用された値には妥当性があると考えられる。

- 病勢進行後の治療

LIBRETTO-001 試験では病勢進行後のセルペルカチニブによる治療を選択肢に入れておりモデル内においても考慮されている一方、製品概要(summary of product characteristics)では病勢進行後の治療を推奨していないため実臨床ではセルペルカチニブが使用されていない可能性がある。

<HAS>[3,4]

- 臨床試験

現在進行中の第 I/II 相試験(LIBRETTO-001 試験)のデータに基づくものであり、頑健性に欠ける。LIBRETTO-001 試験は単群試験であり、セルペルカチニブの効果について確実な結論を導くことはできない。この新薬を治療選択肢に導入することは、有効であると誤って判断するリスクを制御しながら行われた比較に基づいた効果を有する薬剤よりも大きなリスクを伴う。また、2019 年 12 月 16 日のカットオフ時点では OS の中央値を評価することができない。

<IQWiG>[5,6]

- 進行性の RET 融合遺伝子陽性 NSCLC の 1 次治療において、非対照試験である LIBRETTO-001 試験の結果だけでは追加的有効性の評価には適さない。
- セルペルカチニブと適切な比較対照技術を直接比較した RCT、あるいは共通の薬剤を介して間接比較可能な RCT はなかった。LIBRETTO-431 試験(進行性または転移性の RET 融合遺伝子陽性の成人 NSCLC 患者を対象としたセルペルカチニブとプラチナ製剤+ペメトレキセド(+ペムプロリズマブ)併用療法を比較した試験)を特定したが、進行中の試験であり、利用できるデータはまだなかった。

<CADTH>[7]

- LIBRETTO-001 試験は単群試験であり、データが未成熟なため、セルペルカチニブの相対的な治療効果(PFS および OS)を結論づけるには不十分である。
- LIBRETTO-001 試験とほかの臨床試験を比較するため、1 次治療では KEYNOTE-189 試験(1 次治療の NSCLC 患者を対象にプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ併用療法とプラチナ製剤+ペトレキセド併用療法を比較した試験)、2 次治療以降では REVEL 試験のデータを用いて LIBRETTO-001 試験の疑似対照群が創出された。このような分析でバイアスのない推定値を得るためには、すべての主要な交絡因子の間で類似性が達成されていなければならないが、対照群に使用した試験と LIBRETTO-001 試験のベースラインでの患者特性には不均衡があった。患者数が少ないためと思われる不均衡が残っていることから、バイアスの可能性は排除できず、結果には不確実性がある。さらに、セルペルカチニブの様々な比較対照に対する相対的な治療効果を推定するためのネットワークメタアナリシスでは、含まれる各研究間の臨床的異質性や研究結果への影響を包括的に評価できないといった内的・外的妥当性に影響を及ぼす多くの限界があり、このような重大な制約のため、ITC の分析結果に基づいて結論を出すことはできない。このため、医療経済評価で重要な OS と PFS について頑健な比較のエビデンスが得られなかったことを考慮すると、CADTH は費用効果分析の基本分析の信頼できる推定値を導出できなかった。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析では、セルペルカチニブの追加的有用性を検討するために、表 2-1-1-1 に示すリサーチクエスションに基づく RCT のシステマティックレビューを実施した。

対象集団は、①局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞癌で 1 次治療を受ける患者、または②RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌とした。介入と比較対照は、セルペルカチニブ、プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブと設定した。アウトカムは、OS、PFS、ORR とした。検索期間は文献検索実施日までの全ての期間とした。

加えて、セルペルカチニブの主要な臨床試験は単群試験であることを考慮し、表 2-1-1-2 に示すリサーチクエスションに基づく非 RCT のシステマティックレビューも併せて実施した。非 RCT における検索期間は文献検索実施日までの全ての期間とした。

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

項目	内容
対象集団	① 局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞癌で 1 次治療を受ける患者 ② RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌
介入/比較対照	セルペルカチニブ、プラチナ製剤(シスプラチン、カルボプラチン)+ペメトレキセド+ペムブロリズマブ
アウトカム	OS、PFS、ORR
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2023 年 1 月 24 日まで

表 2-1-1-2 公的分析による非 RCT のシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	内容
対象集団	RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌
介入/比較対照	セルペルカチニブ
アウトカム	OS、PFS、ORR
研究デザイン	前向き観察研究、単群試験
文献検索期間	2023 年 2 月 13 日まで

2.1.2 実施の流れ

セルペルカチニブの追加的有用性の評価にあたり、医学情報サービス・文献検索の専門家が、

リサーチクエスチョンに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献および RCT・非 RCT を特定する作業から成り、2 名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表 2-1-3-1、表 2-1-3-2)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議および第三者の評価により解消された。特定された RCT と非 RCT(前向き観察研究・単群試験)の概要を要約し、表 2-1-7-1 から表 2-1-7-4 に結果をまとめた。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を以下に示す。

表 2-1-3-1 RCT の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	① 局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞癌で 1 次治療を受ける患者 ② RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌	左記に示す対象集団が含まれない、または小児患者のみを対象としている研究・導入療法のための 1 次治療
介入/比較対照	セルペルカチニブ/プラチナ製剤(シスプラチン、カルボプラチン)+ペメトレキセド+ペムブロリズマブ	手術、放射線療法、または非薬物療法を比較対照としている研究
アウトカム	OS、PFS、ORR	左記に示すアウトカムが含まれない
研究デザイン	RCT	観察研究または比較対照群が設定されていない研究
文献の種類	原著論文	学会抄録
言語	英語、日本語	左記に示す言語以外

表 2-1-3-2 非 RCT の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌	左記に示す対象集団が含まれない、または小児患者のみを対象としている研究・導入療法のための 1 次治療
介入/比較対照	セルペルカチニブ	手術、放射線療法、または非薬物療法を比較対照としている研究
アウトカム	OS、PFS、ORR	左記に示すアウトカムが含まれない
研究デザイン	前向き観察研究、単群試験	後ろ向き観察研究
文献の種類	原著論文	学会抄録

言語	英語、日本語	左記に示す言語以外
----	--------	-----------

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。MEDLINE、Embase は、科学技術情報ネットワークシステムの STN を使用して検索を行った。

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

2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューにおいて、各データベースの検索で使用した検索式を RCT については表 2-1-5-1-1 から表 2-1-5-1-4、非 RCT(前向き観察研究・単群試験)については表 2-1-5-2-1 から表 2-1-5-2-4 に示す。

表 2-1-5-1-1 MEDLINE(STN)に対して用いた RCT の検索式

検索日:2023 年 1 月 24 日

通番	検索式	結果数
#1	S NONSQUAMOUS? OR NON(W)SQUAMOUS? OR NONSQ OR NON(W)SQ	2757
#2	S PROTO-ONCOGENE PROTEINS C-RET+NT/CT OR C(W)RET OR PROTEIN(A)RET OR RET(W)GENE? OR RET(W)PROTO(W)ONCOGENE?(W)PROTEIN? OR RET(2A)(FUSION? OR ALTER? OR MUTANT? OR POSITIVE? OR REARRANGE? OR RE(W)ARRANGE?)	5313
#3	S CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG+NT/CT OR NSCLC OR (NON(W)SMALL OR NONSMALL)(W)CELL(W)LUNG(2W)(CANCER? OR ?CARCINOM? OR NEOPLASM? OR TUMOR? OR TUMOUR? OR NEOPLASIA?)	97712
#4	S (#1 OR #2) AND #3	2492
#5	S RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO?	1729095

#6	S #4 AND #5	622
#7	S #6 AND (AR/DT NOT GR/DT) AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA	511
#8	S SELPERCATINIB? OR LOXO(W)292 OR LOXO292 OR LY(W)3527723 OR LY3527723 OR RETEVMO? OR RETSEVMO? OR CEGM9YBNGD/UNII OR 2152628-33-4	178
#9	S #7 AND #8	2
#10	S PLATINUM COMPOUNDS+NT/CT OR CARBOPLATIN+NT/CT OR CISPLATIN+NT/CT	68554
#11	S PLATINUM? OR CARBOPLAT? OR CBDCA OR NEOCARBO? OR NSC(W)241240 OR NSC241240 OR CISPLAT? OR CIS(W)PLAT? OR CDDP OR NSC(W)119875 OR NSC119875 OR ?PLATIN? OR BG3F62OND5/UNII OR 41575-94-4 OR 255-446-0 OR Q20Q21Q62J/UNII OR 15663-27-1 OR 239-733-8 OR 26035-31-4 OR 96081-74-2	184838
#12	S PEMETREXED+NT/CT OR PEMETREXED? OR ALIMTA? OR LY(W)231514 OR LY231514 OR PEMFEXY? OR MULTI(W)TARGET(W)ANTIFOLATE? OR 04Q9AIZ7NO/UNII OR 137281-23-3 OR 150399-23-8 OR 357166-29-1 OR 357166-30-4	4254
#13	S PEMBROLIZUMAB? OR KEYTRUDA? OR LAMBROLIZUMAB? OR MK(W)3475 OR MK3475 OR SCH(W)900475 OR SCH900475 OR DPT003T46P/UNII OR 1374853-91-4	8198
#14	S #7 AND (#10 OR #11) AND #12 AND #13	23
#15	S #9 OR #14	24

表 2-1-5-1-2 Embase(STN)に対して用いた RCT の検索式

検索日:2023 年 1 月 24 日

通番	検索式	結果数
#1	S NONSQUAMOUS? OR NON(W)SQUAMOUS? OR NONSQ OR NON(W)SQ	6882
#2	S PROTEIN RET+NT,PFT/CT OR C(W)RET OR PROTEIN(A)RET OR RET(W)GENE? OR RET(W)PROTO(W)ONCOGENE?(W)PROTEIN? OR RET(2A)(FUSION? OR ALTER? OR MUTANT? OR POSITIVE? OR REARRANGE? OR RE(W)ARRANGE?)	9030
#3	S NON SMALL CELL LUNG CANCER+NT,PFT/CT OR NSCLC OR (NON(W)SMALL OR NONSMALL)(W)CELL(W)LUNG(2W)(CANCER? OR ?CARCINOM? OR NEOPLASM? OR TUMOR? OR TUMOUR? OR NEOPLASIA?)	218552
#4	S (L18 OR L19) AND L20	7575
#5	S (RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL+NT,PFT OR RANDOM ALLOCATION+NT,PFT OR SINGLE BLIND PROCEDURE+NT,PFT OR DOUBLE-BLIND PROCEDURE+NT,PFT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR	2416954

	PLACEBO?	
#6	S #4 AND #5	1996
#7	S #6 AND (AR/DT NOT GR/DT) AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA	565
#8	S SELPERCATINIB+NT,PFT/CT OR SELPERCATINIB? OR LOXO(W)292 OR LOXO292 OR LY(W)3527723 OR LY3527723 OR RETEVMO? OR RETSEVMO? OR 2152628-33-4	559
#9	S #7 AND #8	4
#10	S PLATINUM DERIVATIVE+NT,PFT/CT OR CARBOPLATIN+NT,PFT/CT OR CISPLATIN+NT,PFT/CT	260102
#11	S PLATINUM? OR CARBOPLAT? OR CBDCA OR NEOCARBO? OR NSC(W)241240 OR NSC241240 OR CISPLAT? OR CIS(W)PLAT? OR CDDP OR NSC(W)119875 OR NSC119875 OR ?PLATIN? OR 41575-94-4 OR 255-446-0 OR 15663-27-1 OR 239-733-8 OR 26035-31-4 OR 96081-74-2	402037
#12	S PEMETREXED+NT,PFT/CT OR PEMETREXED? OR ALIMTA? OR LY(W)231514 OR LY231514 OR PEMFEXY? OR MULTI(W)TARGET(W)ANTIFOLATE? OR 137281-23-3 OR 150399-23-8 OR 357166-29-1 OR 357166-30-4	18705
#13	S PEMBROLIZUMAB+NT,PFT/CT OR PEMBROLIZUMAB? OR KEYTRUDA? OR LAMBROLIZUMAB? OR MK(W)3475 OR MK3475 OR SCH(W)900475 OR SCH900475 OR 1374853-91-4	33499
#14	S #7 AND (#10 OR #11) AND #12 AND #13	41
#15	S #9 OR #14	44

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

検索日:2023年1月24日

通番	検索式	結果数
#1	(NONSQUAMOUS* OR NON near/1 SQUAMOUS* OR NONSQ OR NON near/1 SQ):ti,ab,kw	2243
#2	[mh "PROTO-ONCOGENE PROTEINS C-RET"] OR (C NEXT RET OR protein near/1 Ret OR RET near/1 GENE* OR RET near/1 PROTO near/1 ONCOGENE* near/1 PROTEIN* OR RET near/2 (FUSION* OR ALTER* OR MUTANT* OR POSITIVE* OR REARRANGE* OR RE NEXT ARRANGE*)):ti,ab,kw	97
#3	[mh "CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG"] OR (NSCLC OR (NON NEXT SMALL OR NONSMALL) near/1 CELL near/1 LUNG near/2 (CANCER* OR ?CARCINOM* OR NEOPLASM* OR TUMOR* OR TUMOUR* OR NEOPLASIA*)):ti,ab,kw	16029
#4	(#1 OR #2) AND #3	2191
#5	(RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL):pt OR [mh "RANDOM ALLOCATION"] OR [mh "SINGLE-BLIND METHOD"] OR [mh "DOUBLE-BLIND METHOD"] OR [mh "CROSS-OVER STUDIES"] OR [mh	216704

	PLACEBOS]	
#6	((SINGL* OR DOUBLE* OR TREBL* OR TRIPL*) next (BLIND* OR MASK*) OR RANDOM* OR RCT OR RCTS OR PRAGMATIC* near/3 (STUD* OR TRIAL* OR TEST*) OR LATIN near/2 SQUAR* OR PLACEBO* OR CROSS next OVER* OR CROSSOVER* OR CROSSOVER*):ti,ab,kw	1344691
#7	#4 AND (#5 OR #6) NOT (Conference proceeding):pt	926
#8	(SELPERCATINIB* OR LOXO NEXT 292 OR LOXO292 OR LY NEXT 3527723 OR LY3527723 OR RETEVMO* OR RETSEVMO*):ti,ab,kw	27
#9	#7 AND #8	4
#10	[mh "PLATINUM COMPOUNDS"] OR [mh CARBOPLATIN] OR [mh CISPLATIN]	7403
#11	(PLATINUM* OR CARBOPLAT* OR CBDCA OR NEOCARBO* OR NSC NEXT 241240 OR NSC241240 OR CISPLAT* OR CIS NEXT PLAT* OR CDDP OR NSC NEXT 119875 OR NSC119875 OR *PLATIN*):ti,ab,kw	32788
#12	[mh PEMETREXED] OR (PEMETREXED* OR ALIMTA* OR LY(W)231514 OR LY231514 OR PEMFEXY* OR MULTI(W)TARGET(W)ANTIFOLATE*):ti,ab,kw	2408
#13	(PEMBROLIZUMAB* OR KEYTRUDA* OR LAMBROLIZUMAB? OR MK NEXT 3475 OR MK3475 OR SCH NEXT 900475 OR SCH900475):ti,ab,kw	2630
#14	#7 AND (#10 OR #11) AND #12 AND #13	53
#15	#9 OR #14	56
#16	#15 in Trials	56

表 2-1-5-1-4 医中誌 Web に対して用いた RCT の検索式

検索日:2023 年 1 月 24 日

通番	検索式	結果数
#1	非扁平上皮/AL or nonsquamous/AL or non-squamous/AL or "non squamous"/AL or nonSQ/AL or "non SQ"/AL or "non-SQ"/AL	531
#2	c-ret 癌原遺伝子タンパク質/TH or ret 癌原遺伝子/AL or RET 遺伝子/AL or 癌原遺伝子タンパク質 RET/AL or 癌原遺伝子蛋白質 RET/AL or 癌原遺伝子たんぱく質 RET/AL or C-RET/AL or "C RET"/AL or "Proto Oncogene Protein Ret"/AL or "Proto-Oncogene Protein Ret"/AL or "RET Gene"/aL or "RET Proto-Oncogene Protein"/AL or "RET Proto Oncogene Protein"/AL or RET 融合遺伝子/AL or RET 変異/AL or RET-fusion/AL or "RET fusion"/AL or RET-Altered/AL or "RET Altered"/AL or RET-mutant/AL or "RET mutant"/AL or RET-positive/AL or "RET positive"/AL or "RET rearrangement"/AL or RET-rearrangement/AL	4910
#3	肺癌-非小細胞/TH or 非小細胞肺癌/AL or 非小細胞性肺癌/AL or 非小細胞肺癌がん/AL or 非小細胞肺ガン/AL or 非小細胞肺腫瘍/AL or 非小細胞悪性肺腫瘍/AL or NSCLC/AL or "non-small-cell lung cancer"/AL or "non-small-cell lung carcinoma"/AL or	26985

	"nonsmall-cell lung cancer"/AL or "nonsmall-cell lung carcinoma"/AL or "non-small cell lung cancer"/AL or "non-small cell lung carcinoma"/AL	
#4	(#1 or #2) and #3	432
#5	RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際の研究/al or 実践的試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or RANDOM/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al	90362
#6	#4 and #5	38
#7	#6 and PT=原著論文 and (LA=日本語,英語)	8
#8	Selpercatinib/TH or Selpercatinib/AL or "LOXO 292"/AL or LOXO-292/AL or LOXO292/AL or "LY 3527723"/AL or LY-3527723/AL or LY3527723/AL or Retevmo/AL or Retsevmo/AL or セルパーカチニブ/AL or セルペルカチニブ/AL or レットヴィモ/AL or レットヴモ/AL or レットビィモ/AL or レットビモ/AL or レットセヴィモ/AL or レットセヴモ/AL or レットセビィモ/AL or レットセビモ/AL or レトセヴィモ/AL or レトセヴモ/AL or レトセビィモ/AL or レトセビモ/AL or レトヴィモ/AL or レトヴモ/AL or レトビィモ/AL or レトビモ/AL or (Selpercatinib/TH or 2152628-33-4/AL)	41
#9	#7 and #8	1
#10	有機白金化合物/TH or 白金化合物/TH or Carboplatin/TH or Cisplatin/TH or platinum/AL or プラチナ/AL or カルボプラチン/AL or Carboplat/AL or CBDCA/AL or Neocarbo/AL or "NSC 241240"/AL or NSC-241240/AL or NSC241240/AL or シスプラチン/AL or Cisplat/AL or Cis-plat/AL or "Cis plat"/AL or CDDP/AL or "NSC 119875"/AL or NSC-119875/AL or NSC119875/AL or platin/AL or プラチン/AL or 白金製剤/AL	85480
#11	Pemetrexed/TH or Pemetrexed/AL or Alimta/AL or "LY 231514"/AL or LY-231514/AL or LY231514/AL or PEMFEXY/AL or "Multi-target Antifolate"/AL or アリムタ/AL or ペメトレキセド/AL or ペメトレクセド/AL or マルチターゲット抗葉酸/AL	2625
#12	Pembrolizumab/TH or pembrolizumab/AL or Keytruda/AL or lambrolizumab/AL or "MK-3475"/AL or "MK 3475"/AL or MK3475/AL or "SCH-900475"/AL or "SCH 900475"/AL or SCH900475/AL or キイトルーダ/AL or キートルーダ/AL or ペンブ	5270

	ロリズマブ/AL or ペムプロリズマブ/AL or ランプロリズマブ/AL	
#13	#7 and #10 and #11 and #12	1
#14	#9 or #13	2

表 2-1-5-2-1 MEDLINE(STN)に対して用いた非 RCT の検索式

検索日:2023年2月13日

通番	検索式	結果数
#1	S NONSQUAMOUS? OR NON(W)SQUAMOUS? OR NONSQ OR NON(W)SQ	2772
#2	S PROTO-ONCOGENE PROTEINS C-RET+NT/CT OR C(W)RET OR PROTEIN(A)RET OR RET(W)GENE? OR RET(W)PROTO(W)ONCOGENE?(W)PROTEIN? OR RET(2A)(FUSION? OR ALTER? OR MUTANT? OR POSITIVE? OR REARRANGE? OR RE(W)ARRANGE?)	5328
#3	S CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG+NT/CT OR NSCLC OR (NON(W)SMALL OR NONSMALL)(W)CELL(W)LUNG(2W)(CANCER? OR ?CARCINOM? OR NEOPLASM? OR TUMOR? OR TUMOUR? OR NEOPLASIA?)	98089
#4	S (#1 OR #2) AND #3	2507
#5	S OBSERVATIONAL STUDY?/DT OR CROSS-SECTIONAL STUDIES+NT/CT OR (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)	1918047
#6	S NONRANDOM? OR NON(W)RANDOM? OR SINGLE(W)ARM	59104
#7	S #5 OR #6	1957261
#8	S #4 AND #7	331
#9	S RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO?	1734509
#10	S #4 NOT #9	1883
#11	S (#8 OR #10) AND (AR/DT NOT GR/DT) AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA	1494
#12	S SELPERCATINIB? OR LOXO(W)292 OR LOXO292 OR LY(W)3527723 OR LY3527723 OR RETEVMO? OR RETSEVMO? OR CEGM9YBNGD/UNII OR 2152628-33-4	181
#13	S #11 AND #12	35
#14	S PLATINUM COMPOUNDS+NT/CT OR CARBOPLATIN+NT/CT OR CISPLATIN+NT/CT	68687

#15	S PLATINUM? OR CARBOPLAT? OR CBDCA OR NEOCARBO? OR NSC(W)241240 OR NSC241240 OR CISPLAT? OR CIS(W)PLAT? OR CDDP OR NSC(W)119875 OR NSC119875 OR ?PLATIN? OR BG3F62OND5/UNII OR 41575-94-4 OR 255-446-0 OR Q20Q21Q62J/UNII OR 15663-27-1 OR 239- 733-8 OR 26035-31-4 OR 96081-74-2	185366
#16	S PEMETREXED+NT/CT OR PEMETREXED? OR ALIMTA? OR LY(W)231514 OR LY231514 OR PEMFEXY? OR MULTI(W)TARGET(W)ANTIFOLATE? OR 04Q9AIZ7NO/UNII OR 137281-23-3 OR 150399-23-8 OR 357166-29-1 OR 357166-30-4	4267
#17	S PEMBROLIZUMAB? OR KEYTRUDA? OR LAMBROLIZUMAB? OR MK(W)3475 OR MK3475 OR SCH(W)900475 OR SCH900475 OR DPT003T46P/UNII OR 1374853-91-4	8281
#18	S #11 AND (#14 OR #15) AND #16 AND #17	23
#19	S #13 OR #18	57
#20	S #19 AND #2 AND #12	35

表 2-1-5-2-2 Embase(STN)に対して用いた非 RCT の検索式

検索日: 2023年2月13日

通番	検索式	結果数
#1	S NONSQUAMOUS? OR NON(W)SQUAMOUS? OR NONSQ OR NON(W)SQ	6935
#2	S PROTEIN RET+NT,PFT/CT OR C(W)RET OR PROTEIN(A)RET OR RET(W)GENE? OR RET(W)PROTO(W)ONCOGENE?(W)PROTEIN? OR RET(2A)(FUSION? OR ALTER? OR MUTANT? OR POSITIVE? OR REARRANGE? OR RE(W)ARRANGE?)	9073
#3	S NON SMALL CELL LUNG CANCER+NT,PFT/CT OR NSCLC OR (NON(W)SMALL OR NONSMALL)(W)CELL(W)LUNG(2W)(CANCER? OR ?CARCINOM? OR NEOPLASM? OR TUMOR? OR TUMOUR? OR NEOPLASIA?)	219701
#4	S (#1 OR #2) AND #3	7639
#5	S (OBSERVATIONAL STUDY+NT,PFT OR CROSS- SECTIONAL STUDY+NT,PFT OR LONGITUDINAL STUDY+NT,PFT OR RETROSPECTIVE STUDY+NT,PFT OR PROSPECTIVE STUDY+NT,PFT)/CT	2879020
#6	S (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)	2541582
#7	S NONRANDOM? OR NON(W)RANDOM? OR SINGLE(W)ARM	86033
#8	S (#5 OR #6 OR #7)	3749972
#9	S #4 AND #8	2026

#10	S (RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL+NT,PFT OR RANDOM ALLOCATION+NT,PFT OR SINGLE BLIND PROCEDURE+NT,PFT OR DOUBLE BLIND PROCEDURE+NT,PFT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO?	2425004
#11	S #4 NOT #10	5622
#12	S (#9 OR #11) AND (AR/DT NOT GR/DT) AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA	1895
#13	S SELPERCATINIB+NT,PFT/CT OR SELPERCATINIB? OR LOXO(W)292 OR LOXO292 OR LY(W)3527723 OR LY3527723 OR RETEVMO? OR RETSEVMO? OR 2152628-33-4	577
#14	S #12 AND #13	62
#15	S PLATINUM DERIVATIVE+NT,PFT/CT OR CARBOPLATIN+NT,PFT/CT OR CISPLATIN+NT,PFT/CT	260978
#16	S PLATINUM? OR CARBOPLAT? OR CBDCA OR NEOCARBO? OR NSC(W)241240 OR NSC241240 OR CISPLAT? OR CIS(W)PLAT? OR CDDP OR NSC(W)119875 OR NSC119875 OR ?PLATIN? OR 41575-94-4 OR 255-446-0 OR 15663-27-1 OR 239-733-8 OR 26035-31-4 OR 96081-74-2	403587
#17	S PEMETREXED+NT,PFT/CT OR PEMETREXED? OR ALIMTA? OR LY(W)231514 OR LY231514 OR PEMFEXY? OR MULTI(W)TARGET(W)ANTIFOLATE? OR 137281-23-3 OR 150399-23-8 OR 357166-29-1 OR 357166-30-4	18818
#18	S PEMBROLIZUMAB+NT,PFT/CT OR PEMBROLIZUMAB? OR KEYTRUDA? OR LAMBROLIZUMAB? OR MK(W)3475 OR MK3475 OR SCH(W)900475 OR SCH900475 OR 1374853-91-4	33907
#19	S #12 AND (#15 OR #16) AND #17 AND #18	71
#20	S #14 OR #19	127
#21	S #20 AND #12 AND #23	62

**表 2-1-5-2-3 Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)に
対して用いた非 RCT の検索式**

検索日:2023年2月13日

通番	検索式	結果数
#1	(NONSQUAMOUS* OR NON near/1 SQUAMOUS* OR NONSQ OR NON near/1 SQ):ti,ab,kw	2249
#2	[mh "PROTO-ONCOGENE PROTEINS C-RET"] OR (C NEXT RET OR protein near/1 Ret OR RET near/1 GENE* OR RET near/1 PROTO near/1 ONCOGENE* near/1 PROTEIN* OR RET near/2 (FUSION* OR ALTER* OR MUTANT* OR POSITIVE* OR REARRANGE* OR RE NEXT ARRANGE*)):ti,ab,kw	98
#3	[mh "CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG"] OR (NSCLC OR (NON NEXT SMALL OR NONSMALL) near/1 CELL near/1	16095

	LUNG near/2 (CANCER* OR ?CARCINOM* OR NEOPLASM* OR TUMOR* OR TUMOUR* OR NEOPLASIA*)):ti,ab,kw	
#4	(#1 OR #2) AND #3	2197
#5	[mh "OBSERVATIONAL STUDY"] OR [mh "CROSS-SECTIONAL STUDIES"] OR (OBSERV* OR NON near/1 EXPERIMENT* OR NONEXPERIMENT* OR CROSS near/1 SECTION* OR CROSSECTION* OR LONGITUDINAL* OR PROSPECTIVE*) near/3 (STUD* OR TRIAL* OR TEST* OR SURVEY* OR DESIGN* OR RESEARCH* OR EVALUAT* OR ANALYS*)	529271
#6	NONRANDOM* OR NON NEXT RANDOM* OR SINGLE NEXT ARM	18834
#7	#5 OR #6	537107
#8	#4 AND #7	554
#9	(RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL):pt OR [mh "RANDOM ALLOCATION"] OR [mh "SINGLE-BLIND METHOD"] OR [mh "DOUBLE-BLIND METHOD"] OR [mh "CROSS-OVER STUDIES"] OR [mh PLACEBOS]	227338
#10	((SINGL* OR DOUBLE* OR TREBL* OR TRIPL*) next (BLIND* OR MASK*) OR RANDOM* OR RCT OR RCTS OR PRAGMATIC* near/3 (STUD* OR TRIAL* OR TEST*) OR LATIN near/2 SQUAR* OR PLACEBO* OR CROSS next OVER* OR CROSSOVER* OR CROSOVER*)):ti,ab,kw	1351830
#11	#4 NOT (#9 OR #10)	476
#12	(#8 OR #11) NOT (Conference proceeding):pt	624
#13	(SELPERCATINIB* OR LOXO NEXT 292 OR LOXO292 OR LY NEXT 3527723 OR LY3527723 OR RETEVMO* OR RETSEVMO*)):ti,ab,kw	27
#14	#12 AND #13	3
#15	[mh "PLATINUM COMPOUNDS"] OR [mh CARBOPLATIN] OR [mh CISPLATIN]	8171
#16	(PLATINUM* OR CARBOPLAT* OR CBDCA OR NEOCARBO* OR NSC NEXT 241240 OR NSC241240 OR CISPLAT* OR CIS NEXT PLAT* OR CDDP OR NSC NEXT 119875 OR NSC119875 OR *PLATIN*)):ti,ab,kw	33126
#17	[mh PEMETREXED] OR (PEMETREXED* OR ALIMTA* OR LY(W)231514 OR LY231514 OR PEMFEXY* OR MULTI(W)TARGET(W)ANTIFOLATE*)):ti,ab,kw	2416
#18	(PEMBROLIZUMAB* OR KEYTRUDA* OR LAMBROLIZUMAB? OR MK NEXT 3475 OR MK3475 OR SCH NEXT 900475 OR SCH900475):ti,ab,kw	2661
#19	#12 AND (#15 OR #16) AND #17 AND #18	21
#20	#14 or #19	22
#21	#20 and #2 and #13	3

表 2-1-5-2-4 医中誌 Web に対して用いた非 RCT の検索式

検索日:2023年2月13日

通番	検索式	結果数
----	-----	-----

#1	非扁平上皮/AL or nonsquamous/AL or non-squamous/AL or "non squamous"/AL or nonSQ/AL or "non SQ"/AL or "non-SQ"/AL	532
#2	c-ret 癌原遺伝子タンパク質/TH or ret 癌原遺伝子/AL or RET 遺伝子/AL or 癌原遺伝子タンパク質 RET/AL or 癌原遺伝子蛋白質 RET/AL or 癌原遺伝子たんぱく質 RET/AL or C-RET/AL or "C RET"/AL or "Proto Oncogene Protein Ret"/AL or "Proto-Oncogene Protein Ret"/AL or "RET Gene"/aL or "RET Proto-Oncogene Protein"/AL or "RET Proto Oncogene Protein"/AL or RET 融合遺伝子/AL or RET 変異/AL or RET-fusion/AL or "RET fusion"/AL or RET-Altered/AL or "RET Altered"/AL or RET-mutant/AL or "RET mutant"/AL or RET-positive/AL or "RET positive"/AL or "RET rearrangement"/AL or RET-rearrangement/AL	4912
#3	肺癌-非小細胞/TH or 非小細胞肺癌/AL or 非小細胞性肺癌/AL or 非小細胞肺がん/AL or 非小細胞肺ガン/AL or 非小細胞肺腫瘍/AL or 非小細胞悪性肺腫瘍/AL or NSCLC/AL or "non-small-cell lung cancer"/AL or "non-small-cell lung carcinoma"/AL or "nonsmall-cell lung cancer"/AL or "nonsmall-cell lung carcinoma"/AL or "non-small cell lung cancer"/AL or "non-small cell lung carcinoma"/AL	27022
#4	(#1 or #2) and #3	433
#5	観察研究/TH or 観察研究/al or 観察試験/al or 観察調査/al or 観察的研究/al or 観察的試験/al or 観察的調査/al or 断面研究/al or 断面調査/al or 断面評価/al or 断面解析/al or 断面的研究/al or 断面的調査/al or 断面的評価/al or 断面的解析/al or 横断研究/al or 横断調査/al or 横断評価/al or 横断解析/al or 横断的研究/al or 横断的調査/al or 横断的評価/al or 横断的解析/al or クロスセクショナル研究/al or クロスセクショナル調査/al or クロスセクショナル評価/al or クロスセクショナル解析/al or クロス・セクショナル研究/al or クロス・セクショナル調査/al or クロス・セクショナル評価/al or クロス・セクショナル解析/al or 縦断研究/al or 縦断調査/al or 縦断評価/al or 縦断解析/al or 縦断的研究/al or 縦断的調査/al or 縦断的評価/al or 縦断的解析/al or 追跡研究/al or 追跡調査/al or 追跡評価/al or 追跡解析/al or 追跡的研究/al or 追跡的調査/al or 追跡的評価/al or 追跡的解析/al or 前向き/al or プロスペクティブ/al or 前方視/al or "Observational Study"/al or "cross-sectional Study"/al or "longitudinal study"/al or prospectiv/al	216421
#6	非ランダム/AL or nonrandom/AL or "non random"/AL or non-random/AL or 単群/AL or 単一群/AL or 単独群/AL or シングルアーム/AL or "シングル・アーム"/AL or "シングル アーム"/AL or "single arm"/AL or single-arm/AL or 対象群のない/AL or 対象群がない/AL	3821
#7	#5 or #6	219560
#8	#4 and #7	46
#9	RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ラン	89563

	ダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or (盲検/al not 非盲検/al) or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際的研究/al or 実践的試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or RANDOM/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al	
#10	#4 not #9	397
#11	(#8 or #10) and PT=原著論文 and (LA=日本語,英語)	53
#12	Selpercatinib/TH or Selpercatinib/AL or "LOXO 292"/AL or LOXO-292/AL or LOXO292/AL or "LY 3527723"/AL or LY-3527723/AL or LY3527723/AL or Retevmo/AL or Retsevmo/AL or セルパーカチニブ/AL or セルペルカチニブ/AL or レットヴィモ/AL or レットヴモ/AL or レットビィモ/AL or レットビモ/AL or レットセヴィモ/AL or レットセヴモ/AL or レットセビィモ/AL or レットセビモ/AL or レトセヴィモ/AL or レトセヴモ/AL or レトセビィモ/AL or レトセビモ/AL or レトヴィモ/AL or レトヴモ/AL or レトビィモ/AL or レトビモ/AL or (Selpercatinib/TH or 2152628-33-4/AL)	41
#13	#11 and #12	2

2.1.6 検索結果

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

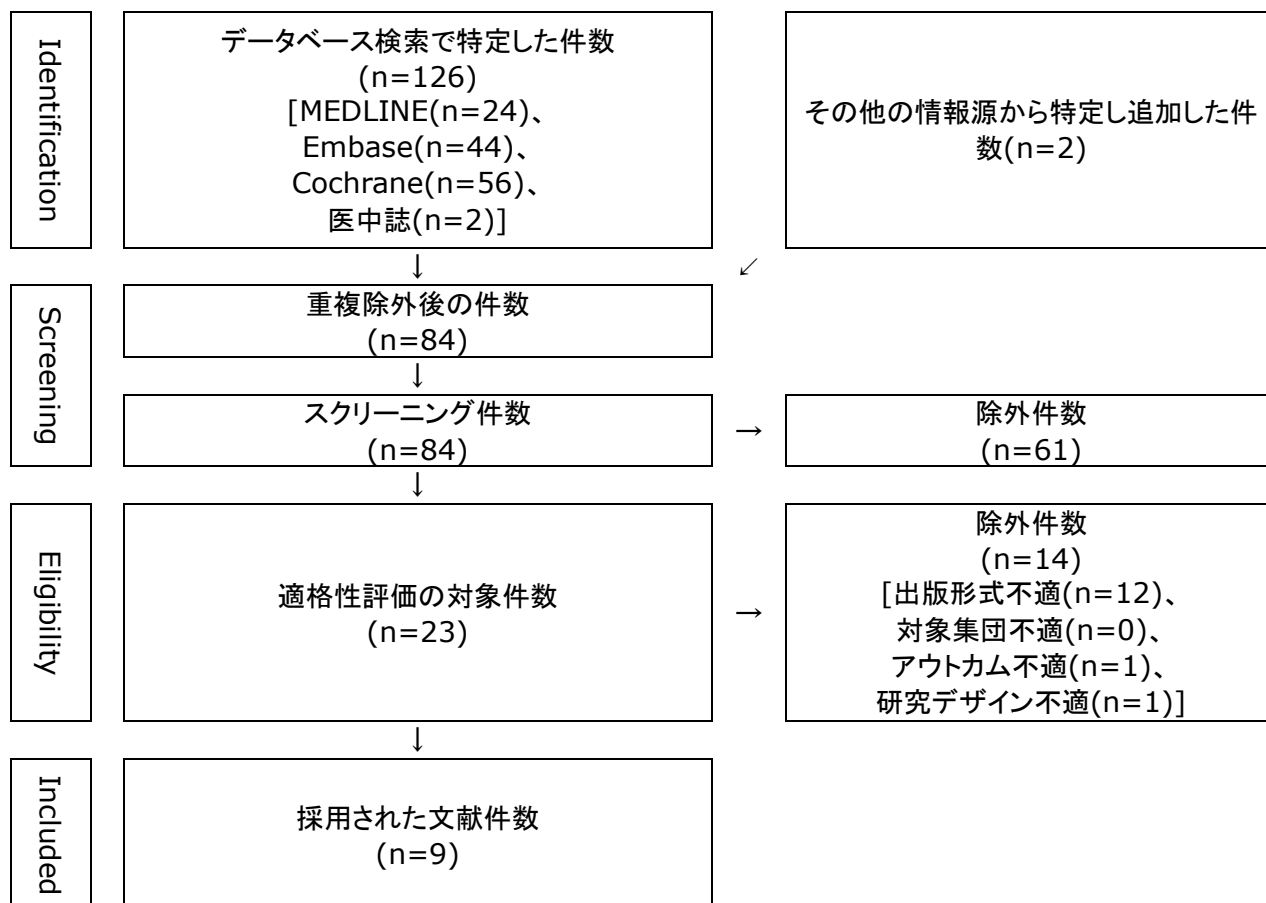


図 2-1-6-1 RCT のフローチャート

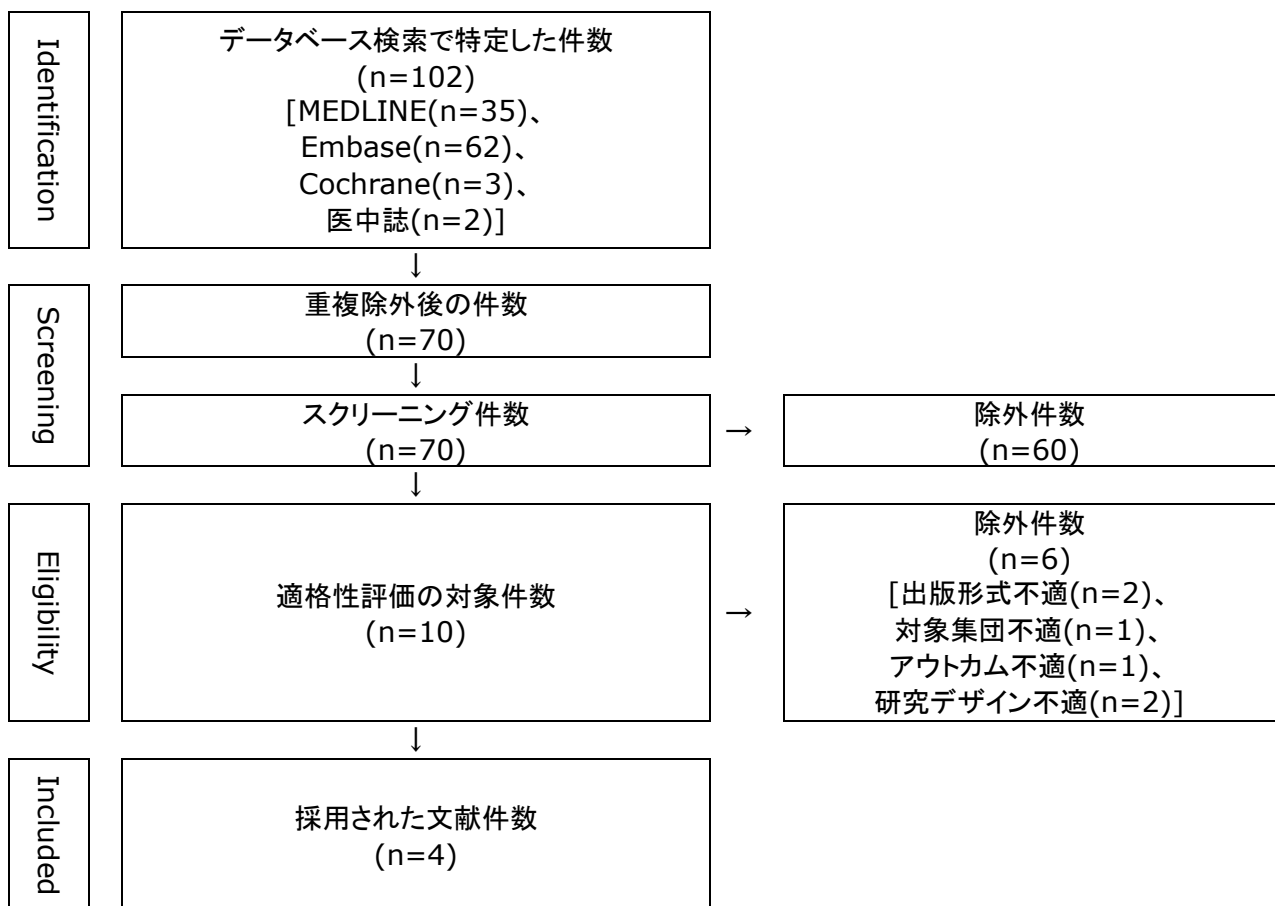


図 2-1-6-2 非 RCT のフローチャート

RCT のシステマティックレビューの結果、分析枠組みの対象集団と介入/比較対照が完全に合致した文献は認められなかった。一方、比較対照技術であるプラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブを群の1つとするKEYNOTE-189試験およびKEYNOTE-021試験が特定された。

非 RCT のシステマティックレビューの結果、セルペルカチニブの単群試験である LIBRETTO-001 試験、LIBRETTO-321 試験が特定された。

上記のシステマティックレビューで特定された4試験の概要を表 2-1-7-1、表 2-1-7-2、表 2-1-7-3、および表 2-1-7-4 に示す。

また KEYNOTE-189 試験については、公的分析のハンドサーチにおいて、最新の原著論文で報告されたデータカットオフ日(2019年5月20日[8])よりも新しいデータカットオフ日の会議録を2件特定したので、以下に示す。

1. Gray J, Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, et al, FP13. 02 Pembrolizumab+ Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. Journal of Thoracic Oncology. 2021 Mar 1;16(3):S224. [9]

2. Garassino MC, Gadgeel SM, Speranza G, Felip E, Gonzalez EE, Gomez MD, et al. 973MO - KEYNOTE-189 5-year update: First-line pembrolizumab (pembro) + pemetrexed (pem) and platinum vs placebo (pbo) + pem and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC. Annals of Oncology 33 (suppl_7): S448-S554 September 2022[10]

2.1.7 臨床試験の概要

表 2-1-7-1 臨床試験の概要(LIBRETTO-001 試験)

試験名	LIBRETTO-001[11-13]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> • 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. N Engl J Med 2020 Aug 27; 383(9):813-824 • Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ, et al. Selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: Updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase I/II trial. J Clin Oncol 2023 Jan 10;41(2):385-394. • Nishio M, Ohe Y, Ohashi K, Toyozawa R, Satouchi M, Sekine N, et al. Efficacy and safety analysis of selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-Small cell lung cancer results from the Japanese subset of a global phase 1/2 study. Jpn J Cancer Chemother 2022 Jun;49(6):669-675
臨床試験登録情報	NCT03157128
試験を実施した場所	16 か国 85 施設
試験の登録期間	2017 年 5 月～
対象集団	RET 融合遺伝子陽性の進行性または転移性非扁平上皮非小細胞肺癌、甲状腺癌、その他の固形癌
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 12 歳以上(規制当局および施設内審査委員会が認めている地域)、それ以外は 18 歳以上 • ECOG PS 0-2 • 十分な臓器機能、および補正 QT 間隔が 470 msec 以下であること
主な除外基準	既知の発癌性ドライバーがあること
介入方法の詳細	セルペルカチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与

比較対照の詳細	該当なし
試験デザイン	第 II 相、オープンラベル、単群試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	ORR(完全奏効または部分奏効。RECIST version1.1 に基づいて放射線科専門医で構成される独立審査委員会が判断)
主な副次的評価項目	DOR、PFS、OS、安全性
有効性[12]	1 次治療の RET 融合遺伝子陽性の進行性または転移性非扁平上皮非小細胞肺癌(N=69) (データカットオフ日:2021 年 6 月 15 日) ORR:84%(95% CI:73-92) DOR の中央値:20.2 か月(95% CI:13.0-NE) PFS の中央値:22.0 か月(95% CI:13.8-NE) OS の中央値:推定不可(打ち切り率 71%)
安全性[12]	RET 融合遺伝子陽性の進行性または転移性非扁平上皮非小細胞肺癌、甲状腺癌、その他の固形癌(安全性解析対象集団 N=796) 有害事象(グレード 3 以上):71.9%
日本人集団における有効性 [13]	ORR (データカットオフ日:2020 年 3 月 30 日) 評価可能な患者 1 名のみ、奏効は認められなかった PFS (データカットオフ日:2020 年 3 月 30 日) 1.28 か月(N=1) OS 報告なし
日本人集団における安全性 [13]	1 次治療の RET 融合遺伝子陽性の進行性または転移性非扁平上皮非小細胞肺癌(安全性解析対象集団 N=4) (データカットオフ日:2020 年 3 月 30 日) 有害事象(グレード 3 以上):25.0%

表 2-1-7-2 臨床試験の概要(LIBRETTO-321 試験)

試験名	LIBRETTO-321[14]
書誌情報	Lu S, Cheng Y, Huang D, Sun Y, Wu L, Zhou C, et al. Efficacy and safety of selpercatinib in Chinese patients with advanced RET fusion-positive non-small-cell lung cancer:a phase II clinical trial (LIBRETTO-321) Ther Adv Med Oncol 2022 Jul 28;Vol. 14: 1-13
臨床試験登録情報	NCT04280081
試験を実施した場所	中国の 15 施設
試験の登録期間	2020 年 3 月 16 日~2021 年 3 月 25 日

対象集団	RET 融合遺伝子陽性の局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌、甲状腺癌、その他の固形癌の成人患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> セルペルカチニブ初回投与の 2 週間前に急激な悪化がない ECOG PS0-2 血液、肝臓、腎機能が保たれている 補正 QT 間隔 470 msec 以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 選択的 RET 阻害剤による治療歴(治験中の選択的 RET 阻害剤を含む)を有する 前治療によるグレード 1 以上の治療が完了していない有害事象を有する
介入方法の詳細	セルペルカチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与
比較対照の詳細	該当なし
試験デザイン	第 II 相、オープンラベル、単群試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	ORR(完全奏効または部分奏効。RECIST version1.1 に基づいて放射線科専門医で構成される独立審査委員会が判断)
主な副次的評価項目	DOR、PFS、OS、安全性
有効性	<p>1 次治療の RET 融合遺伝子陽性の進行性非扁平上皮非小細胞肺癌(N=11)</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR(未治療群) (データカットオフ:2021 年 3 月 25 日) 90.9%(95% CI:58.7-99.8) DOR、PFS、OS:記載なし
安全性	RET 融合遺伝子陽性の転移性非小細胞肺癌(N=47) 有害事象(グレード 3 以上):61.7%
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-3 臨床試験の概要(KEYNOTE-189 試験)

試験名	KEYNOTE-189 試験[8,15-17]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> 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. N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2078-92. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Domine M et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous

	<p>non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2020 May 10;38(14):1505-1517.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Ann Oncol. 2021 Jul;32(7):881-895 • 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 Sci. 2021 Aug;112(8):3255-65.
臨床試験登録情報	NCT02578680
試験を実施した場所	16 か国 118 施設
試験の登録期間	2016 年 2 月 26 日～2017 年 3 月 6 日
対象集団	未治療の転移性非扁平上皮 NSCLC
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歳以上 • EGFR または ALK 変異を有さない • 転移性疾患に対して化学療法歴がない • ECOG PS 0-1 • RECIST version1.1 に従って測定可能な病変が 1 つ以上あり、PD-L1 の状態を判定するための腫瘍サンプルが提供されたもの
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • グルココルチコイドの使用を必要とする非感染性肺炎の既往がある • 過去 2 年以内に全身療法を必要とする活動性の自己免疫疾患の既往がある • 全身免疫抑制療法を受けている • 過去 6 ヶ月以内に肺に 30 Gy 以上の放射線治療を受けた
介入方法の詳細	<p>3 週間を 1 サイクルとし、最初の 4 サイクルはペムブロリズマブ 200 mg とペトレキセド(500 mg/m²、ビタミン補充とともに)と白金製剤(シスプラチン(体表面積 1m²あたり 75 mg)またはカルボプラチン(濃度-時間曲線下面積、1ミリリットル当たり 5 mg・min))を Day1 に投与する。その後、ペムブロリズマブ 200 mg 静脈注射とペトレキセド(500 mg/m²)を 3 週間ごと、増悪するまで投与する。(ペムブロリズマブは 35 サイクルまで投与)</p>
比較対照の詳細	<p>3 週間を 1 サイクルとし、最初の 4 サイクルはプラセボ(生理</p>

	<p>食塩水)とペトレキセド(500 mg/m²、ビタミン補充とともに)と白金製剤(シスプラチン(体表面積 1 m²あたり 75 mg)またはカルボプラチン(濃度-時間曲線下面積、1 ミリリットルあたり 5 mg・min))を Day1 に投与する。その後、プラセボ(生理食塩水)とペトレキセド(500 mg/m²)を 3 週間ごと、増悪するまで投与する。</p> <p>進行が確認された場合、安全基準が満たされていれば、最大 35 サイクルのペムブロリズマブ単剤投与に移行できる。</p>
試験デザイン	<p>第 III 相、RCT(2:1 に割付) (PD-L1 腫瘍割合スコア(1%以上 vs. 1%未満)、白金製剤の選択(シスプラチン vs. カルボプラチン)、喫煙歴(未経験 vs. 元喫煙者/現喫煙者)により層別化)</p>
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	OS、PFS
主な副次的評価項目	ORR、DOR、安全性
有効性[10][16]	<ul style="list-style-type: none"> • OS 中央値および HR[16] (データカットオフ日:2019 年 5 月 20 日) ペムブロリズマブ+ペトレキセド+白金製剤投与群:22.0 か月(95% CI:19.5-24.5 か月) プラセボ+ペトレキセド+白金製剤投与群:10.6 か月(95% CI:8.7-13.6 か月) HR:0.56(95% CI:0.46-0.69) • PFS の中央値および HR[16] (データカットオフ日:2019 年 5 月 20 日) ペムブロリズマブ+ペトレキセド+白金製剤投与群:9.0 か月(95% CI:8.1-10.4 か月) プラセボ+ペトレキセド+白金製剤投与群:4.9 か月(95% CI:4.7-5.5 か月) HR:0.49(95% CI:0.41-0.59) • ORR[16] (データカットオフ日:2019 年 5 月 20 日) ペムブロリズマブ+ペトレキセド+白金製剤投与群:48.3%(95% CI:43.4-53.2%) プラセボ+ペトレキセド+白金製剤投与群:19.9%(95% CI:14.7-26.0%) • DOR の中央値[16] (データカットオフ日:2019 年 5 月 20 日) ペムブロリズマブ+ペトレキセド+白金製剤投与群: 12.5 か月(範囲:1.1-34.9 か月) プラセボ+ペトレキセド+白金製剤投与群:7.1 か月(範囲:2.4-27.8 か月)

	<ul style="list-style-type: none"> • OS 中央値および HR[10] (データカットオフ日:2022年3月8日) ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:22.0 か月(95% CI:19.5-24.5 か月) プラセボ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:10.6 か月(95% CI:8.7-13.6 か月) HR:0.60(95% CI:0.50-0.72) • PFS の中央値および HR[10] (データカットオフ日:2022年3月8日) ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:9.0 か月(95% CI:8.1-10.4 か月) プラセボ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:4.9 か月(95% CI:4.7-5.5 か月) HR:0.50(95% CI:0.42-0.60) • ORR[10] (データカットオフ日:2022年3月8日) ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:48.3% プラセボ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:19.9% • DOR の中央値[10] (データカットオフ日:2022年3月8日) ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:12.7 か月(範囲:1.1-68.3 か月) プラセボ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:7.1 か月(範囲:2.4-31.5 か月)
安全性[16]	有害事象(グレード3以上): ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:72.1%、 プラセボ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:66.8%
日本人集団における有効性[17]	KEYNOTE-189 試験の日本人集団(N=10)と KEYNOTE-189 試験と同じプロトコルで日本人を対象に行った extension study(N=30)を統合した結果 <ul style="list-style-type: none"> • OS 中央値および HR (データカットオフ日:2019年5月20日) ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:到達せず プラセボ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:25.9 か月(95% CI:11.9-29.0 か月) HR:0.29(95% CI:0.07-1.15) • PFS の中央値および HR (データカットオフ日:2019年5月20日)

	<p>ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:16.5 か月(95% CI:8.8-21.1 か月)</p> <p>プラセボ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:7.1 か月(95% CI:4.7-21.4 か月)</p> <p>HR:0.62(95% CI:0.27-1.42)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (データカットオフ日:2019年5月20日) <p>ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:56%</p> <p>プラセボ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:33%</p>
日本人集団における安全性 [17]	<p>有害事象(グレード3、4):</p> <p>ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:72%</p> <p>プラセボ+ペメトレキセド+白金製剤投与群:60%</p>

表 2-1-7-4 臨床試験の概要(KEYNOTE-021)

試験名	KEYNOTE021[18-20]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> • Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Nov;17(11):1497-1508. • Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: Pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2019 Jan;14(1):124-129. • Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JC, Powell SF, et al. Long-term overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: Pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. <i>J Thorac Oncol.</i> 2021 Jan;16(1):162-168.
臨床試験登録情報	NCT02039674
試験を実施した場所	アメリカと台湾の 26 の医療施設
試験の登録期間	2014年11月25日~2016年1月25日
対象集団	前治療を受けたことがない転移性非扁平上皮 NSCLC

適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歳以上 • EGFR または ALK 変異を有さない • ECOG PS 0-1 • RECIST version 1.1 に従って測定可能な病変が 1 つ以上あり、PD-L1 の状態を判定するための腫瘍サンプルが提供されたもの
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • グルココルチコイドの静脈内投与を必要とした肺炎の既往がある • 過去 2 年間に全身的な治療を必要とする活発な自己免疫疾患(補充療法を除く)がある • 全身性副腎皮質ホルモンまたはその他の免疫抑制療法を継続的に受けている • 過去 6 ヶ月以内に肺に 30 Gy 以上の放射線を照射した • 未治療の脳転移(安定した転移であれば治療可能) • 活動性の間質性肺疾患またはその既往歴がある
介入方法の詳細	<p>ペムブロリズマブ 200 mg、カルボプラチン濃度-時間曲線下面積、1 ミリリットルあたり 5 mg・min、ペメトレキセド 500 mg/m² を 3 週間毎に 4 サイクル投与し、その後、ペムブロリズマブ 200 mg を 3 週間毎に 24 か月間投与する。3 週間毎のペメトレキセド 500 mg/m² の維持療法を行う。</p>
比較対照の詳細	<p>カルボプラチン濃度-時間曲線下面積、1 ミリリットルあたり 5 mg・min とペメトレキセド 500 mg/m² を 4 サイクル行い、その後ペメトレキセド維持療法を行う。 (進行した場合はペムブロリズマブ単剤にクロスオーバー可能)</p>
試験デザイン	<p>第 II 相、オープンラベル、RCT(1:1 に割付) PD-L1 腫瘍割合スコア(1%未満 vs. 1%以上)で層別化</p>
盲検化法	該当なし
主要評価項目	ORR
主な副次的評価項目	PFS、OS、安全性
有効性[20]	<ul style="list-style-type: none"> • ORR (データカットオフ日:2019 年 8 月 19 日): ペムブロリズマブ+化学療法群:58%(95% CI:45-71%) 化学療法単独群:33%(95% CI:22-46%) • PFS 中央値および HR (データカットオフ日:2019 年 8 月 19 日): ペムブロリズマブ+化学療法群:24.5 か月(95% CI:9.7-36.3 か月) 化学療法単独群:9.9 か月(95% CI:6.2-15.2 か月) HR: 0.54(95% CI:0.35-0.83)

	<ul style="list-style-type: none"> OS 中央値および HR (データカットオフ日:2019年8月19日): ペムブロリズマブ+化学療法群:34.5 か月(95% CI:24.0 か月-NR) 化学療法単独群:21.1 か月(95% CI:14.9-35.6 か月) HR: 0.71(95% CI:0.45-1.12) DOR 中央値 (データカットオフ日:2019年8月19日): ペムブロリズマブ+化学療法群:36.3 か月(範囲:1.4- 49.3 か月) 化学療法単独群:22.8 か月(範囲:2.8-47.2 か月)
安全性[20]	有害事象(グレード3以上): ペムブロリズマブ+化学療法群:39%、 化学療法単独群:31%
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

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

● 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(手法)について

公的分析による SR では、その介入/比較対照をセルペルカチニブおよび比較対照技術であるプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブに限定したのに対して、製造販売業者はセルペルカチニブの他に 20 種類の薬剤とそれらの併用療法を含めた検索を実施した。製造販売業者の設定した介入/比較対照の根拠は、2022 年 11 月 11 日付に実施した照会事項を以てして明確ではなく、進行もしくは再発の NSCLC の 1 次治療として国内外で承認される薬剤を必ずしも網羅しているわけではない。またこれについては、2022 年 10 月 31 日付に実施した照会事項から、製造販売業者も合意している。

さらに、製造販売業者がシステマティックレビューで特定した文献によって行った後述のネットワークメタアナリシスでは、セルペルカチニブ、および、プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブとアンカーであるプラチナ製剤+ペトレキセドそれぞれに関する閉じたネットワークが形成されておらず、これら 3 つの群以外は比較に影響していないため、文献検索の対象とする必要性は低いと考えた。よって公的分析のシステマティックレビューでは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におけるシステマティックレビューの方針に従い、分析枠組みで選定したセルペルカチニブと比較対照技術であるプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ療法による介入の臨床試験についてシステマティックレビューを行った。

また、製造販売業者の文献検索期間は 2022 年 6 月 1 日までであったが、公的分析では 2023

年 1 月 24 日(RCT)、2023 年 2 月 13 日(非 RCT)までを文献検索期間としており、期間が異なる。

- 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(結果)について

セルペルカチニブの追加的有用性を検討するために製造販売業者が実施したシステマティックレビューでは、88 試験 163 文献が同定され、以下の基準に基づいて 53 試験が除外された。

<製造販売業者のシステマティックレビュー後の除外基準(製造販売業者の報告書 p.27-28)>

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

残りの 35 試験 37 文献が、追加的有用性の評価で用いられたネットワークメタアナリシスに組み入れられた。35 試験 37 文献のうち 3 試験 6 文献(LIBRETTO-001 試験: 1 件、KEYNOTE-189 試験: 3 件、KEYNOTE-021 試験:2 件)は、公的分析が特定した文献と一致した。

製造販売業者が特定し、公的分析が特定しなかった文献は 31 試験 31 文献で、分析枠組みの評価対象技術または比較対照技術を含まない試験であった。公的分析のシステマティックレビューでは上述の通り評価対象技術または比較対照技術を含む試験のみを対象として行ったため、製造販売業者が特定した 31 試験 31 文献は特定されなかった。

製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析で特定した文献は 4 試験 7 件(LIBRETTO-001 試験:2 件、LIBRETTO-321 試験:1 件、KEYNOTE-189 試験:3 件、KEYNOTE-021 試験:1 件)であった。このうち 2 試験 3 件(KEYNOTE-189 試験:2 件、KEYNOTE-021 試験:1 件)は製造販売業者のシステマティックレビューの検索期間(2022 年 6 月 1 日)以前に報告されており、最新のアウトカムを報告している文献ではなかった。残りの 3 試験 4 件(LIBRETTO-001

試験:2件、LIBRETTO-321 試験:1件、KEYNOTE-189 試験:1件)は、製造販売業者のシステムティックレビューの検索期間(2022年6月1日)以降に報告された文献で、LIBRETTO-001 試験の2件(日本人集団のサブ解析を1件含む)は最新のデータカットオフ日での報告であった。LIBRETTO-321 試験は、中国で行われたセルペルカチニブの単群試験で、追加的有用性の評価に必要な OS と PFS の報告がなかったため、追加的有用性の評価には用いないこととした。KEYNOTE-189 試験の1件は、最新のデータカットオフ日での OS と PFS を報告している会議録であった。

- 製造販売業者の実施したシステムティックレビューの妥当性について

製造販売業者のシステムティックレビューは評価対象技術と比較対照技術以外も対象に含めて実施したことに加え、検索期間が異なることから、公的分析におけるシステムティックレビューと採用された文献が異なっていた。しかし、追加的有用性を評価する上で重要な LIBRETTO-001 試験、KEYNOTE-189 試験、KEYNOTE-021 試験の文献については、LIBRETTO-001 試験や KEYNOTE-189 試験の最新の報告を除いて、類似する結果が確認されたことから、製造販売業者のシステムティックレビューはおおむね妥当である。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に乖離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他(おおむね一致しているが、最新のデータを含む会議録が含まれていない)

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

表 2-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
3.8	64	1

【報告書等の記述】

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。

<公的分析におけるレビュー結果>

製造販売業者は LIBRETTO-001 が単群試験であり、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ことから、KEYNOTE-189[15]のペトレキセド+プラチナ製剤群の IPD を用いて傾向スコアマッチングによって対照群を創出、推定されたハザード比を用い、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[21]に従ってネットワークメタアナリシスを実施した。セルペルカチニブとプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブを比較する方法は、製造販売業者が行った方法のほかに、①LIBRETTO-001 のセルペルカチニブの IPD と KEYNOTE-189 のプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブの IPD を用いて傾向スコアマッチングなどの方法で比較する方法と、②LIBRETTO-001 試験の IPD を用いて KEYNOTE-189 試験あるいは KEYNOTE-021 試験のプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ群と MAIC を行う方法も考えられる。①について製造販売業者に照会したところ、KEYNOTE-189 試験のプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ群は他社の薬剤が含まれるため、IPD の使用が不可であったとの回答を受領した(2022年11月11日付)。

さらに、②に関して公的分析は LIBRETTO-001 におけるセルペルカチニブの IPD と KEYNOTE-189 におけるプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ群の集団レベルデータを用いた OS および PFS に関する MAIC を製造販売業者に依頼した。得られた結果を表 2-3-2 に示す。製造販売業者は「予後因子と考えられる共変量(年齢、性別、ECOG PS、脳転移)を調整に用いました。喫煙歴も予後因子と考えられますが、RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌では明確になっていません。喫煙歴を加えた調整では、有効症例数(Effective sample size) は

46.5 から 21.83 に減りました。よって喫煙歴を追加した MAIC 解析では、元の母集団を代表する可能性が低いと考えられます。」との主張をした(2023 年 1 月 25 日付)。

製造販売業者および公的分析のシステマティックレビューから、セルペルカチニブとプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブを比較した RCT は存在しないことが判明しているため、アンカーの無い間接比較によりセルペルカチニブの追加的有用性の評価を行うことを検討する必要がある。製造販売業者が行った、ネットワークメタアナリシスにより PFS および OS のハザード比を算出することでセルペルカチニブの追加的有用性の評価を行う方法と、公的分析が製造販売業者に依頼した、LIBRETTO-001 におけるセルペルカチニブの IPD と KEYNOTE-189 におけるプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ群の集団レベルデータを用いた OS および PFS に関する MAIC はともに同様の結果を示した。しかしながら、対象患者数が多い KEYNOTE-189 に対象患者数の少ない LIBRETTO-001 の背景を合わせると、LIBRETTO-001 における有効症例数が大幅に減少しセルペルカチニブ投与群の代表性が担保できない可能性がある。そのため製造販売業者が行っていたネットワークメタアナリシスによる方法を主解析として採用することとした。しかしネットワークメタアナリシスによる方法も、KEYNOTE-189 を活用して対照群を創出した段階、ネットワークメタアナリシスによる間接比較の段階それぞれでバイアスが生じる懸念があり、本来は直接比較やアンカーのある間接比較の結果を利用できることがより望ましいと考えられる。このセルペルカチニブで利用できるデータが単群試験の結果に限られることによる課題は、公的分析期間中に実施途中であったセルペルカチニブとプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブに関する RCT [22] の結果を参照することで解消されることが期待される。したがってネットワークメタアナリシスによる方法から得られた結果は、公的分析実施時点で利用できる一つの選択肢に過ぎず、大きな不確実性を伴うことに留意する必要がある。

また製造販売業者は、ネットワークメタアナリシスにおけるプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブとペトレキセド+プラチナ製剤の比較対照に対し、KEYNOTE-189[9](全体集団)、KEYNOTE-189[17](日本人集団)、KEYNOTE-021[20]のデータを用いているが、KEYNOTE-189[9](全体集団)と KEYNOTE-189[17](日本人集団)では集団の一部が重複している。コクランハンドブック[23]の 4.6.2 では重複するデータを使用した場合にバイアスが大きくなることを指摘している。よって公的分析では KEYNOTE-189[17](日本人集団)を除いて解析を行った。その際に製造販売業者が使用した KEYNOTE-189[9](全体集団)よりも新しいデータが会議録より認められたため、この値を採用した。また、LIBRETTO-001 は企業報告書と同様の値を利用してネットワークメタアナリシスを実施した。その理由として、LIBRETTO-001 の最新データ[12]と企業報告書で示されているデータにおける Kaplan-Meier 曲線に大きな変化は無く、分析枠組みの比較対照技術に対する PFS および OS における相対的な有効性の差に与える影響は少ないことが挙げられる。

表 2-3-2 製造販売業者と公的分析の追加的有用性の評価の比較

項目	HR(OS)	HR(PFS)
製造販売業者の分析		
NMA	■■■■ (95% CrI: ■■■■ - ■■■■)	■■■■ (95% CrI: ■■■■ - ■■■■)
公的分析の再分析		
MAIC(without smoking adjustment)	0.38(95% CI:0.23-0.65)	0.44(95% CI:0.29-0.67)
MAIC(with smoking adjustment)	0.43(95% CI:0.21-0.89)	0.48(95% CI:0.27-0.84)
NMA(KEYNOTE-189(日本人集団含む))	0.34(95% CrI:0.17-0.69)	0.40(95% CrI:0.23-0.68)
NMA(KEYNOTE-189(日本人集団除く))	0.33(95% CrI:0.16-0.66)	0.40(95% CrI:0.22-0.71)

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4 セルベルカチニブの追加的有用性に関する評価

対象集団	RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌
介入	セルベルカチニブ
比較対照	プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ
アウトカム	OS、PFS
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(LIBRETTO-001 と既存の臨床試験の IPD を活用して得た HR の結果を組み込んだネットワークメタアナリシス)
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売業者は、システマティックレビューの結果、介入と比較対照の RCT が認められなかったため、IPD が入手可能であった KEYNOTE-189 におけるペトレキセド+プラチナ製剤群の IPD を用いて傾向スコアマッチングにより対照群を創出、推定された HR を用い、非小細胞性肺癌で使用される複数の治療レジメンの包括的なネットワークメタアナリシスを行った。その結果、主要なアウトカムである OS および PFS について、プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブに対するセルベルカチニブのハザード比 [95% CrI] は ■■■■ [■■■■-■■■■]、■■■■ [■■■■-■■■■] であり、統計的に有意な差が示された。

	<ul style="list-style-type: none">• 公的分析は KEYNOTE-189 における最新のデータの追加および日本人集団の重複文献を除外した上で、セルペルカチニブ、ペムトレキセド+プラチナ製剤およびプラチナ製剤+ペムトレキセド+ペムブロリズマブの 3 群でのネットワークメタアナリシスを行った。その結果、主要なアウトカムである OS および PFS について、プラチナ製剤+ペムトレキセド+ペムブロリズマブに対するセルペルカチニブのハザード比[95% CrI]は 0.33[0.16-0.66]、0.40[0.22-0.71]であり、統計的に有意な差が示された。• 加えて、公的分析は LIBRETTO-001 の IPD を用いたプラチナ製剤+ペムトレキセド+ペムブロリズマブとの MAIC を製造販売業者に依頼したが、上記のネットワークメタアナリシスと同様の結果だった。• 上記より、セルペルカチニブと、比較対照であるプラチナ製剤+ペムトレキセド+ペムブロリズマブやその他の治療法を直接比較したエビデンスは存在しないことから、追加的有効性の程度に不確実性があるものの、OS および PFS における推定結果から、セルペルカチニブは追加的有用性を有すると考えられた。
--	---

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

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

3. 費用対効果の評価

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

3.1.1 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た費用効果分析の概要

<分析手法>

製造販売業者は、無増悪生存、増悪後の生存、死亡の3つの健康状態を想定した分割生存時間モデル(Partitioned Survival model)により、プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブを比較対照技術とした費用効果分析を実施した。なお、プラチナ製剤にはカルボプラチンとシスプラチンのうちより安価なシスプラチンが選択された。

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。
- 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。)

生存曲線の推定: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(プラチナ製剤+ペメトレキセド)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、基本分析では、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、指数分布を選択した。プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブの生存関数は、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(対プラチナ製剤+ペメトレキセド)から推定した。また、基本分析では、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:LIBRETTO-001 と KEYNOTE-189[15]でグレード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。

QOL 値:LIBRETTO-001 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[24])にて報告された値を採用した。無増悪生存における QOL 値は LIBRETO-001 試験で、EORTC QLQ-C30 を用いて収集された値を EORTC-8D の換算式[25]を用いたものと、3 つのマッピングアルゴリズム[26-28]を用いて算出した中で、最も低い値を与えるもの[26]を採用した。

費用：遺伝子検査費用、薬剤費、薬剤投与に関する費用、モニタリング費用、有害事象の費用、後治療の費用、各健康状態に関連した費用が検討された。遺伝子検査は 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。薬剤費、薬剤投与に関する費用は 2022 年 4 月の薬価基準、診療報酬に基づいた。後治療は増悪後の生存に依存しないと仮定し、増悪時の 1 回限りの費用とした。1 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 月に実施された医師に対する調査に基づいた。

<分析結果>

セルペルカチニブはシスプラチン+ペメトレキセド+ペムブロリズマブと比較して、増分費用と増分効果が正の値であり、ICER の推定値は 6,897,950 円/QALY だった。一元感度分析では、ICER に及ぼす影響が検討された。モデルにもっとも大きな影響を及ぼすパラメータはアウトカムの割引率、費用の割引率、増悪後の QOL 値、PFS のセルペルカチニブの QOL 値であった。確率的感度分析では平均の ICER は 6,892,477 円/QALY と推定された。

表 3-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
セルペルカチニブ	4.08	2.35	30,657,769	16,230,685	6,897,950
シスプラチン+ペ メトレキセド+ペム ブロリズマブ	1.72		14,427,084		

3.1.2 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た費用効果分析に対する見解

3.1.2.1 薬剤費について

製造販売業者の報告書では、プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブにおけるプラチナ製剤にはシスプラチンを用いて薬剤費を設定している(報告書 P.83 表 4-12)。一方、モデルのプラチナ製剤の計算部分(シート Country-Specific Data 1L NSCLC のセル F1116)ではカルボプラチンとシスプラチンの割合にそれぞれの薬剤費を乗じて算出しているが、その割合(シート Costs - 1L NSCLC のセル K45、L45)は、カルボプラチン 100%、シスプラチン 0%となっている。また、ペメトレキセド、シスプラチンの薬剤費の計算には、投与患者群の体表面積の分布が設定されているが、体表面積の最小値が 0.16 m²、最大 20 m² という分布となっている(シート Country-Specific Data 1L NSCLC のセル O238 および 239、CG238 および 239)。加えて、後治療の薬剤費の計算で使用されている投与量は、モデルではニボルマブ 3 mg/kg と設定されている(シート Country-Specific Data 1L NSCLC のセル C1521、C1525)。また、後療法に使用される薬剤費は感度分析が行われているが、セルペルカチニブ、プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブの薬剤費についての感度分析は行われていない。これらについて以下の点に留意する必要がある。

- 報告書ではシスプラチンを用いて薬剤費を計算することになっていたが、モデルではカルボプラチンで計算されているため、プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブ治療の薬剤費がシスプラチンで計算するよりも過大に算出されている。
- 製薬販売業者の設定した体表面積の分布は、ペメトレキセドに用いられた分布(Country-Specific Data 1NSCLC の U247 から 250)から概算すると体表面積 0.8 m² 以下の患者が 45%以上を占めており、これを基に薬剤費を計算した場合には、実際の患者群での薬剤費を反映していない可能性が高い。
- 肺癌診療ガイドライン[29]では、ニボルマブは 240 mg/body と記載されており、体重あたりの投与量を設定する根拠が見当たらない。モデル内でニボルマブの投与量に使用された表(シート Country-Specific Data 1L NSCLC の C1035~J1065)を基にニボルマブの投与量を算出すると、649 mg と過大な値となる。
- セルペルカチニブ、プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブの薬剤費は薬価に proportion on dose や RDI、BSA を乗じて算出されているが、proportion on dose や RDI、BSA に関しての不確実性の影響が検討されていない。

3.1.2.2 QOL 値について

製造販売業者のモデルでは LIBRETTO-001 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))[24]にて報告された値を採用した。無増悪生存における QOL 値は LIBRETTO-001 試験で、EORTC QLQ-C30 を用いて収集されたデータから EORTC-8D の換算式[25]を用いたものと、3つのマッピングアルゴリズム[26-28]を用いて算出した中で、最も低い値を与えるもの[26]を採用した。これらに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業者は TA416 のアップデートである、TA621 の QOL 値を使用したと記載している。しかし、TA416 のアップデートは TA653[30]であり、ここに報告書 P81 にあるような QOL 値の記載はない。報告書に記載がある QOL 値は TA654(TA621 のアップデートされた報告書)[31]に記載があり、これを採用したのと考えられる。これは T790M 変異陽性が確認され、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の前治療で増悪した 18 歳以上の局所進行または転移性 NSCLC の 2 次治療以降の集団を対象とした AURA2 試験[32]の QOL 値であり、LIBRETTO-001 の集団と比較すると女性の比率が少なく(59%と■%)、集団が異なる可能性がある。
- 費用対効果評価の分析ガイドライン[21]では選好に基づく尺度により測定した QOL 値を用いることが原則であり、データが存在しない場合、その他の適切な健康関連 QOL データから QOL 値へマッピングしたものを使用してもよいとされているが、今回使用されたアルゴリズムが適切である根拠が示されていない。
- マッピングアルゴリズムは日本人を対象として開発されたものではない。

3.1.2.3 OS、PFS について

製造販売業者はネットワークメタアナリシスを行い、PFS および OS のハザード比を算出している。そのネットワークメタアナリシスの際に KEYNOTE-189[9](全体集団)、KEYNOTE-189[17](日本人集団)、KEYNOTE-021[20]、LIBRETTO-001[11]のデータを使用している。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- KEYNOTE-189[9](全体集団)と KEYNOTE-189[17](日本人集団)では集団の一部が重複しており、アウトカム評価における不確実性を過小評価する可能性が懸念される。

3.1.2.4 モデルについて

製造販売業者のモデルでは、最終的な計算用シート PSM で 1 年を 52.1429 週として計算している一方、生存曲線を算出するシート 1L NSCLC S(t)では 1 年を 52 週として計算していた。また、報告書 P.84 に「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」とあるが、モデル上は、これとは別に同期間の直接医療費の中に ECG

費用が含まれている(シート Country-Specific Data 1L NSCLC のセル H1446、H1459)。加えて、シート PSM の H 列はシート Setup_1LNSCLC の S 列を引用して作成されているが、セル H40 で Setup_1LNSCLC の S31 を引用すべきところ S32 を引用しているため、その後の数値もすべて異なったサイクルの値が挿入されている(H47 でも同様のエラーが存在し、最終的に 2 サイクルずれている)。これらについて以下の点に留意する必要がある。

- セルペルカチニブ治療において最初の 6 か月間、ECG が二重に計上されている。
- 治療者の割合が 4 サイクル目以降、より後のサイクルの数値となっているため、治療者の割合は 4 サイクル目以降、過小になっていると考えられる。

3.1.2.5 TTD について

製造販売業者のモデルでは TTD は PFS と同一であると仮定している。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- LIBRETTO-001[11]については治療継続期間の記載はないが、論文中に“(treatment was administered beyond RECIST progression in some patients because of ongoing clinical benefit).”と記載があり、2 次治療群では増悪後もセルペルカチニブによる治療が継続している可能性が推察された。一方で、製造販売業者の費用効果分析において、後治療にセルペルカチニブは含まれておらず、治療継続に伴う費用は加味されていない。この点について公的分析は、製造販売業者に照会を行ったところ、製造販売業者は「増悪後もレットヴィモを継続する患者は存在します。」と回答した(2023 年 1 月 25 日付)。また、「カットオフ時までには治療中止を確認している患者(例)において、PFS エンドポイントを満たした後もレットヴィモを継続した患者の平均継続期間を算出しました。結果は、平均で 週間でありました。」と回答した。これらのことから、製造販売業者の費用効果分析では、セルペルカチニブの薬剤費が過小評価されている可能性が考えられる。
- 一方、KEYNOTE-189 および KEYNOTE-021 では、医学的なベネフィットがあると考えられる場合は増悪後も合計 35 サイクルまでペムブロリズマブの単剤療法を認める、という試験デザインが組まれており、モデルにおいても後治療でペムブロリズマブ単剤療法が考慮されていることから、比較対照群において TTD と PFS が同一であることは妥当であると考えられる。しかし、KEYNOTE-189 の 2 次治療でのペムブロリズマブ単剤療法の割合は 6.6% [16]であり、モデルでは 3.6%と設定されているため、過小評価されている可能性があることに留意する必要がある(KEYNOTE-021 は報告がないため不明であった)。

また、セルペルカチニブ群においても後治療自体は考慮されていることから、両群ともに臨床試験の状況と一致しない可能性があることには留意する必要があるものの、公的分析は TTD と PFS が同一であるとして分析を実施した。

3.1.2.6 後治療について

製造販売業者のモデルでは 1 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いている。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 医師への調査のデータに基づいているが、どこの国でどのような医師にアンケートをしたのか不明である。
- 後治療にドセタキセル+ニンテダニブ、ベバシズマブ+パクリタキセル、ベバシズマブ+カルボプラチン+ペトレキセド、カルボプラチン単剤、パクリタキセル単剤という日本の肺癌診療ガイドラインに含まれていないレジメンが含まれている。

一方で肺癌治療ガイドライン 2022 年度版によると、RET 融合遺伝子陽性の NSCLC の 2 次治療は細胞傷害性抗癌薬(+免疫チェックポイント阻害薬)が推奨されており、RET 融合遺伝子を含めたドライバー遺伝子変異/転座陰性の NSCLC の 2 次治療も細胞傷害性抗癌薬が推奨されており、レジメンに大きな違いはないことから、今回の分析では製造販売業者の設定を受け入れた。

3.1.2.7 Dose intensity について

製造販売業者の報告書 P.67 には、プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ群の Dose intensity はセルペルカチニブと同じであると仮定すると記載されているが、以下の点に留意する必要がある。

- Dose intensity に関する不確実性の影響は検討されていない。
- プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ群の Dose intensity は KEYNOTE-189[12]に記載がなく、セルペルカチニブと同じとする根拠は示されていない。

また、LIBRETTO-001[11]と KEYNOTE-189[15]は RET 融合遺伝子が陽性かどうか、喫煙率、男女比などの患者背景が異なり、Dose intensity が同じであると仮定する上で留意する必要がある。一方で、NSCLC のすべてのレジメンの RDI の平均は 83.9%であり[37]、セルペルカチニブ群の █████ %と大きな差はない。プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ群の直接の Dose intensity を示すものではないが、製造販売業者の設定を支持するような知見であることから、公的分析は製造販売業者の設定を受け入れた。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

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

- a) 薬剤費について

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

- b) QOL 値について
- c) OS、PFS について
- d) モデルについて

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 薬剤費について

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	① 83 ② 84 ③ エクセルモデル シート「Country-Specific Data 1L NSCLC」	① 表 4-12 ② 表 4-13 ③ セル C1521

【報告書等の記述】

- ① 薬価は、2022年4月の薬価基準に基づき記載した。
- ② プラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブ治療を開始した非小細胞肺癌患者の平均体重 59.1 kg、体表面積 1.59m²
- ③ Nivolumab dose 3.00mg/kg

【具体的な再分析の内容】

- ① 製造販売業者による報告書 p.18 および p.19 にあるように、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はプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブで、かつプラチナ製剤はシスプラチンカルボプラチンのより安価な方を選択することとされていた。そして製造販売業者との相談の結果シスプラチンをより安価なものとして設定することで合意した。また同報告書 p.65 の「4. 分析方法の詳細」にも、「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…」とあり、製造販売業者もカルボプラチンではなくシスプラチンを分析に使用するつもりであったと考えられる。よって、製造販売業者がプラチナ製剤としてカルボプラチンの薬価を用いて行っている点を修正し、シスプラチンの薬価を用いて再分析を実施した。
- ② モデルでは上記をもとに患者集団における体表面積の分布を作成し、ペトレキセドの投与量を算出している。しかし「3.1.2.1 薬剤費について」で述べた通りその分布は体表面積 0.8 m² 以下の患者が 45%以上を占め、明らかに信頼性に欠けると考えられる(0.8 m² とは、身長 120 cm、体重 20 kg の場合のおおよその体表面積に該当する)。このため、製造販売業者の報告書 p.84 に「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」として記載されている平均体表面積 1.59 m² を用いて薬剤費を算出し、再分析を行った。
- ③ 肺癌診療ガイドライン[29]では、ニボルマブは 240 mg/body と記載されているが、モデル内でニボルマブの投与量に使用された表(シート Country-Specific Data 1L NSCLC の

C1035～J1065)を基にニボルマブの投与量を算出すると、649 mg/body と過大になっている。このため、肺癌診療ガイドライン[29]に準じ、240 mg/body と修正して再分析を行った。

製造販売業者の感度分析では、セルペルカチニブ、プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブの薬剤費についての不確実性の影響が検討されていないため、セルペルカチニブについては1 サイクル目と2 サイクル目以降の薬剤費、プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブロリズマブの薬剤費については不確実性の原因となるDose intensityとBSAについて感度分析を実施した。

また、「費用対効果評価の分析ガイドライン」[21]では「単価は可能な限り最新時点の診療報酬点数表や薬価基準等を使用する。特に評価対象技術あるいは比較対照技術については必ず最新時点の価格を用いなければならない。」と記載されており、ペメトレキセド、シスプラチンについて、最新の薬価(2023年4月時点)を使用して再分析を実施した。

表 3-4-1-2 修正が必要である薬剤と薬価

薬剤名	製品名	薬価(変更前)	薬価(変更後)
ペメトレキセド	アリムタ注射用 100 mg	31,134.00	28,671.00
	アリムタ注射用 500 mg	123,462.00	112,999.00
シスプラチン	ランダ注 25 mg/100 mL	3,510.00	3,254.00
	ランダ注 50 mg/100 mL	5,027.00	4,753.00

3.5 3.4 以外の検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1 QOL について

表 3-5-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2	81	表 4-10

【報告書等の記述】

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))(59)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)(60)を用いたものと、Young et al. (2015)(61)、Kontodimopoulos et al. (2017)(62)および Marriott et al. (2017)(63)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)。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は LIBRETTO-001 の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ということを理由に、TA416 の QOL 値を使用している。(報告書の表 4-10 では TA416 のアップデートされた TA621 の値を使用したと記載してあるが TA621 は TA654 にアップデートされており、TA654[31]のことを示していると考えられる。)

TA654[31]は AURA2 試験[32]という EGFR T790M 変異陽性が確認され、EGFR チロシキナーゼ阻害薬の前治療で増悪した 18 歳以上の局所進行または転移性 NSCLC の 2 次治療以降の集団を対象とした試験を引用している。この試験と LIBRETTO-001 は女性割合が異なり、集団の性質が異なる可能性は否定できない。また無増悪生存における QOL 値は LIBRETTO-001 試験の EORTC QLQ-C30 のデータを、海外で開発されたマッピングアルゴリズムに従い

QOL 値を算出している。そこで公的 analysis は、日本独自の EORTC QLQ-C30 から EORTC QLU-C10D へのマッピングアルゴリズムを提供し、各健康状態のスコアの再算出を製造販売業者に依頼した。その結果を表 3-5-1-2 に示す。この結果は PFS および PD の QOL 値として整合性が取れる値であると考えられた。したがって再分析では、同一のデータソースに基づき分析する観点をふまえ、これらの値を用いた。

表 3-5-1-2 Japanese Utility Weights for the EORTC QLU-C10D

測定時点	平均	95% CI
ベースライン	0.6268	0.5518, 0.7018
増悪前	0.7744	0.7224, 0.8265
増悪後	0.7087	0.5744, 0.8431

3.5.2 OS、PFS について

表 3-5-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1	74	3

【報告書等の記述】

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)。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者はネットワークメタアナリシスの際に KEYNOTE-189[9](全体集団)、KEYNOTE-189[17](日本人集団)、KEYNOTE-021[20]、LIBRETTO-001[11]のデータを使用しているが、KEYNOTE-189[9](全体集団)および KEYNOTE-189[17](日本人集団)では集団の一部が重複しており、バイアスが大きくなる可能性がある[35]。よって KEYNOTE-189[17](日本人集団)のデータを除いたデータでネットワークメタアナリシスを行ったところ下表 3-5-2-2 の結果となった。製造販売業者のモデルでは、プラチナ製剤+ペムトレキセド+ペムブロリズマブの OS と PFS の生存関数は、ペムトレキセド+プラチナ製剤と比較したハザード比を使用して推定していたため、公的分析では KEYNOTE-189[17](日本人集団)のデータを除いたネットワークメタアナリシスでのペムトレキセド+プラチナ製剤と比較したプラチナ製剤+ペムトレキセド+ペムブロリズマブのハザード比を用いて再分析を実施した。

表 3-5-2-2 NMA によるプラチナ製剤+ペムトレキセド+ペムブロリズマブと比較したセルペルカチニブの HR

	製造販売業者	公的分析
OS	██████ (95% CrI: ██████-██████)	0.334(95% CrI:0.162-0.655)
PFS	██████ (95% CrI: ██████-██████)	0.398(95% CrI:0.225-0.709)

3.5.3 モデルについて

表 3-5-3 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
①、② 右記のとおり ③ 4.2.3	① エクセルモデルシート「PSM」および「1L NSCLC S(t)」 ② エクセルモデルシート「PSM」 ③ 84	① 「PSM」 1337、1338 行 「1L NSCLC S(t)」1309～1311 行 ② セル H40 以降 ③ 5

【報告書等の記述】

③ 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 か月間のセルベ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。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者のモデルでは、52 週と 52.1429 週が混在していることが確認されている。モデルにおける 1 年を 52.1429 週とするか 52 週とするかについて、どちらに統一することが妥当という明確な理由は存在しないものの、正確な分析のために統一することが望ましいと考えられる。製造販売業者のモデル内の最終的な計算用シート PSM では 52.1429 週が設定されているため、製造販売業者の意図としては 52.1429 週で計算するつもりであったと考えられること、また同時期に費用対効果評価を行った甲状腺癌を対象とした分析において製造販売業者が 52.1429 週に統一した分析を提出したことから、本分析においても再分析では 1 年=52.1429 週として実施した。

製造販売業者のモデルの direct cost 内の ECG 費用を、最初の 6 か月のみ差し引き、再分析を実施した。

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

・実施した分析

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- その他()

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-1、表 4-1-1-2 に示す。再分析の結果、セルペルカチニブの ICER は 6,996,198 円/QALY であった。

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
セルペルカチニブ	4.08	2.35	30,657,769	16,230,685	6,897,950
シスプラチン+ペメ トレキセド+ペムブ ロリズムブ	1.72		14,427,084		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
セルペルカチニブ	4.09	2.37	30,913,534	16,613,828	6,996,198
シスプラチン+ペメ トレキセド+ペムブ ロリズムブ	1.72		14,299,706		

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

費用効果分析の再分析における修正内容とICERに対する影響を表 4-1-2 に要約する。

表 4-1-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	2.35	16,230,685	6,897,950
a	薬剤費の変更	2.35	16,413,966	6,975,843
a+b	薬剤費の変更 +QOLの変更	2.35	16,413,966	6,971,642
a+b+c	薬剤費の変更 +QOLの変更 + OS、PFSの変更	2.37	16,293,058	6,875,681
a+b+c+d	薬剤費の変更 +QOLの変更 +OS、PFSの変更 +モデルの修正 (再分析における基本分析の結果)	2.37	16,613,828	6,996,198

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

製造販売業者によるシステマティックレビュー、公的分析のシステマティックレビューの結果から、ともにセルペルカチニブとプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブを含む何らかの対照群

を比較した RCT は存在しないことが判明している。したがって、セルペルカチニブとプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブの群間差を頑健な方法で推定することは困難であり、公的分析の結果においても依然として大きな不確実性が残る。一方、現在セルペルカチニブとプラチナ製剤+ペトレキセド+ペムブロリズマブを比較した RCT[22]が行われており、その結果によってより頑健な分析結果が得られると考えられる。

4.2 再分析における感度分析の結果

再分析における一元論的感度分析の結果を表 4-2 に要約する。

表 4-2 一元論的感度分析の結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
Discount Rate Outcomes	0	0.04	中央社会保険医療協議会における第3版 費用対効果評価の分析ガイドライン (製造販売業者設定)	6,026,656	8,018,862
Discount Rate Costs	0	0.04	中央社会保険医療協議会における第3版 費用対効果評価の分析ガイドライン (製造販売業者設定)	7,704,767	6,399,680
Health State Utility Weights - Progressed disease	0.5744	0.8431	95%信頼区間 (製造販売業者設定)	7,668,447	6,431,928
Health State Utility Weights - Progression-free - Selpercatinib	0.7224	0.8265	95%信頼区間 (製造販売業者設定)	7,462,734	6,583,817
Health State Utility Weights - Progression-free - Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin	0.7224	0.8265	95%信頼区間 (製造販売業者設定)	6,816,074	7,186,475
Dose intensity	0.213	1.001	95%信頼区間	6,501,802	8,829,069

			(製造販売業者設定)		
BSA	1.43	1.75	95%信頼区間	6,773,700	7,242,023
セルペルカチニブ 1 サイクル目の 薬剤費(円)	576,518	857,607	95%信頼区間	6,937,014	7,055,382
セルペルカチニブ 2 サイクル目の 薬剤費(円)	495,106	736,501	95%信頼区間	5,136,312	8,856,093
ニボルマブの薬剤費	294589.6	438220.4	95%信頼区間	6,992,240	7,006,944
プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブ ロリズマブのプラチナ製剤+ペメトレキ セド群に対する OS の HR	0.518	0.735	95%信用区間	6,431,275	7,815,810
プラチナ製剤+ペメトレキセド+ペムブ ロリズマブのプラチナ製剤+ペメトレキ セド群に対する PFS の HR	0.426	0.603	95%信用区間	6,553,077	7,409,121

*製造販売業者の報告書では、セルペルカチニブの投与量について「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.」と記載されており、セルペルカチニブの薬剤費はこの proportion on dose×薬価×サイクル内での投与回数で計算されている。セルペルカチニブの不確実性は proportion on dose にあるが、proportion on dose にのみ感度分析を行うことができなかったため、製造販売業者が後療法の薬剤費について実施しているように薬剤費全体に関して検討した。

4.3 分析結果の解釈

セルペルカチニブの費用対効果評価に関するレビューおよび再分析の結果の解釈を、表 4-3 の通り要約する。

表 4-3 分析結果の解釈

分析対象集団	RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌
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
ICER の基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input checked="" type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	再分析の結果、セルペルカチニブはシスプラチン+ペトレキセド+ペムブロリズマブと比較して ICER は 6,996,198 円/QALY であることが示されたため。

4.4 価格調整率の重み

4.4.1 製造販売業者の推計

患者割合について、製造販売業者はメディカル・データ・ビジョン株式会社の MDV analyzer により 2021 年 1 年間における肺腺癌および甲状腺乳頭癌の薬物療法患者数を特定し、これに文献データに基づく RET 融合遺伝子陽性の割合を乗じることで、表 4-4-1 の通り算出している。

表 4-4-1 製造販売業者による患者割合の推計結果

分析対象集団	患者数	RET 融合遺伝子陽性の割合	RET 融合遺伝子陽性の患者数(相対割合)
非小細胞肺癌	■	1.9%	■(87.7%)
甲状腺癌	■	11%	■(12.3%)

4.4.2 公的分析の推計

公的分析では、製造販売業者の推計の妥当性を確認するために、匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース(NDB)を用いて各分析対象集団の患者割合を以下の通り推計することを試みた。

- 用いたデータ

- <非小細胞肺癌>

NDB で観測できる全期間において、セルペルカチニブ(レセプト電算処理システム用コード: 622875401 または 622875501)の初回処方月が 2021 年 11 月以降であることが確認でき、かつ肺癌の傷病名(ICD-10 コード: C340、C341、C342、C343、C349)がそれ以前に出現していたものの、2022 年 7 月までの傷病名データ

- <甲状腺癌>

NDB で観測できる全期間において、セルペルカチニブ(レセプト電算処理システム用コード: 622875401 または 622875501)の初回処方月が 2022 年 2 月以降であることが確認でき、そのときの年齢が 20 歳以上で、かつ甲状腺癌の傷病名(ICD-10 コード: C73 または C750)がそれ以前に出現していたものの、2022 年 7 月までの傷病名データ

- 集計方法

- ① 各傷病名を有する患者数を算出した。双方の傷病名を有する患者は、より過去の時点で認められた傷病名を優先して分類し、より過去の時点が同月だった場合は除外した。
- ② 各集団の患者数を 1 年あたりに変換するために、経過月数を考慮して非小細胞肺癌の患者数には 12/8 を、甲状腺癌の患者数には 12/5 を乗じた。
- ③ 得られた 1 年あたり患者数から患者割合を算出した。

- 集計結果

NDB から特定された各集団の患者数は下表 4-4-2 の通りであった。

表 4-4-2 NDB を用いたセルペルカチニブの処方患者数および 1 年あたりの患者数

分析対象集団	データの期間	患者数	1 年あたり患者数(同じ条件のときの相対割合)
非小細胞肺癌	2021 年 11 月～2022 年 7 月(8 か月)	189	283.5(84.9%)
甲状腺癌	2022 年 2 月～2022 年 7 月(5 か月)	21	50.4(15.1%)

しかし NDB を用いた推計結果では、甲状腺癌の集団に甲状腺髄様癌の患者が含まれていると考えられるため、割合として過大の可能性がある。一方、甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018[38]によると、甲状腺癌の 90%以上を占める分化癌では RET 融合遺伝子が 10～20%の頻度で認められ、全体の 1～2%とされる髄様癌では RET 遺伝子変異が 60%以上に認められるとされている。以上から、甲状腺癌全体に占める RET 遺伝子変異陽性の髄様癌患者は 10%前後と考えられる。この割合を加味したとき、NDB を用いた推計結果は製造販売業者の推計結果と同様の結果となることから、公的分析では製造販売業者の推計は妥当であると考えた。

5. 参考文献

1. NICE. Selpercatinib for previously treated RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer 2022 [updated 12 January 2022]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta760
2. SMC. selpercatinib 40mg and 80mg hard capsules (Retsevmo®):SMC;2021[updated 08 October 2021 Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-nsclc-full-smc2371/>
3. HAS. selpercatinib RESTEVMO 40 mg et 80 mg 2021[updated 01 February 2023. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19920_RETSEVMO_PIC_EI_AvisDef_CT19920.pdf
4. HAS. selpercatinib RESTEVMO 40 mg et 80 mg https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19498_RETSEVMO_PIS_INS_COMPLEMENT_GAMME_AVISD%C3%A9f_CT19498.pdf
5. IQWIG.[A22-65]Selpercatinib(RET-Fusions-positives NSCLC,first line)-Benefit assessment according to §35a Social Code Book V Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-65.html>
6. IQWIG[A21-27]Selpercatinib (RET fusion-positive NSCLC) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-27_selpercatinib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
7. CADTH. Selpercatinib (Retevmo)2022. Available from: <https://www.cadth.ca/selpercatinib>
8. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol.* 2021 Jul;32(7):881-895
9. Gray J, Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, et al. FP13. 02 Pembrolizumab+ pemetrexed-platinum vs pemetrexed-

- Ppatinum for metastatic NSCLC: 4-year follow-up from KEYNOTE-189. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 Mar 1;16(3):S224.
10. Garassino MC, Gadgeel SM, Speranza G, Felip E, Gonzalez EE, Gomez MD, et al. 973MO - KEYNOTE-189 5-year update: First-line pembrolizumab (pembro) + pemetrexed (pem) and platinum vs placebo (pbo) + pem and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC. *Annals of Oncology* 33 (suppl_7): S448-S554 September 2022
 11. 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.
 12. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ, et al. Selpercatinib in patients with *RET* fusion-positive non-small-cell lung cancer: updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase I/II trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):385-394.
 13. Nishio M, Ohe Y, Ohashi K, Toyozawa R, Satouchi M, Sekine N, et al, Efficacy and safety analysis of selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-small cell lung cancer-results from the Japanese subset of a global phase 1/2 study. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2022 Jun;49(6):669-675. Japanese.
 14. Lu S, Cheng Y, Huang D, Sun Y, Wu L, Zhou C, et al. Efficacy and safety of selpercatinib in Chinese patients with advanced RET fusion-positive non-small-cell lung cancer:a phase II clinical trial (LIBRETTO-321) *Ther Adv Med Oncol* 2022 Jul 28;Vol. 14: 1-13
 15. 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. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-92.
 16. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Domine M, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May 10;38 (14):1505-1517.
 17. 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 Sci*. 2021 Aug;112(8):3255-65.
 18. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab

- for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):1497-1508.
19. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2019 Jan;14(1):124-129.
 20. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JC, Powell SF, et al. Long-term overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021 Jan;16(1):162-168.
 21. 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第3版 2022 [updated 2022年1月19日]. Available from: <https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/>
 22. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (LIBRETTO-431) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194944>]
 23. コ ク ラ ン ハ ン ド ブ ッ ク [Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>]
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.

28. 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.
29. 肺癌診療ガイドライン
[Available from:<https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/>]
30. NICE.TA653-Osimertinib for treating EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Care Excellence. 2020.
31. NICE.TA654-Osimertinib for untreated EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Care Excellence. 2020.
32. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1643–52
33. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41-50.
34. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77.
35. コクランハンドブック(Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3, 2022)
Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>
36. Park K, Yu CJ, Kim SW, Lin MC, Sriuranpong V, Tsai CM, et al. First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in Asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: the ASPIRATION Study. *JAMA Oncol*. 2016;2:305-312.
37. Crawford J, Denduluri N, Patt D, Jiao X, Morrow PK, Garcia J, et al. Relative dose intensity of first-line chemotherapy and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Supportive Care in Cancer* (2020) 28:925–932
38. 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺外科学会. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌. 2018年12月;35(Suppl 3).