

セルペルカチニブ(レットヴィモカプセル)に関する  
公的分析の結果

RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌

**[第 1.0 版 提出日 2023 年 6 月 22 日]**

## 【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み .....	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果 .....	7
1.1 評価結果の概要 .....	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー .....	15
1.3 公的分析における参考事項 .....	15
2. 追加的有用性の評価 .....	19
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー .....	19
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション .....	19
2.1.2 実施の流れ .....	19
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準 .....	20
2.1.4 使用したデータベース .....	20
2.1.5 使用した検索式 .....	21
2.1.6 検索結果 .....	28
2.1.7 臨床試験の概要 .....	31
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要 .....	39
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】 .....	41
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 .....	42
2.4 追加的有用性の有無に関する評価 .....	45
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】 .....	46
3. 費用対効果の評価 .....	47
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 .....	47
3.1.1 レンバチニブと比較した費用効果分析の概要 .....	47
3.1.2 レンバチニブと比較した費用効果分析に対する見解 .....	49
3.1.2.1 分析に使用する文献について .....	49
3.1.2.2 OS および PFS の外挿曲線について .....	49
3.1.2.3 QOL 値について .....	50
3.1.2.4 RDI について .....	50
3.1.2.5 モデルについて .....	51
3.1.2.6 後治療について .....	51
3.1.2.7 各健康状態に関連した費用について .....	52
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無 .....	53

3.3 実施が必要な再分析の概要.....	54
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの) .....	54
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの) .....	54
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容 .....	55
3.4.1 OS および PFS の外挿曲線について .....	55
【具体的な再分析の内容】 .....	55
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容.....	57
3.5.1 QOL 値について.....	57
【具体的な再分析の内容】 .....	57
3.5.2 RDI について .....	58
【具体的な再分析の内容】 .....	58
3.5.3 モデルについて .....	59
【具体的な再分析の内容】 .....	59
4. 分析結果 .....	60
4.1 再分析における基本分析の結果 .....	60
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比 .....	60
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移 .....	60
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因 ...	61
4.2 再分析における感度分析の結果 .....	62
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果.....	63
4.4 分析結果の解釈 .....	64
4.5 価格調整率の重み .....	64
4.5.1 製造販売業者の推計 .....	64
4.5.2 公的分析の推計 .....	65
5. 参考文献.....	67

## 【略語表】

略語	正式表記
AIC	Akaike's Information Criterion
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
BIC	Bayesian Information Criterion
BSC	Best Supportive Care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Confidence Interval
DOR	Duration of Response
DTC	Differentiated thyroid cancer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30
ERG	Evidence Review Group
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensions
HAS	Haute Autorité de Santé
HRQoL	Health Related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessment
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IPD	Individual Patient Data
ITC	Indirect Treatment Comparison
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KM	Kaplan Meier
MKI	Multi-Kinase Inhibitor
MTC	Medullary Thyroid Carcinoma
NDB	National DataBase
NE	Not Evaluable
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PAS	Patient Access Scheme
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PFS	Progression Free Survival
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PS	Performance Status
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QLU-C10D	Quality of Life Utility – Core 10 Dimensions
QOL	Quality of Life
RAI	Radioactive Iodine

RCT	Randomized Controlled Trial
RDI	Relative Dose Intensity
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged during Transfection
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic Review
STN	Science and Technology Network International
TC	Thyroid Carcinoma
TKI	Tyrosin Kinase Inhibitor
UK	United Kingdom

## 0. 分析枠組み

対象品目名は、「セルペルカチニブ(レットヴィモカプセル 40 mg/80 mg)」で、製造販売業者名は日本イーライリリー株式会社である。セルペルカチニブは、2021年11月17日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。収載当初の市場規模は156億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。その後、2022年2月25日、セルペルカチニブの効能・効果にRET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌が追加された。分析枠組みは、2022年5月27日の費用対効果評価専門組織での審議を経て、表0-1のとおり設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団	RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な成人甲状腺癌患者
比較対照技術名	レンバチニブ
比較対照技術を選定した理由	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。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細: ) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	(該当せず)

## **1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果**

### **1.1 評価結果の概要**

製造販売業者は、諸外国の医療技術評価機関における RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌および RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌を対象とするセルペルカチニブの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無を表 1-1-1 および 1-1-2 に要約した。

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

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・条件つき推奨 ・評価ステータス: 最終ガイダンス	左記に同じ[1]
	SMC	・条件つき推奨	左記に同じ[2]
フランス	HAS	・SMR: "Faible" (LOW) for MTC, "Insuffisant" (INSUFFICIENT) for RET fusion TC ・ASMR: V ・効率性評価: 未実施	・SMR:INSUFICIENT [3] ・ASMR:N/A ・効率性評価: 未実施
ドイツ	IQWiG	・No additional benefit	左記に同じ[4]
カナダ	CADTH	・条件つき推奨	左記に同じ[5]
オーストラリア	PBAC	・該当なし	左記に同じ

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

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

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析



国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta742/resources/selpercatinib-for-treating-advanced-thyroid-cancer-with-ret-alterations-pdf-82611311612101	
評価対象技術	セルペルカチニブ	左記に同じ
評価結果	条件つき推奨	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Managed access agreement	Cancer Drug Fund 内で access agreement の条件が守られている場合にのみ推奨
評価対象疾患	既治療の RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌： 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	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が必要な成人の進行性 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。 体重 50kg 未満: 1 日 2 回 120mg 経口投与 体重 50kg 以上: 1 日 2 回 160mg 経口投与	左記に同じ
比較対照	ベストサポータティブケア	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	ICERs around £30,000 per QALY gained	詳細な数値は非記載(ICER 約£30,000/QALY と記載)

表 1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	

評価結果の URL など	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-nsclc-full-smc2371/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-nsclc-full-smc2371/</a>	
評価対象技術	セルペルカチニブ	左記に同じ
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)	条件つき推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	N/A	暫定的に NHS Scotland 内で使用が認められるが、継続的な評価と将来的な再評価の対象となる。判断の根拠となった費用対効果の結果を提供する NHS Scotland PAS の枠組み内においてのみ推奨される。
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	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	左記に同じ
比較対照	ベストサポータティブケア	左記に同じ
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	£58,499/QALY

表 1-1-3-3 フランス(HAS)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	フランス	
機関名	HAS	
評価結果の URL など	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271751/en/retsevmo-selpercatinib">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271751/en/retsevmo-selpercatinib</a>	
評価対象技術	セルペルカチニブ	左記に同じ
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"> <li>SMR:"Faible" (LOW)</li> <li>ASMR:V</li> </ul> RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌 <ul style="list-style-type: none"> <li>SMR:"Insuffisant" (INSUFFICIENT)</li> <li>ASMR:N/A</li> </ul>	・ SMR:INSUFFICIENT ・ ASMR:N/A 評価可能な患者数が 19 名とデータが限られており、セルペルカチニブ単剤療法の位置づけは確立されていない
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	N/A	該当なし
評価対象疾患	既治療の RET 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	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が適応となる RET 融合遺伝子陽性の進行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:120mg を 1 日 2 回 50kg 以上:160mg を 1 日 2 回	左記に同じ
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)	なし
主要な増分費用効果比の値	N/A	算出せず

表 1-1-3-4 ドイツ(IQWiG)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	ドイツ	
機関名	IQWiG	
評価結果の URL など	<a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/4999/">https://www.g-ba.de/beschluesse/4999/</a> <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/5001/">https://www.g-ba.de/beschluesse/5001/</a>	<a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/5001/">https://www.g-ba.de/beschluesse/5001/</a> <a href="https://www.iqwig.de/en/projects/a21-29.html">https://www.iqwig.de/en/projects/a21-29.html</a>
評価対象技術	セルペルカチニブ	左記に同じ
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"> <li>No additional benefit (due to lack of comparative data)</li> </ul> RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌 <ul style="list-style-type: none"> <li>No additional benefit (due to lack of comparative data)</li> </ul>	Added benefit not proven
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	N/A	該当なし
評価対象疾患	既治療の RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌 <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul> RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌 <ul style="list-style-type: none"> <li>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)。</li> </ul>	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が必要な成人の進行性 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: 120 mg を 1 日 2 回 50kg 以上: 160 mg を 1 日 2 回	左記に同じ

比較対照	既治療の RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌 <ul style="list-style-type: none"> <li>• カボザンチニブ</li> <li>• バンデタニブ</li> <li>• ベストサポーティブケア</li> </ul> RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌 <ul style="list-style-type: none"> <li>• ソラフェニブ</li> <li>• レンバチニブ</li> <li>• ベストサポーティブケア</li> </ul>	BSC
主要な増分費用効果比の値	N/A	費用効果分析なし

**表 1-1-3-5 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細**

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CADTH	
評価結果の URL など	<a href="https://www.cadth.ca/selpercatinib-1">https://www.cadth.ca/selpercatinib-1</a>	
評価対象技術	セルペルカチニブ	左記に同じ
評価結果	RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌:条件つき推奨 RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌:条件つき推奨	条件つき推奨
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	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進行または転移した RET 融合遺伝子陽性 DTC(手術または放射性ヨウ素療法が適応できない)の成人患者
評価対象疾患	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)	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が必要な成人の進行性または転移性の RET 融合遺伝子陽性 DTC

	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)。	
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	左記に同じ
比較対照	既治療:(モニタリングと緩和ケアからなる)BSC 未治療:バンデタニブ	(モニタリングと緩和ケアからなる)BSC
主要な増分費用効果比の値	既治療: RET Fusion TC: vs BSC \$402,705, (\$405,245 including RET testing) MTC: vs BSC \$347,785 (\$348,105 including RET testing) 未治療: MTC: vs vandetanib \$350,341 (\$350,703 including RET testing)	\$402,705/QALY(RET遺伝子検査を含む場合は\$405,245/QALY)

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

公的分析によるレビューの結果、ドイツ(IQWiG)、フランス(HAS)の評価を除き、製造販売業者の報告内容はおおむね妥当なものであった。ドイツ(IQWiG)、フランス(HAS)の評価に関しては、製造販売業者が引用した評価のうち追加的有用性の評価についてはおおむね妥当なものであったが、費用対効果評価は実施されていないため評価なしとした。

## 1.3 公的分析における参考事項

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

### <NICE>[1]

#### • 臨床試験

ERG は、セルペルカチニブの単群試験である LIBRETTO-001 試験 において RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌の患者の数が少ないこと、データの未熟性、生存数が少ないこと、および LIBRETTO-001 試験とレンバチニブの RCT である SELECT 試験の前治療のバランスがとられていないことから、OS・PFS の推定は高い不確実性を伴うと述べている。

委員会は、RET 融合遺伝子の背景が不明な甲状腺分化癌を対象とした SELECT 試験のデータを、RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌を対象に一般化することは不確実性があると述べている。ERG は、SELECT 試験では前治療毎の OS が報告されておらず、またレンバチニブ群と BSC 群のクロスオーバーにより OS には交絡が存在することを指摘している。

ERG は、SELECT 試験は未治療の患者を多く含み、前治療を実施した患者は 20.6%のみであるのに対し、LIBRETTO-001 試験では全て前治療歴のある患者を対象としていることを指摘した。また年齢の中央値も、LIBRETTO-001 試験は 54 歳であるのに対し、SELECT 試験では 64 歳であると指摘した。

#### • 間接比較

ERG は、製造販売業者が実施した LIBRETTO-001 試験のセルペルカチニブ群と SELECT 試験のレンバチニブ群の naïve ITC には limitation が存在すると述べている。セルペルカチニブ群のデータは、上述した LIBRETTO-001 試験の課題から OS の推定には非常に大きな不確実性が存在することを強調している。そして、各試験データを用いた長期外挿曲線について、各外挿曲線が交差や収束することでその多くが非現実的な推定になると製造販売業者が述べていることに、ERG は同意している。

委員会は、OS の推定に尤もらしい臨床的な理由がないことに同意しており、製造販売業者が採用した交差の発生しない外挿により推定された OS は too less pessimistic な結果である、

と述べている。委員会は、OS および PFS の外挿の基となったデータは不確実性が非常に高いことを改めて述べている。

委員会は、これらの問題点を解決する事は出来ず、製造販売業者が実施した naïve ITC が意思決定に使用できる唯一のデータであることに同意した。そして naïve ITC には、複数の不確実性をもたらす要因が存在するため、naïve ITC の結果も不確実であると結論付けた。

- QOL 値

LIBRETTO-001 試験では、EORTC QLQ-C30 による QOL 値を測定しており、EQ-5D による QOL 値のデータは存在しないことから、製造販売業者は Fordham らの vignette study における甲状腺分化癌での QOL 値を採用した。

臨床専門家によるエキスパートオピニオンでは Fordham らの QOL 値を用いることは合理的とされた。

委員会は、Fordham らの QOL 値は頑健性が低いため通常の評価では採用はされないと懸念を示したが、関連する患者群から直接収集した適切な QOL 値が存在しないため、製造販売業者が採用した QOL 値は尤もらしい推定値として受け入れられると結論付けた。

## <SMC>[2]

- 臨床試験

エビデンスは LIBRETTO-001 試験のみから提供されているが、小規模な第 I/II 相単群非盲検試験のため様々なバイアスがかかりやすい。すべての結果の解釈は比較対照の欠如により妨げられ、ベネフィットの相対的な大きさは非常に不確実である。

- 追加的有用性の評価

フォローアップ期間の中央値が限られているため DOR、PFS、OS のデータは未熟であり、長期的な外挿が必要である。様々な外挿方法を検討した結果、ベースケースを中心に ICER の幅が広く、これらのパラメータに不確実性があることを確認した。

製造販売業者の実施した naïve ITC には、エビデンスの限界、患者特性や方法論に関する試験間の異質性、適用となる集団よりも広範な集団を含んでいることなど多くの限界があり、結果の妥当性と多大な不確実性に影響を及ぼしている。

- 費用

パネルを用いた RET 融合遺伝子もしくは RET 遺伝子変異を有する患者を特定するための検査費用はベースケース分析に含まれているが、スコットランドの臨床試験におけるコストよりも低くなることが予想される。シナリオ分析において検査費用を増加させても ICER に大きな影響は与えなかったが、定期的には実施されていない検査であり不確実性が残る。

- 治療期間

治療期間は、モデル上では LIBRETTO-001 試験に基づき調整した PFS に設定されているが、この仮定には不確実性がある。病勢進行期以降に治療期間を延ばすシナリオ分析を実施すると



ICER は増加した。

- QOL 値

LIBRETTO-001 試験で QOL 値が収集されたが、妥当性が低いため分析に含めなかった。基本分析では、分化型甲状腺癌の過去の HTA 提出資料(DECISION 試験)および公表されている文献の QOL 値を用いた。また、病勢進行後の QOL 値も同提出資料から得ているが、原典は不明である。これらの値は合理的な妥当性を有すると思われるものの不確実性があり、ICER は QOL 値の変動に対して影響を受ける。

### <HAS>[3]

- 臨床試験

LIBRETTO-001 試験は単群試験であり、セルペルカチニブの治療効果について確実な結論を導くことはできない。セルペルカチニブを治療戦略に導入することは、有効性を誤って判断するリスクを制御しながら対照薬と比較して有効性を判断した薬剤を導入するよりも大きなリスクを伴う。また、観察期間が短く、客観的奏効率の有効性が継続するかどうかは不確実である。

- QOL 値

LIBRETTO-001 試験は自由回答方式で非比較型であり、限られた患者数の探索的分析から得られたデータであるため、QOL 評価の結果について正式な結論を導き出すことはできない。

### <IQWiG>[4]

- 追加的有用性の評価

非対照試験である LIBRETTO-001 試験の結果のみでは、適切な比較対照(BSC)との比較ができない。また、非対照試験の結果を分類できるデータも提示されていないため、追加的有用性についての結論づけることはできない。

- RDI

LIBRETTO-001 試験では、開始用量が製品概要で推奨されている用量から逸脱した患者が含まれているため、結果の解釈には限界がある。

### <CADTH>[5]

- 追加的有用性の評価

選択した試験間で患者特性を比較できなかったため調整された ITC が使用できず、選択した試験の一部で OS、PFS、ORR などのアウトカムに関するデータが不足していたため、製造販売業者の実施した naïve ITC には限界がある。

- 臨床試験

LIBRETTO-001 試験の研究デザインは比較対照群を設定しないものであったため、セルペルカチニブの確実な相対的効果を推定することには限界がある。治療歴のある RET 融合遺伝子陽

性甲状腺癌患者のサンプルサイズが小さいため、データの不確実性が高く、DTC サブグループにおける効果検証や HRQoL の結果が報告されていない。

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

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

対象集団は甲状腺癌とした。介入はセルペルカチニブもしくはレンバチニブ、比較対照は薬物療法、プラセボ、BSC もしくは無治療と設定した。アウトカムは、OS、PFS、ORR とした。検索期間は文献検索実施日までの全ての期間とした。

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

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

項目	内容
対象集団	甲状腺癌
介入	セルペルカチニブもしくはレンバチニブ
比較対照	薬物療法、プラセボ、BSC もしくは無治療が比較対照の研究
アウトカム	OS、PFS、ORR
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2023 年 3 月 15 日まで

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

項目	内容
対象集団	甲状腺癌
介入	セルペルカチニブ
比較対照	薬物療法、プラセボ、BSC もしくは無治療が比較対照の研究
アウトカム	OS、PFS、ORR
研究デザイン	前向き観察研究、単群試験
文献検索期間	2023 年 3 月 15 日まで

#### 2.1.2 実施の流れ

セルペルカチニブの追加的有用性の評価にあたり、医学情報サービス・文献検索の専門家が、リサーチクエスションに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献および RCT・非 RCT を特定する作業から成り、2 名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表 2-1-3-1、表 2-1-3-2)にしたがって判定

した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議および第三者の評価により解消された。特定された RCT と非 RCT(前向き観察研究・単群試験)の概要を要約し、表 2-1-7-1 から表 2-1-7-5 に結果をまとめた。

### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を以下に示す。

表 2-1-3-1 RCT の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	甲状腺癌	左記に示す対象集団が含まれない、または小児患者のみを対象集団としている研究 甲状腺髄様癌
介入	セルペルカチニブもしくはレンバチニブ	—
比較対照	薬物療法、プラセボ、BSC もしくは無治療	手術、放射線療法、または非薬物療法を比較対照群としている研究
アウトカム	OS、PFS、ORR	左記に示すアウトカムが含まれない
研究デザイン	RCT	観察研究または比較対照群が設定されていない研究
文献の種類	原著論文	会議録
言語	日本語または英語で記述された研究	左記に示す言語以外

表 2-1-3-2 非 RCT の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	甲状腺癌	左記に示す対象集団が含まれない、または小児患者のみを対象集団としている研究 甲状腺髄様癌
介入	セルペルカチニブ	—
比較対照	薬物療法、プラセボ、BSC もしくは無治療	手術、放射線療法、または非薬物療法を比較対照群としている研究
アウトカム	OS、PFS、ORR	左記に示すアウトカムが含まれない
研究デザイン	前向き観察研究、単群試験	後ろ向き観察研究
文献の種類	原著論文	会議録
言語	日本語または英語で記述された研究	左記に示す言語以外

### 2.1.4 使用したデータベース

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

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

### 2.1.5 使用した検索式

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

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

検索日:2023 年 3 月 15 日

通番	検索式	結果数
#1	S THYROID NEOPLASMS+NT/CT OR THYROID(2A)(NEOPLASM? OR CANCER? OR TUMOR? OR TUMOUR? OR ADENOM? OR ?CARCINOM?)	77287
#2	S RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO?	1743764
#3	S #1AND #2	2105
#4	S #3 AND (AR/DT NOT GR/DT) AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA	1545
#5	S SELPERCATINIB? OR LOXO(W)292 OR LOXO292 OR LY(W)3527723 OR LY3527723 OR RETEVMO? OR RETSEVMO? OR CEGM9YBNGD/UNII OR 2152628-33-4	186
#6	S #4 AND #5	0
#7	S LENVATINIB? OR LENVIMA? OR "E7080" OR "E"(W)7080 OR 417716-92-8 OR 857890-39-2 OR (EE083865G2 OR 3J78384F61)/UNII	1932
#8	S #4 AND #7	37
#9	S #6 OR #8	37

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

検索日:2023年3月15日

通番	検索式	結果数
#1	S THYROID TUMOR+NT,PFT/CT OR THYROID(2A)(NEOPLASM? OR CANCER? OR TUMOR? OR TUMOUR? OR ADENOM? OR ?CARCINOM?)	120533
#2	S (RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL+NT,PFT OR RANDOM ALLOCATION+NT,PFT OR SINGLE BLIND PROCEDURE+NT,PFT OR DOUBLE BLIND PROCEDURE+NT,PFT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO?	2437884
#3	S #1 AND #2	4639
#4	S #3 AND (AR/DT NOT GR/DT) AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA	2294
#5	S SELPERCATINIB+NT,PFT/CT OR SELPERCATINIB? OR LOXO(W)292 OR LOXO292 OR LY(W)3527723 OR LY3527723 OR RETEVMO? OR RETSEVMO? OR 2152628-33-4	600
#6	S #4 AND #5	3
#7	S LENVATINIB+NT,PFT/CT OR LENVATINIB? OR LENVIMA? OR "E7080" OR "E"(W)7080 OR 417716-92-8 OR 857890-39-2	6069
#8	S #4 AND #7	98
#9	S #6 OR #8	100

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

検索日:2023年3月15日

通番	検索式	結果数
#1	[mh "THYROID NEOPLASMS"] OR (THYROID near/2 (NEOPLASM* OR CANCER* OR TUMOR* OR TUMOUR* OR ADENO* OR CARCINOM*)):ti,ab,kw	1972
#2	(RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL):pt OR [mh "RANDOM ALLOCATION"] OR [mh "SINGLE-BLIND METHOD"] OR [mh "DOUBLE-BLIND METHOD"] OR [mh "CROSS-OVER STUDIES"] OR [mh PLACEBOS]	227830
#3	((SINGL* OR DOUBLE* OR TREBL* OR TRIPL*) next (BLIND* OR MASK*) OR RANDOM* OR RCT OR RCTS OR PRAGMATIC* near/3 (STUD* OR TRIAL* OR TEST*) OR LATIN near/2 SQUAR* OR PLACEBO* OR CROSS next OVER* OR CROSSOVER* OR CROSOVER*):ti,ab,kw	1361842
#4	#1 and (#2 OR #3) NOT (Conference proceeding):pt	1043
#5	(SELPERCATINIB* OR LOXO NEXT 292 OR LOXO292 OR LY NEXT 3527723 OR LY3527723 OR RETEVMO* OR RETSEVMO*):ti,ab,kw	28

#6	#4 AND #5	1
#7	(LENVATINIB* OR LENVIMA* OR E7080 OR E next 7080):ti,ab,kw	568
#8	#4 AND #7	37
#9	#6 OR #8	38
#10	#6 OR #8 in Trials	38

表 2-1-5-1-4 医中誌 Web に対して用いた RCT の検索式

検索日:2023年3月15日

通番	検索式	結果数
#1	甲状腺腫瘍/TH or 甲状腺癌/AL or 甲状腺ガン/AL or 甲状腺がん/AL or 甲状腺腫瘍/AL or 甲状腺悪性腫瘍/AL or 甲状腺新生物/AL or "THYROID NEOPLASM"/al or "THYROID CANCER"/al or "THYROID TUMOR"/al or "THYROID TUMOUR"/al or "THYROID ADENO"/al or "THYROID CARCINOM"/al	38214
#2	RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際の研究/al or 実践的試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or RANDOM/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al	90717
#3	#1 and #2	97
#4	#3 and (PT=原著論文) and (LA=日本語,英語)	34
#5	Selpercatinib/TH or Selpercatinib/AL or "LOXO 292"/AL or LOXO-292/AL or LOXO292/AL or "LY 3527723"/AL or LY-3527723/AL or LY3527723/AL or Retevmo/AL or Retsevmo/AL or セルパーカチニブ/AL or セルペルカチニブ/AL or レットヴィモ/AL or レットヴモ/AL or レットビィモ/AL or レットビモ/AL or レットセヴィモ/AL or レットセヴモ/AL or レットセビィモ/AL or レットセビモ/AL or レトセヴィモ/AL or レトセヴモ/AL or レトセビィモ/AL or レトセビモ/AL or レトヴィモ/AL or レトヴモ/AL or レトビィモ/AL or レトビモ/AL or 2152628-33-4/AL	46

#6	#4 and #5	0
#7	Lenvatinib/TH or レンバチニブ/al or Lenvatinib/al or レンビマ/al or Lenvima/al or E7080/al or E-7080/al or 417716-92-8/al or 857890-39-2/al	2671
#8	#4 and #7	2
#9	#6 or #8	2

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

検索日:2023年3月15日

通番	検索式	結果数
#1	S THYROID NEOPLASMS+NT/CT OR THYROID(2A)(NEOPLASM? OR CANCER? OR TUMOR? OR TUMOUR? OR ADENOM? OR ?CARCINOM?)	77287
#2	S OBSERVATIONAL STUDY?/DT OR CROSS-SECTIONAL STUDIES+NT/CT OR (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)	1930254
#3	S NONRANDOM? OR NON(W)RANDOM? OR SINGLE(W)ARM	59575
#4	S #2 OR #3	1969780
#5	S #1 AND #4	4634
#6	S RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO?	1743764
#7	S #1 NOT #6	75182
#8	S #5 OR #7	75789
#9	S #8 AND (AR/DT NOT GR/DT) AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA	52443
#10	S SELPERCATINIB? OR LOXO(W)292 OR LOXO292 OR LY(W)3527723 OR LY3527723 OR RETEVMO? OR RETSEVMO? OR CEGM9YBNGD/UNII OR 2152628-33-4	186
#11	S #9 AND #10	35

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

検索日:2023年3月15日

通番	検索式	結果数
#1	S THYROID TUMOR+NT,PFT/CT OR THYROID(2A)(NEOPLASM? OR CANCER? OR TUMOR? OR TUMOUR? OR ADENOM? OR ?CARCINOM?)	120533
#2	S (OBSERVATIONAL STUDY+NT,PFT OR CROSS-	2906582



	SECTIONAL STUDY+NT,PFT OR LONGITUDINAL STUDY+NT,PFT OR RETROSPECTIVE STUDY+NT,PFT OR PROSPECTIVE STUDY+NT,PFT)/CT	
#3	S (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)	2560797
#4	S NONRANDOM? OR NON(W)RANDOM? OR SINGLE(W)ARM	86674
#5	S #2-4	3780987
#6	S #1 AND #5	19803
#7	S (RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL+NT,PFT OR RANDOM ALLOCATION+NT,PFT OR SINGLE BLIND PROCEDURE+NT,PFT OR DOUBLE BLIND PROCEDURE+NT,PFT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO?	2437884
#8	S #1 NOT #7	115894
#9	S (#6 OR #8) AND (AR/DT NOT GR/DT) AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA	64306
#10	S SELPERCATINIB+NT,PFT/CT OR SELPERCATINIB? OR LOXO(W)292 OR LOXO292 OR LY(W)3527723 OR LY3527723 OR RETEVMO? OR RETSEVMO? OR 2152628-33-4	600
#11	S #9 AND #10	67

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

検索日:2023年3月15日

通番	検索式	結果数
#1	[mh "THYROID NEOPLASMS"] OR (THYROID near/2 (NEOPLASM* OR CANCER* OR TUMOR* OR TUMOUR* OR ADENO* OR CARCINOM*)):ti,ab,kw	1972
#2	[mh "OBSERVATIONAL STUDY"] OR [mh "CROSS-SECTIONAL STUDIES"] OR (OBSERV* OR NON near/1 EXPERIMENT* OR NONEXPERIMENT* OR CROSS near/1 SECTION* OR CROSSECTION* OR LONGITUDINAL* OR PROSPECTIVE*) near/3 (STUD* OR TRIAL* OR TEST* OR SURVEY* OR DESIGN* OR RESEARCH* OR EVALUAT* OR ANALYS*)	533037
#3	NONRANDOM* OR NON NEXT RANDOM* OR SINGLE NEXT ARM	18963
#4	#2 OR #3	540937
#5	#1 AND #4	763
#6	(RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR PRAGMATIC	227830

	CLINICAL TRIAL):pt OR [mh "RANDOM ALLOCATION"] OR [mh "SINGLE-BLIND METHOD"] OR [mh "DOUBLE-BLIND METHOD"] OR [mh "CROSS-OVER STUDIES"] OR [mh PLACEBOS]	
#7	((SINGL* OR DOUBLE* OR TREBL* OR TRIPL*) next (BLIND* OR MASK*) OR RANDOM* OR RCT OR RCTS OR PRAGMATIC* near/3 (STUD* OR TRIAL* OR TEST*) OR LATIN near/2 SQUAR* OR PLACEBO* OR CROSS next OVER* OR CROSSOVER* OR CROSOVER*):ti,ab,kw	1361842
#8	#1 NOT (#6 OR #7)	628
#9	(#5 OR #8) NOT (Conference proceeding):pt	1012
#10	(SELPERCATINIB* OR LOXO NEXT 292 OR LOXO292 OR LY NEXT 3527723 OR LY3527723 OR RETEVMO* OR RETSEVMO*):ti,ab,kw	28
#11	#9 AND #10	2

表 2-1-5-2-4 医中誌 Web に対して用いた非 RCT の検索式

検索日:2023年3月15日

通番	検索式	結果数
#1	甲状腺腫瘍/TH or 甲状腺癌/AL or 甲状腺ガン/AL or 甲状腺がん/AL or 甲状腺腫瘍/AL or 甲状腺悪性腫瘍/AL or 甲状腺新生物/AL or "THYROID NEOPLASM"/al or "THYROID CANCER"/al or "THYROID TUMOR"/al or "THYROID TUMOUR"/al or "THYROID ADENO"/al or "THYROID CARCINOM"/al	38214
#2	観察研究/TH or 観察研究/al or 観察試験/al or 観察調査/al or 観察的研究/al or 観察的試験/al or 観察的調査/al or 断面研究/al or 断面調査/al or 断面評価/al or 断面解析/al or 断面的研究/al or 断面的調査/al or 断面的評価/al or 断面的解析/al or 横断研究/al or 横断調査/al or 横断評価/al or 横断解析/al or 横断的研究/al or 横断的調査/al or 横断的評価/al or 横断的解析/al or クロスセクショナル研究/al or クロスセクショナル調査/al or クロスセクショナル評価/al or クロスセクショナル解析/al or クロス・セクショナル研究/al or クロス・セクショナル調査/al or クロス・セクショナル評価/al or クロス・セクショナル解析/al or 縦断研究/al or 縦断調査/al or 縦断評価/al or 縦断解析/al or 縦断的研究/al or 縦断的調査/al or 縦断的評価/al or 縦断的解析/al or 追跡研究/al or 追跡調査/al or 追跡評価/al or 追跡解析/al or 追跡的研究/al or 追跡的調査/al or 追跡的評価/al or 追跡的解析/al or 前向き/al or プロスペクティブ/al or 前方視/al or "Observational Study"/al or "cross-sectional Study"/al or "longitudinal study"/al or prospectiv/al	217488

#3	非ランダム/AL or nonrandom/AL or "non random"/AL or non-random/AL or 単群/AL or 単一群/AL or 単独群/AL or シングルアーム/AL or "シングル・アーム"/AL or "シングルアーム"/AL or "single arm"/AL or single-arm/AL or 対象群のない/AL or 対象群がない/AL	3831
#4	#2 or #3	220633
#5	#1 and #4	838
#6	RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or (盲検/al not 非盲検/al) or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際的研究/al or 実践的試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or RANDOM/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al	89804
#7	#1 not #6	38122
#8	(#5 or #7) and PT=原著論文 and (LA=日本語,英語)	8900
#9	Selpercatinib/TH or Selpercatinib/AL or "LOXO 292"/AL or LOXO-292/AL or LOXO292/AL or "LY 3527723"/AL or LY-3527723/AL or LY3527723/AL or Retevmo/AL or Retsevmo/AL or セルパーカチニブ/AL or セルペルカチニブ/AL or レットヴィモ/AL or レットヴモ/AL or レットビィモ/AL or レットビモ/AL or レットセヴィモ/AL or レットセヴモ/AL or レットセビィモ/AL or レットセビモ/AL or レトセヴィモ/AL or レトセヴモ/AL or レトセビィモ/AL or レトセビモ/AL or レトヴィモ/AL or レトヴモ/AL or レトビィモ/AL or レトビモ/AL or 2152628-33-4/AL	46
#10	#8 and #9	1

## 2.1.6 検索結果

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

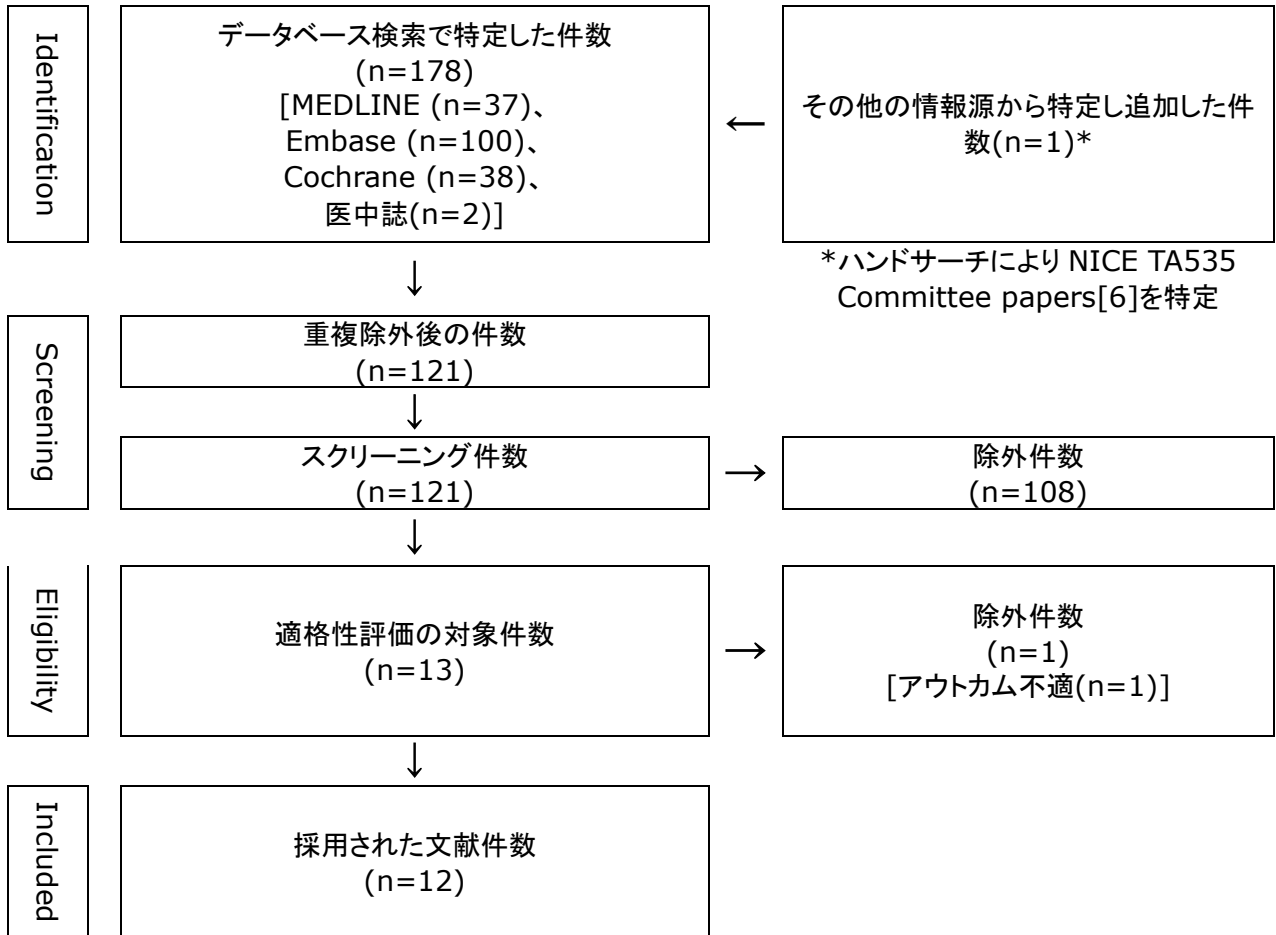


図 2-1-6-1 RCT のフローチャート

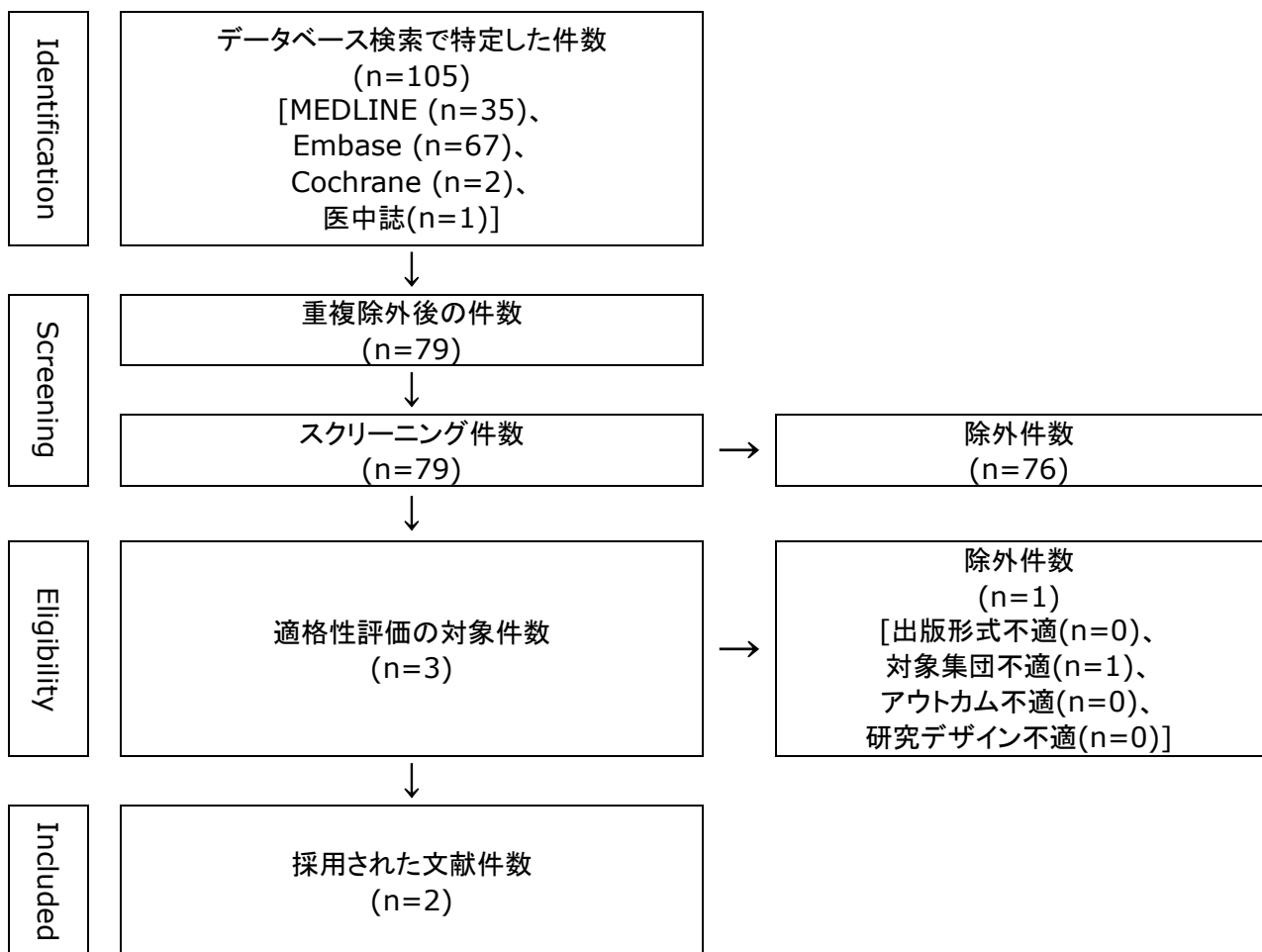


図 2-1-6-2 非 RCT のフローチャート

公的分析のシステマティックレビューの結果、5 試験(14 文献)が特定された。RCT のシステマティックレビューの結果では、セルペルカチニブとレンバチニブを直接比較した RCT は確認できず、セルペルカチニブを介入群とした RCT も特定できなかった。一方、分析枠組みの比較対照技術であるレンバチニブを介入群とする 3 試験(12 文献)の RCT が特定された。このうち SELECT 試験については、サブ解析や長期追跡データの結果を含め 10 文献が特定された。うち 1 文献は公的分析のハンドサーチにより特定した NICE TA535 Committee papers[6]であり、SELECT 試験の長期追跡の OS データについて報告されていた。非 RCT のシステマティックレビューの結果、セルペルカチニブの単群試験である LIBRETTO-001 試験、LIBRETTO-321 試験の 2 試験(2 文献)が特定された。

公的分析のシステマティックレビューで特定された文献については以下の通りである。

#### 公的分析のシステマティックレビューで特定された 14 件の文献リスト

<製造販売業者と公的分析がともに特定した 4 件の文献リスト>

1. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy

- of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):825-835.
2. Zheng X, Ji Q, Sun Y, Ge M, Zhang B, Cheng Y, et al. 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.
  3. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015 Feb 12;372(7): 621-630.
  4. Zheng X, Xu Z, Ji Q, Ge M, Shi F, Qin J, et al. 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.

<製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析が特定した 10 件の文献リスト>

5. Kiyota N, Robinson B, Shah M, Hoff AO, Taylor MH, Li D, et al. Defining radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy and safety of lenvatinib by radioiodine-refractory criteria in the SELECT trial. *Thyroid* 2017 Sep;27(9): 1135-1141.
6. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 10;35(23): 2692-2699.
7. Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, Habra MA, Kiyota N, Paschke R, et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75: 213-221.
8. Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106:61-68.
9. Wirth LJ, Tahara M, Robinson B, Francis S, Brose MS, Habra MA, et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of

- (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). *Cancer*. 2018 Jun 1;124(11):2365-2372.
10. Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Ando Y, Takahashi S, Kawai Y, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Sci*. 2015 Dec;106(12):1714-21.
  11. Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, Guo M, Baig M. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Jun;25(6):699-704.
  12. NICE. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine Technology appraisal guidance [TA535] committee - papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/documents/committee-papers>
  13. Tahara M, Kiyota N, Hoff AO, Badiu C, Owonikoko TK, Dutcus CE, et al. Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2021 Apr;147:51-57.
  14. Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, de La Fouchardiere C, Hughes BG, Gianoukakis AG, et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):776-787.

### 2.1.7 臨床試験の概要

公的分析のシステマティックレビューで特定された 5 試験の概要を表 2-1-7-1 から表 2-1-7-5 に示す。

**表 2-1-7-1 臨床試験の概要(LIBRETTO-001 試験)**

試験名	LIBRETTO-001 [7]
書誌情報	● Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. <i>N Engl J Med</i> . 2020

	Aug 27;383(9):825-835.
臨床試験登録情報	NCT03157128
試験を実施した場所	12 か国 65 施設
試験の登録期間	2017 年 5 月～
対象集団	RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 歳以上</li> <li>• 進行性もしくは転移性固形癌と診断され、RET 変異を有する</li> <li>• ECOG PS 0-2</li> <li>• 十分な臓器機能を有する</li> </ul>
主な除外基準	選択的 RET 遺伝子阻害薬による前治療歴を有する
介入方法の詳細	セルペルカチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与 (28 日を 1 サイクルとして、病勢進行、死亡、許容できない毒性作用、または同意の取り消しまで投与)
比較対照の詳細	なし
試験デザイン	第 II 相、オープンラベル、単群試験
盲検化法	なし
主要評価項目	ORR(完全奏効または部分奏効。RECIST version1.1 に基づいて放射線科専門医で構成される独立審査委員会が判断)
主な副次的評価項目	DOR、PFS、安全性
有効性	ORR(データカットオフ日:2019 年 12 月 16 日) 79%(95% CI:54-94) DOR の中央値(データカットオフ日:2019 年 12 月 16 日) 18.4 か月(95% CI:7.6-NE) PFS の中央値(データカットオフ日:2019 年 12 月 16 日) 20.1 か月(95% CI:9.4-NE)
安全性	有害事象(グレード 3 以上):65.4%(安全性解析対象集団 N=162(RET 遺伝子陽性甲状腺腫瘍様癌等を含む))
日本人集団における有効性	なし
日本人集団における安全性	なし

**表 2-1-7-2 臨床試験の概要(LIBRETTO-321)**

試験名	LIBRETTO-321 study [8]
書誌情報	Zheng X, Ji Q, Sun Y, Ge M, Zhang B, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of selpercatinib in Chinese patients with advanced <i>RET</i> -altered thyroid cancers: results from the phase II LIBRETTO-321 study. Ther Adv Med Oncol. 2022 Aug 29;14:17588359221119318.
臨床試験登録情報	NCT04280081
試験を実施した場所	中国の 15 施設



試験の登録期間	2020年3月16日～2021年3月25日
対象集団	RET融合遺伝子陽性の局所進行性または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌、甲状腺癌、その他の固形癌の成人患者(18歳以上) (但し、RET融合遺伝子陽性甲状腺癌患者はn=1のみ)
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG PS0-2</li> <li>• 臓器機能が保たれている</li> <li>• 期待余命が3か月より長い</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• セルペルカチニブ耐性を引き起こす可能性のある追加の発癌性因子を有する</li> <li>• 選択的RET阻害剤による治療歴(試験中の選択的RET阻害剤を含む)を有する</li> <li>• 前治療によるグレード1以上の治療が完了していない有害事象を有する</li> </ul>
介入方法の詳細	セルペルカチニブ160mgを1日2回経口投与(28日を1サイクルとして、病勢進行、死亡、許容できない毒性作用、同意の取り消しまたは試験担当医師の判断での中止まで投与)
比較対照の詳細	なし
試験デザイン	第II相、オープンラベル、単群試験
盲検化法	なし
主要評価項目	ORR(完全奏効または部分奏効。RECIST version1.1に基づいて放射線科専門医で構成される独立審査委員会が判断)
主な副次的評価項目	DOR、PFS、OS、安全性
有効性	ORR(データカットオフ:2021年3月25日) RET遺伝子陽性甲状腺髄様癌:58.8%(95% CI:32.9-81.6) RET遺伝子陽性甲状腺癌:記載なし DOR、PFS、OS:記載なし
安全性	グレード3以上の主な有害事象:59.7%
日本人集団における有効性	なし
日本人集団における安全性	なし

**表 2-1-7-3 臨床試験の概要(SELECT)**

試験名	SELECT [6,9-17]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015 Feb 12;372(7): 621-630.</li> <li>● Kiyota N, Robinson B, Shah M, Hoff AO, Taylor MH, Li D, et al. Defining radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy and safety of lenvatinib by radioiodine-refractory criteria in the SELECT trial. Thyroid 2017 Sep;27(9): 1135-1141.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. <i>J Clin Oncol</i>. 2017 Aug 10;35(23): 2692-2699.</li> <li>● Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, Habra MA, Kiyota N, Paschke R, et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. <i>Eur J Cancer</i>. 2017 Apr;75: 213-221.</li> <li>● Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. <i>Eur J Cancer</i>. 2019 Jan;106:61-68.</li> <li>● Wirth LJ, Tahara M, Robinson B, Francis S, Brose MS, Habra MA, et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). <i>Cancer</i>. 2018 Jun 1;124(11):2365-2372.</li> <li>● Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Ando Y, Takahashi S, Kawai Y, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. <i>Cancer Sci</i>. 2015 Dec;106(12):1714-21.</li> <li>● Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, Guo M, Baig M. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. <i>Endocr Relat Cancer</i>. 2018 Jun;25(6):699-704.</li> <li>● NICE. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine Technology appraisal guidance [TA535] committee -papers. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/documents/committee-papers</a></li> <li>● Tahara M, Kiyota N, Hoff AO, Badiu C, Owonikoko TK, Dutcus CE, et al. Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with</li> </ul>
--	--

	radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Eur J Cancer. 2021 Apr;147:51-57.
臨床試験登録情報	NCT01321554
試験を実施した場所	21 か国 155 施設
試験の登録期間	2011 年 8 月 5 日～2012 年 10 月 4 日
対象集団	放射線ヨウ素治療抵抗性の進行性甲状腺分化癌
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 歳以上</li> <li>• 甲状腺乳頭癌もしくは濾胞癌</li> <li>• ヨード治療後 12 か月以内に RECIST version1.1 により進行性と評価される病変</li> <li>• TKI による前治療歴がない、もしくは 1 回以下である</li> <li>• 適切な臓器機能を有する</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 甲状腺髄様癌もしくは甲状腺未分化癌</li> <li>• 2 回以上の TKI による前治療</li> </ul>
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>• レンバチニブ 24 mg を 1 日 1 回経口投与 (28 日を 1 サイクルとし、病勢進行、死亡、許容できない毒性作用、または同意の取り消しまで投与)</li> <li>• プラセボ群で病状進行が認められた場合には、オープンラベルでレンバチニブ群への移行を選択することも可能としている</li> </ul>
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第 III 相、二重盲検化 RCT
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	PFS
主な副次的評価項目	ORR(RECIST version1.1)、OS、安全性
有効性	<p>PFS の中央値(データカットオフ日:2016 年 9 月 1 日)</p> <p>レンバチニブ:19.4 か月(95% CI:14.8-29.3)</p> <p>プラセボ:3.7 か月(95% CI:3.5-5.4)</p> <p>HR:0.24(99% CI 0.17-0.35)</p> <p>OS の中央値(データカットオフ日:2016 年 9 月 1 日)</p> <p>レンバチニブ:41.6 か月(95% CI:31.2-NE)</p> <p>プラセボ:19.1 か月(95% CI:14.3-NE)</p> <p>HR:0.54(95% CI 0.36-0.80)</p> <p>ORR(データカットオフ日:2016 年 9 月 1 日)</p> <p>レンバチニブ:60.2%(95% CI:54.2-66.1)</p> <p>プラセボ:2.3%(95% CI:0.0-4.9)</p>
安全性	<p>有害事象(グレード 3 以上)</p> <p>レンバチニブ:75.9%(安全性解析対象集団 N=261)</p> <p>プラセボ:9.9%(安全性解析対象集団 N=131)</p>
日本人集団における有効性	<p>PFS の中央値(データカットオフ日:2013 年 11 月 15 日)</p> <p>レンバチニブ:16.5 か月(95% CI:7.4-NE)</p>

	プラセボ:3.7 か月(95% CI:1.6-9.1) HR:0.39(95% CI:0.10-1.57) ORR(データカットオフ日:2013 年 11 月 15 日) レンバチニブ:63.3% プラセボ:0% OR 11.64(95% CI:1.68-80.82) OS の中央値(データカットオフ日:2013 年 11 月 15 日) レンバチニブ:20.4 か月(95% CI:14.2-NE) プラセボ:NE(95% CI:4.9-NE) HR:1.03(95% CI 0.20->99.9)
日本人集団における安全性	有害事象(グレード 3 以上) レンバチニブ:93.3%(安全性解析対象集団 N=30) プラセボ:10.0%(安全性解析対象集団 N=10)

**表 2-1-7-4 臨床試験の概要**

試験名	Phase III Study 308 [18]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Zheng X, Xu Z, Ji Q, Ge M, Shi F, Qin J, et al. 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.</li> </ul>
臨床試験登録情報	NCT02966093
試験を実施した場所	中国 24 施設
試験の登録期間	2017 年 1 月 11 日~201●年●月●日(登録期間の終わりは特定不可)
対象集団	放射線ヨウ素治療抵抗性の進行性甲状腺分化癌
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 18 歳以上</li> <li>● 甲状腺乳頭癌もしくは濾胞癌</li> <li>● ヨード治療後 12 か月以内に RECIST version1.1 により進行性と評価される病変</li> <li>● ECOG PS ≤2</li> <li>● TKI による前治療歴がない、もしくは 1 回以下である</li> <li>● 適切な臓器機能を有する</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 甲状腺髄様癌もしくは甲状腺未分化癌</li> <li>● 2 回以上の TKI による前治療</li> <li>● レンバチニブによる治療歴</li> </ul>
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>● レンバチニブ 24 mg を 1 日 1 回経口投与 (28 日を 1 サイクルとし、病勢進行、死亡、許容できない毒性作用、または同意の取り消しまで投与)</li> <li>● プラセボ群で病状進行が認められた場合には、オープンラベルでレンバチニブ群への移行を選択することも可能として</li> </ul>

	いる
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第 III 相、二重盲検化 RCT
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	PFS
主な副次的評価項目	ORR(RECIST version1.1)、OS、安全性
有効性	<p>PFS の中央値(データカットオフ日:2019 年 7 月 31 日)</p> <p>レンバチニブ:23.9 か月(95% CI:12.9-NE)</p> <p>プラセボ:3.7 か月(95% CI:1.9-5.6)</p> <p>HR:0.16(95% CI:0.10-0.26)</p> <p>ORR(データカットオフ日:2019 年 8 月 31 日)</p> <p>レンバチニブ:69.9%(95% CI:61.0-78.8)</p> <p>プラセボ:0%(95% CI:0.0-0.0)</p> <p>OS の中央値(データカットオフ日:2019 年 8 月 31 日)</p> <p>レンバチニブ:14.8 か月(95% CI:12.4-16.7)</p> <p>プラセボ(レンバチニブへのクロスオーバーは補正していない):15.6 か月(95% CI:11.6-19.1)</p> <p>HR:0.62(95% CI:0.40-1.00)</p>
安全性	<p>有害事象(グレード 3 以上)</p> <p>レンバチニブ:87.4%(安全性解析対象集団 N=103)</p> <p>プラセボ:45.8%(安全性解析対象集団 N=48)</p>
日本人集団における有効性	なし
日本人集団における安全性	なし

**表 2-1-7-5 臨床試験の概要**

試験名	なし [19]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, de La Fouchardiere C, Hughes BG, Gianoukakis AG, et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Feb 17;107(3):776-787.</li> </ul>
臨床試験登録情報	NCT02702388
試験を実施した場所	18 か国 38 施設
試験の登録期間	2017 年 6 月 8 日~201●年●月●日(登録期間の終わりは特定不可)
対象集団	放射線ヨウ素治療抵抗性の進行性甲状腺分化癌
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 18 歳以上</li> <li>● 甲状腺乳頭癌もしくは濾胞癌</li> <li>● ヨード治療後 13 か月以内に RECIST version1.1 により進行性と評価される病変</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG PS ≤2</li> <li>• 適切な臓器機能を有する</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 甲状腺髄様癌もしくは甲状腺未分化癌</li> <li>• 2回以上のTKIによる前治療</li> <li>• レンバチニブによる治療歴</li> </ul>
介入方法の詳細	レンバチニブ 24 mg を1日1回経口投与 (28日を1サイクルとし、病勢進行、死亡、許容できない毒性作用、または同意の取り消しまで投与)
比較対照の詳細	レンバチニブ 18 mg を1日1回経口投与 (28日を1サイクルとし、病勢進行、死亡、許容できない毒性作用、または同意の取り消しまで投与)
試験デザイン	第II相、二重盲検化 RCT
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	ORR(RECIST version1.1)、安全性
主な副次的評価項目	PFS、OS
有効性[7]	ORR(データカットオフ日:2019年12月12日) レンバチニブ 24 mg:57.3%(95% CI:46.1-68.5) レンバチニブ 18 mg:40.3%(95% CI:29.3-51.2) OR 0.50(95% CI:0.26-0.96) PFSの中央値(データカットオフ日:2019年12月12日) レンバチニブ 24 mg:Not reached(95% CI:22.1-NE) レンバチニブ 18 mg:24.4か月(95% CI:14.7-NE) HR:1.44(95% CI:0.76-2.74) OSの中央値(データカットオフ日:2019年12月12日) レンバチニブ 24 mg:Not reached レンバチニブ 18 mg:Not reached
安全性	有害事象(グレード3以上) レンバチニブ 24 mg:61.3%(安全性解析対象集団 N=75) レンバチニブ 18 mg:57.1%(安全性解析対象集団 N=77)
日本人集団における有効性	なし
日本人集団における安全性	なし

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

### • 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(手法)について

公的分析による SR では、その介入/比較対照をセルペルカチニブおよび比較対照技術であるレンバチニブに限定したのに対して、製造販売業者はセルペルカチニブの他に5種類の薬剤を加えて設定した検索を実施した。製造販売業者の報告書には、SR で特定した文献の詳細なリストの記載はなかった。公的分析の SR における介入/比較対照は限られた薬剤であるものの、製造販売業者が追加的有用性評価のために実施した naive ITC では、セルペルカチニブの単群試験である LIBRETTO-001 試験およびレンバチニブの RCT である SELECT 試験が用いられており、これら2剤に関するRCTおよび非RCTの検索で、同様の文献に加えその他考慮を要する文献についても収集可能と判断した。以上より、公的分析は中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン[20]におけるSRの方針に従い、分析枠組みで選定したセルペルカチニブと比較対照技術であるレンバチニブによる介入の臨床試験についてSRを行った。製造販売業者の文献検索期間は2022年9月までであったが、公的分析では2023年3月15日(RCT、非RCT)までを文献検索期間としており、期間が異なる。

### • 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(結果)について

公的分析により実施したSRの結果、製造販売業者と同様にセルペルカチニブとレンバチニブを比較したRCTは特定することはできなかった。製造販売業者のSRでは10試験11文献が特定されたのに対し、公的分析によるSRでは5試験14文献(LIBRETTO-001試験:1件、LIBRETTO-321試験:1件、SELECT試験:10件、Zhengらの報告:1件、Broseらの報告:1件)を特定した。このうち、レンバチニブに対するセルペルカチニブの追加的有用性の検討に必要なと想定される主要な2試験(LIBRETTO-001試験およびSELECT試験)を含む4試験4文献(LIBRETTO-001試験:1件、LIBRETTO-321試験:1件、SELECT試験:1件、Zhengらの報告:1件)のみが公的分析および製造販売業者のSRで特定した文献と一致した。

製造販売業者が特定し、公的分析が特定しなかった文献は7件あった。このうち6件はセルペルカチニブおよびレンバチニブ以外の薬剤を対象とした試験であり、公的分析のSRのリサーチクエスチョン(表2-1-3-1、2-1-3-2)に合致しない文献であった。残りの1件はセルペルカチニブの会議録であり、公的分析のSRではデータベース検索で特定されなかった文献で、文献の種類観点からの適格基準(表2-1-3-2)と合致しない文献であった。

製造販売業者が特定していない文献で、公的分析が特定した10件の文献(SELECT試験:9件、Broseらの報告:1件)は、いずれもレンバチニブのRCTである。このうち、文献5から文献13はSELECT試験に関連した文献である。文献5から文献10は、文献3のSchlumbergerらの報告した短期追跡データのサブ解析の報告であるため、製造販売業者の実施したSRで特

定に至らなかったと推察される。文献 11 は PFS に関する最新のデータカットオフ(2016 年 9 月 1 日)である長期追跡データの報告であるが、製造販売業者の検索期間である 2015 年 1 月から 2022 年 9 月の間で公開されており、製造販売業者の SR で特定されていないことは追加的有用性の評価において重要な文献を欠いている。文献 12 は OS に関する最新のデータカットオフ(2015 年 8 月 21 日)である長期追跡データの報告であるが、公的分析がハンドサーチで特定した NICE のソラフェニブの評価結果報告書である。追加的有用性の評価において重要な文献であるが、製造販売業者の SR では、NICE の報告書の検索は実施されておらず、特定に至らなかったと考えられる。文献 13 は文献 12 のサブ解析である。文献 13 も製造販売業者の検索期間内に公開されており、製造販売業者の SR は追加的有用性の評価において重要な文献を欠いている。また、SELECT 試験とは異なるレンバチニブの RCT として文献 14 を特定したが、製造販売業者が行った SR で含まれなかったのは、SR の手法による違いではなく、検索期間の設定に起因すると考えられる。

- 製造販売業者の実施したシステムティックレビューの妥当性について

製造販売業者が実施した SR は、評価対象技術と比較対照技術以外も対象に含めて実施したことに加え、文献検索期間が異なることから、公的分析における SR と採用された文献が異なっていたものの、重要な試験については特定されていた。しかし、製造販売業者が追加的有用性の検討に用いている SELECT 試験について、最新の長期追跡データの結果を利用できるサブ解析論文等を特定できていない。

以上から、製造販売業者の実施した SR は追加的有用性の評価に重要な文献に関して、公的分析の実施した SR と結果に乖離があり、追加的有用性の評価に重要な文献が欠けていると評価した。



**【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】**

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に乖離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他( )

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

表 2-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
3.8	40	表 3-14

### 【報告書等の記述】

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: [REDACTED] 95%信頼区間: [REDACTED], [REDACTED])、 $p$ -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 [REDACTED]、95%信頼区間: [REDACTED], [REDACTED])、 $p$ -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。

### <公的分析におけるレビュー結果>

製造販売業者は、比較対照であるレンバチニブの SELECT 試験からの IPD が入手不可能であり、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いこと、およびセルペルカチニブの LIBRETTO-001 試験では患者数が少ないことから、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としている。このことから、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[20]に基づき、LIBRETTO-001 試験と SELECT 試験を naïve ITC で評価した。また、naïve ITC の実施に当たり、以下の限界を挙げている。

- ・ LIBRETTO-001 試験および 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る。
- ・ LIBRETTO-001 試験の患者はすべて進行性または転移性の RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌であったのに対し、SELECT 試験では RET 融合遺伝子の状態が不明である。
- ・ LIBRETTO-001 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大半が前治療を受けている。
- ・ LIBRETTO-001 試験の患者数は限られていたため、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。
- ・ 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。

製造販売業者および公的分析の SR から、セルペルカチニブとレンバチニブを比較した RCT は存在しないこと、セルペルカチニブについては単群試験しか存在しないこと、およびレンバチニブの RCT である SELECT 試験では IPD は入手不可能な状況であることが判明している。公的分析においても、マッチング調整された間接比較の実施可能性について検討を行った。しかしながら、製造販売業者が述べるように SELECT 試験では RET 融合遺伝子の状態は不明であり、その集団に LIBRETTO-001 試験の RET 融合遺伝子陽性の集団をマッチングするという課題や、LIBRETTO-001 試験の対象患者数は非常に少なく限られるという課題があり、マッチング調整された間接比較の実施は困難であると判断した。セルペルカチニブは単群試験しか存在しないことをふまえ、共変量を調整した間接比較やネットワークメタアナリシスを実施することは難しく、naïve ITC を実施するにあたり製造販売業者が述べるのと同様の限界が認められることから結果の不確実性は非常に大きいものと想定されるが、その他の代替手段も存在しないと判断された。以上から、本来は直接比較やアンカーのある間接比較等のより頑健な方法により群間差を推定することが望ましく、naïve ITC には大きな不確実性が伴うことに留意が必要であるものの、公的分析は本分析を製造販売業者の手法と同じ naïve ITC による評価を主解析として採用した。

セルペルカチニブでは、製造販売業者の SR と同様に LIBRETTO-001 試験[7]および LIBRETTO-321 試験[8]が特定された。しかし、LIBRETTO-321 試験は RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌が 1 例のみであることから、公的分析は LIBRETTO-001 試験のみを追加的有用性の評価に用いることとした。一方、レンバチニブの RCT は、公的分析の SR で SELECT 試験[6,9-17]、Zheng らの報告[18]、および Brose らの報告[19]が特定された。このうち SELECT 試験は、OS・PFS について長期の追跡データ[6,16-17]が報告されているが、Tahara らの報告[17]は肺転移を有する患者での長期追跡データのサブ解析結果である。公的分析は、最も長期の追跡データを用いることでより正確な評価が可能であると考え、SELECT 試験の長期追跡データにおける PFS[16]および OS[6]を追加的有用性の評価および再分析で採用した。また、Zheng らの報告[18]については、製造販売業者は本試験が中国で行われており対象患者が全てアジア人であることから、LIBRETTO-001 試験(74%が白人)との比較を行うことは適切ではないと判断し、追加的有用性の評価には用いないこととしている。しかし、本試験は SELECT 試験とほぼ同様の臨床試験の概要で実施されており、製造販売業者が述べた理由から追加的有用性の評価に用いないと判断することは適切ではない。一方で、SELECT 試験の長期追跡データ(n=261)と比較して、対象患者数が少ないこと(n=103)や追跡期間が短いことから、公的分析においても追加的有用性の評価および再分析で使用しないこととした。Brose らの報告[19]につ

いては、KM 曲線が提示されておらず、追加的有用性の評価に用いる naïve ITC において用いることが困難であるため追加的有用性の評価および再分析で使用しないこととした。

公的分析では、naïve ITC を実施するにあたり、SELECT 試験については長期追跡結果を用いることが不確実性を低減するためにより妥当と判断したことから、LIBRETTO-001 試験におけるセルペルカチニブの IPD、および NICE の TA535、Committee papers[6]で報告されている SELECT 試験におけるレンバチニブの長期追跡結果の OS の KM 曲線から再構築された疑似 IPD を用いた分析を製造販売業者に依頼し、ハザード比 █████ (95% CI: █████, █████)との報告を得た(2023年05月19日)。公的分析では、セルペルカチニブとレンバチニブの naïve ITC による OS の比較の結果として、この値を採用した。PFS については、公的分析においてセルペルカチニブの LIBRETTO-001 試験およびレンバチニブの Gianoukakis AG らの報告[16]について、いずれも IPD は利用不可能であったため、文献データにおける KM 曲線から再構築された疑似 IPD を利用して分析を実施した。その結果、レンバチニブに対するセルペルカチニブのハザード比は、█████ (95% CI: █████, █████)とセルペルカチニブが優れる傾向が認められたものの 95% CI は 1 を超過する結果が得られた。製造販売業者の実施した分析と PFS の HR の結果が異なった要因は、SELECT 試験の長期追跡データによる PFS を用いて分析を実施したことによる影響と考えられる。

以上より、セルペルカチニブとレンバチニブを直接若しくは間接的に比較したエビデンスは存在せず、naïve ITC の結果に基づく追加的有用性評価には大きな不確実性が伴うものの、主に OS の HR から、レンバチニブに対しセルペルカチニブは追加的有用性を有すると考えられた。

**表 2-3-2 製造販売業者と公的分析の追加的有用性の評価の比較**

項目	OS		PFS	
	HR	95% CI	HR	95% CI
製造販売業者の分析	█████	█████, █████	█████	█████, █████
公的分析の再分析	█████	█████, █████	█████	█████, █████

## 2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4 セルペルカチニブの追加的有用性に関する評価

対象集団	RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌
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	OS、PFS
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input checked="" type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> <li>製造販売業者は、SR の結果、介入と比較対照の RCT が認められず、ネットワークメタアナリシスや調整された間接比較は実施不可能であったため、naïve ITC の実施に当たり限界を検討したうえで、LIBRETTO-001 試験におけるセルペルカチニブ群と SELECT 試験におけるレンバチニブ群の naïve ITC による解析を実施した。その結果、主要なアウトカムである OS および PFS について、レンバチニブに対するセルペルカチニブのハザード比[95% CI]は、<b>■</b> [ <b>■</b>, <b>■</b> ]、<b>■</b> [ <b>■</b>, <b>■</b> ]であり、統計的有意な差が示された。</li> <li>公的分析は、SELECT 試験における最新データの追加を行ったうえで、セルペルカチニブとレンバチニブの naïve ITC による解析を実施した。その結果、主要なアウトカムである OS については、レンバチニブに対するセルペルカチニブのハザード比[95% CI]は、<b>■</b> [ <b>■</b>, <b>■</b> ]であり、統計的有意な差が示された。PFS については、レンバチニブに対するセルペルカチニブのハザード比[95% CI]は、<b>■</b> [ <b>■</b>, <b>■</b> ]であり、統計学的には有意な延長ではないものの、延長する傾向にあることが示された。</li> <li>以上より、セルペルカチニブとレンバチニブを直接若しくは間接的に比較したエビデンスは存在せず、naïve ITC の結果に基づく追加的有用性評価には大きな不確実性が伴うものの、主に OS の HR から、レンバチニブに対しセルペルカチニブは追加的有用性を有すると考えられた。</li> </ul>

**【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】**

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

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

### 3. 費用対効果の評価

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

##### 3.1.1 レンバチニブと比較した費用効果分析の概要

###### <分析手法>

製造販売業者が行った費用効果分析は、無増悪生存、増悪後の生存、死亡の 3 つの健康状態を想定した分割生存時間モデル(Partitioned Survival model)で評価された。

費用効果モデルの構造と引用データには、以下のような仮定が含まれている。

- 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 試験の患者集団が、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 試験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。

生存曲線の推定:セルペルカチニブ群とレンバチニブ群の無増悪生存期間と全生存期間のデータに、様々な関数を当てはめた。MKI は、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ため、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った。Durante らの報告 [21]において RAI 不応(I<sub>131</sub> 集積なし)の甲状腺分化癌患者の 15 年後の生存割合は 6%と報告されていることを参考に、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バチニブにおいて 10%を超える分布は選択肢から除外することが適当とした。基本分析では、モデルの適合度統計量(AIC, BIC)と上記基準(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)に基づいて、分布を選択した。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るため、以下のように無増悪生存期間と全生存期間で異なる分布が用いられた。

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

有害事象: LIBRETTO-001 試験と SELECT 試験でグレード 3 以上の有害事象で、介入間で

頻度に 2%以上の差があるもの(2%は試験で用いられた基準)を対象とした。

QOL 値: LIBRETTO-001 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 Fordham らによる Vignette study[22]が特定された。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ことであった。このことから製造販売業者は Fordham らによる Vignette study で報告された値を採用した。

費用: 遺伝子検査費用、薬剤費、薬剤投与に関する費用、モニタリング費用、有害事象の費用、BSC の費用、後治療の費用及び各健康状態に関連した費用が検討された。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。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。薬剤費、薬剤投与に関する費用は 2022 年 4 月の薬価基準、診療報酬に基づいた。後治療は、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[23]および TA535[24]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。BSC の費用は、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、各健康状態に関連した費用における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。

### <分析結果>

セルペルカチニブはレンバチニブと比較して、増分費用と増分効果が正の値であり、ICER の推定値は 8,846,582 円/QALY だった。一元感度分析では、ICER に及ぼす影響が検討された。モデルにもっとも大きな影響を及ぼすパラメータはアウトカムの割引率、費用の割引率、PFS のセルペルカチニブの QOL 値、PFS のレンバチニブの QOL 値、増悪後の QOL 値であった。確率的感度分析では平均の ICER は 8,913,458 円/QALY と推定された。

表 3-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
セルペルカチニブ	4.75	2.41	37,291,720	21,316,087	8,846,582
レンバチニブ	2.34		15,975,633		



### 3.1.2 レンバチニブと比較した費用効果分析に対する見解

#### 3.1.2.1 分析に使用する文献について

製造販売業者がレンバチニブの分析に用いた SELECT 試験のデータは、データカットオフ日が 2013 年 11 月 15 日[4]であり、最新ではない。SR で特定されたデータカットオフ日が最新(OS: 2015 年 8 月 21 日、PFS:2016 年 9 月 1 日)[6、16]の文献データを用いることが妥当である。

#### 3.1.2.2 OS および PFS の外挿曲線について

製造販売業者のモデルでは、OS および PFS の当てはめに用いる生存関数の選定については、Duranteらの報告 [21]を参考に、以下の 2 つの基準を設定し、外挿曲線を選択した。

- 1) 分析期間である 25 年後の生存割合がセルペルカチニブ或いはレンバチニブにおいて 10% を超える分布は選択肢から除外する。
- 2) モデルの適合度統計量(AIC, BIC)

また、製造販売業者は、関数の外挿の際にセルペルカチニブやレンバチニブ以外のデータを含めて分析を実施しており、その理由を製造販売業者に照会した。製造販売業者は、「セルペルカチニブやレンバチニブ以外のデータを関数の当てはめに含めた理由は、限られた時間にて企業分析を提出するため、当社グローバルにて作成したレンバチニブ以外の対照を含めた当てはめの分析をそのまま利用したことによります。」と回答した(2023 年 04 月 26 日)。

これらに対して、以下の点について、留意が必要である。

- セルペルカチニブに用いた LIBRETTO-001 試験のデータは、患者数が少ないことや観察期間も短く immature であるため、生存曲線の推定にあたっては広範囲の外挿が必要となり、分析の不確実性に繋がる懸念がある。
- 実臨床における甲状腺分化癌患者に対するセルペルカチニブおよびレンバチニブの長期追跡データがないため、外挿曲線を選択にあたって妥当性の検証が困難である。
- 製造販売業者が生存曲線を選択にあたり参考とした Duranteらの報告[21]は、MKI を使用していない RAI 不応( $I_{131}$  集積なし)の甲状腺分化癌患者を対象集団とした 15 年後の生存割合についての報告であり、本分析の対象集団とは異なる集団である。従って、本分析のセルペルカチニブおよびレンバチニブの外挿曲線を選択にあたって製造販売業者が設定した基準の根拠としては不十分であり、この基準を用いて外挿曲線を選択することは、不確実性に繋がる懸念がある。
- 製造販売業者による分析の外挿曲線において、レンバチニブは ■■■ か月で約 ■■■%の生存率であることが示されているが、SELECT 試験の長期追跡データにおける OS [6]では 50 か月で約 45%の生存率となっており、SELECT 試験の長期追跡データを使用することで、製造販売業者の選択した外挿曲線が適切ではなくなる可能性がある。

- セルペルカチニブやレンバチニブ以外のデータを含めることで、セルペルカチニブやレンバチニブの外挿曲線の選択に影響を与える可能性がある。

### 3.1.2.3 QOL 値について

製造販売業者のモデルでは、RET 融合遺伝子陽性患者の QOL 値は、同じ腫瘍型のより幅広い患者集団と同様であるとの予想から、Fordham らにより報告された UK の一般の人々を対象として実施された Vignette Study[22]の結果を各健康状態の QOL 値(無増悪時が 0.80、増悪時が 0.50)として採用した。

これに対し、以下の点に留意する必要がある。

- 分化型甲状腺癌の患者を対象として実施されたソラフェニブの RCT である DECISION 試験[25]では EQ-5D により QOL 値を測定しており、無増悪時の値が 0.72(ソラフェニブ群)および 0.80(BSC 群)と報告されている。また、増悪時の値は 0.64 であることが、SMC によるソラフェニブの評価報告書[26]で示されているが、原典は不明である。これらの結果を比較すると、Fordham らの報告した増悪時の QOL 値は過少評価となっている可能性が懸念される。
- 費用対効果評価分析のガイドライン[20]では選好に基づく尺度により測定した QOL 値を用いることが原則であり、データが存在しない場合、その他の適切な健康関連 QOL データから QOL 値へマッピングしたものを使用してもよいとされている。LIBRETTO-001 試験では、EORTC QLQ-C30 の収集が行われており、この QOL 値を適切なスコアリングアルゴリズムを用いてマッピングする必要がある。

### 3.1.2.4 RDI について

製造販売業者が分析に用いたモデルでは、レンバチニブの RDI は Schlumberger らの報告による SELECT 試験の短期追跡成績[9]での 17.2 mg/日(データカットオフ日 2013 年 11 月 15 日)を使用している。

これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- レンバチニブの RDI について、製造販売業者のモデルで使用した値と SELECT 試験の長期追跡データで報告された値が異なる。
- Takahashi ら[27]は、日本での市販後調査の結果においてレンバチニブの RDI を 12.06 mg/日と報告しており、日本人データに基づくレンバチニブの RDI に関する検討がされていない。

### 3.1.2.5 モデルについて

製造販売業者は Ara らの報告[28]に用いられた方法により、各健康状態の QOL 値を加齢による低下を考慮して調整している。この調整式(シート PSM の AF 列)において、性別(G72)と年齢(G68)の参照先が、甲状腺髄様癌のシートからの引用となっている。QOL 値の年齢調整について、本邦での分析に適用した理由を製造販売業者に照会を行い、「Ara らの報告が UK のものであるが、本邦への適応可能性があるのか、という観点に関しましては、本邦における同様の研究があればそちらを使用することが望ましいとは考えられますが、そのような研究が確認できなかったため、Ara らの報告を使用しております。」との回答を得た(2023 年 2 月 24 日)。

また、一月単位の計算法がシート PSM の D 列( $1/(52.1429/12)*C36$ )とシート TC S(t) (2)の B 列( $1/(52/12)$ )では異なっており、遷移確率が算出できていない期間までサイクル数が存在している。

さらに、群間で発現割合に 2%以上の差がある有害事象を、費用や QOL 値に重要な影響を及ぼす可能性の高いものとして考慮しているが、発現割合の差を算出する際に、セルペルカチニブとレンバチニブ以外の群(ソラフェニブおよびプラセボ)も参照されている。

これらについて以下の点に留意する必要がある。

- QOL 値の加齢による低下を考慮した調整において、製造販売業者の用いた方法は UK の国民標準値に基づいたものである。また計算式において、正しい参照先からの引用へ修正が必要である。
- 一月単位の計算法について、定義を統一し、修正する必要がある。
- 有害事象の発現割合の差について、セルペルカチニブとレンバチニブのみから算出する必要がある。

### 3.1.2.6 後治療について

製造販売業者のモデルでは、甲状腺癌に関連する治療オプションは限定的であり、セルペルカチニブおよびレンバチニブのいずれにおいても進行後の積極的な全身療法は想定しなかった。

これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 甲状腺癌に対するセルペルカチニブおよびレンバチニブによる後治療を、いずれも実施しないと設定する根拠が十分ではない。一方、NICE の TA516(甲状腺髄様癌に対するカボサチニブの評価結果)[23]および TA535(分化型甲状腺癌に対するレンバチニブおよびソラフェニブの評価結果)[24]では、いずれも後治療は実施しない設定とされている。

本分析の分析対象集団である RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な成人甲状腺癌は、治療ラインを特定できない集団であるため、各治療ラインの割合を推定することは困難であり、セルペルカチニブについても単群試験のデータのみしか報告がなく、後治療についての設定を行うこ

とは困難であった。このことから、公的分析は製造販売業者の設定を受け入れた。

### 3.1.2.7 各健康状態に関連した費用について

製造販売業者のモデルでは、使用した医療資源および費用は、医療資源の種類と使用頻度は臨床専門家の意見に基づき、積み上げにより推定値を算出している。

これに関して、以下の点に留意する必要がある。

- 費用の推定に当たり、参考とした文献や根拠が十分に明示されていない。また緩和ケアについて、算定回数などの根拠が不明である。

上記の留意点はあるものの、セルペルカチニブのデータは単群試験に限られており、いずれの費用についても根拠となる文献やデータ等はなく、妥当な費用の推計は困難であった。このことから、公的分析は製造販売業者の設定を受け入れた。

### 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他( )

### **3.3 実施が必要な再分析の概要**

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

a) OS および PFS の外挿曲線について

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

b) QOL 値について

c) RDI について

d) モデルについて

### 3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

#### 3.4.1 OS および PFS の外挿曲線について

表 3-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1	53	14

#### 【報告書等の記述】

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。

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、OS および PFS の生存曲線の推定に当たり、レンパチニブでは LIBRETTO-001 試験、セルペルカチニブは Schlumberger らの報告した SELECT 試験[9]を用いた。SELECT 試験については、NICE の TA535 Committee papers[6]で長期追跡結果の OS 曲線、Gianoukakis らの報告[16]において長期追跡結果の PFS 曲線が示されていることから、長期間の外挿に伴う不確実性を低減するために、公的分析では SELECT 試験における長期追跡結果のデータを用いることが再分析では適切と考えた。また製造販売業者は、関数を当てはめる際にセルペルカチニブやレンパチニブ以外のデータを含めており、外挿曲線の選択に影響を与えている可能性も考えられ、製造販売業者からも他のデータを含めることを正当化するような回答は得られなかった。このため、セルペルカチニブとレンパチニブのデータに限定して推定を行うことが適切と考えた。

これらから公的分析は、LIBRETTO-001 試験におけるセルペルカチニブの IPD、および NICE の TA535、Committee papers[6]で報告されている SELECT 試験におけるレンパチニブの長期追跡結果の OS 曲線の疑似 IPD の 2 つのみを用いた分析を製造販売業者に依頼し、その結果を採用した。PFS についても同様に、Gianoukakis らの報告[16]を用いてセルペルカチニブとレンパチニブのデータのみで関数を当てはめた分析を再分析では採用することとした。

外挿曲線の選択に当たっては、製造販売業者は「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」という基準を用いた。この生存割合の基準の設定にあたり

参考とした Durante らの報告[21]は、基準の根拠としては不十分と考えられた。公的分析が特定したより最新の報告である Lucia らの報告[29]では、MKI を使用した進行甲状腺癌の 12 年後の OS は 25%未満と報告されていた。しかしながら、これまでの報告からセルペルカチニブおよびレンバチニブを使用した甲状腺癌患者の長期予後は不明であった。このことから、公的分析は製造販売業者の「分析期間である 25 年後の生存割合がセルペルカチニブ或いはレンバチニブにおいて 10%を超える分布は選択肢から除外」および「モデルの適合度統計量(AIC, BIC)」の設定を受け入れた。また、外挿曲線の当てはめにあたっては、比例ハザード性の成立が前提条件であることからセルペルカチニブとレンバチニブの生存曲線が交差することは想定されておらず、セルペルカチニブとレンバチニブの生存曲線が交差することを支持するデータも認められていない。このことから公的分析は、製造販売業者の設定した基準に加え、「セルペルカチニブとレンバチニブの生存曲線が交差する外挿曲線は除外」という選択基準も設定した。これら 3 つの基準から、再分析ではセルペルカチニブおよびレンバチニブのいずれにおいても無増悪生存期間では Lognormal 分布、全生存期間では Gamma 分布を、生存曲線として外挿曲線に選択した。一方、製造販売業者の設定した生存割合の基準の妥当性は不明である。そこで、「モデルの適合度統計量(AIC, BIC)」および「交差する外挿曲線の除外」の 2 つの選択基準で外挿曲線を選択した場合のシナリオ分析を検討した(表 3-4-2)。

**表 3-4-2 OS および PFS の外挿に用いた関数**

	製造販売業者による 分析	公的分析による 再分析(基本分析)	公的分析による 再分析(シナリオ分析)
無増悪生存期間	Spline Knot 3	Lognormal	Lognormal
全生存期間	Gamma	Gamma	Loglogistic



### 3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

#### 3.5.1 QOL 値について

表 3-5-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2	57	1、表 4-9

#### 【報告書等の記述】

QOL 値は、Fordham らにより報告された Vignette Study[22]の結果を採用とし、「無増悪時が 0.80、増悪時が 0.50」として記載。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ことであった。

#### 【具体的な再分析の内容】

SMC による分化型甲状腺癌を対象としたソラフェニブの評価報告書[26]で示された QOL 値と比較して、製造販売業者の採用した Fordham らの報告した増悪時の QOL 値は過少評価となっている可能性が懸念された。製造販売業者に EORTC QLQ-C30 より QOL 値を算出する QLU C-10D の日本におけるスコアリングアルゴリズムを提供し、LIBRETTO-001 試験で得られた EORTC QLQ-C30 スコアから QLU C-10D スコアを算出するよう照会を行い、表 3-5-1-2 の結果を得た(2023 年 04 月 26 日)。

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

測定時点	症例数(評価時点数)	平均	95% CI
ベースライン	████████	██████	██████████
増悪前	████████	██████	██████████
増悪後	██████	██████	██████████

この結果について、増悪前の QOL 値は DECISION 試験での BSC における QOL 値と大きく変わりはなく、増悪後の QOL 値は症例数・評価時点数ともに少なく不確実性は大きいものの SMC によるソラフェニブの評価報告書での QOL 値と整合性が取れる値と考えられた。一方、SMC の報告書内にある増悪時の値は原典が不明であり、算出方法等の詳細が明確でない。これらのことから、本分析では出典が明確な EORTC QLQ-C30 スコアから算出された QLU C-10D の結果を用いて再分析を行った。但し、増悪後の 95% CI の上限値については 1.0000 とした。

### 3.5.2 RDI について

表 3-5-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
右記のとおり	エクセルモデル シート「Country- Specific Data TC」	エクセルモデル ① セル U78 ② セル U80 ③ セル P104

**【報告書等の記述】**

レンバチニブの薬剤費の RDI は、17.2mg と設定。

**【具体的な再分析の内容】**

レンバチニブの RDI について、製造販売業者のモデルでは Schlumberger らの報告[9]による SELECT の短期追跡データ(データカットオフ日 2013 年 11 月 15 日)で報告された値(17.2 mg/日)が使用されている。一方、NICE TA535 committee paper[6]では、SELECT 試験の最新データカットオフ日(2015 年 8 月)でのレンバチニブの RDI は 16.3 mg/日と報告している。再分析では、生存曲線の推定に SELECT 試験の長期追跡データを使用しており、レンバチニブの薬剤費の RDI においても 16.3 mg/日と設定することが妥当と考え、こちらを用いて再分析を実施した。

また、Takahashi ら[27]は、日本での市販後調査の結果においてレンバチニブの RDI を 12.06 mg/日と報告している。そこで、レンバチニブの薬剤費の RDI を 12.06 mg/日としたシナリオ分析を実施した。

### 3.5.3 モデルについて

表 3-5-3 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
右記のとおり	エクセルモデル ① シート「PSM」 ② シート「TC S(t) (2)」 ③ シート「Country- Specific Data TC」	エクセルモデル ① セル AF36 以降 ② セル B11 ③ セル X189 以降

#### 【報告書等の記述】

- ① QOL 値の年齢調整の調整式の参照先が甲状腺髄様癌のシートから引用
- ② 一月単位の計算法について 52 週と 52.1429 週が混在
- ③ 有害事象の発現割合の差が 2% 以上のものを特定するときに、ソラフェニブとプラセボが考慮されている

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者のモデルでは、Ara らの報告[28]に用いられた方法により QOL 値の年齢調整を実施しているが、調整式の参照先が甲状腺髄様癌のシートからの引用となっており、製造販売業者へ照会を行ったところ、当該部位を修正したモデルが提出された(2023 年 2 月 24 日)。

また、製造販売業者のモデルでは、一月単位の計算法について 52 週と 52.1429 週が混在しており、こちらも照会を行い、「より正確な定義として、52.1429/12 週間を一月とみなす分析の方が望ましい」との回答を得た。加えて、シート Model Averaging C6 セル、およびシート Country-Specific Data TC E36 セルにおいても同様の誤りがあることが報告されたうえで、一月単位の定義を 52.1429/12 週へ修正したモデルが提出された(2023 年 2 月 24 日)。

さらに、費用や QOL 値に重要な影響を及ぼすと考えられる、発現割合の差が 2% 以上の有害事象を特定するときに、関係しないソラフェニブおよびプラセボのデータも考慮されている。発現割合の差を算出するときに、セルペルカチニブとレンバチニブのデータのみを参照するように修正した。

## 4. 分析結果

### 4.1 再分析における基本分析の結果

・実施した分析

- |  |
|--|
| <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)        |
| <input type="checkbox"/> その他( )                          |

#### 4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-1、表 4-1-1-2 に示す。再分析の結果、セルペルカチニブの ICER は 9,295,706 円/QALY であり、750 万円/QALY を超過した。

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
セルペルカチニブ	4.75	2.41	37,291,720	21,316,087	8,846,582
レンバチニブ	2.34		15,975,633		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
セルペルカチニブ	5.78	2.72	45,786,401	25,239,591	9,295,124
レンバチニブ	3.07		20,546,810		

#### 4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

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

表 4-1-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本 分析の結果	2.41	21,316,087	8,846,582
d*	モデルの変更	2.41	21,362,207	8,855,236

a+d	モデルの変更 +OS、PFS の 外挿曲線の変更	2.60	24,249,227	9,320,888
a+b+d	モデルの変更 +OS、PFS の 外挿曲線の変更 +QOL 値の変更	2.72	24,249,227	8,930,397
a+b+c+d	モデルの変更 +OS、PFS の 外挿曲線の変更 +QOL 値の変更 +RDI の変更 (再分析における基本 分析の結果)	2.72	25,239,591	9,295,124

\*「3.3.2 再検討が必要な分析手法 やパラメータなど」の項目 d(モデルについて)は、製造販売業者から提出された修正したモデルも参考に再分析を実施したため、この項目の再分析を「3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど」に記載の項目 a(OS および PFS の外挿曲線について)、「3.3.2 再検討が必要な分析手法 やパラメータなど」の項目 b(QOL について)および c(RDI について)に先行して実施した。

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

製造販売業者による SR、公的分析の SR いずれの結果においても、セルペルカチニブと、レンバチニブを含む何らかの対照群を比較した RCT は存在しないことが判明している。加えてセルペルカチニブのデータソースとして利用した LIBRETTO-001 試験は症例数が限られており、マッチング調整された間接比較等の実施も困難であった。したがって、公的分析の結果においても依然として大きな不確実性が残る。今後セルペルカチニブに関する比較研究が実施されることで、より頑健な分析結果が得られると考えられる。

## 4.2 再分析における感度分析の結果

再分析における一元論的感度分析の結果を表 4-2 に要約する。

表 4-2 一元論的感度分析の結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
Discount Rate Outcomes	0	0.04	中央社会保険医療協議会における 第 3 版 費用 対効果評価の分析ガイドライン (製造販売業者設定)	7,558,215	11,226,656
Discount Rate Costs	0	0.04	中央社会保険医療協議会における 第 3 版 費用 対効果評価の分析ガイドライン (製造販売業者設定)	7,993,714	11,030,121
Health State Utility Weights - Progressed free	0.7009	0.8428	95%信頼区間	8,776,600	9,879,640
Health State Utility: Progressed	0.2153	1.0000	95%信頼区間	7,586,532	12,083,104
End of Life Costs	664,024.40	987,777.60	95%信頼区間 (製造販売業者設定)	9,290,366	9,299,883

### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

再分析において実施したシナリオ分析の結果を表 4-3 に示す。

表 4-3 シナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
外挿曲線	「生存割合の基準」 +「モデルの適合度 統計量(AIC, BIC)」 +「交差する外挿曲 線の除外」 の選択基準	「モデルの適合度統 計量(AIC, BIC)」 +「交差する外挿曲 線の除外」 の選択基準	8,846,582	2.53	24,232,933	9,592,276
レンバチニブ の RDI	RDI に 16.3 mg を使用	RDI に 12.06 mg を使用	8,846,582	2.72	29,906,138	11,013,699

#### 4.4 分析結果の解釈

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

表 4-4 分析結果の解釈

分析対象集団	RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な成人甲状腺癌患者
比較対照技術	レンバチニブ
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"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	再分析の結果、セルペルカチニブはレンバチニブと比較して ICER が 9,295,124 円/QALY であることが示された。

#### 4.5 価格調整率の重み

##### 4.5.1 製造販売業者の推計

患者割合について、製造販売業者はメディカル・データ・ビジョン株式会社の MDV analyzer により 2021 年 1 年間における肺腺癌および甲状腺乳頭癌の薬物療法患者数を特定し、これに文献データに基づく RET 融合遺伝子陽性の割合を乗じることで、表 4-5-1 の通り算出している。

表 4-5-1 製造販売業者による患者割合の推計結果

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



#### 4.5.2 公的分析の推計

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

- 用いたデータ

- <非小細胞肺癌>

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

- <甲状腺癌>

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

- 集計方法

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

- 集計結果

- NDB から特定された各集団の患者数は下表 4-5-2 の通りであった。

表 4-5-2 NDB を用いたセルペルカチニブの処方患者数および 1 年あたりの患者数

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

しかし NDB を用いた推計結果では、甲状腺癌の集団に甲状腺髄様癌の患者が含まれていると考えられるため、割合として過大の可能性はある。一方、甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018[30]によると、甲状腺癌の 90%以上を占める分化癌では RET 融合遺伝子が 10~20%の頻度で認められ、全体の 1~2%とされる髄様癌では RET 遺伝子変異が 60%以上に認められるとされている。以上から、甲状腺癌全体に占める RET 遺伝子変異陽性の髄様癌患者は 10%前後と考えられる。この割合を加味したとき、NDB を用いた推計結果は製造販売業者の推計結果と同様の結果となることから、公的分析では製造販売業者の推計は妥当であると考えた。

## 5. 参考文献

1. NICE. Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742>
2. SMC. selpercatinib 40mg and 80mg hard capsules (Retsevmo®): Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-nsclc-full-smc2371/>
3. HAS. selpercatinib RESTEVMO 40 mg et 80 mg. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3271751/en/retsevmo-selpercatinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271751/en/retsevmo-selpercatinib)
4. IQWiG. Selpercatinib (RET fusion-positive thyroid cancer) -Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-29.html>
5. CADTH. Selpercatinib (Retevmo). Available from: <https://www.cadth.ca/selpercatinib-1>
6. NICE. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine Technology appraisal guidance [TA535] committee -papers. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/documents/committee-papers>
7. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):825-835.
8. Zheng X, Ji Q, Sun Y, Ge M, Zhang B, Cheng Y, et al. 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.
9. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015 Feb 12;372(7): 621-630.
10. Kiyota N, Robinson B, Shah M, Hoff AO, Taylor MH, Li D, et al. Defining radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy and safety of lenvatinib by radioiodine-refractory criteria in the SELECT trial. *Thyroid* 2017 Sep;27(9): 1135-1141.
11. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated

- thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 10;35(23): 2692-2699.
12. Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, Habra MA, Kiyota N, Paschke R, et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75: 213-221.
  13. Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106: 61-68.
  14. Wirth LJ, Tahara M, Robinson B, Francis S, Brose MS, Habra MA, et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). *Cancer*. 2018 Jun 1;124(11):2365-2372.
  15. Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Ando Y, Takahashi S, Kawai Y, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Sci*. 2015 Dec;106(12):1714-21.
  16. Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, Guo M, Baig M. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Jun;25(6):699-704.
  17. Tahara M, Kiyota N, Hoff AO, Badiu C, Owonikoko TK, Dutcus CE, et al. Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2021 Apr;147:51-57.
  18. Zheng X, Xu Z, Ji Q, Ge M, Shi F, Qin J, et al. 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.
  19. Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, de La Fouchardiere C, Hughes BG, Gianoukakis AG, et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):776-787.

20. 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第3版 2022 [updated 2022年1月19日]. Available from: <https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/>
21. Durante C, Haddy M, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, 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 Aug; 91(8):2892–2899
22. Fordham BA, Kerr C, de Freitas HM, Lloyd AJ, Johnston K, Pelletier CL, et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Nov 3; 9: 1561-1572.
23. NICE. Cabozantinib for treating medullary thyroid cancer Technology appraisal guidance Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta516/resources/cabozantinib-for-treating-medullary-thyroid-cancer-pdf-82606783367365>
24. NICE. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine Technology appraisal guidance. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/resources/lenvatinib-and-sorafenib-for-treating-differentiated-thyroid-cancer-after-radioactive-iodine-pdf-82606902620101>
25. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul 26;384(9940):319-28.
26. SMC. sorafenib 200mg film-coated tablets (Nexavar® ). Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sorafenib-nexavar-fullsubmission-105515/>
27. Takahashi S, Tahara M, Ito K, Tori M, Kiyota N, Yoshida K, et al. Safety and Effectiveness of Lenvatinib in 594 Patients with Unresectable Thyroid Cancer in an All-Case Post-Marketing Observational Study in Japan. *Adv Ther*. 2020 Sep;37(9):3850-3862
28. R Ara, JE Brazier. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18.
29. Brilli L, Dalmiglio C, Pilli T, Barbato F, Maino F, Capezzone M, et al. Improvement of Overall Survival Using TKIs as Salvage Therapy in

Advanced Thyroid Carcinoma: Real-Life Data on a Single Center Experience.

J Clin Med. 2021 Jan 20;10(3):384.

30. 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺外科学会. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌. 2018 年 12 月;35(Suppl 3).