

**【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 11 月 25 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	6
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質	8
1.1 名称	8
1.2 保険償還価格	8
1.3 治療効果のメカニズム	8
1.4 対象疾患	8
1.4.1 保険適用となる疾患	8
1.4.2 保険適用となる疾患の追加	8
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)	8
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	9
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	9
1.5 使用方法等	9
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	9
1.7 主な有害事象	10
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果	11
2. 費用効果分析における分析条件の設定	16
2.1 分析対象とする集団	16
2.2 比較対照	16
2.3 分析の立場と費用の範囲	16
2.4 効果指標	16
2.5 分析期間	16
2.6 割引率	16
2.7 分析条件の設定の要約	16
3. 追加的有用性	17
3.1 クリニカルクエスチョン	17
3.2 システマティックレビュー	17
3.2.1 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	17
3.2.2 使用したデータベース	18
3.2.3 システマティックレビューの実施	19
3.2.4 検索結果	20
3.2.5 臨床試験の概要	22
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]	30
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]	30
3.5 既存データの再解析	30
3.6 メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]	30
3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]	30
3.8 追加的有用性の有無に関する評価	40
4. 分析方法の詳細	41
4.1 分析方法	41
4.1.1 費用対効果の算出方法	41
4.1.2 モデルでを使用した仮定	41
4.2 分析でを使用したパラメータ	42
4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細	45
4.2.2 QOL 値の詳細	57

4.2.3 費用のパラメータの詳細	57
5. 分析結果	60
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	60
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	60
5.1.2 感度分析	61
5.1.3 分析の妥当性の検討	63
5.1.4 分析結果の解釈	64
5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]	64
5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]	67
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]	67
5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]	67
6. 再分析用のデータ	68
7. 実施体制	69
Appendix	70
Appendix 0-1: CADTH—Reimbursement Conditions and Reasons.....	71
Appendix 3-1: Search strategy.....	74
Appendix 3-2: On-going Clinical Trial Databases	104
Appendix 3-3: Risk of bias.....	105
Appendix 4-1: Cost information	107
参考文献.....	110

略語一覧

略語	正式表記(英語)
AACR	American association foSFr cancer research
AE	Adverse event
AIC	Akaike information criterion
ALT	Alanine aminotransferase
ASCO	American society for clinical oncology
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AST	Aspartate aminotransferase
ATC	Anaplastic thyroid cancer
BIC	Bayesian information criterion
BSC	Best supportive care
CADTH	Canadian agency for drugs and technologies in health
CASP	Critical appraisal skills programme
CCDC6	Coiled-coil domain containing 6
CRD	Centre for reviews and dissemination
CT	Computerised tomography
DTC	Differential thyroid cancer
ECG	Electrocardiogram
ECOG	Eastern cooperative oncology group
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
ESMO	European society for medical oncology
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
FTC	Follicular thyroid cancer
HAS	Haute autorité de santé
HR	Hazard ratio
HRQOL	Health-related quality of life
HTA	Health technology assessment
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IQWiG	Institut für qualität und wirtschaftlichkeit im gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention-to-treat
KIF5B	Kinesin family member 5B
KM	Kaplan meier
LY	Life-year
MKI	Multikinase inhibitor
MTC	Medullary thyroid cancer
NA	Not applicable
NCCN	National comprehensive cancer network
NCOA4	Nuclear receptor coactivator 4

NHS	National health service
NICE	National institute for health and care excellence
OR	Odds ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PBAC	Pharmaceutical benefits advisory committee
PDTC	Poorly differentiated thyroid cancer
PedsQL	Pediatric quality of life inventory
PFS	Progression-free survival
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
PS	Performance status
PTC	Papillary thyroid cancer
QALY	Quality-adjusted life-year
QOL	Quality of life
RAI	Radioactive iodine
RCT	Randomised controlled trials
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RET	Rearranged during transfection
RPSFT	Rank-preserving structural failure time
RPSFTM	Rank-preserving structural failure time model
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SEL	Selpercatinib
SLR	Systematic literature review
SMC	Scottish medicines consortium
SMR	Service médical rendu
TC	Thyroid cancer
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TTD	Time-to-treatment discontinuation
UK	United Kingdom
US	United States
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor

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): 条件つき推奨 イギリス(SMC): 条件つき推奨 フランス(HAS): RET mutant MTC: SMR (low) , ASMR (V), RET Fusion TC: SMR (Insufficient), ASMR (N/A) ドイツ(IQWiG): No additional benefit カナダ(CADTH): 条件つき推奨 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 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺がん
比較対照技術名 [2.2 節]	レンバチニブ
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>対象集団: RET 融合遺伝子陽性の腫瘍を対象とした単群試験または無作為化比較試験(Randomized Clinical Trial、RCT)(全ての腫瘍部位、介入および治療ラインを含む)</p> <p>介入:</p> <ul style="list-style-type: none"> • セルペルカチニブ • Pralsetinib* • カボザンチニブ** • バンテタニブ*** • レンバチニブ • ソラフェニブ • ベストサポーターティブケア <p>(*日本での承認なし、**日本での甲状腺癌の適応症なし、***甲状腺髄様癌の適応症のみ)</p> <p>比較対照: 薬物療法、プラセボ、ベストサポーターティブケア、または無治療</p> <p>アウトカム: 奏効率、無増悪期間、全生存期間、安全性のいずれかを含む</p> <p>研究デザイン: RCT、単群試験</p>
システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]	<ul style="list-style-type: none"> • 上述のクリニカルクエスチョンに沿って、システ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

	<p>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。これに対応するため、2022年9月にシステマティックレビューを更新した。システマティックレビューの初回の実施は2019年9月であり、2020年から2022年の間に3回更新している(2020年10月、2021年7月、2022年9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。関連するシステ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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 更新を含めた計4回の検索で同定された試験の中で、DTC/PTCに関連する試験は10試験であり、そのうちの3試験はRET融合遺伝子陽性の甲状腺癌を対象とした試験であった。
間接比較の結果 [3.7 節]	<ul style="list-style-type: none"> 間接比較の結果、無増悪生存期間におけるセルベルカチニブの治療は、レンパチニブと比較して増悪ハザードが低かった(ハザード比: []、95%信頼区間: []、p-value<0.001)。全生存期間においても、セルベルカチニブの治療は、レンパチニブと比較して死亡ハザードが低かった(ハザード比: []、95%信頼区間: []、p-value<0.001)。このことから、本製品(セルベルカチニブ)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。
追加的有用性の有無 [3.8 節]	<p><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"> レンパチニブに対するセルベルカチニ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。 健康状態は「無増悪生存」、「増悪後の生存」、「死亡」で定義されている。
結果の概要 [5.1 節]	<p>評価対象集団における ICER/QALY は 8,846,582 円/QALY であり、確率的感度分析における結果も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 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 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><input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input checked="" 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</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) 12,146.90 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

RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌

RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

1.4.2 保険適用となる疾患の追加

承認時の「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」に対して、費用対効果評価の品目の指定(2021 年 11 月)を受け、2022 年 8 月 17 日に報告書を提出している。その品目の指定後「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」が追加となり(2022 年 2 月)、本報告書を提出するものである。

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)

甲状腺癌は最も罹患数の多い内分泌学的悪性腫瘍であり、すべての悪性腫瘍のうちの1%未満である⁽¹⁾。日本の2013年における甲状腺癌推定罹患数は15,629例(男性4,233例、女性11,396例)、人口10万人あたりの年齢で調整していない罹患率は男性6.84、女性17.43、年齢調整罹患率(年齢調整罹患率は1985年モデル人口を基準人口とする。)は男性5.01、女性13.32であった(甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会、2018)⁽²⁾。甲状腺癌は、(1)濾胞細胞、(2)C細胞の2種類の細胞に由来し、組織型として(1)に由来する乳頭癌・濾胞癌・低分化癌・未分化癌、(2)に由来する髄様癌などに分類される。甲状腺分化癌(乳頭癌[Papillary thyroid cancer、PTC]や濾胞癌[Follicular thyroid cancer、FTC]、低分化癌[Poorly differentiated thyroid cancer、PDTC])は甲状腺癌の中で最も多く認められており、PTCは

甲状腺癌全体の90%、FTCは5%～10%である。PTC、FTCより派生すると考えられているPDTCは甲状腺癌全体の1%未満である。同じくPTC、FTCより派生すると考えられ悪性度が高い甲状腺未分化癌[Anaplastic thyroid cancer、ATC]は甲状腺癌全体の1%～2%である⁽³⁾⁽⁴⁾。細胞由来の異なる甲状腺髄様癌(Medullary thyroid cancer、MTC)も甲状腺癌全体の1-2%である。

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

分析対象となる「RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」に対する本剤の使用患者数(ピーク年)は 〇〇〇 人と見込まれる。

〇〇〇 年(ピーク年)の甲状腺癌(甲状腺髄様癌を除く)の罹患数は 〇〇〇 人と想定され(国立がん研究センター2021 年がん罹患数予測及び日本内分泌学会甲状腺腫瘍を参考に自社内で予測)、その内、遠隔転移を有し全身療法を開始する患者は約 〇〇%の 〇〇〇 人と推定される(文献⁽⁵⁾及び外部マーケットリサーチ会社を利用した調査結果を参考に自社内で予測)。RET 融合遺伝子検査実施率を 〇〇% (外部マーケットリサーチ会社を利用した調査結果を参考に自社内で予測)及び RET 融合遺伝子陽性率を 11.0%⁽⁶⁾と仮定すると、RET 融合遺伝子陽性が確認される甲状腺癌患者は 〇〇〇 人と予想され、この内、約 〇〇%に本剤が投与されると想定した(外部マーケットリサーチ会社を利用した調査結果を参考に自社内で予測)。

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

LIBRETTO-001 試験では、RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌では中央値 54 歳、RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌では中央値 57 歳(既治療)、58 歳(未治療)と報告されている。実臨床におけるレトヴィモの対象となる RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌も同様の年齢層になることが想定される。

性別について、LIBRETTO-001 試験では RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌では男性比率 47%、RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌では 65%(既治療)、66%(未治療)と報告されている。実臨床においても同様の比率であることが想定される。

1.5 使用方法等

本剤の使用方法を以下に示す。

表 1-1 使用方法

投与経路	経口
投与方法	単独で使用する
投与量	• 成人: 160mg/回
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 融合遺伝子陽性甲状腺癌における相対用量強度の平均値は 〇〇〇、中央値は 〇〇〇 (範囲 〇〇〇)であった。

なお、本剤は RET 融合遺伝子陽性の患者を適用としており、添付文書でも「十分な経験を有する病理医または検査施設により、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また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

甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018⁽²⁾によると、進行・再発の甲状腺分化癌に対しては抗腫瘍効果及び有害事象の観点から化学療法は推奨されていない。また、近年、MKI(Multikinase

inhibitor)であるソラフェニブ及びレンバチニブが「根治切除不能な甲状腺癌」を適応として国内で承認された。甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018 では、進行・再発甲状腺分化癌に対しては分子標的薬の使用を推奨されているが、奏効率の違いを元に NCCN ガイドライン作成委員会がレンバチニブを preferred agent としている旨が記載されている。進行・再発甲状腺未分化癌に対してはレンバチニブのみが推奨されている⁽²⁾。進行・再発甲状腺髄様癌ではバンデタニブ使用の推奨度が最も高く、次いでレンバチニブ、ソラフェニブの使用が推奨されている⁽²⁾。

頭頸部診療ガイドライン 2022 年版⁽⁷⁾では、放射性ヨウ素内用療法不応の分化型甲状腺癌に対し、レンバチニブあるいはソラフェニブによる治療を行うこと、切除不能・再発甲状腺髄様癌に対し、バンデタニブによる治療を行うことが強く推奨されている。また、甲状腺未分化癌に対し、レンバチニブによる治療を行うことが弱く推奨されている。

国内では RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌および RET 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌に対して、セルペルカチニブが 2022 年 2 月に承認された。

ガイドラインにおいては、甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018⁽²⁾では当時当該薬は未承認であり記載されていない。頭頸部診療ガイドライン 2022 年版⁽⁷⁾では、放射性ヨウ素内用療法不応の分化型甲状腺癌、切除不能・再発甲状腺髄様癌に対してセルペルカチニブの高い抗腫瘍効果が示された事、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌に対して適応追加が決定されたことに言及されている。また、米国の NCCN (National Comprehensive Cancer Network) の Thyroid Carcinoma のガイドライン 2022 年版では LIBRETTO-001 試験の結果に基づき、RET 融合遺伝子陽性の切除不能な局所再発または転移性(肺、肝、筋肉、骨、脳転移などを含む)乳頭癌、濾胞癌、Hurthle 細胞癌、未分化癌、髄様癌のいずれの組織型に対してもセルペルカチニブが推奨されている。髄様癌においては preferred agent と位置づけられている。

MKI の RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌及び RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌に対する有効性は、投与量減量及び投与中止に至る毒性が見られることにより制限されている。また、甲状腺髄様癌及び甲状腺分化癌のいずれにも化学療法は効果が認められていない。したがって、RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌及び RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌に対する MKI による治療はリスクベネフィットの面から十分評価を得ているとは言い難く、アンメットニーズが存在する。選択的 RET 阻害剤の導入により、これを改善する可能性があるものと考えられる。

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、間質性肺疾患である。

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 融合遺伝子陽性甲状腺癌症例及び RET 遺伝子変異陽性 MTC 症例において、肝機能障害関連事象は 45.0% (99/220 例)に認められた。グレード 3 以上の発現割合は 10.9% (24/220 例)であった。いずれの癌腫においてもグレード 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 融合遺伝子陽性甲状腺癌症例及び RET 遺伝子変異陽性 MTC 症例において、QT 間隔延長関連事象は 17.3%(38/220 例)に認められた。グレード 3 の発現割合は 3.2%(7/220 例)であった。いずれの癌腫においてもグレード 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 または 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 60msec 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 融合遺伝子陽性甲状腺癌症例及び RET 遺伝子変異陽性 MTC 症例において、過敏症関連事象は 1.8%(4/220 例)に認められた。グレード 3 以上の発現は認められなかった。

・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 融合遺伝子陽性甲状腺癌症例及び RET 遺伝子変異陽性 MTC 症例において、高血圧関連事象は 39.5%(87/220 例)に認められた。グレード 3 以上の発現割合は 19.5%(43/220 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。

間質性肺疾患

・LIBRETTO-001 試験のうち、RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌症例及び RET 遺伝子変異陽性 MTC 症例において、間質性肺疾患関連事象は 1.8%(4/220 例)に認められた。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

・臨床試験において、間質性肺疾患関連事象の発現はすべてグレード 1 または 2 であった。しかしながら、一般的に間質性肺疾患が発現した場合、重篤な転帰を辿る可能性があること、及び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。

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/ <u>条件つき推奨</u> (具体的に: Managed access agreement)/その他 () ・ 評価ステータス: <u>最終ガイダンス</u> /ドラフト/その他 ()	£4,368 (without VAT) (80mgx56 カプセル)
	SMC	・ 推奨/非推奨/ <u>条件つき推奨</u> (具体的に:)/その他()	

フランス	HAS	・SMR: "Faible" (LOW) for MTC, "Insuffisant" (INSUFICIENT) for RET fusion TC ・ASMR: I/II/III/IV/ <u>M</u> ・効率性評価: あり(主な ICER の値:)/評価中/ <u>未実施</u>	-
ドイツ	IQWiG	・ Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/ <u>N</u> o additional benefit	€1,657.15 (80mgx56 カプセル)
カナダ	CADTH	・ 推奨/非推奨/ <u>条件つき推奨</u> (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/ <u>なし</u> / 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	https://www.nice.org.uk/guidance/ta742
評価対象技術	セルペルカチニブ
評価結果	条件つき推奨
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 融合遺伝子陽性甲状腺癌: ソラフェニブおよび/またはレンバチニブによる前治療後に全身療法を必要とする進行性 RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌の成人患者 RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌: 12 歳以上の進行性 RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌で、カボザンチニブおよび/またはバンデタニブによる前治療後に全身療法を必要とする成人および青年
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:120mg を 1 日 2 回 50kg 以上:160mg を 1 日 2 回
比較対照	ベストサポータティブケア
主要な増分費用効果比の値	ICERs around £30,000 per QALY gained

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	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-tc-full-smc2370/
評価対象技術	セルペルカチニブ
評価結果	条件つき推奨(Accepted for use within NHS Scotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment)
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 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌: 12 歳以上の進行性 RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌で、カボザンチニブおよび/またはバンデタニブによる前治療後に全身療法を必要とする成人および青年 RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌: ソラフェニブおよび/またはレンバチニブによる治療後に全身療法を必要とする進行性 RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌の成人患者
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
比較対照	ベストサポータティブケア
主要な増分費用効果比の値	Base-case ICERs (as submitted by the company): MTC: selpercatinib vs BSC £48,965 MTC: selpercatinib vs cabozantinib £37,277 RET fusion TC: selpercatinib vs BSC £58,499

国名	フランス
機関名	HAS
評価結果の URL など	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271751/fr/retsevmo-selpercatinib
評価対象技術	セルペルカチニブ
評価結果	既治療の RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌 <ul style="list-style-type: none"> SMR:"Faible" (LOW) ASMR:V RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌 <ul style="list-style-type: none"> SMR:"Insuffisant" (INSUFFICIENT) ASMR:N/A
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 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌: 12 歳以上の進行性 RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌で、カボザンチニブおよび/またはバンデタニブによる前治療後に全身療法を必要とする成人および青年 既治療の RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌
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:120mg を 1 日 2 回 50kg 以上:160mg を 1 日 2 回
比較対照	適応外で使用される可能性のある一部の MKI、化学療法、分子標的薬 (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(効率性評価未実施)
国名	ドイツ(早期有用性評価)
機関名	IQWiG
評価結果の URL など	https://www.g-ba.de/beschluesse/4999/ https://www.g-ba.de/beschluesse/5001/
評価対象技術	セルペルカチニブ
評価結果	既治療の RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌 <ul style="list-style-type: none"> No additional benefit (due to lack of comparative data) RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌 <ul style="list-style-type: none"> No additional benefit (due to lack of comparative data)
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 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌 <ul style="list-style-type: none"> 12歳以上の進行した RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌で、カボザンチニブおよび/またはバンデタニブによる前治療後に全身療法を必要とする成人および青年。 RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌 <ul style="list-style-type: none"> ソラフェニブおよび/またはレンバチニブ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甲状腺癌(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: 120mg を 1 日 2 回 50kg 以上: 160mg を 1 日 2 回
比較対照	既治療の RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌 <ul style="list-style-type: none"> カボザンチニブ バンデタニブ ベストサポータティブケア RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌 <ul style="list-style-type: none"> ソラフェニブ レンバチニブ ベストサポータティブケア
主要な増分費用効果比の値	N/A

国名	カナダ
機関名	CADTH
評価結果の URL など	https://www.cadth.ca/selpercatinib-1 https://www.cadth.ca/selpercatinib-0
評価対象技術	セルペルカチニブ
評価結果	RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌: 条件付き推奨 RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌: 条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Appendix 0-1 に Reimbursement Conditions and Reasons を添付

評価対象疾患	<p>進行性または転移性の RET 融合遺伝子陽性の DTC に対する 2 次または後続の全身治療を必要とするレンバチニブおよび/またはソラフェニブによる前治療を受けた患者(成人)</p> <p>12 歳以上の RET 遺伝子変異甲状腺髄様癌患者(未治療の RET 遺伝子変異 MTC(ファーストライン治療)および治療歴のある RET 遺伝子変異 MTC(セカンドライン治療およびそれ以降の治療)を含む)。</p>
使用方法(※)	<p>体重に基づき、下記の用量で経口投与する。</p> <p>50kg 未満: 120mg を 1 日 2 回</p> <p>50kg 以上: 160mg を 1 日 2 回</p>
比較対照	<p>既治療:(モニタリングと緩和ケアからなる)ベストサポーターティブケア</p> <p>未治療:バンデタニブ</p>
主要な増分費用効果比の値	<p>既治療:</p> <p>RET Fusion TC: vs BSC \$402,705, (\$405,245 including RET testing)</p> <p>MTC: vs BSC \$347,785 (\$348,105 including RET testing)</p> <p>未治療:</p> <p>MTC: vs vandetanib \$350,341 (\$350,703 including RET testing)</p>

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5月27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融合遺伝子陽性の根治切除不能な成人甲状腺癌患者

なお、小児と甲状腺髄様癌については以下の理由で除外した。

- RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌については、小児の症例は限定的である。
- RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌については、稀な症例であり、非小細胞肺癌や甲状腺癌と総合したときに当該集団が占める割合も限定的である。

2.2 比較対照

2022年5月27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融合遺伝子陽性の根治切除不能な成人甲状腺癌患者	レンパチニブ	● セルペルカチニブにより代替されると想定される薬剤のうち、治療効果がより高いと考えられるため。

2.3 分析の立場と費用の範囲

HTAガイドライン⁽⁸⁾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、本剤の費用対効果を評価するのに十分に長い期間として、分析期間は25年に設定した。

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融合遺伝子陽性の根治切除不能な成人甲状腺癌患者
比較対照	レンパチニブ
比較対照を選定した理由	● セルペルカチニブにより代替されると想定されるもののうち、治療効果がより高いと考えられるため。
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に対する文献レビューは、下記について実施した。

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"> RET 融合遺伝子陽性の腫瘍を対象とした単群試験または無作為化比較試験 (MTC、PTC、DTC を含む) 甲状腺癌を対象とした無作為化比較試験 (Randomized Clinical Trial、RCT)
介入	<ul style="list-style-type: none"> セルペルカチニブ Pralsetinib* カボザンチニブ** バンテタニブ*** レンパチニブ ソラフェニブ ベストサポーティブケア <p>(*日本での承認なし、**日本での甲状腺癌の適応症なし、***日本では甲状腺髄様癌の適応症のみ)</p>
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"> 奏効率 無増悪期間 全生存期間 安全性
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> RCT、単群試験
文献検索期間	~2022 年 9 月

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"> RET 遺伝子異常の甲状腺癌を対象とした単群試験または無作為化比較試験 甲状腺癌 (MTC、PTC、DTC を含む) の RCT システマティックレビュー 	<ul style="list-style-type: none"> RET 遺伝子異常の甲状腺癌を対象としていない単群試験または甲状腺癌を対象としていない RCT
治療	<p>下記のいずれかの薬剤を含む</p> <ul style="list-style-type: none"> セルペルカチニブ Pralsetinib 	<ul style="list-style-type: none"> どの治療群も左記の薬剤を含まない研究

項目	組み入れ基準	除外基準
	<ul style="list-style-type: none"> カボザンチニブ バンテタニブ レンバチニブ ソラフェニブ 	
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> 薬物療法 プラセボ ベストサポーターケア または無治療 	<ul style="list-style-type: none"> 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
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"> 奏効率 無増悪期間 全生存期間 安全性 	<ul style="list-style-type: none"> 左記のアウトカムをひとつも含まない研究
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> RCT 単群試験 	<ul style="list-style-type: none"> 観察研究 前臨床試験 症例報告 解説およびレター コンセンサスレポート 非システマティックレビュー 症例対照研究 横断的調査
検索期間	<ul style="list-style-type: none"> ～2022年9月 	<ul style="list-style-type: none"> なし
言語	<ul style="list-style-type: none"> 英語 	<ul style="list-style-type: none"> 左記以外の言語

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 (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、以下の通り主要な国際学会の関連する抄録を検索した。

表 3-3 検索対象とした国際学会の抄録

Conference Name	Year	Link
European Society for Medical Oncology (ESMO)	2019, 2020	http://www.esmo.org/
American Association for Cancer Research (AACR)	2020, 2021	https://www.aacr.org/
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	2020, 2021	https://www.asco.org/
ESMO Immuno Oncology Congress	2020	https://www.esmo.org/meetings/past-meetings/esmo-immuno-oncology-virtual-congress-2020
European Congress of Endocrinology	2020, 2021	https://www.eese-hormones.org/events-deadlines/european-congress-of-endocrinology/
American Head and Neck Conference	2021	https://www.ahns2021.org/
American Thyroid Association (ATA)	2020, 2021	https://www.thyroid.org/professionals/meetings/
World Congress on Thyroid Cancer	2020, 2021	https://thyroidworldcongress.com/
European Thyroid cancer	2021	http://www.eta2021.com/

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治験データベースでの検索を行った(詳細は Appendix 3-2)。

- ClinicalTrials.gov(<http://clinicaltrials.gov/>)
- International Clinical Trials Registry Platform (<http://www.who.int/ictrp/en/>)

3.2.2.4 書誌検索

関連するシステムティックレビューやメタアナリシスの書誌リストを検索し、上述の検索で特定されなかった関連研究を探した。

3.2.3 システムティックレビューの実施

システム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 クリニカルクエスチョン」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名を交えて確認の上最終確定した。

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。

3.2.3.2 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を参照し、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最終確定した。

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

3.2.4.3 バイアスリスクの評価

RCTについては、RCTは、NICE(National Institute for Health and Care Excellence)が推奨する基準⁽⁹⁾で評価した(2012年発行、2016年最終更新)。

単群試験は、CASP(Critical Appraisal Skills Program)コホート研究チェックリストによって評価された(詳細は Appendix 3-3 に記載)。

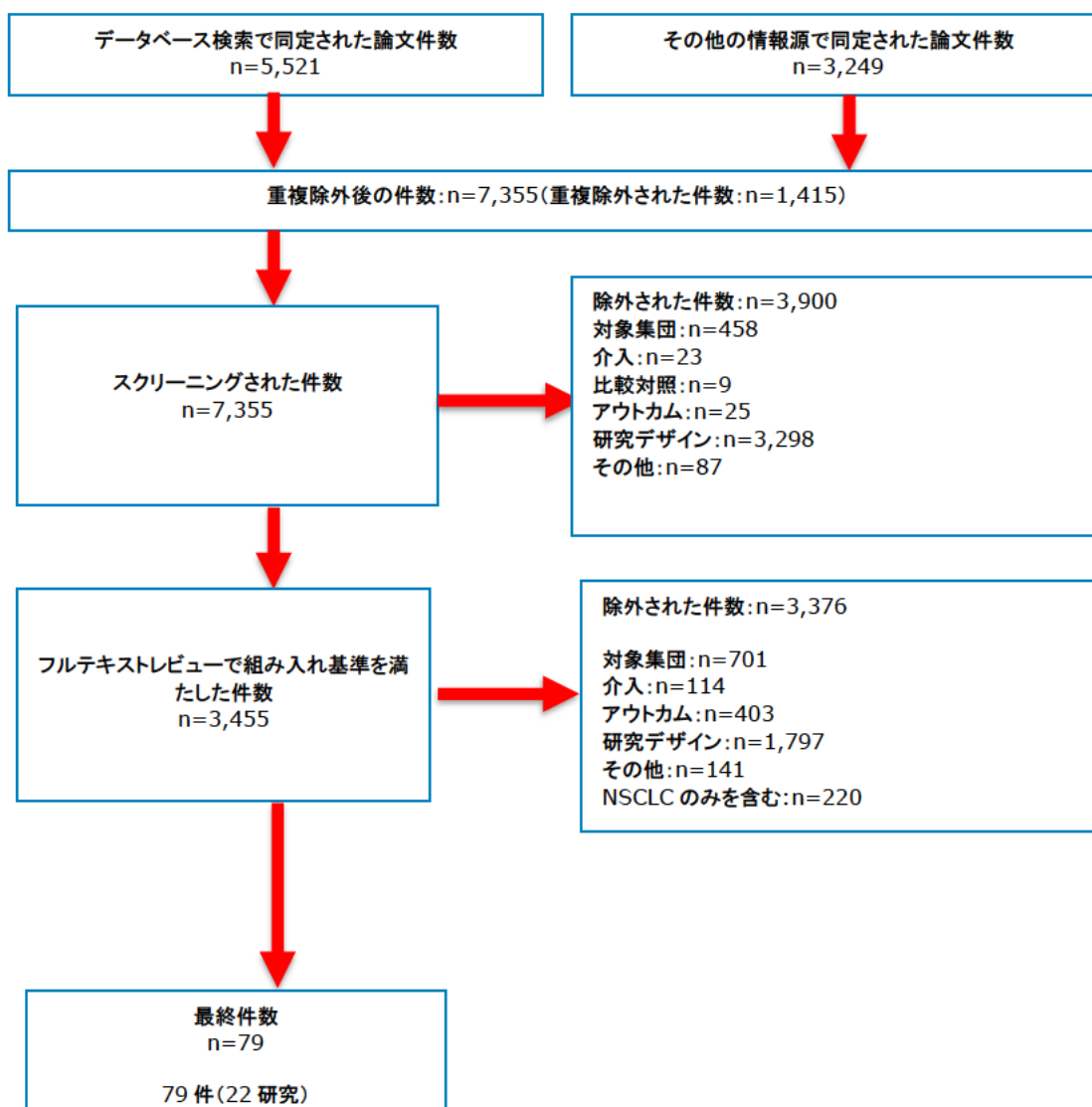
3.2.4 検索結果

システマティックレビューの実施は下記の通りである。

- SLR1は2019年9月に実施、検索対象期間は2015年1月～2019年9月までの期間。
- SLR2(第1回目更新)は2020年10月に実施、検索対象期間は前回実施後～2020年10月までの期間。
- SLR3(第2回目更新)は2021年7月に実施、検索対象期間は前回実施後～2021年7月までの期間。
- SLR4(第3回目更新)は2022年9月に実施、検索対象期間は前回実施後～2022年9月までの期間。

データベース及びその他の情報を含めて合計8,770件(データベース検索で同定された論文件数:5,521件+その他の情報源で同定された論文件数:3,249件)が同定され(SLR1:8,445件、SLR2:160件、SLR3:99件、SLR4:66件)、重複除外の結果、合計7,355件をタイトルと抄録でスクリーニングし、3,455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、79件が同定された。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



更新を含めた計 4 回の検索で同定された試験の中で、DTC/PTC に関連する試験は 10 試験であり、そのうちの 3 試験が RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌を対象とした試験であった(詳細は「3.2.5 臨床試験の概要」に示す)。

3.2.5 臨床試験の概要

SLR で同定された試験の概要を下記に記載する。

表 3-4 同定した臨床研究(論文)の一覧表: RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌

Study	Design/Setting/Phase	Site	Treatment details	Tumor type assessed	Crossover (Yes/No)
LIBRETTO-001 Wirth et al., 2020 ⁽¹⁰⁾	Open-label/single arm/Phase I/II	Multinational	Phase I: Selpercatinib 20mg OD to 240mg BID Phase II: Selpercatinib 160mg BID. Each cycle of 28days	RET fusion-positive TC	No
ARROW Subbiah et al., 2021 ⁽¹¹⁾	Open-label/single arm/Phase I/II	Multinational	Phase I: Pralsetinib 30mg OD to 600mg once daily Phase II: Pralsetinib 400mg once daily	RET fusion-positive TC	No
LIBRETTO-321 ⁽¹²⁾	Open-label/single arm/Phase II	China	Selpercatinib 160mg BID. Each cycle of 28days	RET fusion-positive TC	No

MTC, Medullary thyroid cancer; TC, Thyroid cancer; RCT, Randomized controlled trial; RET, REarranged during Transfection

表 3-5 同定した臨床研究(論文)の一覧表: RET 融合遺伝子陽性以外の甲状腺癌

Study	Design/Setting/Phase	Site	Treatment details	Tumor type assessed	Crossover (Yes/No)
SELECT Schlumberger et al., 2015 ⁽¹³⁾	Double-blind, parallel group/RCT/Phase III	Multinational	Lenvatinib versus Placebo, Placebo → Lenvatinib 24mg or Placebo → Lenvatinib 20mg for the placebo group after disease progression	DTC including PTC subpopulation	Yes

Study	Design/Setting/Phase	Site	Treatment details	Tumor type assessed	Crossover (Yes/No)
DECISION Brose et al., 2014 ⁽¹⁴⁾	Double-blind, parallel group/ RCT/Phase III	Multinational	Sorafenib versus Placebo, Sorafenib → Sorafenib or Placebo → Sorafenib in the open-label Phase post disease progression	DTC including PTC subpopulation	Yes
Leboulleux et al., 2012 ⁽¹⁵⁾	Double-blind/parallel group/RCT/Phase II	Multinational	Vandetanib versus placebo	DTC including PTC subpopulation	No
COSMIC-311 Brose et al., 2021 ⁽¹⁶⁾	Double-blind, parallel group/RCT/Phase III	Multinational	Cabozantinib versus placebo	DTC	Yes
MATISse Ahmed et al., 2011 ⁽¹⁷⁾	Open-label/single arm/Phase II	UK	Sorafenib at a dose of 400mg twice daily	MTC and DTC/PTC and RET mutation/fusion	No
Hong et al., 2011 ⁽¹⁸⁾	Open-label/single arm/Phase I/II	US	Sorafenib + tipifarnib; each cycle consisted of 28days of sorafenib and 21days of tipifarnib (3weeks on and 1week off per 28-day cycle)	MTC and DTC/PTC and RET mutation/fusion	No
Zheng et al., 2021 ⁽¹⁹⁾	Double-blind/randomised/ Phase III	China	Lenvatinib 24mg OD. Each cycle of 28days Placebo. Each cycle of 28days	DTC (including PTC and FTC)	Yes

DTC, Differential thyroid cancer; MTC, Medullary thyroid cancer; PTC, Papillary thyroid cancer, RCT, Randomized controlled trial; RET, Rearranged during Transfection; TC, Thyroid cancer; UK, United Kingdom; US, United States.

表 3-6 システマティックレビューで同定された臨床研究(論文)の詳細表: RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌

Trial Name, Author (Year) Country	Intervention	Study size (N)	Median Age, years	Male n (%)	Race n (%)	ECOG PS n (%)	RET-alteration n/N (%)	TC Histology n (%)
LIBRETTO-001, Wirth et al., 2020 Multinational ⁽¹⁰⁾ , (20)	Selpercatinib (Previously treated RET fusion-positive TC)	22	54(25-88)	10(46)	<ul style="list-style-type: none"> • White:16(73) • Asian:2(9) • Black:2(9) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0:7/22(32) • 1:13/22(59) • 2:2/22(9) 	NR	NR
	Selpercatinib (Treatment naïve RET fusion-positive TC)	12	57(20-84)	7(58)	<ul style="list-style-type: none"> • White:9(75) • Asian:0(0) • Black:0(0) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0:5/12(42) • 1:6/12(50) • 2:1/12(8) 	NR	NR
ARROW, Subbiah et al., 2021 ⁽¹¹⁾ Multinational	Pralsetinib (pretreated RET fusion-positive TC)	11	61(54-70)	6(55)	<ul style="list-style-type: none"> • White:9/11 (82%) • Asian:2/11 (18%) • Black:0 • Unknown or other:0 	<ul style="list-style-type: none"> • 0:4/11(36) • 1:7/11(64) • 2:0 	<ul style="list-style-type: none"> • CCDC6:6/11(55) • KIF5B:0 • NCOA4:2/11(18) • Other:3/11(27) 	NR
LIBRETTO-321 ⁽¹²⁾	Selpercatinib in RET-mutant MTC	26**	50(23-70)	20 (76.9)	<ul style="list-style-type: none"> • Asian (Chinese):26 /26(100) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0:15/26 (57.7) • 1: 11/26 (42.3) 	<ul style="list-style-type: none"> • RET M918T:20/26 (76.9) • RET mutation, Extracellular cysteine:4/26 (15.4) • RET mutation, others:2/26(7.7) 	NR
	Selpercatinib in RET fusion-positive TC	1* *	19	NR	<ul style="list-style-type: none"> • Asian (Chinese): 1/1(100) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0:1/1(100) • 1:NR 	<ul style="list-style-type: none"> • RET fusion,CCDC6:1/1(100) 	NR

DTC, differentiated thyroid cancer; ECOG PS, Eastern Oncology Group Performance Status; MTC, medullary thyroid cancer; NR, not reported; PS, performance status; PTC, papillary thyroid cancer; RET, rearrangements and/or mutations during transfection; SD, standard deviation; TC, thyroid cancer; UK, United Kingdom; US, United States; WHO, World Health Organization

*As per 30 Mar 2020 data cut off, the integrated analysis set (IAS, n=143) includes efficacy evaluable MTC pts previously treated with cabozantinib and/or vandetanib). The primary analysis set (PAS), a subset of IAS, was the first 55 enrolled pts. Cabozantinib/vandetanib naïve MTC pts (N=112) and TC pts with prior systemic treatment (N=22) were reported in a clinical trial update at ASCO 2021 Poster. ⁽²⁰⁾

**PAS: Primary analysis set

表 3-7 システマティックレビューで同定された臨床研究(論文)の詳細表: RET 融合遺伝子陽性以外の甲状腺癌

Trial Name, Author (Year) Country	Intervention	Study size (N)	Median Age	Male n (%)	Race n (%)	ECOG PS n (%)	RET-alteration	TC Histology n/N (%)
MATISse, Ahmed et al., 2011 UK ⁽¹⁷⁾	Sorafenib	34	55 (21-78)	19/34 (55.9)	NR	<ul style="list-style-type: none"> • 0: 21/34 (61.8) • 1: 13/34 (38.2) 	NR	<ul style="list-style-type: none"> • DTC: 19/34 • PTC: 8/34 • Follicular: 5/34 • Hurthle: 4/34 • Poorly differentiated= 2/34
Hong 2011 US ⁽¹⁸⁾	Sorafenib + tipifarnib	35(13 MTC, 22 DTC)	61	20/35 (57)	<ul style="list-style-type: none"> • White: 24/35 (69) • Other: 11/35 (31) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0: 12/35 (34) • 1: 23/35 (66) • 2: NR 	NR	<ul style="list-style-type: none"> • DTC: 22/35 • PTC: 16/22
SELECT Schlumberger et al., 2015 ⁽¹³⁾	Lenvatinib	261	64	125/261(47.9)	NR	<ul style="list-style-type: none"> • 0 or 1:248/261 (95.0) • 2 or 3:13/261 (5.0) 	NR	<ul style="list-style-type: none"> • Papillary:132/261 (50.6) • Follicular:53/261 (20.3) • Hurthle:48/261 (18.4) • Poorly differentiated: 28/261(10.7)

Trial Name, Author (Year) Country	Intervention	Study size (N)	Median Age	Male n (%)	Race n (%)	ECOG PS n (%)	RET-alteration	TC Histology n/N (%)
	Placebo	131	61	75/131 (57.3)	NR	<ul style="list-style-type: none"> • 0 or 1:129/131 (98.5) • 2 or 3:2/131 (1.5) 	NR	<ul style="list-style-type: none"> • Papillary:68/131 (51.9) • Follicular:22/131 (16.8) • Hurthle:22/131 (16.8) • Poorly differentiated: 19/131(14.5)
DECISION Brose et al., 2014 ⁽¹⁴⁾	Sorafenib	207	63(24-82)	104/207(51.2)	<ul style="list-style-type: none"> • White: 123/207 (59.4) • Asian:47/207 (22.7) • Black:6/207 (2.9) • Hispanic: 2/207 (1.0) • Not reported: 29/207(14.0) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0:130/207 (62.8) • 1:69/207 (33.3) • 2:7/207 (3.4) 	NR	<ul style="list-style-type: none"> • PTC:118/207(57) • Follicular:50/207 (24.2) • Poorly differentiated:24/207(11.6)
	Placebo	210	63(30-87)	95/210 (45.2)	<ul style="list-style-type: none"> • White: 128/210 (61.0) • Asian:52/210 (24.8) • Black:5/210 (2.4) • Hispanic: 2/210 (1.0) • Not reported:23/210 (11.0) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0:129/210 (61.4) • 1:74/210 (35.2) • 2:6/210 (2.9) 	NR	<ul style="list-style-type: none"> • PTC:119/210 (56.7) • Follicular:56/210 (26.7) • Poorly differentiated: 16/210(7.6)

Trial Name, Author (Year) Country	Intervention	Study size (N)	Median Age	Male n (%)	Race n (%)	ECOG PS n (%)	RET-alteration	TC Histology n/N (%)
Leboulleux et al., 2012 ⁽¹⁵⁾	Vandetanib	72	63(29-81)	39 (54)	NR	<ul style="list-style-type: none"> • 0:50/72 (69) • 1:20/72 (28) • 2:2/72 (3) 	NR	NR
	Placebo	73	64(23-87)	39 (53)	NR	<ul style="list-style-type: none"> • 0:44/73 (60) • 1:23/73 (32) • 2:6/73 (8) 	NR	NR
^a COSMIC-311 Brose et al., 2021 ⁽¹⁶⁾	Cabozantinib	125	65(56-72)	57 (46)	<ul style="list-style-type: none"> • White:90/125 (72) • Asian:20/125 (16) • Black:1/125 (1) • Other:5/125 (4) • Not reported or missing:9/125(7) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0:59/125 (47) • 1:66/125 (53) 	NR	<ul style="list-style-type: none"> • PTC:67/125(54) • Follicular:62/125 (50)
	Placebo	62	66(56-72)	28 (45)	<ul style="list-style-type: none"> • White:41/62 (66) • Asian:14/62 (23) • Black:2/62(3) • Other:1/62(2) • Not reported or missing: 4/62(6) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0:30/62 (48) • 1:32/62 (52) 	NR	<ul style="list-style-type: none"> • PTC:35/62(56) • Follicular:28/62 (45)

Trial Name, Author (Year) Country	Intervention	Study size (N)	Median Age	Male n (%)	Race n (%)	ECOG PS n (%)	RET-alteration	TC Histology n/N (%)
Zheng et al., 2021 ⁽¹⁹⁾	Lenvatinib in DTC	103	61(28-80)	57 (55.3)	• Asian (Chinese): 103/103 (100)	• 0:57/103 (55.3) • 1:41/103 (39.8) • 2:5/103 (4.9)	NR	• PTC:83/103(80.6) • FTC:20/103 (19.4)
	Placebo in DTC	48	60(22-80)	21 (43.8)	• Asian (Chinese):48/48 (100)	• 0:29/48 (60.4) • 1:16/48 (33.3) • 2:3/48 (6.5)	NR	• PTC:40/48(83.3) • FTC:8/48 (16.7)

rIQR, relative IQR; DTC, differentiated thyroid cancer; ECOG PS, Eastern Oncology Group Performance Status; MTC, medullary thyroid cancer; NR, not reported; PS, performance status; PTC, papillary thyroid cancer; RET, rearrangements and/or mutations during transfection; SD, standard deviation; TC, thyroid cancer; UK, United Kingdom

^aCOSMIC-311 included pretreated patients only

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

該当なし

3.6 メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]

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 [該当する場合のみ]

システマティックレビューでは、LIBRETTO-001 試験および LIBRETTO-321 試験を除き、本分析の対象集団である RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌患者を対象とした試験や 2 剤を直接比較した試験は同定されなかった。セルペルカチニブについては、システマティックレビューから LIBRETTO-001 試験および LIBRETTO-321 試験が同定されたが、LIBRETTO-321 試験は対象患者が 1 例のため間接比較に含めなかった。レンパチニブについては、SELECT 試験と Zheng et al., 2021 が同定された。Zheng et al., 2021⁽¹²⁾も SELECT 試験同様レンパチニブのプラセボ対照比較試験であったが、当試験は中国で行われており、100%の患者がアジア人であり、LIBRETTO-001 試験(■%が白人)との比較を行うことが適切ではないと見なした。したがって、LIBRETTO-001 試験と SELECT 試験を比較することにした。

SELECT 試験からの患者レベルのデータは得られず、LIBRETTO-001 試験の患者レベルのデータには ■人の甲状腺癌患者のみのデータが含まれていた。SELECT 試験では、進行性または転移性 RET 融合遺伝子陽性の部分集団における全生存期間または無増悪生存期間に関するデータは報告されていなかった。また、LIBRETTO-001 の患者数は少ないため(N=■)、共変量を調整した間接比較を実施することができなかった。従って、HTA ガイドライン(個人レベルデータも比較試験結果も利用できない場合、その他の代替手段が存在しなければ naïve indirect comparison(単純な間接比較)を用いて評価をすることもできる。この場合、結果の不確実性について慎重に検討する。)に基づき、セルペルカチニブを治験薬とした LIBRETTO-001 試験と SELECT 試験を naïve indirect comparison(単純な間接比較)で評価した。

3.7.1 比較した試験

以下の 2 試験を間接比較に含めた。それぞれの試験のベースラインの患者背景を下記に示す。

表 3-8 ベースラインの患者背景

Characteristic	LIBRETTO-001 <i>RET</i> -fusion positive TC	SELECT (ITT)	
	Selpercatinib (any-line)	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Median age, years (minimum to maximum)		64 (27, 89)	61 (21, 81)
Number (%) male		125 (47.9)	75 (57.3)
Race/Ethnicity			
White		208 (79.7)	103 (78.6)
Black of African American		4 (1.5)	4 (3.1)
Asian		46 (17.6)	24 (18.1)
Other		3 (1.2)	0
Missing or uncodeable		NR	NR
Region, n (%)			
Europe		131 (50.2)	64 (48.9)
North America		77 (29.5)	39 (29.8)
Other		53 (20.3)	28 (21.4)
Median time from initial diagnosis, months (range)		66 (0.4 to 573.6)	73.9 (6.0 to 484.8)

Characteristic	LIBRETTO-001 <i>RET</i> -fusion positive TC	SELECT (ITT)	
	Selpercatinib (any-line)	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
ECOG performance status, n (%)			
0		144 (55.2)	68 (51.9)
1		104 (39.8)	61 (46.6)
2		12 (4.6)	2 (1.5)
3		1 (0.4)	0
Not available		0	0
Histology, n (%)			
Papillary		132 (50.6)	68 (51.9)
Poorly differentiated		28 (10.7)	19 (14.5)
Follicular, not Hürthle cell		53 (20.3)	22 (16.8)
Hürthle cell		48 (18.4)	22 (16.8)
Other		0	0
Missing or non-diagnosed		0	0
Metastases, n (%)			
Locoregional		4 (1.5)	0
Distant		257 (98.5)	131 (100)
Prior MKI/TKI therapy			
Cabozantinib		66 (25.3)	27 (20.6)
Vandetanib		NR	NR
Sorafenib		NR	NR
Lenvatinib		NR	NR
Other MKI		NR	NR

*Anaplastic thyroid cancer

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; MKI: Multikinase inhibitors; NR: Not reported; TKI: Tyrosine kinase inhibitor

Source: TA535 Assessment Report⁽²¹⁾ (Table 11); Source: [REDACTED] Data Cut-off): T001_bc_tc_eff.rtf,

3.7.2 方法論

セルペルカチニブと比較対照薬との相対的な有効性を推定するためのネットワークメタアナリシスやアンカーのある間接比較は実施不可能であった。そこで、LIBRETTO-001とSELECT試験の全生存期間と無増悪生存期間に対して単純な間接比較を実施した。患者レベルのデータは、比較対照試験で公表されているカプランマイヤー曲線をデジタル化して再構成されたものである。Cox 比例ハザードモデルを再構築したデータとセルペルカチニブのデータに適用し、セルペルカチニブと比較対照のハザード比および 95%信頼区間を推定した。統計的有意性の評価にはノンパラメトリックな手法であるログランク検定を用いた。

3.7.3 結果

3.7.3.1 無増悪生存期間 (Progression free survival, PFS)

SELECT 試験の PFS は、表 3-9 に示すように ITT(Intention-to-treat)集団についてのみ報告されている。SELECT 試験では、レンバチニブの投与により、PFS の中央値は 18.3 か月と、プラセボの 3.6 か月に延長された(ハザード比: 0.21、95%信頼区間:[0.14、0.31])。ITT 集団におけるレンバチニブの PFS のカプランマイヤー曲線は、それぞれ図 3-2 に示されている。LIBRETTO-001 試験では、任意の治療ラインの移行または転移性 RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌の集団(n=■)において、データカットオフ時点で PFS の中央値は■であった。進行性または転移性 RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌に対する IRC(Independent Review Committee)評価に基づくセルペルカチニブ投与患者の PFS を図 3-3 に示す。

表 3-9 各試験の無増悪生存期間 (PFS)

Intention-to-treat (ITT)			
	LIBRETTO-001	SELECT	
	Selpercatinib (any-line) (N=■)	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)
Median PFS (95% CI), months	■	18.3 (15.1, NE)	3.6 (2.2, 3.7)
HR (95% CI)	■	0.21 (0.14, 0.31)	
p-value	■	<0.001	
PFS Rate			
6 months (95% CI)	■	77.5 (71.7–82.3)	25.4 (18.0–33.6)
12 months (95% CI)	■	63.0 (56.5–68.9)	10.5 (5.7–16.9)
18 months (95% CI)	■	51.1 (43.3–58.3)	3.8 (1.1–9.2)
24 months (95% CI)	■	44.3 (35.1–53.1)	NE
Median follow-up duration (months)	■	17.1 ⁽¹³⁾	17.4 ⁽¹³⁾

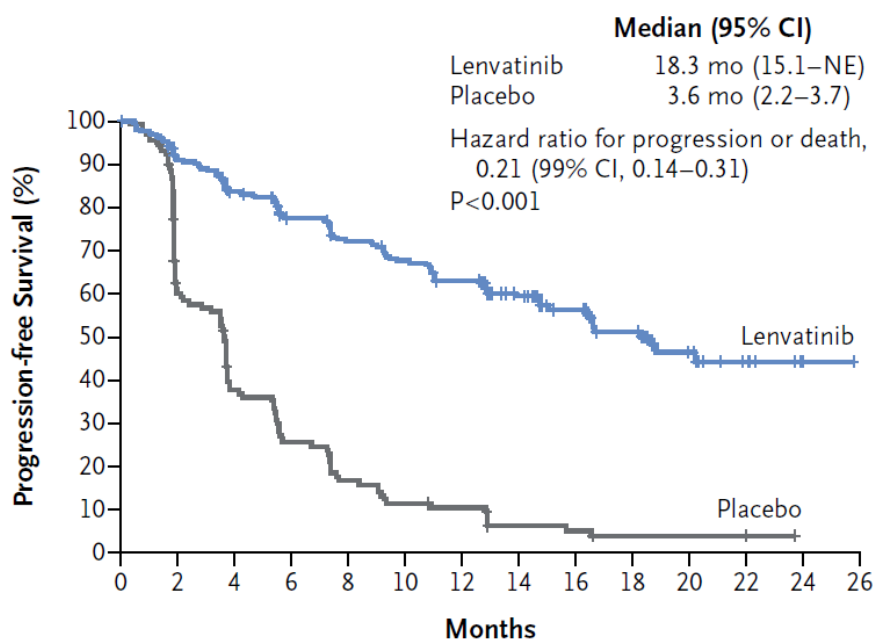
Schlumberger et al. (2015)⁽¹³⁾ reports median follow-up for lenvatinib and placebo, but it does not specify for which outcome

Abbreviations: CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; NA: Not assessed; NE: Not estimated; NR: Not reported; PFS: Progression-free survival

Sources: Schlumberger et al (2015).⁽¹³⁾

図 3-2 SELECT 試験におけるレンバチニブとプラセボのカプランマイヤー曲線

Intention-to-treat population



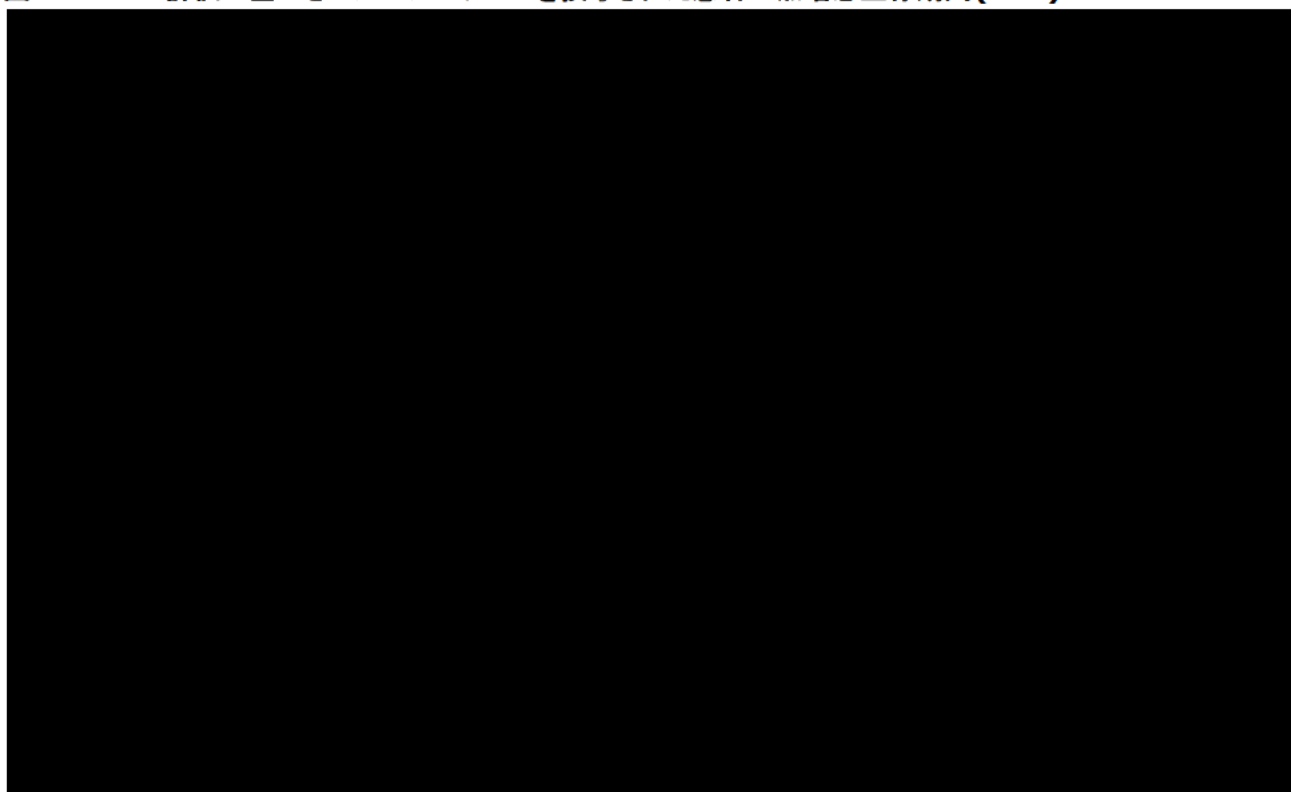
No. at Risk

Lenvatinib	261	225	198	176	159	148	136	92	66	44	24	11	3	0
Placebo	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

Abbreviations: CI: confidence interval; NE: not estimable; PFS: progression-free survival; TKI: tyrosine kinase inhibitor.

Source: Schlumberger *et al.* (2015)⁽¹³⁾

図 3-3 IRC 評価に基づきセルペルカチニブを投与された患者の無増悪生存期間(PFS)



LIBRETTO-001 試験におけるセルペルカチニブの PFS は、SELECT 試験におけるレンバチニブおよびプラセボの PFS と比較された(表 3-10)。セルペルカチニブはレンバチニブ(ハザード比: [REDACTED]、95%信頼区間: [REDACTED, REDACTED]、p-value<0.001)とプラセボ(ハザード比: [REDACTED]、95%信頼区間: [REDACTED, REDACTED]、p-value<0.001)に対して PFS の統計学的に有意な延長を示した。

表 3-10 各試験における無増悪生存期間 (PFS)

Treatment Comparison	PFS	
	HR (95% CI)	p-value
LIBRETTO versus SELECT		
Selpercatinib versus lenvatinib	[REDACTED] ([REDACTED], [REDACTED])	<0.001
Selpercatinib versus placebo	[REDACTED] ([REDACTED], [REDACTED])	<0.001

Abbreviations: CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; PFS: Progression-free survival

3.7.3.2 全生存期間(Overall survival, OS)

SELECT 試験ではプラセボ群で病勢進行時にレンバチニブへの治療のクロスオーバーが設定されており、プラセボ群の患者の大半は 109 例(95.6%)の治療クロスオーバーの実施に至った。このことは、対照群の OS に影響すると考えられたため、プラセボ投与患者に対して RPSFT (Rank-preserving structural failure time)モデルを用いて生存時間を調整した。

表 3-11 各試験における全生存期間(OS)

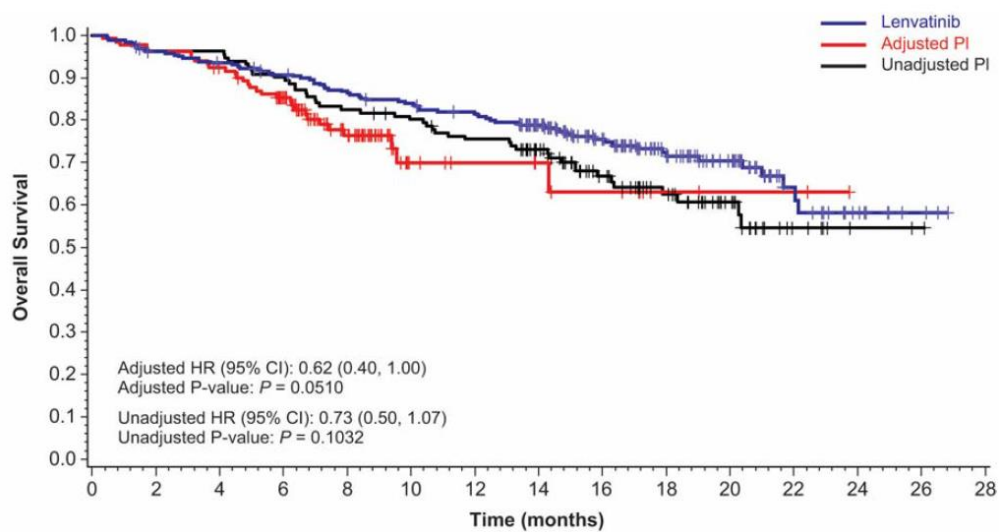
	LIBRETTO-001	SELECT	
	Selpercatinib (any-line) N=■	Lenvatinib (ITT) N=261	Placebo (ITT) N=131
Median OS (95% CI), months	■	*NE (22.0-NE)	*NE (14.3-NE)
HR (95% CI)	■	0.62 (0.40-1.00; p=0.045)	
OS Rate			
6 months (95% CI)	■	*90.7 (86.4-93.7)	*85.3 (78.0-90.4)
12 months (95% CI)	■	*81.6 (76.2-85.8)	*70.0 (57.1-79.7)
18 months (95% CI)	■	72.3 (65.7-77.9)	63.0 (44.3-76.9)
24 months (95% CI)	■	58.2 (46.0-68.6)	NE
Median follow- up (months)	■	17.1 ⁽¹³⁾	17.4 ⁽¹³⁾

*RPSFT adjusted, ITT population

Schlumberger *et al.* (2015)⁽¹³⁾ reports median follow-up for lenvatinib and placebo, but it does not specify for which outcome.

Abbreviations: CI: confidence interval; HR: hazard ratio; ITT: Intention-to-treat; NE: not estimable; ■ OS: overall survival; PFS: progression free survival; RPSFT: Rank-preserving structural failure time.

図 3-4 SELECT 試験におけるレンパチニブとプラセボの RPSFT 法による調整および無調整のカプランマイヤー曲線(全生存期間)



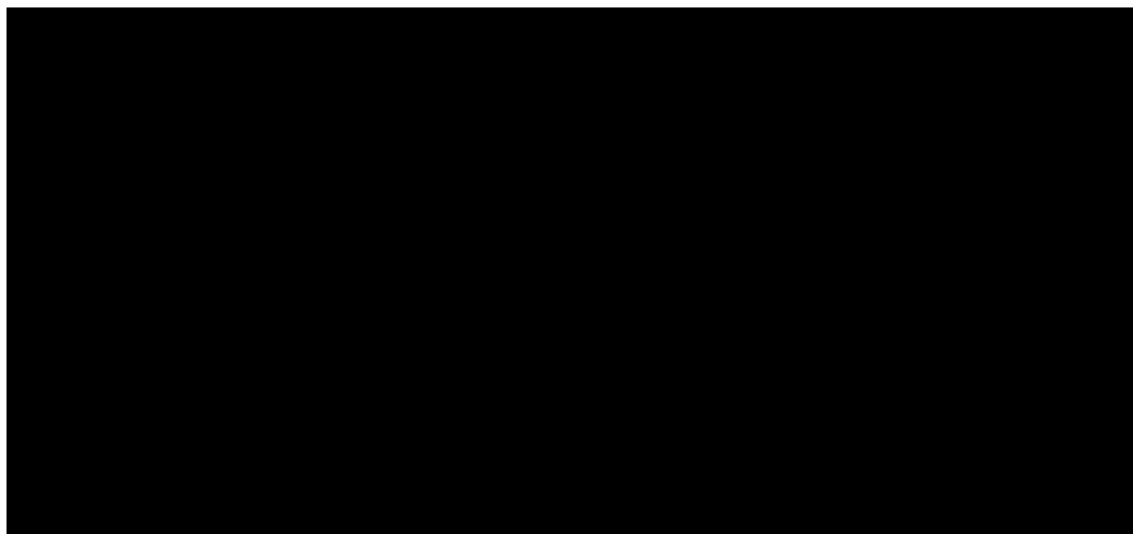
Number of subjects at risk:

Lenvatinib	261	248	239	230	219	211	203	169	114	78	55	22	10	3	0
Adjusted PI	131	126	119	98	55	16	13	11	8	3	2	2	0	0	0
Unadjusted PI	131	126	126	118	108	103	96	78	53	39	23	8	2	1	0

Abbreviations: CI: confidence interval; HR: hazard ratio; PI: Placebo; RPSFT: rank preserving structural failure time model.

Source: NICE TA535.⁽²¹⁾

図 3-5 セルペルカチニブの全生存期間(OS)



LIBRETTO-001 試験におけるセルペルカチニブ、SELECT 試験におけるレンバチニブとプラセボの OS を比較した結果を下記に示す。SELECT 試験では、レンバチニブと RPSFTM 調整のプラセボ群のカプランマイヤー曲線が報告されている(図 3-4)。OS については、Cox 比例ハザードモデル(治療を唯一の共変量とする)によりハザード比と 95%信頼区間を推計した。セルペルカチニブはレンバチニブ(ハザード比: [REDACTED]、95%信頼区間: [REDACTED], p-value<0.001)とプラセボ(ハザード比: [REDACTED]、95%信頼区間: [REDACTED]、p-value<0.001)に対して、OS の統計学的に有意な延長を示した。

表 3-12 全生存期間(OS)

Treatment Comparison	OS	
	HR (95% CI)	p-value
LIBRETTO versus SELECT		
Selpercatinib versus lenvatinib	[REDACTED]	<0.001
Selpercatinib versus placebo	[REDACTED]	<0.001

Abbreviations: CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; OS: Overall survival

3.7.3.3 奏効率 (Objective response rate, ORR)

LIBRETTO-001 試験(N=[REDACTED])において、進行性または転移性 RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌患者における IRC 評価による ORR は [REDACTED] であった⁽¹⁴⁾。レンバチニブ投与群の ORR は 64.8%(169/261 例)、プラセボ投与群の ORR は 1.5%(2/131 例)であった。

表 3-13 奏効率(ORR)

	LIBRETTO-001	SELECT	
	Selpercatinib (any-line) N=[REDACTED]	Lenvatinib (ITT) N=261	Placebo (ITT) N=131
n (%)	[REDACTED]	169 (64.8)	2 (1.5)
95% CI	[REDACTED]	NR	NR

Abbreviations: CI: Confidence interval; ITT: Intention-to-treat; N: Number of patients; NR: Not reported

Sources: Brose *et al.* (2014)⁽¹⁴⁾, Schlumberger *et al.* (2015)⁽¹³⁾

3.7.4 限界

LIBRETTO-001 試験は単群試験であり、セルペルカチニブの有効性に関連する比較試験またはプラセボと比較した無作為化臨床試験のエビデンスはなかった。LIBRETTO-001 試験、SELECT 試験では、比較を行うための類似の患者集団が含まれておらず、試験の対象集団には多くの相違点があった。特に、LIBRETTO-001 試験の患者はすべて進行性または転移性の RET 融合遺伝子陽性であったのに対し、SELECT 試験では RET 融合遺伝子の状態が不明であった。LIBRETTO-001 試験では、進行性または転移性の RET 融合遺伝子陽性患者の大半 [REDACTED] が前治療を受けていた。LIBRETTO-001 試験の患者数は [REDACTED] 名と限られていたため、セルペルカチニブと比較対照薬またはプラセボとの患者背景を調整した比較はできなかった。そのため、naïve indirect comparison (単純な間接比較) のみが行われ、群間の調整は行われなかった。

SELECT 試験では、進行性または転移性の RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌患者のサブグループに対する OS または PFS のデータは報告されていない。甲状腺癌における RET 融合遺伝子の予後的影響は不明であるため、LIBRETTO-001 試験と SELECT 試験間の治療成績の比較は、RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌患者の集団における相対的有効性を正確に反映していない可能性がある。

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 3-14 追加的有用性の有無に関する評価のまとめ

対象集団	RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な成人甲状腺癌
介入	セルペルカチニブ
比較対照	レンバチニブ
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	<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」
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 checked="" type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>間接比較の結果、無増悪生存期間においてセルペルカチニブによる治療は、レンバチニブと比較して増悪ハザードが低かった(ハザード比: [●●●], 95%信頼区間: [●●●, ●●●], p-value<0.001)。全生存期間においても、セルペルカチニブによる治療はレンバチニブと比較して死亡ハザードが低かった(ハザード比: [●●●], 95%信頼区間: [●●●, ●●●], p-value<0.001)。このことから、本製品(セルペルカチニブ)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>

4. 分析方法の詳細

4.1 分析方法

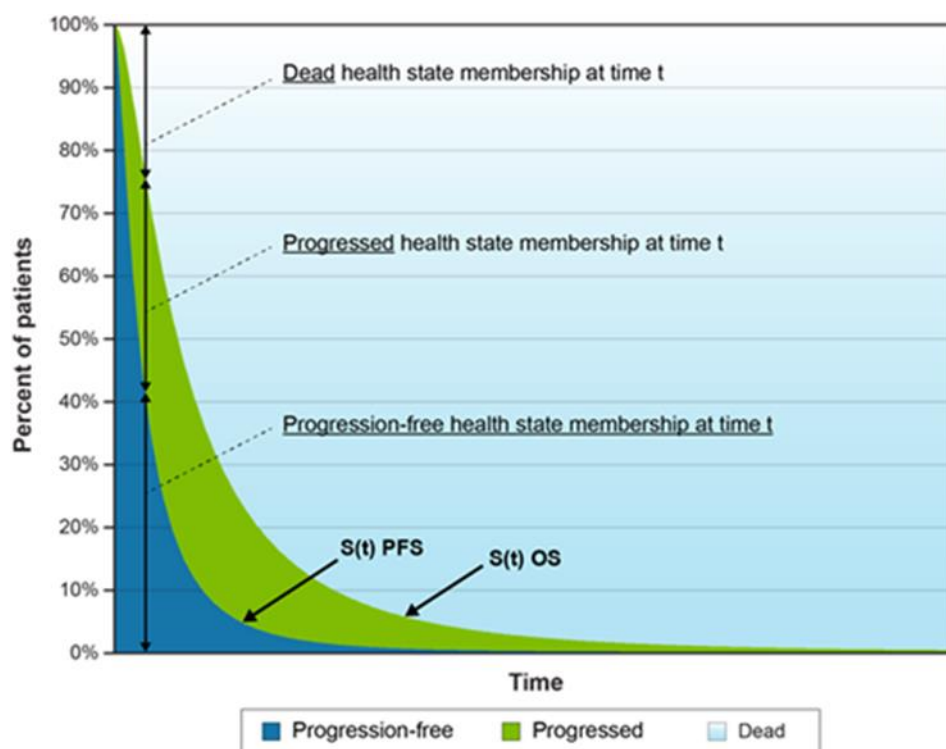
4.1.1 費用対効果の算出方法

本分析は、RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌に対するセルペルカチニブとレンバチニ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、患者は増悪後の生存と比較して、効用は高くなる。
- 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、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。

- LIBRETTO-001 試験での転帰は実臨床を反映するものであり、特定の RET 遺伝子異常でのパターンを全体の患者の代表としてとらえていること、治療効果は異なる RET 遺伝子異常に対しても一貫していることを想定している。

- LIBRETTO-001 の患者集団が、特定の RET 遺伝子異常のパターンに関して、実臨床の集団と類似しているかどうかを評価するデータはなく、LIBRETTO-001 における異なる特定の RET 遺伝子異常の患者集団の奏効率、Summary of Clinical Efficacy 文書 (Lilly data on file, 2022) に記載されている。
- 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。

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 融合遺伝子の有無は予後に影響しない	甲状腺癌における RET 融合遺伝子陽性に特有の予後の予測は明らかにされていないと考える。RET 融合遺伝子の変異は、小型で進行が遅く、侵襲性の低い腫瘍に高い頻度で存在することを示した著者もいれば、RET が PTC や高リスク群における組織学および臨床的な短期的な侵襲性と関連していることを報告した著者もいる ⁽²²⁾ 。英国の臨床専門家も、甲状腺癌における RET 融合遺伝子の有無による予後の予測は不明であることを確認した。
RET 融合遺伝子のない患者と混合組織型の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 融合遺伝子陽性の甲状腺乳頭癌にも外挿可能である。	英国の臨床専門家は、甲状腺癌において RET 融合遺伝子が治療効果に影響するかは不明であり、セカンドライン治療を受ける甲状腺乳頭癌の転帰が、セカンドライン治療を受ける他の分化型甲状腺癌患者と異なるかどうかは不明であると確認した。
患者レベルのデータがないため、患者集団毎の違いを調整することはできなかった。	セルペルカチニブのデータは主に前治療歴のある患者を対象としており、レンパチニブ、ベストサポータブケアのデータは主に未治療歴のある患者を対象としている。未治療患者の方が治療成績が良いことが予想されるため、結果は保守的であると考える。

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
Discount Rate Outcomes	2%	NA	NA	(Guideline for Preparing Cost-Effectiveness Evaluation to the Central Social Insurance Medical Council)

パラメータ	値	SE	分布	出典
Discount Rate Costs	2%	NA	NA	(Guideline for Preparing Cost-Effectiveness Evaluation to the Central Social Insurance Medical Council)
Survival approach	Trial survival extrapolation	NA	NA	NA
PFS function	Spline Knot 3	VCVM	Correlated normal	Lilly data on file
TTD function: Selpercatinib	Use PFS curve	VCVM	Correlated normal	Lilly data on file
OS function	Gamma	VCVM	Correlated normal	Lilly data on file
Mortality ratio	1.00	0.10	Normal	Assumption
Utility: progression-free	0.80	0.02	Beta	Fordham et al. (2015) ⁽²³⁾
Utility: progressed	0.50	0.03	Beta	Fordham et al. (2015) ⁽²³⁾
Costs (JPY)				
Selpercatinib price: 1 x 80 mg capsule	6,984.50	NA	NA	Lilly internal
Selpercatinib price: 1 x 40 mg capsule	3,680.00	NA	NA	Lilly internal
Drug cost per treatment cycle (planned dose)				
Oral treatment cycle length (weeks)	4	NA	NA	NICE TA630
Selpercatinib	721,084.87	NA	NA	Lilly internal
Lenvatinib	645,699.60	NA	NA	(Ministry of Health Labour and Welfare 2022)
Dose intensity: selpercatinib			Normal	Dose intensity = LIBRETTO-001
Drug administration costs (per treatment cycle)				
Selpercatinib	1,960	196	Gamma	(Ministry of Health Labour and Welfare 2022)
Lenvatinib	1,960	196	Gamma	(Ministry of Health Labour and Welfare 2022)
Monitoring cost (per week)	0.00	NA	NA	Included in health state cost
ECG cost (for selpercatinib)	1,300	130	Gamma	(Ministry of Health Labour and Welfare 2022)

パラメータ	値	SE	分布	出典
Subsequent active systemic therapy (total)	0.00	NA	NA	TA516
Health state costs (per week)				
Progression-free	5,892.94	589.29	Gamma	Expert opinion and (Ministry of Health Labour and Welfare 2022)
Progressed	2,378.28	237.83	Gamma	Expert opinion and (Ministry of Health Labour and Welfare 2022)
Terminal care (total)	825,901.00	82,590.10	Gamma	Expert opinion and (Ministry of Health Labour and Welfare 2022)
Diagnostic test (per test)	50,000.00	5,000.00	Gamma	(Shwarze et al. 2020)
Screen positive rate	11%	0.14%	Beta	(Pharmacological Research 2018)

NA = not applicable; VCVM = variance covariance matrix for survival function parameters.

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

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。分布のあてはまりの評価の結果を表 4-3 に示す。 Kaplan-Meier 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 RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌の無増悪生存期間と全生存期間のモデル評価

Function	PFS				OS			
	AIC	BIC	Rank (AIC)	Rank (BIC)	AIC	BIC	Rank (AIC)	Rank (BIC)
Exponential	3461.9	3485.7	15	13	1626.8	1644.7	16	5
Weibull	3453.8	3482.3	13	12	1620.5	1642.9	6	4
Gamma	3446.2	3474.7	11	11	1619.7	1642.0	5	3
Generalised Gamma	3420.9	3454.1	9	7	1619.1	1645.9	3	6
Lognormal	3420.2	3448.7	8	5	1617.3	1639.7	1	1
Loglogistic	3424.8	3453.3	10	6	1618.5	1640.8	2	2
Gompertz	3463.9	3492.4	16	14	1625.7	1648.0	14	8
Spline Knot 1	3406.0	3439.3	6	4	1620.7	1647.6	7	7
Spline Knot 2	3387.0	3425.1	2	1	1622.5	1653.8	9	9
Spline Knot 3	3384.2	3427.0	1	2	1624.4	1660.2	12	14
Stratified Weibull	3457.8	3505.3	14	16	1624.2	1660.0	11	13
Stratified Gamma	3446.5	3494.0	12	15	1622.7	1658.5	10	12
Stratified Generalised Gamma	3388.9	3460.2	3	9	1624.4	1678.0	12	16
Stratified Lognormal	3391.7	3439.2	4	3	1619.4	1655.2	4	10
Stratified Loglogistic	3408.0	3455.6	7	8	1621.7	1657.5	8	11
Stratified Gompertz	3469.7	3517.2	17	17	1631.0	1666.7	17	15
Stratified Spline Knot 1	3402.2	3473.5	5	10	1625.7	1679.3	14	17

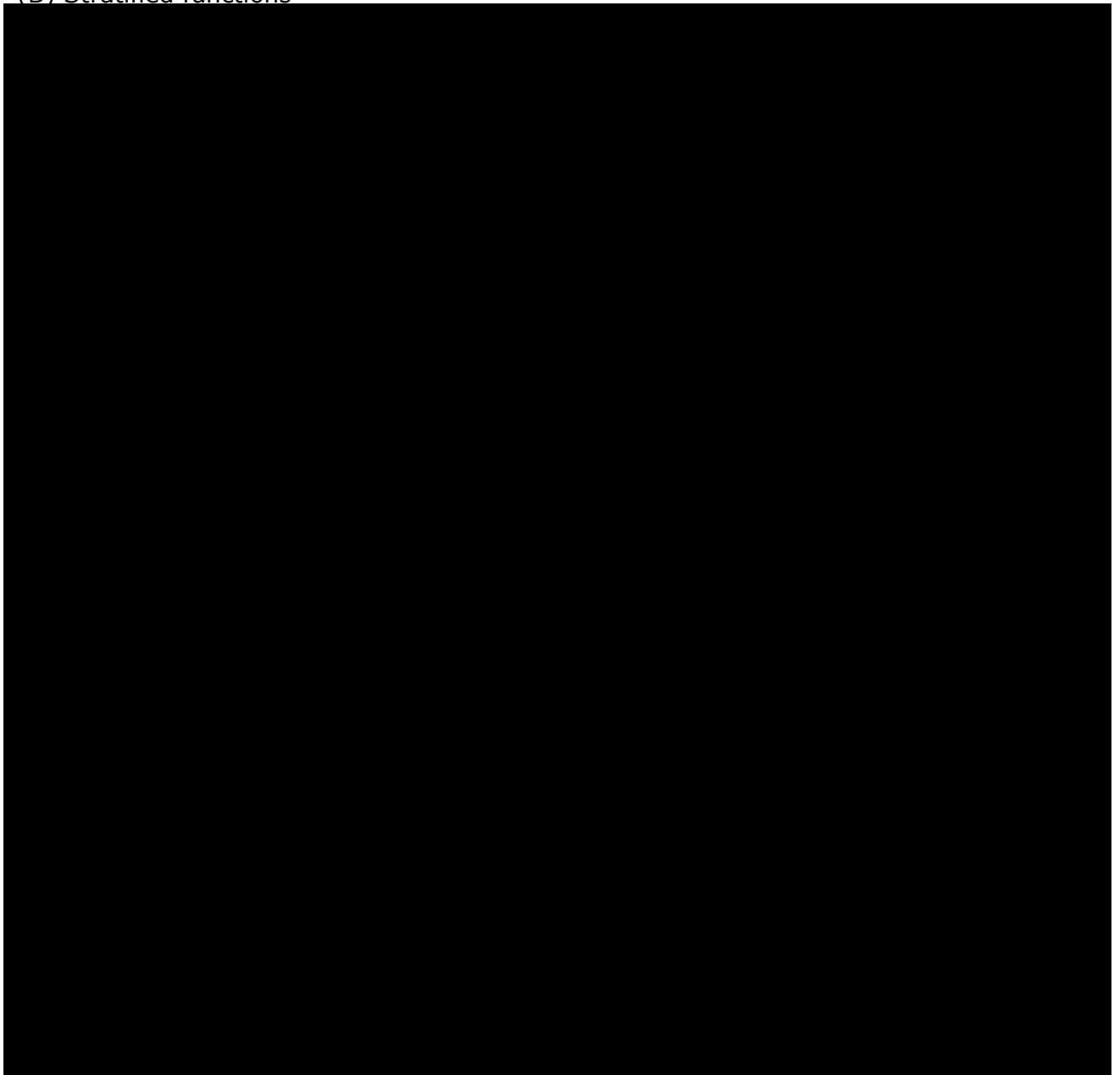
図 4-2 RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌の無増悪生存関数

(A) Unstratified functions (treatment included as a covariate)



AIC = Akaike information criterion; PFS = progression-free survival; *RET* = REarranged during Transfection.

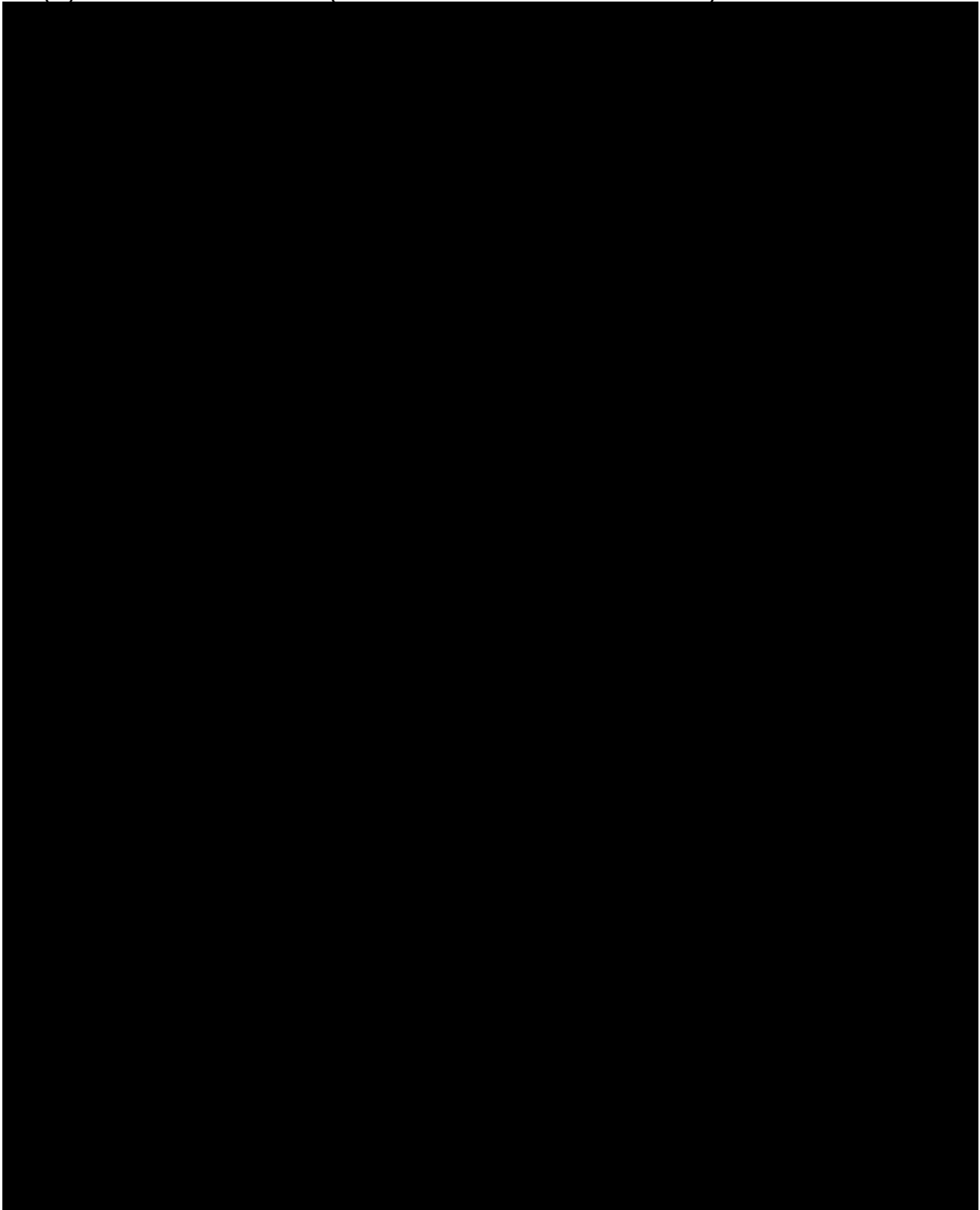
(B) Stratified functions



AIC = Akaike information criterion; PFS = progression-free survival; *RET* = REarranged during Transfection.

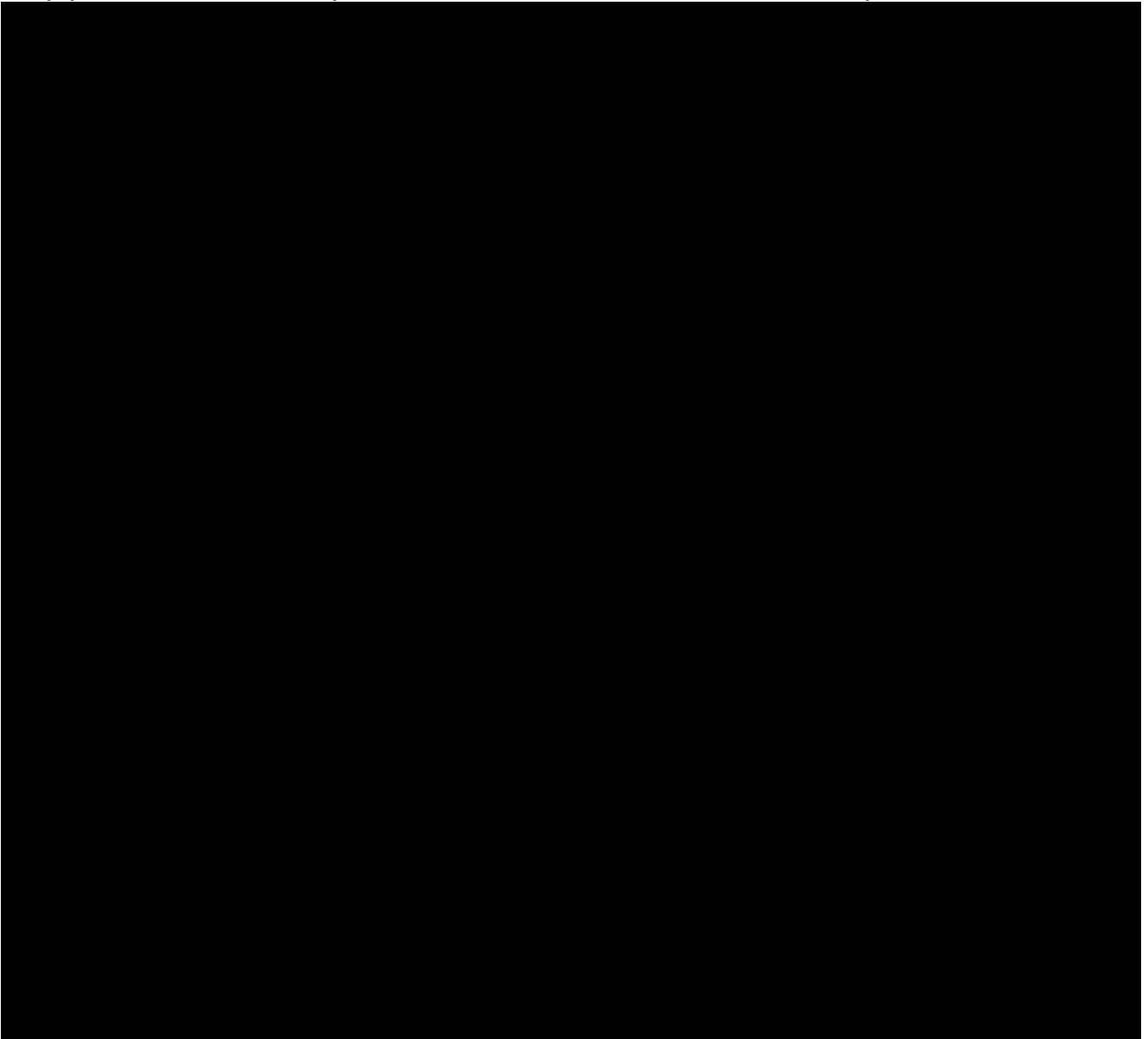
図 4-3 RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌の全生存関数

(A) Unstratified functions (treatment included as a covariate)



AIC = Akaike information criterion; OS = overall survival; *RET* = REarranged during Transfection.

(B) Stratified functions (treatment included as a stratification factor)



AIC = Akaike information criterion; OS = overall survival; RET = REarranged during Transfection.

また、各確率分布による当該時点での生存割合の推定値を表 4-4 及び表 4-5 に示す。

表 4-4 各確率分布による生存割合(無増悪生存期間)

Parametric Curves	Selpercatinib					Lenvatinib					Fit Rankings	
	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	AIC	BIC
Exponential						18.41	26.14%	10.62%	1.12%	0.01%	15	13
Weibull						17.72	22.12%	6.79%	0.28%	0.00%	13	12
Gamma						17.49	21.16%	6.42%	0.30%	0.00%	11	11
Generalised Gamma						15.88	23.19%	11.12%	2.86%	0.45%	9	7
Lognormal						15.42	23.47%	12.09%	3.79%	0.86%	8	5
Loglogistic						16.57	23.91%	12.62%	4.79%	1.73%	10	6
Gompertz						18.41	26.44%	11.07%	1.35%	0.03%	16	14
Spline Knot 1						18.87	33.37%	20.28%	7.08%	1.24%	6	4
Spline Knot 2						18.41	26.74%	11.19%	1.29%	0.02%	2	1
Spline Knot 3						18.64	28.73%	13.75%	2.42%	0.09%	1	2
Stratified Weibull						18.18	25.65%	10.11%	0.97%	0.01%	14	16
Stratified Gamma						18.18	25.35%	9.89%	0.93%	0.01%	12	15
Stratified Generalised Gamma						18.87	33.29%	21.42%	9.88%	3.64%	3	9
Stratified Lognormal						19.10	34.30%	22.92%	11.55%	4.91%	4	3
Stratified Loglogistic						18.41	31.79%	20.31%	10.12%	4.74%	7	8
Stratified Gompertz						18.64	29.19%	15.45%	5.07%	1.76%	17	17
Stratified Spline Knot 1						18.64	30.45%	15.97%	3.69%	0.27%	5	10

表 4-5 各確率分布による生存割合 (全生存期間)

Parametric Curves	Selpercatinib					Lenvatinib					Fit Rankings	
	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	AIC	BIC
Exponential						37.28	51.85%	33.37%	11.09%	1.22%	16	5
Weibull						31.99	45.56%	22.63%	2.96%	0.02%	6	4
Gamma						32.22	46.30%	24.60%	4.60%	0.14%	5	3
Generalised Gamma						37.05	51.42%	35.77%	17.73%	6.56%	3	6
Lognormal						39.12	52.75%	38.59%	21.88%	10.35%	1	1
Loglogistic						34.75	49.48%	32.81%	15.98%	6.91%	2	2
Gompertz						31.53	44.47%	16.13%	0.02%	0.00%	14	8
Spline Knot 1						34.06	48.73%	28.14%	6.49%	0.28%	7	7
Spline Knot 2						33.14	47.52%	25.87%	4.80%	0.11%	9	9
Spline Knot 3						33.60	48.15%	27.12%	5.72%	0.19%	12	14
Stratified Weibull						33.60	48.04%	26.69%	5.34%	0.15%	11	13
Stratified Gamma						34.06	48.70%	28.23%	6.87%	0.38%	10	12
Stratified Generalised Gamma						33.37	47.80%	26.13%	4.81%	0.10%	12	16
Stratified Lognormal						44.19	55.64%	42.69%	26.58%	14.32%	4	10
Stratified Loglogistic						37.51	51.89%	36.32%	19.41%	9.24%	8	11
Stratified Gompertz						31.30	43.71%	14.61%	0.01%	0.00%	17	15
Stratified Spline Knot 1						34.29	48.94%	28.30%	6.54%	0.28%	14	17

MKI は US で 2013 年以降に日本では 2014 年以降に承認されたため、10 年以上の生存期間を追跡したデータは報告されていない。よって無増悪生存期間・全生存期間の当てはめに用いる生存関数の選定については、観察期間を大幅に超過する外挿を行う必要があることを前提に、以下のように慎重に選定した。

モデルの適合度統計量 (AIC, BIC) は観察データに対する (観察された範囲での) 分布の当てはまりの良さを評価する指標であり、外挿された期間の分布の当てはまりに関して情報を与えるものではない。よってまず英国の臨床専門家に意見を求め、適切な分布の選定を依頼した。しかしながら、臨床専門家からは明確な回答を得ることはできなかった。

次に、外的妥当性について検討した。MKI 使用前にあたる RAI 不応甲状腺癌患者の予後を参考とした。Durante et al. 2006⁽²⁴⁾によると RAI 不応 (I₁₃₁ 集積なし) の甲状腺分化癌患者の 15 年後の生存割合は 6% であった。この情報をもとに、本モデルで用いた生存曲線に当てはめる分布について、分析期間である 25 年後の生存割合が本剤或いはレンパチニブにおいて 10% を超える分布は、選択肢から除外することが適当と考えられた。

分布の選定にあたり上記以上の評価指標を検討することが困難であり、最終的に上記基準 (25 年後の生存割合が本剤或いはレンパチニブにおいて 10% を超える分布を除外) を満たす分布の候補の中から、AIC のもっとも小さなものを選定し、基本分析に用いることとした。この検討にあたり、それぞれの分布における無増悪生存期間と全生存期間の間での当てはまりの良さが極端に異なり、多くのケースで無増悪生存期間の当てはまりの良い分布では全生存期間の当てはまりが悪かった (逆も同様) ことから、無増悪生存期間と全生存期間で異なる分布を用いることとした。

また、シナリオ分析として、AIC を用いた model averaging を行った。Method1 においてはすべての分布を、Method2 においては上記基準 (25 年後の生存割合が本剤或いはレンパチニブにおいて 10% を超える分布を除外) を満たす分布を用いた model averaging を行うものである。

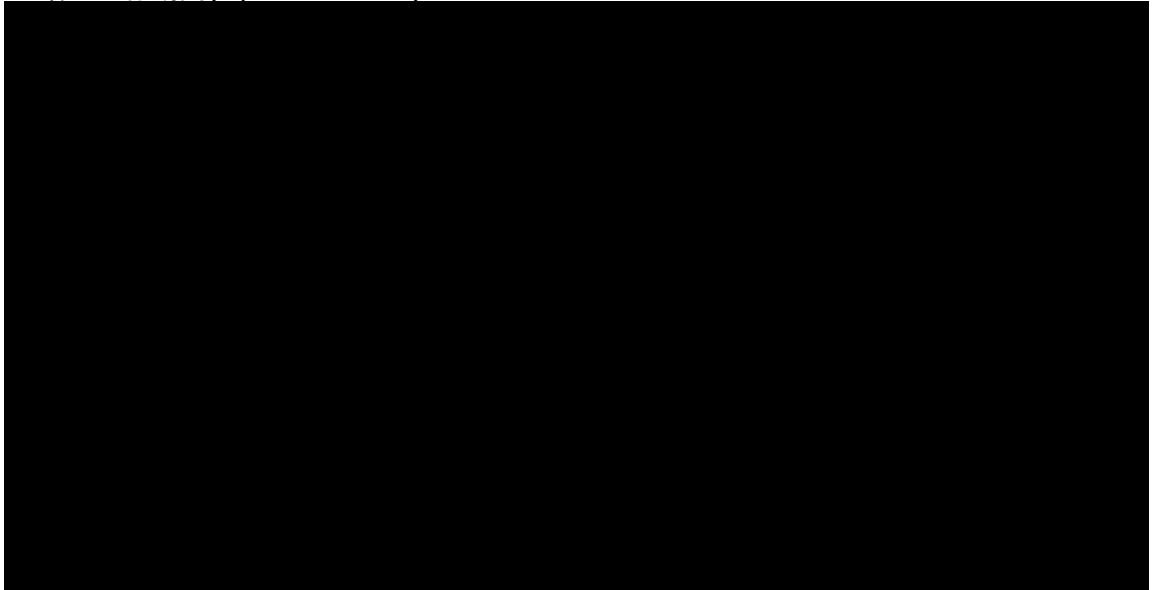
表 4-6 ベースケース分析で使用した生存関数

Endpoint	セルペルカチニブ	レンパチニブ
無増悪生存期間	Spline Knot 3	Spline Knot 3
全生存期間	Gamma	Gamma

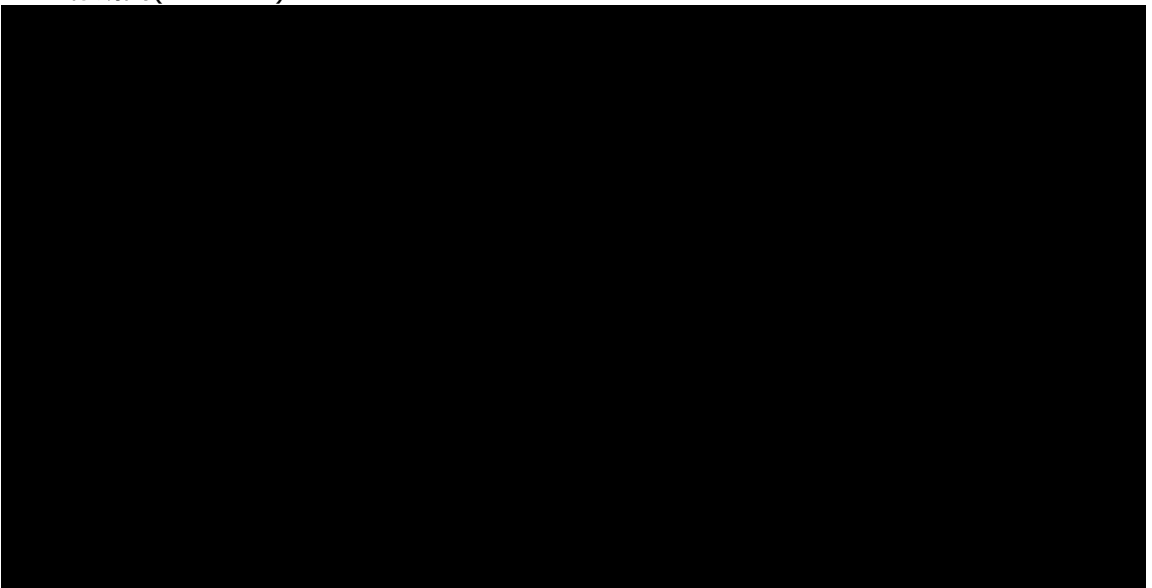
長期の生存率予測は、下記に示す。

図 4-4 RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌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(Spline Knot 3)



(B) 全生存期間(Gamma)



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、治療期間は無増悪生存期間と同一とした。

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。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、有害事象の継続期間を表 4-8 に示す。確率的感度分析では、費用および QOL 値の減少、有害事象の継続期間はいずれもガンマ分布に従うとみなしサンプリングされた。標準誤差は、平均値の 10%とした。

表 4-7 有害事象(グレード 3 以上)の発生割合

	Selpercatinib LIBRETTO-001 N = [redacted]	Lenvatinib SELECT N = 261
有害事象		
Diarrhoea	[redacted]	8.43%
Hand foot syndrome	[redacted]	3.45%
Hypertension	[redacted]	42.91%

Sources: LIBRETTO-001 (Lilly data on file, 2022); SELECT (NICE, 2018).

表 4-8 有害事象(グレード 3 以上)の費用、QOL 値の減少と継続時間

有害事象	イベント毎の費用(円)	出典	QOL 値の減少	出典	期間(日)	出典
Diarrhoea	280.00	Expert Opinion	-0.380	NICE TA535	30.4	NICE TA535
Hand foot syndrome	676.00	Expert Opinion	-0.280	NICE TA535	30.4	NICE TA535
Hypertension	4206.00	Expert Opinion	-0.110	NICE TA516	30.4	NICE TA535

NICE = National Institute for Health and Care Excellence.

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。増悪期の状態および 12-17 歳の患者データの収集は限定的であった。

既存の QOL 値は、システマティックレビューによって特定された。ベースケースの推計値を以下に示す。なお、RET 遺伝子陽性の患者に特化した推計値は確認されなかった。臨床専門家の意見では、推計値は妥当であり、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。

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 4-9 QOL 値の推定値

Source	Progression-free Mean utility (SE)	Progressed Mean utility (SE)
Fordham et al. (2015) ⁽²³⁾ a	0.80 (0.018)	0.50 (0.028)

^a Utility estimates also were reported for response and selected adverse events.

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。

表 4-10 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 4-10 遺伝子検査のパラメータ

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌	
スクリーニング陽性率	11.0% ⁽⁶⁾
検査費用(RET 遺伝子のみ)	50,000 円

薬剤費

薬価は、2022 年 4 月の薬価基準に基づき記載した(表 4-11)。

表 4-11 薬剤の用量と費用

薬剤名	薬価(円)	引用
セルペルカチニブ (80mg)	6,984.50	(Ministry of Health Labour and Welfare 2022)
セルペルカチニブ (40mg)	3,680.00	(Ministry of Health Labour and Welfare 2022)
レンバチニブ (10mg)	9,517.60	(Ministry of Health Labour and Welfare 2022)
レンバチニブ (4mg)	4,025.50	(Ministry of Health Labour and Welfare 2022)

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、調剤基本料、薬剤調製料、調剤管理料、抗悪性腫瘍剤処方管理加算(処方箋料)などを含む 1960.00 円とした。

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。

ベストサポーターティブケア

ベストサポーターティブケアの費用は、後述の「各健康状態に関連した費用」に含まれるモニタリングと緩和ケアの費用とした。

後治療

甲状腺癌に関連する治療オプションは限定的であり、NICE の TA516⁽²⁵⁾および TA535⁽²¹⁾における評価グループのモデルと同様に、進行後の積極的な全身療法は想定しなかった。

各健康状態に関連した費用

下記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 4-12 無増悪生存期及び増悪期の医療資源

Resource	平均使用頻度 - 無増悪	平均使用頻度 - 増悪	費用(円)	引用
外来受診	17	6	5,630.00	厚生労働省 診療報酬 (2022)
尿検査	12	0	260.00	
心電図	0	0	1,300.00	
血液検査	17	2	10,180.00	
CT スキャン	3	5	14,500.00	

CT = computerised tomography.

表 4-13 緩和ケアの医療資源*

Resource	費用(円)	引用
緩和ケア	825,901.00	厚生労働省診療報酬(2022)

*The costs associated with palliative care for the last month of life is applied at the point of death to all patients.

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	4.75	2.41	37,291,720	21,316,087	8,846,582
比較対照技術	2.34		15,975,633		

・費用の内訳の詳細

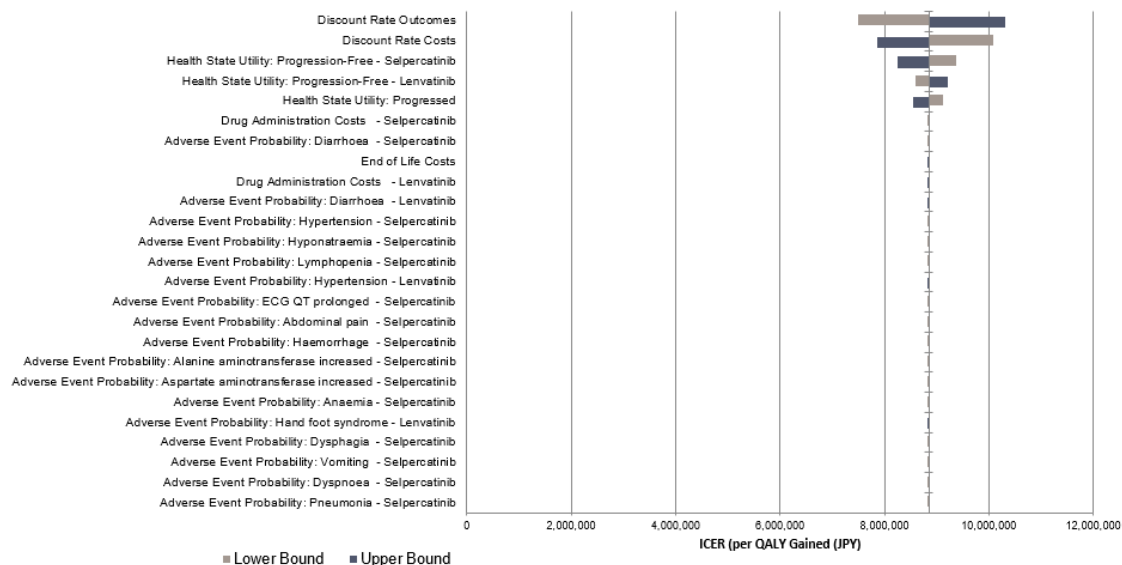
	評価対象技術(円)	比較対照技術(円)
薬剤費	34,301,645	14,298,133
薬剤投与	115,745	60,339
モニタリング	8,546	0
有害事象の治療	717	1,852
小計	34,426,652	14,360,324
遺伝子検査	454,545	
疾患管理費		
無増悪期	1,383,209	716,792
増悪期	316,794	127,585
小計	1,700,003	844,376
その他の費用		
後治療	0	0
終末期治療	710,520	770,933
小計	710,520	770,933
総費用	37,291,720	15,975,633

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 5-1 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。

表 5-1 確率的感度分析

Probabilistic Estimates (per patient)						
	Totals			Incrementals vs. Selpercatinib		
	Mean	LCI	UCI	Mean	LCI	UCI
Total expected lifetime cost (JPY, discounted)						
Selpercatinib	37,018,659	9,602,983	62,893,344			
Lenvatinib	15,056,119	5,623,915	22,910,555	21,962,540	-9,898,140	52,603,554
Total expected lifetime LYs (discounted)						
Selpercatinib	7.099	6.049	8.215			
Lenvatinib	3.359	3.142	3.571	3.74	2.693	4.926
Total expected lifetime QALYs (discounted)						
Selpercatinib	4.76	3.440	6.173			
Lenvatinib	2.30	1.788	2.767	2.46	1.028	4.006
ICERS (JPY, discounted)						
Lenvatinib		Incremental Cost per Incremental LY	Incremental Cost per Incremental QALY			
		5,872,181	8,913,458			

図 5-2 費用効果平面上の散布図

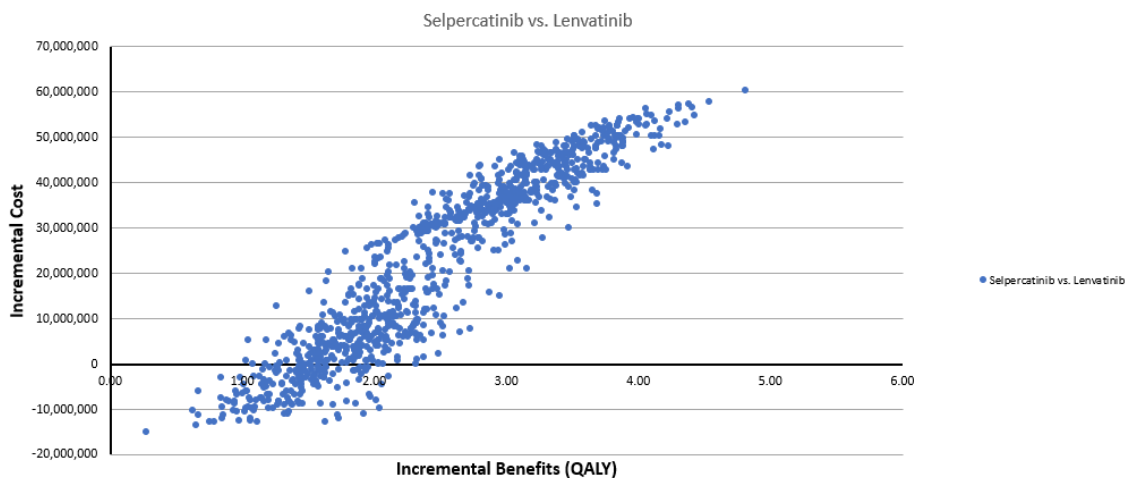
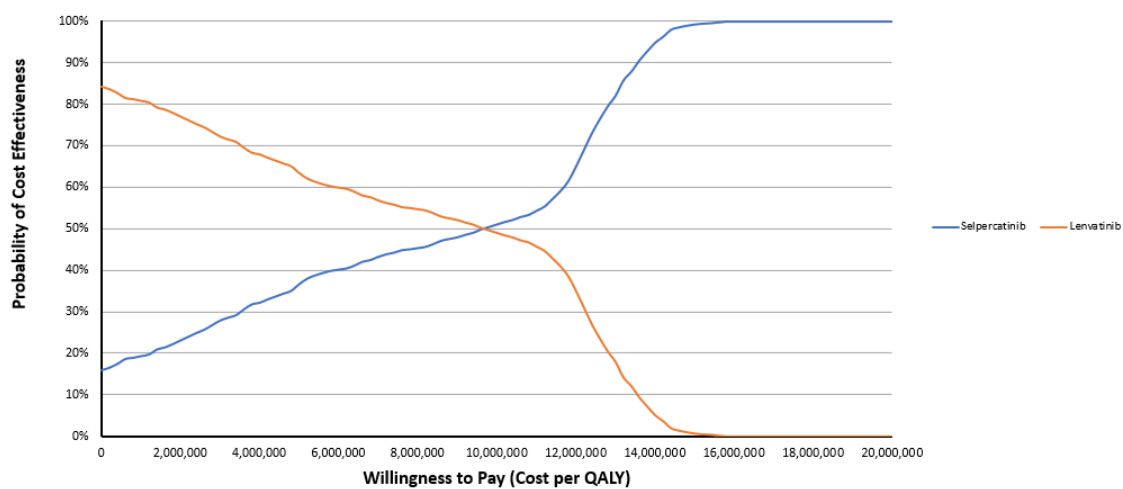


図 5-3 費用効果受容曲線



シナリオ分析として、Model averaging を用いた分析を行った。Method1 においては表 4-3 に示したすべての分布を、Method2 においては上記基準（25 年後の生存割合が本剤或いはレンバチニブにおいて 10%を超える分布を除外）を満たす分布を用いた model averaging を行うものである。表 5-2 にシナリオ分析の結果を記載する。

表 5-2 シナリオ分析

Intervention	Selpercatinib	Lenvatinib	Incremental	ICER (JPY)
Base Case Settings; PFS = Spline Knot 3, OS = Gamma				
Total Cost (JPY)	37,291,720	15,975,633	21,316,087	
Lys	7.06	3.36	3.69	5,769,593
QALYs	4.75	2.34	2.41	8,846,582
Scenario 1: Model averaging method 1 (All the distributions selected)				
Total Cost (JPY)	37,690,318	16,501,116	21,189,202	
Lys	8.21	4.85	3.35	6,316,297
QALYs	5.29	3.06	2.23	9,500,215
Scenario 2: Model averaging method 2 (Curves with OS <10% at 25 years)				
Total Cost (JPY)	36,621,282	15,790,292	20,830,989	
Lys	6.70	3.61	3.09	6,743,538
QALYs	4.56	2.45	2.11	9,880,816

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⁽²⁶⁾。

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、医療経済専門家や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

入力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、全入力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。

全入力データの検証は、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入力データを更新した。

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 融合遺伝子陽性の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 融合遺伝子陽性甲状腺癌
比較対照	レンパチニブ
ICER の基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input checked="" 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/QALY は 8,846,582 円/QALY であり、確率的感度分析における結果も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 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 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]

本剤投与の対象となる RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌及び甲状腺癌の患者数比率を、下記の通り推計した。

まず、薬物療法を実施している進行・再発患者数患者の症例数をメディカル・データ・ビジョン株式会社のMDV analyzer(診療データベースのWeb分析ツール)における、a)肺腺癌及びb)甲状腺乳頭癌の薬物療法患者の症例数として以下の条件で抽出した。

項目	a)肺腺癌	b)甲状腺乳頭癌
分析期間	2021年1月～2021年12月	
傷病名コード (傷病名)	8838844(肺腺癌) 8847595(下葉肺腺癌) 8847634(上葉肺腺癌) 8847661(中葉肺腺癌) 8847676(肺門部腺癌)	1930010(甲状腺乳頭癌)
薬剤(定義)	肺癌診療ガイドライン 2021年版 ⁽²⁷⁾ においてIV期非小細胞肺癌の推奨レジメンとして記載されている薬剤	進行・再発甲状腺癌(髄様癌除く)を効能・効果とする分子標的薬(甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018年度版 ⁽²⁾ において、進行・再発甲状腺分化癌に対する分子標的薬の使用が推奨)
薬剤名	アテゾリズマブ(遺伝子組換え)、アファチニブマレイン酸塩、アレクチニブ塩酸塩、イピリムマブ(遺伝子組換え)、イリノテカン塩酸塩水和物、エヌトレクチニブ、エルロチニブ塩酸塩、オシメルチニブメシル酸塩、カプマチニブ塩酸塩水和物、カルボプラチン、クリゾチニブ、ゲフィチニブ、ゲムシタビン塩酸塩、シスプラチン、セリチニブ、セルペルカチニブ、ダコミチニブ水和物、ダブラフェニブメシル酸塩、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、テポチニブ塩酸塩水和物、ドセタキセル、ニボルマブ(遺伝子組換え)、ネシツムマブ(遺伝子	レンバチニブメシル酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、セルペルカチニブ

	組換え)、ネダプラチン、パクリタキセル、ブリゲチニブ、ビノレルビン酒石酸塩、ベバシズマブ(遺伝子組換え)、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)、ペトレキセドナトリウム水和物、ラムシルマブ(遺伝子組換え)、ラロトレクチニブ、ロルラチニブ	
--	---	--

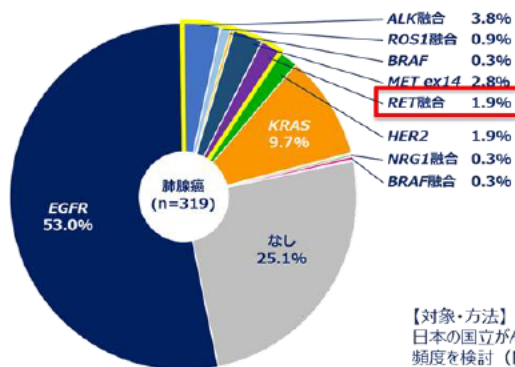
抽出結果は以下の通りである。

	抽出患者数
a) 肺腺癌	██████████
b) 甲状腺乳頭癌	██████████

次に肺腺癌及び甲状腺乳頭癌における RET 融合遺伝子陽性の割合を以下の文献より引用した。

a) 肺癌(肺腺癌): 1.9%⁽²⁸⁾

肺腺癌におけるドライバー遺伝子異常の頻度
(国立がん研究センター)



b) 甲状腺癌(乳頭癌): 11%⁽⁶⁾

Classification (% of total)	Incidence	No. (%) with RET mutations or fusion proteins
All thyroid cancers (100%)	57,000	7900 (14%)
Papillary thyroid cancer (84%)	48,000	6200 (11%)
Medullary thyroid cancer (5%)	2800	1700 (60%)
Sporadic medullary thyroid cancer (3.7%)	2100	1050 (50%)
Familial medullary thyroid cancer (1.3%)	700	700 (100%)
NSCLC (100%)	200,000	2000-4000 (1-2%)

^a Based upon the data in Refs. [16-19].

上述の患者数とRET融合遺伝子陽性の割合に基づき、本剤投与の対象となるRET融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌及び甲状腺癌の患者数比率の推計値は、非小細胞肺癌 87.7%、甲状腺癌 12.3%である。

	患者数	RET 融合遺伝子陽性の割合		RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌と甲状腺癌患者の割合
非小細胞肺癌		1.9%	⇒	87.7%
甲状腺癌		11.0%	⇒	12.3%

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	Japan_Loxo-292 CE Model (TC)_ 14th November 2022	E メール

7. 実施体制

名前: [REDACTED]

所属: [REDACTED]
[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: Eli Lilly Japan 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

Appendix

Appendix 0-1: CADTH—Reimbursement Conditions and Reasons

RET fusion TC

Reimbursement condition	Reason	Implementation guidance
Initiation		
1. Treatment with selpercatinib should be reimbursed in adult patients with RET fusion-positive DTC with advanced or metastatic disease (not amenable to surgery or radioactive iodine therapy) following prior treatment with sorafenib and/or lenvatinib.	The LIBRETTO-001 trial demonstrated antitumour activity based on the response rates observed with selpercatinib in patients with RET fusion-positive differentiated thyroid carcinoma with advanced or metastatic disease.	Patients who are refractory to radioactive iodine therapy and/or unable to undergo surgery, patients with a contraindication to radioactive iodine therapy, and patients who are intolerant to first-line treatment with lenvatinib should also be considered for selpercatinib treatment; these patients should be screened for somatic RET rearrangements.
2. Patients must have good performance status.	Patients enrolled in the LIBRETTO-001 study had an ECOG PS of 0, 1, or 2.	pERC acknowledged that clinicians may consider using selpercatinib for patients with an ECOG PS > 2 at their discretion.
Renewal		
3. Selpercatinib should be renewed for patients who exhibit a response to treatment, as per physician discretion, and for whom treatment is tolerable.	Based on clinical expert opinion, response would be measured by response rate, PFS, HRQoL, and toxicity. Different measures of response are evaluated based on clinical grounds and radiological examination, general symptoms, and HRQoL.	Patients with documented disease progression could continue selpercatinib if they were deriving clinical benefit.
4. Patients should be assessed for treatment response every 8 to 12 weeks for the first 6 months to 1 year, then every 12 to 16 weeks or as per physician discretion.	Based on clinical group input, response to treatment should be assessed every 8 to 12 weeks for the first 6 months to 1 year, then every 12 to 16 weeks; however, they noted that specific intervals should not be mandated.	-
Prescribing		
5. Selpercatinib should be prescribed by clinicians with expertise in the management of thyroid	To ensure that selpercatinib is prescribed only for appropriate patients and adverse	

cancer.	effects are managed in an optimized and timely manner.	
6.Selpercatinib should not be reimbursed if given in combination with other systemic anticancer drugs.	Selpercatinib was administered as monotherapy in LIBRETTO-001 and has a Health Canada indication only as monotherapy.	
Pricing		
7.A reduction in price.	The cost-effectiveness of selpercatinib compared to BSC is unknown. Based on CADTH exploratory analyses, a price reduction of at least 89% would be required to achieve an ICER of \$50,000 per QALY relative to BSC. Due to the high degree of uncertainty in the evidence, additional price reduction may be warranted.	
Feasibility of Adoption		
8. Access to RET testing.	RET testing is needed to identify patients with RET fusion-positive differentiated thyroid carcinoma; however, this may not be equally accessible across all jurisdictions.	pERC agreed it would be desirable for jurisdictions to have RET testing available across Canada to identify the eligible patient population before treatment with selpercatinib.

BSC = best supportive care; DTC = differentiated thyroid carcinoma; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HRQoL = health-related quality of life; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; pERC = pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee; PFS = progression-free survival; QALY = qualityadjusted life-year; RET = rearranged during transfection.

RET mutant MTC

Reimbursement condition	Reason	Implementation guidance
Initiation		
1. Treatment with selpercatinib should be reimbursed in patients 12 years of age and older with advanced or metastatic RET-mutant MTC who have progressed on, are intolerant to, or have a contraindication to first-line therapy.	The LIBRETTO-001 trial demonstrated anti-tumour activity based on the response rates observed with selpercatinib in patients with advanced RET-mutant MTC who were previously treated with cabozantinib or vandetanib. The Health Canada-approved indication includes	-

	patients 12 years of age and older.	
2. Patients must have good performance status.	Patients enrolled in the LIBRETTO-001 study had an ECOG performance status of 0, 1, or 2.	pERC acknowledged that clinicians may consider using selpercatinib for patients with an ECOG performance status > 2 at their discretion.
Renewal		
3. Selpercatinib should be renewed for patients who exhibit a response to treatment as per physician discretion and for whom treatment is tolerable.	Based on clinical expert opinion, different measures of response are evaluated based on clinical grounds and radiological examination such as the RECIST criteria, CEA, calcitonin, general symptoms, and HRQoL.	-
4. Patients should be assessed for treatment response every 3 to 6 months or as per physician discretion.	Based on clinical expert opinion, response to treatment in practice is usually assessed every 3 to 6 months.	-
5. ECG monitoring as clinically indicated.	As per the Health Canada product monograph: QTc interval prolongation was reported in patients receiving selpercatinib in clinical trials and is listed among the serious warnings and precautions.	
Prescribing		
6. Selpercatinib should be prescribed by clinicians with expertise in the management of thyroid cancer.	To ensure that selpercatinib is prescribed only for appropriate patients and adverse effects are managed in an optimized and timely manner.	-
7. Selpercatinib should not be reimbursed if given in combination with other systemic anticancer drugs.	Selpercatinib was administered as monotherapy in LIBRETTO-001 and has a Health Canada indication only as monotherapy.	-
Pricing		
8. A reduction in price	The cost-effectiveness of selpercatinib compared to vandetanib or BSC is unknown. Based on CADTH exploratory analyses, price	-

	reductions of at least 78% and 87% would be required to achieve an ICER of \$50,000 per QALY relative to vandetanib and BSC, respectively. Due to the high degree of uncertainty in the evidence, additional price reductions may be necessary.	
Feasibility of Adoption		
9. The feasibility of adoption of selpercatinib must be addressed.	At the submitted price, the magnitude of uncertainty in the budget impact must be addressed to ensure the feasibility of adoption, given the difference between the sponsor's estimate and CADTH's estimates.	-
10. Access to RET testing.	RET testing is needed to identify patients with RET fusion-positive differentiated thyroid carcinoma; however, this may not be equally accessible across all jurisdictions.	pERC agreed it would be desirable for jurisdictions to have RET testing available across Canada to identify the eligible patient population before treatment with selpercatinib.

BSC = best supportive care; CEA = carcinoembryonic antigen; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HRQoL = health-related quality of life; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; MTC = medullary thyroid cancer; pERC = pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; QALY = quality-adjusted life-year; RET = rearranged during transfection.

Appendix 3-1: Search strategy

Table3-1-1 Embase Search Strategy for SLR1: Clinical Trial Evidence for Selpercatinib and Comparators (Conducted 25 September 2019)

Search Number	Search Terms	Hits
Population		
#1	NSCLC in Adults (`non-small cell lung cancer':de,ab,ti OR `non-small cell lung cancer':de,ab,ti OR NSCLC:de,ab,ti OR `non-small-cell lung cancer':de,ab,ti OR `non-small-cell lung cancer':de,ab,ti OR ((`non-small-cell':de,ab,ti OR `non-small-cell':de,ab,ti OR `non-small cell':de,ab,ti) AND (cancer*:de,ab,ti OR	530,019

Search Number	Search Terms	Hits
	carcinoma*:de,ab,ti OR neoplasm*:de,ab,ti)) OR `lung adenocarcinoma'/exp OR `adenocarcinoma of lung':de,ab,ti OR `lung adenocarcinoma':de,ab,ti OR (lung:de,ab,ti AND (`adenocarcinoma'/exp OR adenocarcinoma:de,ab,ti)) OR (lung:de,ab,ti AND `squamous cell':de,ab,ti) OR (lung:de,ab,ti AND adenocarcinom*:de,ab,ti) OR (lung:de,ab,ti AND cancer*:de,ab,ti) OR (lung:de,ab,ti AND neoplasm*:de,ab,ti) OR (lung:de,ab,ti AND carcinoma*:de,ab,ti) OR `non squamous':de,ab,ti OR `non small cell lung cancer'/exp OR `bronchial non small cell cancer':de,ab,ti OR `bronchial nonsmall cell cancer':de,ab,ti OR `bronchial non small cell carcinoma':de,ab,ti OR `bronchial nonsmall cell carcinoma':de,ab,ti OR `non small cell lung cancer':de,ab,ti OR `nonsmall cell lung cancer':de,ab,ti OR `lung non small cell cancer':de,ab,ti OR `lung nonsmall cell cancer':de,ab,ti OR `lung non small cell carcinoma':de,ab,ti OR `lung nonsmall call carcinoma':de,ab,ti OR `non small cell bronchial cancer':de,ab,ti OR `nonsmall cell bronchial cancer':de,ab,ti OR `non small cell lung carcinoma':de,ab,ti OR `nonsmall cell lung carcinoma':de,ab,ti OR `non small cell pulmonary cancer':de,ab,ti OR `nonsmall cell pulmonary cancer':de,ab,ti OR `non small cell pulmonary carcinoma':de,ab,ti OR `nonsmall cell pulmonary carcinoma':de,ab,ti OR `pulmonary non small cell cancer':de,ab,ti OR `pulmonary nonsmall cell cancer':de,ab,ti OR `pulmonary non small cell carcinoma':de,ab,ti OR `pulmonary nonsmall cell carcinoma':de,ab,ti) NOT ((`juvenile'/exp OR juvenile*:ti OR infant*:ti OR child*:ti OR adolescen*:ti OR teen*:ti OR youth:ti) NOT (`adult'/exp OR adult*:ti OR `middle age*':ti OR elderly:ti OR `old age*':ti))	
#2	MTC `medullary thyroid cancer'/exp OR `medullary thyroid cancer':de,ab,ti OR `medullary thyroid carcinoma':de,ab,ti OR (`medullary thyroid':ab,ti	7,174

Search Number		Search Terms	Hits
		AND (cancer*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR tumor*:ab,ti) OR `medullary thyroid neoplasm':de,ab,ti OR `medullary thyroid tumour':de,ab,ti OR `medullary thyroid tumor':de,ab,ti)	
#3	PTC	`thyroid papillary carcinoma'/exp OR `thyroid papillary carcinoma':de,ab,ti OR `papillary thyroid cancer':de,ab,ti OR `papillary thyroid carcinoma':de,ab,ti OR `papillary thyroid microcarcinoma':de,ab,ti OR `thyroid gland papillary carcinoma':de,ab,ti OR `thyroid papilla carcinoma':de,ab,ti OR `thyroid papillary cancer':de,ab,ti OR `thyroid papillary microcarcinoma':de,ab,ti	19,675
#4	DTC	`differentiated thyroid cancer'/exp OR `differentiated thyroid cancer*':de,ab,ti OR `differentiated thyroid carcinoma*':de,ab,ti OR `DTC':de,ab,ti OR `WDTC':de,ab,ti OR `well differentiated thyroid cancer*':de,ab,ti OR `well differentiated thyroid carcinoma*':de,ab,ti OR `thyroid follicular carcinoma'/exp OR `thyroid follicular carcinoma':de,ab,ti OR `thyroid follicle carcinoma':de,ab,ti OR `thyroidal gland follicle carcinoma':de,ab,ti OR `thyroid gland encapsulated angioinvasive carcinoma':de,ab,ti OR `thyroideal gland follicle carcinoma':de,ab,ti OR `thyroid gland follicle carcinoma':de,ab,ti OR `thyroid encapsulated angioinvasive carcinoma':de,ab,ti OR `thyroid follicle carcinoma':de,ab,ti OR `thyroid gland follicular carcinoma':de,ab,ti OR `thyroidal encapsulated angioinvasive carcinoma':de,ab,ti OR `thyroidal follicle carcinoma':de,ab,ti OR `thyroidal follicular carcinoma':de,ab,ti OR `thyroidal gland encapsulated angioinvasive carcinoma':de,ab,ti OR `thyroidal gland follicle carcinoma':de,ab,ti OR `thyroidal gland follicular carcinoma':de,ab,ti OR `thyroideal encapsulated angioinvasive carcinoma':de,ab,ti OR `thyroideal follicle carcinoma':de,ab,ti OR `thyroideal follicular carcinoma':de,ab,ti OR `thyroideal gland	26,244

Search Number		Search Terms	Hits
		encapsulated angioinvasive carcinoma':de,ab,ti OR 'thyroideal gland follicle carcinoma':de,ab,ti OR 'thyroideal gland follicular carcinoma':de,ab,ti	
#5	Second line (2L) therapy	('second line therapy'/exp OR 'second line therapy':de,ab,ti OR 'second-line':de,ab,ti OR 'second line':de,ab,ti OR '2nd line':de,ab,ti OR relapse:de,ab,ti OR relapsed:de,ab,ti OR refractory:de,ab,ti OR recurrent:de,ab,ti OR resistant:de,ab,ti OR failed:de,ab,ti OR rescue:de,ab,ti OR pretreated:de,ab,ti OR 'pre- treated':de,ab,ti OR 'previously treated':de,ab,ti OR 're-treated':de,ab,ti OR progressive:de,ab,ti)	2,293,644
#6	RET	'RET mutation*':de,ab,ti OR 'RET fusion*':de,ab,ti OR 'RET proto oncogene':de,ab,ti OR 'RET proto- oncogene':de,ab,ti OR 'rearranged during transfection':de,ab,ti OR 'oncogene RET'/exp OR 'ongogene RET':de,ab,ti OR 'RET oncogene':de,ab,ti OR 'c RET protein'/exp OR 'c RET protein':de,ab,ti OR 'c RET receptor tyrosine kinase':de,ab,ti OR 'c RET tyrosine kinase':de,ab,ti OR 'protein c RET':de,ab,ti OR 'proto oncogene protein c RET':de,ab,ti OR 'proto oncogene proteins c RET':de,ab,ti OR 'proto-oncogene protein c RET':de,ab,ti OR 'proto-oncogene proteins c RET':de,ab,ti OR 'proto-oncogene protein c- RET':de,ab,ti OR 'proto-oncogene proteins c- RET':de,ab,ti OR 'protooncogene protein c RET':de,ab,ti OR 'RET protein':de,ab,ti OR 'RET receptor tyrosine kinase':de,ab,ti OR 'RET tyrosine kinase':de,ab,ti OR 'RET rearrangement*':de,ab,ti OR 'RET alteration*':de,ab,ti OR 'RET aberration*':de,ab,ti	7,009
#7	2L NSCLC	#1 AND #5	76,097
Intervention			
#8	Loxo-292 and Blu-667	'loxo-292':de,ab,ti OR loxo292:de,ab,ti OR selpercatinib:de,ab,ti OR 'loxo 292':de,ab,ti OR 'blu- 667':de,ab,ti OR 'RET inhibitor':de,ab,ti OR 'RET inhibitors':de,ab,ti	238

Search Number	Search Terms	Hits	
Comparators			
#9	Docetaxel	`docetaxel'/exp OR docetaxel:de,ab,ti OR `daxotel':de,ab,ti OR `dexotel':de,ab,ti OR `docefrez':de,ab,ti OR `docetaxel accord':de,ab,ti OR `lit 976':de,ab,ti OR `lit976':de,ab,ti OR `n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaxol':de,ab,ti OR `n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoyltaxol':de,ab,ti OR `nsc 628503':de,ab,ti OR `nsc628503':de,ab,ti OR `oncodoce'l':de,ab,ti OR `rp 56976':de,ab,ti OR `rp56976':de,ab,ti OR `taxespira':de,ab,ti OR `taxoter':de,ab,ti OR `taxotere':de,ab,ti OR `texot':de,ab,ti	57,254
#10	Nintedanib + Docetaxel	#9 AND (`nintedanib'/exp OR nintedanib:de,ab,ti OR ofev:de,ab,ti OR vargatef:de,ab,ti)	426
#11	Atezolizumab	`atezolizumab'/exp OR atezolizumab:de,ab,ti OR `mpdl 3280a':de,ab,ti OR mpdl3280a:de,ab,ti OR `rg 7446':de,ab,ti OR rg7446:de,ab,ti OR tecentriq:de,ab,ti OR tecntriq:de,ab,ti	4,000
#12	Ramucirumab + Docetaxel	#9 AND (`ramucirumab'/exp OR `ramucirumab':de,ab,ti OR `cyramza':de,ab,ti OR `imc 1121 b':de,ab,ti OR `imc 1121b':de,ab,ti OR `imc1121 b':de,ab,ti OR `imc1121b':de,ab,ti OR `ly 3009806':de,ab,ti OR `ly3009806':de,ab,ti)	713
#13	Pembrolizumab	`pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab:de,ab,ti OR keytruda:de,ab,ti OR lambrolizumab:de,ab,ti OR `mk 3475':de,ab,ti OR mk3475:de,ab,ti OR `sch 900475':de,ab,ti OR sch900475:de,ab,ti	11,646
#14	Nivolumab	`nivolumab'/exp OR nivolumab:de,ab,ti OR `bms 936558':de,ab,ti OR bms936558:de,ab,ti OR `cmab 819':de,ab,ti OR cmab819:de,ab,ti OR `mdx 1106':de,ab,ti OR mdx1106:de,ab,ti OR `ono 4538':de,ab,ti OR ono4538:de,ab,ti OR opdivo:de,ab,ti	13,739
#15	Pemetrexed	`pemetrexed'/exp OR `pemetrexed':de,ab,ti OR `alimta':de,ab,ti OR `armisarte':de,ab,ti OR `ciambra':de,ab,ti OR `elimta':de,ab,ti OR `ly 231514':de,ab,ti OR `ly231514':de,ab,ti OR `pemfexy':de,ab,ti OR `pemta':de,ab,ti	13,534

Search Number		Search Terms	Hits
#16	Cabozantinib	`cabozantinib'/exp OR `cabozantinib':de,ab,ti OR `bms 907351':de,ab,ti OR `bms907351':de,ab,ti OR `cabometryx':de,ab,ti OR `cabozantinib malate':de,ab,ti OR `cabozantinib s malate':de,ab,ti OR `cabozantinib s-malate':de,ab,ti OR `cometriq':de,ab,ti OR `xl 184':de,ab,ti OR `xl184':de,ab,ti	3,307
#17	Vandetanib	`vandetanib'/exp OR `vandetanib':de,ab,ti OR `azd 6474':de,ab,ti OR `azd6474':de,ab,ti OR `caprelsa':de,ab,ti OR `vandetinib':de,ab,ti OR `zactima':de,ab,ti OR `zd 6474':de,ab,ti OR `zd6474':de,ab,ti	4,509
#18	Sorafenib	`sorafenib'/exp OR `sorafenib':de,ab,ti OR `bay 43 9006':de,ab,ti OR `bay 43-9006':de,ab,ti OR `bay 439006':de,ab,ti OR `bay43 9006':de,ab,ti OR `bay43-9006':de,ab,ti OR `bay439006':de,ab,ti OR `nexavar':de,ab,ti	27,960
#19	Lenvatinib	`lenvatinib'/exp OR `lenvatinib':de,ab,ti OR `e 7080':de,ab,ti OR `e7080':de,ab,ti OR `er 203492-00':de,ab,ti OR `er203492-00':de,ab,ti OR `kispilyx':de,ab,ti OR `lenvatinib mesilate':de,ab,ti OR `lenvatinib mesylate':de,ab,ti OR `lenvima':de,ab,ti	1,790
#20	Erlotinib	`erlotinib'/exp OR erlotinib:de,ab,ti OR Tarceva:de,ab,ti OR `nsc 718781':de,ab,ti OR nsc718781:de,ab,ti OR `osi 774':de,ab,ti OR osi774:de,ab,ti OR `r 1415':de,ab,ti OR r1415:de,ab,ti	26,642
#21	NSCLC comparators	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #20	107,071
#22	MTC comparators	#16 OR #17	7,032
#23	PTC/DTC comparators	#18 OR #19	28,783
Study types			
#24	RCTs	`crossover procedure':de OR `double-blind procedure':de OR `randomized controlled trial':de OR `single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti	2,469,819

Search Number		Search Terms	Hits
		OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	
#25	Single-arm trials	`single arm':de,ab,ti OR `single-arm':de,ab,ti OR `one arm':de,ab,ti OR `one-arm':de,ab,ti OR `clinical study'/exp OR `clinical stud*':de,ab,ti OR `clinical trial*':de,ab,ti OR `Phase 2 clinical trial'/exp OR `prospective study'/exp	9,800,153
Exclusions			
#26		`animal'/exp NOT `human'/exp	5,326,265
#27		comment*:ti OR `letter':it OR `editorial':it OR `note':it OR `short survey':it OR `conference review':it OR `nonhuman'/exp OR `animal experiment'/exp OR `animal tissue'/exp OR `animal cell'/exp OR `animal model'/exp OR `in vitro study'/exp OR `in vitro':de,ab,ti OR `in vitro studies':de,ab,ti OR `in vitro technique':de,ab,ti OR `in vitro techniques':de,ab,ti	12,056,199
Totals			
#28	Single-arm trials or RCTs in RET tumours (any tumour type, all interventions, any LOT)	(#6 AND (#24 OR #25)) NOT (#26 OR #27)	1,495
#29	RCTs in 2L NSCLC	(#7 AND (#8 OR #21) AND #24) NOT (#26 OR #27)	2,636
#30	RCTs in MTC (any LOT)	(#2 AND (#8 OR #22) AND #24) NOT (#26 OR #27)	141
#31	RCTs in PTC/DTC (any LOT)	((#3 OR #4) AND (#8 OR #23) AND #24) NOT (#26 OR #27)	219

Search Number		Search Terms	Hits
#32	Limits	(([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [review]/lim) AND [25-9-2015]/sd AND [2015-2019]/py) OR (([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim) AND [25-9-2017]/sd AND [2017-2019]/py)	5,165,009
#33	TOTAL	#28 OR #30 OR #31 OR (#29 AND #32)	2,422
#34	TOTAL excluding PTC/DTC	#28 OR #30 OR (#29 AND #32)	2,253

2L = second line; DTC = differentiated thyroid cancer; LOT = line of therapy; MTC = medullary thyroid cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; PTC = papillary thyroid cancer; RCT = randomised controlled trial; RET = rearrangements and/or mutations during transfection; SLR = systematic literature review.

Table 3-1-2 PubMed Search Strategy for SLR 1: Clinical Trial Evidence for Selpercatinib and Comparators (Conducted 25 September 2019)

Search Number		Search Terms	Hits
Population			
#1	NSCLC in adults	("non-small cell lung cancer"[Text Word] OR "nonsmall cell lung cancer"[Text Word] OR NSCLC[Text Word] OR "nonsmall-cell lung cancer"[Text Word] OR "non-small-cell lung cancer"[Text Word] OR ("non-small-cell"[Text Word] OR "nonsmall-cell"[Text Word] OR "non-small cell"[Text Word]) AND (cancer*[Text Word] OR carcinoma*[Text Word] OR neoplasm*[Text Word])) OR "Adenocarcinoma of Lung"[Mesh] OR "adenocarcinoma of lung"[Text Word] OR "lung adenocarcinoma"[Text Word] OR (lung[Text Word] AND ("Adenocarcinoma"[Mesh] OR adenocarcinoma[Text Word])) OR (lung[Text Word] AND "squamous cell"[Text Word]) OR (lung[Text Word] AND adenocarcinom*[Text Word]) OR (lung[Text Word] AND cancer*[Text Word]) OR (lung[Text Word] AND neoplasm*[Text Word]) OR (lung[Text Word] AND carcinoma*[Text Word]) OR "non squamous"[Text Word] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "bronchial non small cell cancer"[Text Word] OR "bronchial nonsmall cell	315,585

Search Number	Search Terms	Hits
	<p>cancer"[Text Word] OR "bronchial non small cell carcinoma"[Text Word] OR "bronchial nonsmall cell carcinoma"[Text Word] OR "non small cell lung cancer"[Text Word] OR "nonsmall cell lung cancer"[Text Word] OR "lung non small cell cancer"[Text Word] OR "lung nonsmall cell cancer"[Text Word] OR "lung non small cell carcinoma"[Text Word] OR "lung nonsmall call carcinoma"[Text Word] OR "non small cell bronchial cancer"[Text Word] OR "nonsmall cell bronchial cancer"[Text Word] OR "non small cell lung carcinoma"[Text Word] OR "nonsmall cell lung carcinoma"[Text Word] OR "non small cell pulmonary cancer"[Text Word] OR "nonsmall cell pulmonary cancer"[Text Word] OR "non small cell pulmonary carcinoma"[Text Word] OR "nonsmall cell pulmonary carcinoma"[Text Word] OR "pulmonary non small cell cancer"[Text Word] OR "pulmonary nonsmall cell cancer"[Text Word] OR "pulmonary non small cell carcinoma"[Text Word] OR "pulmonary nonsmall cell carcinoma"[Text Word]) NOT (("Infant"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR juvenile*[Title] OR infant*[Title] OR child*[Title] OR adolescen*[Title] OR teen*[Title] OR youth[Title]) NOT ("Adult"[Mesh] OR adult*[Title] OR middle age*[Title] OR elderly[Title] OR old age*[Title]))</p>	
#2	<p>MTC</p> <p>"Thyroid cancer, medullary"[Supplementary Concept] OR "medullary thyroid cancer"[Text Word] OR "medullary thyroid carcinoma"[Text Word] OR ("medullary thyroid"[Title/Abstract] AND (cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract])) OR "medullary thyroid neoplasm"[Text Word] OR "medullary thyroid tumour"[Text Word] OR "medullary thyroid tumor"[Text Word])</p>	5,588
#3	<p>PTC</p> <p>"Thyroid Cancer, Papillary"[Mesh] OR "thyroid papillary carcinoma"[Text Word] OR "papillary</p>	10,986

Search Number		Search Terms	Hits
		thyroid cancer"[Text Word] OR "papillary thyroid carcinoma"[Text Word] OR "papillary thyroid microcarcinoma"[Text Word] OR "thyroid gland papillary carcinoma"[Text Word] OR "thyroid papilla carcinoma"[Text Word] OR "thyroid papillary cancer"[Text Word] OR "thyroid papillary microcarcinoma"[Text Word]	
#4	DTC	differentiated thyroid cancer*[Text Word] OR differentiated thyroid carcinoma*[Text Word] OR "DTC "[Text Word] OR "WDTC"[Text Word] OR well differentiated thyroid cancer*[Text Word] OR well differentiated thyroid carcinoma*[Text Word] OR "Adenocarcinoma, Follicular"[Mesh] OR "thyroid follicular carcinoma"[Text Word] OR "thyroid follicle carcinoma"[Text Word] OR "thyroidal gland follicle carcinoma"[Text Word] OR "thyroid gland encapsulated angioinvasive carcinoma"[Text Word] OR "thyroideal gland follicle carcinoma"[Text Word] OR "thyroid gland follicle carcinoma"[Text Word] OR "thyroid encapsulated angioinvasive carcinoma"[Text Word] OR "thyroid follicle carcinoma"[Text Word] OR "thyroid gland follicular carcinoma"[Text Word] OR "thyroidal encapsulated angioinvasive carcinoma"[Text Word] OR "thyroidal follicle carcinoma"[Text Word] OR "thyroidal follicular carcinoma"[Text Word] OR "thyroidal gland encapsulated angioinvasive carcinoma"[Text Word] OR "thyroidal gland follicle carcinoma"[Text Word] OR "thyroidal gland follicular carcinoma"[Text Word] OR "thyroideal encapsulated angioinvasive carcinoma"[Text Word] OR "thyroideal follicle carcinoma"[Text Word] OR "thyroideal follicular carcinoma"[Text Word] OR "thyroideal gland encapsulated angioinvasive carcinoma"[Text Word] OR "thyroideal gland follicle carcinoma"[Text Word] OR "thyroideal gland follicular carcinoma"[Text Word]	12,288
#5	Second-line (2L) therapy	("second line therapy"[Text Word] OR "second-line"[Text Word] OR "second line"[Text Word] OR "2nd line"[Text Word] OR relapse[Text Word] OR	1,525,803

Search Number		Search Terms	Hits
		relapsed[Text Word] OR refractory[Text Word] OR recurrent[Text Word] OR resistant[Text Word] OR failed[Text Word] OR rescue[Text Word] OR pretreated[Text Word] OR "pre-treated"[Text Word] OR "previously treated"[Text Word] OR "re-treated"[Text Word] OR progressive[Text Word])	
#6	RET	RET mutation*[Text Word] OR RET fusion*[Text Word] OR "RET proto oncogene"[Text Word] OR "RET proto-oncogene"[Text Word] OR "rearranged during transfection"[Text Word] OR "ongogene RET"[Text Word] OR "RET oncogene"[Text Word] OR "Proto-Oncogene Proteins c-ret"[Mesh] OR "c RET protein"[Text Word] OR "c RET receptor tyrosine kinase"[Text Word] OR "c RET tyrosine kinase"[Text Word] OR "protein c RET"[Text Word] OR "proto oncogene protein c RET"[Text Word] OR "proto oncogene proteins c RET"[Text Word] OR "proto oncogene protein c RET"[Text Word] OR "proto oncogene proteins c RET"[Text Word] OR "proto oncogene protein c-RET"[Text Word] OR "proto oncogene proteins c-RET"[Text Word] OR "protooncogene protein c RET"[Text Word] OR "RET protein"[Text Word] OR "RET receptor tyrosine kinase"[Text Word] OR "RET tyrosine kinase"[Text Word] OR RET rearrangement*[Text Word] OR RET alteration*[Text Word] OR RET aberration*[Text Word]	4,409
#7	2L NSCLC	#1 AND #5	32,397
Intervention			
#8	Loxo-292 and Blu-667	"loxo-292"[Text Word] OR loxo292[Text Word] OR selpercatinib[Text Word] OR "loxo 292"[Text Word] OR "blu-667"[Text Word] OR "RET inhibitor"[Text Word] OR "RET inhibitors"[Text Word]	113
Comparators			
#9	Docetaxel	"Docetaxel"[Mesh] OR docetaxel[Text Word] OR "daxotel"[Text Word] OR "dexotel"[Text Word] OR "docefrez"[Text Word] OR "docetaxel accord"[Text Word] OR "lit 976"[Text Word] OR "lit976"[Text Word] OR "n debenzoyl n tert butoxycarbonyl	15,914

Search Number	Search Terms	Hits
	10 deacetyltaxol"[Text Word] OR "n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoyltaxol"[Text Word] OR "nsc 628503"[Text Word] OR "nsc628503"[Text Word] OR "oncodocel"[Text Word] OR "rp 56976"[Text Word] OR "rp56976"[Text Word] OR "taxespira"[Text Word] OR "taxoter"[Text Word] OR "taxotere"[Text Word] OR "textot"[Text Word]	
#10	Nintedanib + docetaxel #9 AND ("nintedanib"[Supplementary Concept] OR nintedanib[Text Word] OR ofev[Text Word] OR vargatef[Text Word])	66
#11	Atezolizumab "atezolizumab"[Supplementary Concept] OR atezolizumab[Text Word] OR "mpdl 3280a"[Text Word] OR mpdl3280a[Text Word] OR "rg 7446"[Text Word] OR rg7446[Text Word] OR tecentriq[Text Word] OR tecntriq[Text Word]	773
#12	Ramucirumab + docetaxel #9 AND ("ramucirumab"[Supplementary Concept] OR "ramucirumab"[Text Word] OR "cyramza"[Text Word] OR "imc 1121 b"[Text Word] OR "imc 1121b"[Text Word] OR "imc1121 b"[Text Word] OR "imc1121b"[Text Word] OR "ly 3009806"[Text Word] OR "ly3009806"[Text Word])	97
#13	Pembrolizumab "pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR pembrolizumab[Text Word] OR keytruda[Text Word] OR lambrolizumab[Text Word] OR "mk 3475"[Text Word] OR mk3475[Text Word] OR "sch 900475"[Text Word] OR sch900475[Text Word]	2,923
#14	Nivolumab "Nivolumab"[Mesh] OR nivolumab[Text Word] OR "bms 936558"[Text Word] OR bms936558[Text Word] OR "cmab 819"[Text Word] OR cmab819[Text Word] OR "mdx 1106"[Text Word] OR mdx1106[Text Word] OR "ono 4538"[Text Word] OR ono4538[Text Word] OR opdivo[Text Word]	3,913
#15	Pemetrexed "Pemetrexed"[Mesh] OR "pemetrexed"[Text Word] OR "alimta"[Text Word] OR "armisarte"[Text Word] OR "ciambra"[Text Word] OR "elimta"[Text Word] OR "ly 231514"[Text Word] OR "ly231514"[Text Word] OR "pemfexy"[Text Word] OR "pemta"[Text Word]	3,251

Search Number		Search Terms	Hits
#16	Cabozantinib	"cabozantinib"[Supplementary Concept] OR cabozantinib[Text Word] OR "bms 907351"[Text Word] OR bms907351[Text Word] OR cabometyx[Text Word] OR "cabozantinib malate"[Text Word] OR "cabozantinib s malate"[Text Word] OR "cabozantinib s-malate"[Text Word] OR cometriq[Text Word] OR "xl 184"[Text Word] OR xl184[Text Word]	740
#17	Vandetanib	"N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine"[Supplementary Concept] OR vandetanib[Text Word] OR "azd 6474"[Text Word] OR azd6474[Text Word] OR caprelsa[Text Word] OR vandetinib[Text Word] OR zactima[Text Word] OR "zd 6474"[Text Word] OR zd6474[Text Word]	896
#18	Sorafenib	"Sorafenib"[Mesh] OR sorafenib[Text Word] OR "bay 43 9006"[Text Word] OR "bay 43-9006"[Text Word] OR "bay 439006"[Text Word] OR "bay43 9006"[Text Word] OR "bay43-9006"[Text Word] OR bay439006[Text Word] OR nexavar[Text Word]	8,109
#19	Lenvatinib	"lenvatinib"[Supplementary Concept] OR lenvatinib[Text Word] OR "e 7080"[Text Word] OR e7080[Text Word] OR "er 203492-00"[Text Word] OR "er203492-00"[Text Word] OR kispilyx[Text Word] OR "lenvatinib mesilate"[Text Word] OR "lenvatinib mesylate"[Text Word] OR lenvima[Text Word]	499
#20	Erlotinib	"Erlotinib Hydrochloride"[Mesh] OR erlotinib[Text Word] OR Tarceva[Text Word] OR "OSI-774"[Text Word] OR "OSI 774"[Text Word] OR OSI774[Text Word] OR "CP 358774"[Text Word] OR "CP 358,774"[Text Word] OR "CP-358,774"[Text Word] OR "CP358,774"[Text Word] OR "CP-358774"[Text Word] OR CP358774[Text Word] OR "11C-erlotinib"[Text Word]	6,566
#21	NSCLC comparators	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #20	31,420
#22	MTC comparators	#16 OR #17	1,507

Search Number		Search Terms	Hits
#23	PTC/DTC comparators	#18 OR #19	8,398
Study types			
#24	RCTs	"randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract]	4,594,082
#25	Single-arm trials	"single arm"[Text Word] OR "single-arm"[Text Word] OR "one arm"[Text Word] OR "one-arm"[Text Word] OR "Clinical Study"[Publication Type] OR clinical stud*[Text Word] OR clinical trial*[Text Word] OR "Clinical Trial, Phase II"[Publication Type] OR "Prospective Studies"[Mesh]	1,724,961
Exclusions			
#26		"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	4,622,129
#27		"Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Animal Experimentation"[Mesh] OR "Models, Animal"[Mesh] OR "In Vitro Techniques"[Mesh] OR "in vitro"[Text Word] OR "in vitro studies"[Text Word] OR "in vitro technique"[Text Word] OR "in vitro techniques"[Text Word]	3,815,651
Totals			
#28	Single-arm trials or RCTs in RET tumours (any tumour type, all interventions, any LOT)	(#6 AND (#24 OR #25)) NOT (#26 OR #27)	522
#29	RCTs in 2L NSCLC	(#7 AND (#8 OR #21) AND #24) NOT (#26 OR #27)	2,779
#30	RCTs in MTC (any LOT)	(#2 AND (#8 OR #22) AND #24) NOT (#26 OR #27)	172

Search Number		Search Terms	Hits
#31	RCTs in PTC/DTC (any LOT)	((#3 OR #4) AND (#8 OR #23) AND #24) NOT (#26 OR #27)	189
#32	Limits	((("Journal Article"[Publication Type] OR "Published Erratum"[Publication Type] OR "Review"[Publication Type]) AND "2015/09/25"[Date - Publication]:"3000"[Date - Publication]) OR ((("Meeting Abstract"[Publication Type] OR "Congress"[Publication Type]) AND "2017/09/25"[Date - Publication]: "3000"[Date - Publication]))	4,392,498
#33	TOTAL	#28 OR #30 OR #31 OR (#29 AND #32)	1,656
#34	TOTAL excluding PTC/DTC	#28 OR #30 OR (#29 AND #32)	1,504

2L = second line; DTC = differentiated thyroid cancer; LOT = line of therapy; MTC = medullary thyroid cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; PTC = papillary thyroid cancer; RCT = randomised controlled trial; RET = rearrangements and/or mutations during transfection; SLR = systematic literature review.

Table 3-1-3 Cochrane Search Strategy for SLR 1: Clinical Trial Evidence for Selpercatinib and Comparators (Conducted 25 September 2019)

Search Number	Search Terms	Hits
Population		
#1	NSCLC in adults MeSH descriptor: [Adenocarcinoma of Lung] explode all trees	74
#2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3,779
#3	("non-small cell lung cancer" OR "nonsmall cell lung cancer" OR NSCLC OR "nonsmall-cell lung cancer" OR "non-small-cell lung cancer" OR (("non-small-cell" OR "nonsmall-cell" OR "non-small cell") AND (cancer* OR carcinoma* OR neoplasm*)) OR "adenocarcinoma of lung" OR "lung adenocarcinoma" OR (lung AND "squamous cell") OR (lung AND adenocarcinom*) OR (lung AND cancer*) OR (lung AND neoplasm*) OR (lung AND carcinoma*) OR "non squamous" OR "bronchial non small cell cancer" OR "bronchial nonsmall cell cancer" OR "bronchial non small cell carcinoma" OR "bronchial nonsmall cell carcinoma" OR "non small cell lung cancer" OR "nonsmall cell lung cancer" OR "lung non small cell cancer" OR "lung nonsmall cell cancer" OR "lung non small cell carcinoma" OR "lung nonsmall call carcinoma" OR "non small cell bronchial cancer" OR "nonsmall cell bronchial cancer" OR "non small cell lung carcinoma" OR "nonsmall cell lung carcinoma" OR "non small cell pulmonary cancer" OR "nonsmall cell pulmonary cancer" OR "non small cell pulmonary carcinoma" OR "nonsmall cell pulmonary carcinoma" OR "pulmonary non small cell cancer" OR "pulmonary nonsmall cell cancer" OR "pulmonary non small cell carcinoma" OR "pulmonary nonsmall cell carcinoma")	26,502
#4	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma] explode all trees	6,857
#5	(adenocarcinoma)	10,390
#6	#4 OR #5	13,532
#7	(lung)	70,151

Search Number	Search Terms	Hits
#8	#6 AND #7	2,267
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #8	26,297
#10	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15,492
#11	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1,198
#12	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	100,701
#13	(juvenile* OR infant* OR child* OR adolescen* OR teen* OR youth):ti	97,125
#14	MeSH descriptor: [Adult] explode all trees	3,380
#15	(adult* OR middle NEXT age* OR elderly OR old NEXT age*):ti	56,718
#16	(#10 OR #11 OR #12 OR #13) NOT (#14 OR #15)	183,696
#17	#9 NOT #16	25,813
#18	MTC ("medullary thyroid cancer" OR "medullary thyroid carcinoma" OR "medullary thyroid neoplasm" OR "medullary thyroid tumour" OR "medullary thyroid tumor")	143
#19	("medullary thyroid" AND (cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumour* OR tumor*)):ti,ab,kw	140
#20	#18 OR #19	144
#21	PTC MeSH descriptor: [Thyroid Cancer, Papillary] explode all trees	28
#22	("thyroid papillary carcinoma" OR "papillary thyroid cancer" OR "papillary thyroid carcinoma" OR "papillary thyroid microcarcinoma" OR "thyroid gland papillary carcinoma" OR "thyroid papilla carcinoma" OR "thyroid papillary cancer" OR "thyroid papillary microcarcinoma")	295
#23	#21 OR #22	296
#24	DTC MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Follicular] explode all trees	41
#25	(differentiated NEXT thyroid NEXT cancer* OR differentiated NEXT thyroid NEXT carcinoma* OR "DTC " OR "WDTC" OR well NEXT differentiated NEXT thyroid NEXT cancer* OR well NEXT	635

Search Number		Search Terms	Hits
		differentiated NEXT thyroid NEXT carcinoma* OR "thyroid follicular carcinoma" OR "thyroid follicle carcinoma" OR "thyroidal gland follicle carcinoma" OR "thyroid gland encapsulated angioinvasive carcinoma" OR "thyroideal gland follicle carcinoma" OR "thyroid gland follicle carcinoma" OR "thyroid encapsulated angioinvasive carcinoma" OR "thyroid follicle carcinoma" OR "thyroid gland follicular carcinoma" OR "thyroidal encapsulated angioinvasive carcinoma" OR "thyroidal follicle carcinoma" OR "thyroidal follicular carcinoma" OR "thyroidal gland encapsulated angioinvasive carcinoma" OR "thyroidal gland follicle carcinoma" OR "thyroidal gland follicular carcinoma" OR "thyroideal encapsulated angioinvasive carcinoma" OR "thyroideal follicle carcinoma" OR "thyroideal follicular carcinoma" OR "thyroideal gland encapsulated angioinvasive carcinoma" OR "thyroideal gland follicle carcinoma" OR "thyroideal gland follicular carcinoma")	
#26		#24 OR #25	645
#27	Second-line (2L) therapy	("second line therapy" OR "second-line" OR "second line" OR "2nd line" OR relapse OR relapsed OR refractory OR recurrent OR resistant OR failed OR rescue OR pretreated OR "pre-treated" OR "previously treated" OR "re-treated" OR progressive)	281,824
#28	RET	MeSH descriptor: [Proto-Oncogene Proteins c-ret] explode all trees	10
#29		(RET NEXT mutation* OR RET NEXT fusion* OR "RET proto oncogene" OR "RET proto-oncogene" OR "rearranged during transfection" OR "ongogene RET" OR "RET oncogene" 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 "protooncogene protein c RET" OR "RET protein" OR	55

Search Number		Search Terms	Hits
		"RET receptor tyrosine kinase" OR "RET tyrosine kinase" OR RET NEXT rearrangement* OR RET NEXT alteration* OR RET NEXT aberration*)	
#30		#28 OR #29	52
#31	2L NSCLC	#17 AND #27	6,321
Intervention			
#32	Loxo-292 and Blu-667	("loxo-292" OR loxo292 OR selpercatinib OR "loxo 292" OR "blu-667" OR "RET inhibitor" OR "RET inhibitors")	4
Comparators			
#33	Docetaxel	MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees	1,157
#34		(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 "nsc 628503" OR "nsc628503" OR "oncodocel" OR "rp 56976" OR "rp56976" OR "taxespira" OR "taxoter" OR "taxotere" OR "texot")	6,661
#35		#33 OR #34	6,660
#36	Nintedanib + docetaxel	(nintedanib OR ofev OR vargatef)	401
#37		#35 AND #36	41
#38	Atezolizumab	(atezolizumab OR "mpdl 3280a" OR mpdl3280a OR "rg 7446" OR rg7446 OR tecentriq OR tecnriq)	523
#39	Ramucirumab + docetaxel	("ramucirumab" OR "cyramza" OR "imc 1121 b" OR "imc 1121b" OR "imc1121 b" OR "imc1121b" OR "ly 3009806" OR "ly3009806")	382
#40		#35 AND #39	109
#41	Pembrolizumab	(pembrolizumab OR keytruda OR lambrolizumab OR "mk 3475" OR mk3475 OR "sch 900475" OR sch900475)	1,090
#42	Nivolumab	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	135
#43		(nivolumab OR "bms 936558" OR bms936558 OR "cmab 819" OR cmab819 OR "mdx 1106" OR mdx1106 OR "ono 4538" OR ono4538 OR opdivo)	1,361
#44		#42 OR #43	1,361

Search Number		Search Terms	Hits
#45	Pemetrexed	MeSH descriptor: [Pemetrexed] explode all trees	496
#46		("pemetrexed" OR "alimta" OR "armisarte" OR "ciambra" OR "elimta" OR "ly 231514" OR "ly231514" OR "pemfexy" OR "pemta")	1,768
#47		#45 OR #46	1,768
#48	Cabozantinib	(cabozantinib OR "bms 907351" OR bms907351 OR cabometyx OR "cabozantinib malate" OR "cabozantinib s malate" OR "cabozantinib s-malate" OR cometriq OR "xl 184" OR xl184)	261
#49	Vandetanib	(vandetanib OR "azd 6474" OR azd6474 OR caprelsa OR vandetinib OR zactima OR "zd 6474" OR zd6474)	233
#50	Sorafenib	MeSH descriptor: [Sorafenib] explode all trees	228
#51		sorafenib OR "bay 43 9006" OR "bay 43-9006" OR "bay 439006" OR "bay43 9006" OR "bay43-9006" OR bay439006 OR nexavar	1,691
#52		#50 OR #51	1,691
#53	Lenvatinib	(lenvatinib OR "e 7080" OR e7080 OR "er 203492-00" OR "er203492-00" OR kisplyx OR "lenvatinib mesilate" OR "lenvatinib mesylate" OR lenvima)	220
#54	Erlotinib	MeSH descriptor: [Erlotinib Hydrochloride] explode all trees	442
#55		erlotinib OR Tarceva OR OSI774 OR "OSI 774" OR "OSI-774" OR "CP358,774" OR "CP-358,774" OR "CP-358774" OR "CP 358,774" OR "CP 358774" OR CP358774 OR "11C-erlotinib"	1,608
#56		#54 OR #55	1,608
#57	NSCLC comparators	#35 OR #37 OR #38 OR #40 OR #41 OR #44 OR #47 OR #48 OR #49 OR #56	11,876
#58	MTC comparators	#48 OR #49	479
#59	PTC/DTC comparators	#52 OR #53	1,834
Study types			
#60	RCTs	("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial"):pt	562,738

Search Number		Search Terms	Hits
#61		(randomized OR placebo OR randomly OR trial OR groups):ti,ab,kw	1,217,288
#62		#60 OR #61	1,289,649
#63	Single-arm trials	MeSH descriptor: [Prospective Studies] explode all trees	88,214
#64		("single arm" OR "single-arm" OR "one arm" OR "one-arm" OR clinical NEXT stud* OR clinical NEXT trial*)	907,439
#65		("Clinical Study" OR "Clinical Trial, Phase II"):pt	10,479
#66		#63 OR #64 OR #65	931,317
Exclusions			
#67		MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	15,484
#68		MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	8,287
#69		#67 NOT #68	7,197
#70		MeSH descriptor: [Animal Experimentation] explode all trees	4
#71		MeSH descriptor: [Models, Animal] explode all trees	464
#72		MeSH descriptor: [In Vitro Techniques] explode all trees	1,458
#73		("in vitro" OR "in vitro studies" OR "in vitro technique" OR "in vitro techniques")	22,198
#74		(Comment OR Letter OR Editorial):pt	14,237
#75		#70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74	37,061
Totals			
#76	Single-arm trials or RCTs in RET tumours (any tumour type, all interventions, any LOT)	(#30 AND (#62 OR #66)) NOT (#69 OR #75)	49
#77	RCTs in 2L NSCLC	(#31 AND (#32 OR #57) AND #62) NOT (#69 OR #75)	1,926
#78	RCTs in MTC (any LOT)	(#20 AND (#32 OR #58) AND #62) NOT (#69 OR #75)	63

Search Number		Search Terms	Hits
#79	RCTs in PTC/DTC (any LOT)	((#23 OR #26) AND (#32 OR #57) AND #62) NOT (#69 OR #75)	24
#80	TOTAL	#76 OR #78 OR #79 OR (#77 AND Publication date from 2015/09)	1,133
#81	TOTAL excluding PTC/DTC	#76 OR #78 OR (#77 AND Publication date from 2015/09)	1,118

2L = second line; DTC = differentiated thyroid cancer; LOT = line of therapy; MTC = medullary thyroid cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; PTC = papillary thyroid cancer; RCT = randomised controlled trial; RET = rearrangements and/or mutations during transfection; SLR = systematic literature review.

Table 3-1-4 Embase Search Strategy: Clinical Trial Evidence for Selpercatinib and Comparators (Conducted 13 October 2020; SLR2)

#	Search strings	Results
1	exp thyroid neoplasms/	92531
2	((papillary thyroid or thyroid papillary or thyroid papilla) and (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor* or microcarcinoma)).mp.	23109
3	((medullary thyroid or thyroid medullary) and (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor* or adenoma*)).mp.	10962
4	((Differentiated thyroid or well differentiated thyroid or thyroid follicular or thyroid gland follicular or thyroid follicle or thyroid gland follicle or thyroideal gland follicle or thyroid gland encapsulated angioinvasive or thyroideal gland encapsulated angioinvasive or thyroideal encapsulated angioinvasive or thyroideal follicle or thyroideal follicular or thyroideal gland follicular) adj3 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor*)).mp.	16827
5	(loxo-292 or loxo292 or selpercatinib or loxo 292 or pralsetinib or BLU 667 or BLU667 or BLU-667or <i>RET</i> inhibitor or <i>RET</i> inhibitors).mp.	361
6	(cabozantinib or bms 907351 or bms907351 or cabometyx or cabozantinib malate or cabozantinib s malate or cabozantinib smalate or cometriq or xl 184 or xl184).mp.	4140
7	(vandetanib or azd 6474 or azd6474 or caprelsa or vandetinib or zactima or zd 6474 or zd6474).mp.	4768
8	(sorafenib or bay 43 9006 or bay 43-9006 or bay 439006 or bay43 9006 or bay43-9006 or bay439006 or nexavar).mp.	30669
9	(lenvatinib or e 7080 or e7080 or er 203492-00 or er203492-00 or kispilyx or lenvatinib mesilate or lenvatinib mesylate or lenvima).mp.	2613
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	36599
11	(crossover procedure or double-blind procedure or randomized	2686855

	controlled trial or single-blind procedure or random* or factorial* or crossover* or placebo* or assign* or allocat* or volunteer*).mp.	
12	(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.	5774404
13	11 or 12	7267595
14	animal/ not (animal/ and human/)	1500742
15	(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.	11152848
16	14 or 15	12462389
17	(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.	4391
18	(3 and 17 and 13) not 16	419
19	limit 18 to yr="2019 -Current"	45
20	((2 or 4) and 17 and 13) not 16	138
21	limit 20 to yr="2019 -Current"	11
22	(3 and 10 and 11) not 16	217
23	limit 22 to yr="2019 -Current"	16
24	((2 or 4) and 10 and 11) not 16	264
25	limit 24 to yr="2019 -Current"	33

Table 3-1-5 Medline Search Strategy: Clinical Trial Evidence for Selpercatinib and Comparators (Conducted 13 October 2020; SLR2)

#	Search strings	Results
1	exp thyroid neoplasms/	52987
2	((papillary thyroid or thyroid papillary or thyroid papilla) and (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor* or microcarcinoma)).mp.	14087
3	((medullary thyroid or thyroid medullary) and (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor* or adenoma*)).mp.	6217
4	((Differentiated thyroid or well differentiated thyroid or thyroid follicular or thyroid gland follicular or thyroid follicle or thyroid gland follicle or thyroideal gland follicle or thyroid gland encapsulated angioinvasive or thyroideal gland encapsulated angioinvasive or thyroideal encapsulated angioinvasive or thyroideal follicle or thyroideal follicular or thyroideal gland follicular) adj3 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor*)).mp.	8959
5	(loxo-292 or loxo292 or selpercatinib or loxo 292 or pralsetinib or	176

	BLU 667 or BLU667 or BLU-667or RET inhibitor or RET inhibitors).mp.	
6	(cabozantinib or bms 907351 or bms907351 or cabometyx or cabozantinib malate or cabozantinib s malate or cabozantinib smalate or cometriq or xl 184 or xl184).mp.	1080
7	(vandetanib or azd 6474 or azd6474 or caprelsa or vandetinib or zactima or zd 6474 or zd6474).mp.	944
8	(sorafenib or bay 43 9006 or bay 43-9006 or bay 439006 or bay43 9006 or bay43-9006 or bay439006 or nexavar).mp.	10139
9	(lenvatinib or e 7080 or e7080 or er 203492-00 or er203492-00 or kispilyx or lenvatinib mesilate or lenvatinib mesylate or lenvima).mp.	960
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	12191
11	(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.	2019835
12	(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.	1319204
13	11 or 12	2834890
14	animal/ not (animal/ and human/)	4709852
15	(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.	3831181
16	14 or 15	7813450
17	(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.	4656
18	(3 and 17 and 13) not 16	109
19	limit 18 to yr="2019 -Current"	7
20	((2 or 4) and 17 and 13) not 16	42
21	limit 20 to yr="2019 -Current"	4
22	(3 and 10 and 11) not 16	80
23	limit 22 to yr="2019 -Current"	9
24	((2 or 4) and 10 and 11) not 16	80
25	limit 24 to yr="2019 -Current"	15

Table 3-1-6 Cochrane Library Search Strategy: Clinical Trial Evidence for Selpercatinib and Comparators (Conducted 13 October 2020; SLR2)

#	Search strings	Results
1	exp thyroid neoplasms/	692
2	((papillary thyroid or thyroid papillary or thyroid papilla) and	362

	(cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor* or microcarcinoma)).mp.	
3	((medullary thyroid or thyroid medullary) and (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor* or adenoma*)).mp.	207
4	((Differentiated thyroid or well differentiated thyroid or thyroid follicular or thyroid gland follicular or thyroid follicle or thyroid gland follicle or thyroideal gland follicle or thyroid gland encapsulated angioinvasive or thyroideal gland encapsulated angioinvasive or thyroideal encapsulated angioinvasive or thyroideal follicle or thyroideal follicular or thyroideal gland follicular) adj3 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor*)).mp.	571
5	(loxo-292 or loxo292 or selpercatinib or loxo 292 or pralsetinib or BLU 667 or BLU667 or BLU-667or <i>RET</i> inhibitor or <i>RET</i> inhibitors).mp.	7
6	(cabozantinib or bms 907351 or bms907351 or cabometyx or cabozantinib malate or cabozantinib s malate or cabozantinib smalate or cometriq or xl 184 or xl184).mp.	358
7	(vandetanib or azd 6474 or azd6474 or caprelsa or vandetinib or zactima or zd 6474 or zd6474).mp.	274
8	(sorafenib or bay 43 9006 or bay 43-9006 or bay 439006 or bay43 9006 or bay43-9006 or bay439006 or nexavar).mp.	2074
9	(lenvatinib or e 7080 or e7080 or er 203492-00 or er203492-00 or kispplx or lenvatinib mesilate or lenvatinib mesylate or lenvima).mp.	297
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	2768
11	(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.	1308113
12	(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.	637240
13	11 or 12	1393956
14	animal/ not (animal/ and human/)	10150
15	(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.	123217
16	14 or 15	131904
17	(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.	70
18	(3 and 17 and 13) not 16	20

19	limit 18 to yr="2019 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	2
20	((2 or 4) and 17 and 13) not 16	4
21	limit 20 to yr="2019 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	0
22	(3 and 10 and 11) not 16	57
23	limit 22 to yr="2019 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	3
24	((2 or 4) and 10 and 11) not 16	114
25	limit 24 to yr="2019 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	12

Table 3-1-7 Embase Search Strategy: Clinical Trial Evidence for Selpercatinib and Comparators (Conducted 30 July 2021; SLR3)

#	Preliminary search strings	Results
1	exp thyroid neoplasms/	96861
2	((papillary thyroid or thyroid papillary or thyroid papilla) and (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor* or microcarcinoma)).mp.	24772
3	((medullary thyroid or thyroid medullary) and (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor* or adenoma*)).mp.	11308
4	((Differentiated thyroid or well differentiated thyroid or thyroid follicular or thyroid gland follicular or thyroid follicle or thyroid gland follicle or thyroideal gland follicle or thyroid gland encapsulated angioinvasive or thyroideal gland encapsulated angioinvasive or thyroideal encapsulated angioinvasive or thyroideal follicle or thyroideal follicular or thyroideal gland follicular) adj3 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor*)).mp.	17647
5	(loxo-292 or loxo292 or selpercatinib or loxo 292 or LY3527723 or LY-3527723 or LY 3527723 or RETEVMO or RETSEVMO or pralsetinib or blue-667 or blue 667 or blue667 or BLU 667 or BLU667 or BLU-667 or Gavreto or RET inhibitor or RET inhibitors).mp.	524
6	(cabozantinib or bms 907351 or bms907351 or cabometyx or cabozantinib malate or cabozantinib s malate or cabozantinib smalate or cometriq or xl 184 or xl184).mp.	4828
7	(vandetanib or azd 6474 or azd6474 or caprelsa or vandetanib or zactima or zd 6474 or zd6474).mp.	4956
8	(sorafenib or bay 43 9006 or bay 43-9006 or bay 439006 or bay43 9006 or bay43-9006 or bay439006 or nexavar).mp.	32691
9	(lenvatinib or e 7080 or e7080 or er 203492-00 or er203492-00 or kispilix or lenvatinib mesilate or lenvatinib mesylate or lenvima).mp.	3433
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	39532

11	(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.	282025 7
12	(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.	612313 4
13	11 or 12	768553 6
14	animal/ not (animal/ and human/)	152660 7
15	(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.	115216 94
16	14 or 15	128540 25
17	(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.	4623
18	(3 and 17 and 13) not 16	439
19	limit 18 to dc=20201001-20210713	28
20	((2 or 4) and 17 and 13) not 16	145
21	limit 20 to dc=20201001-20210713	12
22	(3 and 10 and 11) not 16	218
23	limit 22 to (dc=20201001-20210713)	4
24	((2 or 4) and 10 and 11) not 16	280
25	limit 24 to dc=20201001-20210624	18

Table 3-1-8 Medline Search Strategy: Clinical Trial Evidence for Selpercatinib and Comparators (Conducted 30 July 2021; SLR3)

#	Preliminary search strings	Results
1	exp thyroid neoplasms/	55226
2	((papillary thyroid or thyroid papillary or thyroid papilla) and (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor* or microcarcinoma)).mp.	13752
3	((medullary thyroid or thyroid medullary) and (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor* or adenoma*)).mp.	6129

4	((Differentiated thyroid or well differentiated thyroid or thyroid follicular or thyroid gland follicular or thyroid follicle or thyroid gland follicle or thyroideal gland follicle or thyroid gland encapsulated angioinvasive or thyroideal gland encapsulated angioinvasive or thyroideal encapsulated angioinvasive or thyroideal follicle or thyroideal follicular or thyroideal gland follicular) adj3 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor*)).mp.	8794
5	(loxo-292 or loxo292 or selpercatinib or loxo 292 or LY3527723 or LY-3527723 or LY 3527723 or RETEVMO or RETSEVMO or pralsetinib or blue-667 or blue 667 or blue667 or BLU 667 or BLU667 or BLU-667 or Gavreto or RET inhibitor or RET inhibitors).mp.	232
6	(cabozantinib or bms 907351 or bms907351 or cabometyx or cabozantinib malate or cabozantinib s malate or cabozantinib smalate or cometriq or xl 184 or xl184).mp.	1111
7	(vandetanib or azd 6474 or azd6474 or caprelsa or vandetinib or zactima or zd 6474 or zd6474).mp.	905
8	(sorafenib or bay 43 9006 or bay 43-9006 or bay 439006 or bay43 9006 or bay43-9006 or bay439006 or nexavar).mp.	9860
9	(lenvatinib or e 7080 or e7080 or er 203492-00 or er203492-00 or kispplx or lenvatinib mesilate or lenvatinib mesylate or lenvima).mp.	1086
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	12063
11	(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.	2029992
12	(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.	1331180
13	11 or 12	2850663
14	animal/ not (animal/ and human/)	4826737
15	(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.	3889936
16	14 or 15	7970655

17	(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.	4721
18	(3 and 17 and 13) not 16	113
19	limit 18 to dt=20201001-20210713	8
20	((2 or 4) and 17 and 13) not 16	43
21	limit 20 to (dt=20201001-20210713)	3
22	(3 and 10 and 11) not 16	74
23	limit 22 to dt=20201001-20210624	1
24	((2 or 4) and 10 and 11) not 16	78
25	limit 24 to dt=20201001-20210624	7

Table 3-1-9 Evidence-Based Medicine Reviews Search Strategy: Clinical Trial Evidence for Selpercatinib and Comparators (Conducted 30 July 2021; SLR3)

#	Preliminary search strings	Results
1	exp thyroid neoplasms/	724
2	((papillary thyroid or thyroid papillary or thyroid papilla) and (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor* or microcarcinoma)).mp.	385
3	((medullary thyroid or thyroid medullary) and (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor* or adenoma*)).mp.	2 2 0
4	((Differentiated thyroid or well differentiated thyroid or thyroid follicular or thyroid gland follicular or thyroid follicle or thyroid gland follicle or thyroideal gland follicle or thyroid gland encapsulated angioinvasive or thyroideal gland encapsulated angioinvasive or thyroideal encapsulated angioinvasive or thyroideal follicle or thyroideal follicular or thyroideal gland follicular) adj3 (adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor*)).mp.	600
5	(loxo-292 or loxo292 or selpercatinib or loxo 292 or LY3527723 or LY-3527723 or LY 3527723 or RETEVMO or RETSEVMO or pralsetinib or blue-667 or blue 667 or blue667 or BLU 667 or BLU667 or BLU-667 or Gavreto or RET inhibitor or RET inhibitors).mp.	18
6	(cabozantinib or bms 907351 or bms907351 or cabometyx or cabozantinib malate or cabozantinib s malate or cabozantinib smalate or cometriq or xl 184 or xl184).mp.	410

7	(vandetanib or azd 6474 or azd6474 or caprelsa or vandetinib or zactima or zd 6474 or zd6474).mp.	280
8	(sorafenib or bay 43 9006 or bay 43-9006 or bay 439006 or bay43 9006 or bay43-9006 or bay439006 or nexavar).mp.	2217
9	(lenvatinib or e 7080 or e7080 or er 203492-00 or er203492-00 or kispplx or lenvatinib mesilate or lenvatinib mesylate or lenvima).mp.	384
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	3022
11	(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.	1396529
12	(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.	688407
13	11 or 12	1484796
14	animal/ not (animal/ and human/)	10523
15	(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.	131964
16	14 or 15	140875
17	(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.	84
18	(3 and 17 and 13) not 16	21
19	limit 18 to yr="2020 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	1
20	((2 or 4) and 17 and 13) not 16	4
21	limit 20 to yr="2020 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	0
22	(3 and 10 and 11) not 16	61
23	limit 22 to yr="2020 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	3
24	((2 or 4) and 10 and 11) not 16	119
25	limit 24 to yr="2020 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	5

Appendix 3-2: On-going Clinical Trial Databases

Search terms for clinical trial databases included combinations of free text and Medical Subject Heading (Mesh) terms. For example, the following set of terms were used to extract trials conducted in thyroid cancer population:

- **Condition or disease:** thyroid cancer
- **Intervention:** LOXO-292 OR blu667 OR *RET* OR vandetanib OR cabozantinib OR lenvatinib OR sorafenib

Table3-2-1: Search Criteria for On-going Trials

Search criteria	Eligibility
Patients, comparators, and outcomes	As in Section 3.2.1
Recruitment status	Open studies: <ul style="list-style-type: none">• Recruiting• Not yet recruiting• Expanded access: available• Enrolling by invitation Closed studies: <ul style="list-style-type: none">• Active, not recruiting• Completed Studies with unknown status will not be included
Results	Studies with available results (Studies without results will be excluded)

Appendix 3-3: Risk of bias

Quality assessment of RCTs was conducted using a checklist from National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (published in 2013, last updated in 2016)ⁱ. This quality assessment checklist is consistent with the methods recommended by the Centre for Reviews and Dissemination and is widely used to critically appraise RCTsⁱⁱ. Quality assessments were undertaken by two independent reviewers with conflicts referred to a third reviewer.

Quality assessment of RCTs consisted of the following five sections (A–E) with a series of questions on the internal validity of RCTs:

- Section A: Selection bias
- Section B: Performance bias
- Section C: Attrition bias
- Section D: Detection bias
- Section E: Overall assessment of internal validity

As no validated tool exists to assess quality of single-arm trials, the Critical Appraisal Skills Programme (CASP) cohort study checklist was used to assess all single-arm trials. Quality assessment of single-arm trials consisted of the following 14 questions:

- Did the study address a focused issue?
- Was the cohort recruited in an acceptable way?
- Was the exposure accurately measured to minimise bias?
- Was the outcome accurately measured to minimise bias?
- Have the authors identified all-important confounding factors?
- Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?
- Was the follow-up of subjects complete?
- Was the follow-up of subjects long enough?
- What are the results of this study?
- How precise are the results?
- Do you believe the results?
- Can the results be applied to the local population?
- Do the results of this study fit with other available evidence?

- What are the implications of this study for practice?

The detailed NICE quality assessment checklist and - Critical Appraisal Skills Programm (CASP) cohort study checklist are given in Table A3-2-1 and A3-2-2, respectively.

Table A3-3-1 Quality Assessment for Thyroid Cancer Randomised Controlled Trials: Overall Quality of TC RCTs

Trial Name	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in dropouts between groups?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the study include an intention-to-treat analysis? If so, was the analysis appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
D4200C00088	Y	Y	Y	N	N	N	Y
D4200C00079	Y	Y	Y	Y	N	N	Y
D4200C00097	?	?	Y	Y	Y	N	Y
DECISION	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y
SELECT	Y	Y	Y	Y	N	N	Y
EXAM	Y	?	Y	Y	Y	N	Y
ZETA	?	?	Y	Y	N	N	Y

Table A3-3-2 Overall Quality of TC RCTs in SLR update

Trial name	Section A: Selection bias	Section B: Performance bias	Section C: Attrition bias	Section D: Detection bias
COSMIC-311, Brose (2021)	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias

- NICE guidelines manual. Appendix C: Methodology checklist: randomised controlled trials. . 2012.
- York TUo. CRD's guidance for undertaking reviews in health care.

Appendix 4-1: Cost information

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

項目	費用(円)	内訳
セルペルカチニブ レンバチニブ	1,960	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 ニ 29 日分以上: 600 円 F400-00 抗悪性腫瘍剤処方管理加算(処方箋料): 700 円(注 6)

Table A4-1-2 Health state costs (per month)

項目	無増悪	増悪	費用(円) /30 日	内訳
Outpatient visit	17	6	5,630	A001 再診料: 730 円 A001 外来管理加算: 520 円 F400 処方箋料: 680 円 F400-00 抗悪性腫瘍剤処方管理加算(処方箋料): 700 円(注 6) B001-00 がん患者指導管理料の平均: 3,680 円
CT scan	3	5	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	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	17	2	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
Urinalysis	12	0	260	D000 尿中一般物質定性半定量検査 260 円

* Expert opinion (2021 年 5 月、社内資料)+ Lilly 社内資料

Table A4-1-3 Palliative care cost

項目	患者の割合	費用(円)/30日**	内訳
Palliative care (last month of life)	Hospital stay*:19.44% Hospice care stay*:29.16% Home care*:51.40%	825,901 (19.44% x 18,059 + 29.16% x 49,885 + 51.40% x 18,583.33)	Hospital stay: 18,059 円 -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) Hospice care stay: 49,885 円 A310 緩和ケア病棟入院料1および2の平均: 49,885 円 Home care: 18583.33 円 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

*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

参考文献

- ¹ Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii110-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds230>. Erratum in: *Ann Oncol*. 2018;29 Suppl 4:iv257-iv258.
- ² 甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会. 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; 35 Suppl 3. <http://jaes.umin.jp/pdf/guideline2018.pdf>.
- ³ 西川光重、他. 甲状腺疾患診療マニュアル改訂第3版. 2020. 診断と治療社.
- ⁴ 杉野公則, 他. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌. 2013; 30: 7-12.
- ⁵ Ruegamer, J. J. et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1998, 67(3), 501-508.
- ⁶ Roskoski R Jr, Sadeghi-Nejad A. Role of RET protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment RET-driven thyroid and lung cancers. *Pharmacol Res*. 2018 Feb;128:1-17. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.021. Epub 2017 Dec 25. PMID: 29284153.
- ⁷ 日本頭頸部癌学会. 頭頸部癌診療ガイドライン 2022年版. 2022. 金原出版
- ⁸ 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.
- ⁹ NICE. PMG6 - Appendix C: Methodology checklist: randomised controlled trials. National Institute for Health and Care Excellence. 2012.
- ¹⁰ Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):825-835.
- ¹¹ Subbiah V HM, Wirth LJ, Schuler M, Mansfield AS, Curigliano G, Brose MS, Zhu VW, Leboulleux S, Bowles DW, Baik CS, Adkins D, Keam B, Matos I, Garralda E, Gainor JF, Lopes G, Lin CC, Godbert Y, Sarker D, Miller SG, Clifford C, Zhang H, Turner CD, Taylor MH. . Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. 2021.
- ¹² Zheng X, Ji Q, Sun Y, Ge M, Zhang B, Cheng Y, Lei S, Shi F, Guo Y, Li L, Chen L, Shao J, Zhang W, Gao M. Efficacy and safety of selpercatinib in Chinese patients with advanced RET-altered thyroid cancers: results from the phase II

LIBRETTO-321 study. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Aug 29;14:17588359221119318.

¹³ Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(7):621-630.

¹⁴ Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9940):319-328.

¹⁵ Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(9):897-905.

¹⁶ Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(8):1126-1138.

¹⁷ Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *European journal of endocrinology*. 2011;165(2):315-322.

¹⁸ Hong DS, Cabanillas ME, Wheler J, et al. Inhibition of the Ras/Raf/MEK/ERK and RET kinase pathways with the combination of the multikinase inhibitor sorafenib and the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in medullary and differentiated thyroid malignancies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(4):997-1005.

¹⁹ Zheng X, Xu Z, Ji Q, Ge M, Shi F, Qin J, Wang F, Chen G, Zhang Y, Huang R, Tan J, Huang T, Li S, Lv Z, Lin Y, Guo Z, Kubota T, Suzuki T, Ikezawa H, Gao M. A Randomized, Phase III Study of Lenvatinib in Chinese Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res*. 2021 Oct 15;27(20):5502-5509.

²⁰ Sherman EJ. Selpercatinib efficacy and safety in patients with RET-altered thyroid cancer: A clinical trial update. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl): 6073-6073.

- ²¹ NICE. TA535 - Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine. National Institute for Health and Care Excellence. National Institute for Health and Care Excellence. 2018.
- ²² Punda A, Bedekovic V, Baric A, Kontic M, Colovic Z, Vanjaka Rogosic L, et al. RET expression and its correlation with clinicopathologic data in papillary thyroid carcinoma. *Acta Clin Croat*. 2018 Dec;57(4):646-52.
- ²³ Fordham, B. A., C. Kerr, H. M. de Freitas, A. J. Lloyd, K. Johnston, C. L. Pelletier, G. Tremblay, A. Forsythe, B. McIver and E. E. Cohen. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9: 1561-1572.
- ²⁴ Durante C, Haddy M, Baudin E, et al. Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(8):2892–2899
- ²⁵ NICE. TA516 - Cabozantinib for treating medullary thyroid cancer. National Institute for Health and Care Excellence. National Institute for Health and Care Excellence. 2017.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2021 年版. 2021.
- ²⁸ 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.