

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧1）

評価委員 主担当： 平田
副担当： 飛田 技術専門委員： -

先進医療 の名称	ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法
申請医療 機関	静岡県立静岡がんセンター
医療技術 の概要	<p>ペメトレキセド（PEM）は非扁平上皮非小細胞肺癌に対し、有用な薬剤であることが報告されている。しかし、非小細胞肺癌の術後補助化学療法として多くのエビデンスのあるビノレルビン+シスプラチン（VNR+CDDP）併用療法と、PEM+CDDP併用療法を比較した臨床試験は報告されていない。また、我が国においてPEMは、切除不能な進行・再発非小細胞肺癌で承認されているものの、術後補助療法としての投与は適応外使用となる。本研究は、完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、PEM+CDDP併用療法の有用性を、標準治療であるVNR+CDDP併用療法とランダム化比較第Ⅲ相試験において検証する。</p> <p>○主要評価項目：無病生存期間 ○副次評価項目： 安全性評価基準：治療完遂割合、有害事象発生割合 有効性評価基準：全生存期間</p> <p>○目標症例数： 800例（登録症例数：804例）</p> <p>○試験期間： 2012年1月～2022年12月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果 性別、年齢、病理病期、EGFR 遺伝子変異、施設を割り付け調整因子としていたが、その他の項目においても治療群間に人口統計学的特性値の大きな差は認めなかった。</p> <p>本試験の有効性の主要エンドポイントは、試験開始当初は全生存期間（OS）であったが、試験途中で無再発生存期間（DFS）に変更して、解析が行われた。最終症例登録から5年間の観察期間を経たデータ</p>

	<p>を報告する。観察期間中央値は 72.7 か月であり、ハザード比 (HR) は 0.95 (95%信頼区間 : 0.79~1.14; log-rank test, P=0.249) であった。VNR+CDDP 群 395 例の DFS の中央値は、37.5 か月 (95%信頼区間 : 28.9~52.6 か月)、PEM+CDDP 群 389 例の DFS の中央値は、43.4 か月 (95%信頼区間 : 29.0~59.7 か月) であった。DFS において、PEM+CDDP 群の VNR+CDDP 群に対する優越性は示されなかった。</p> <p>副次エンドポイントである OS は、観察期間中央値は 77.3 か月であり、HR は 1.03 (95%信頼区間 : 0.80~1.32; log-rank test, P=0.821) であった。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>グレード3以上で発現率10%以上の有害事象は、VNR+CDDP群では食欲不振43例 (10.9%)、発熱性好中球減少症46例 (11.6%)、白血球減少202例 (51.0%)、好中球数減少321例 (81.1%) であった。同じく、PEM+CDDP群では食欲不振42例 (10.7%)、好中球数減少89例 (22.8%) であった。本試験で認められた有害事象は、過去の試験の結果から予測可能なものであった。グレード3以上の発熱性好中球減少症、白血球減少、好中球数減少、血小板数減少は有意にVNR+CDDP群で頻度が高かった。また、全グレードの脱毛、静脈炎も有意にVNR+CDDP群で頻度が高かった。</p> <p>○結論</p> <p>本試験の結果、完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、術後補助化学療法としての、無再発生存期間における VNR+CDDP に対する PEM+CDDP の優越性は示されなかった。しかし、治療完遂率は PEM+CDDP 群で良好であり、グレード3以上の発熱性好中球減少症、白血球減少、好中球数減少、血小板数減少の頻度も有意に PEM+CDDP 群で低い結果であった。</p>
臨床研究 登録ID	UMIN000006737 jRCTs041180023

主担当： 平田構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 有効性については、第100回先進医療技術審査部会において、最終解析として、標準治療である VNR+CDDP に対して試験治療である PEM+CDDP の優越性の検証を試みるも検証できなかったということは既に評価済である。今回、最終症例登録から5年間の観察期間を経たデータが得られたが、無増悪生存期間並びに全生存期間のいずれにおいても有意な改善を認めなかった。 ただ、 Kaplan-Meier 曲線等の有効性のデータから、PEM+CDDP は VNR+CDDP と同程度の有効性があると判断するのは妥当と考え、C と評価する。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 前回の総括報告書から新たな情報の更新はない。PEM+CDDP 群では白血球減少などの骨髄抑制が少ない傾向にあるものの、因果関係が否定できない死亡は、両群に1例ずつ認められ、またその他の重篤な有害事象は、両群で一定割合認めており、殺細胞性抗癌剤を用いた薬物療法としては想定範囲内であることから B と評価する。	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。
--------	--

	D. その他
<p>コメント欄：</p> <p>PEM+CDDP は既に進行・再発非小細胞肺癌に対して本邦においても広く日常臨床で使用されており、本試験の結果からも特段の大きな問題は認めないことから A と評価する。</p>	

総合的なコメント欄	<p>本試験の結果、完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象として無再発生存期間においてVNR+CDDPに対するPEM+CDDPの優越性は示されなかった。最終症例登録から5年間の観察期間を経たデータにおいてもPEM+CDDP群での全生存期間の有意な改善は得られなかった。</p> <p>PEM+CDDP群ではグレード3以上の骨髄抑制に関連する有害事象の頻度は低い傾向にあった。</p>
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>本試験は、優越性試験として実施されており、標準治療であるVNR+CDDPに対してPEM+CDDPの有効性における優越性の検証ができなかった。そのため、今回の結果をどのように保険収載につなげていくかについては今後検討が必要である。</p>
--	---

副担当： 飛田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本試験は過去の進行非小細胞肺癌に対する RCT の結果から、初回治療の標準治療とされた PEM+CDDP 併用療法が、術後補助化学療法においても有効性が期待されると考えられ、術後補助化学療法の標準治療である VNR+CDDP 併用療法に対する優越性試験として実施されている。</p> <p>今回、全例で副次評価項目の 1 つである全生存期間の観察期間が終了した成績が提出されたが、以前に評価された主要評価項目の無増悪生存期間の結果と同様</p>	

に優越性は検証されていない。本試験は非劣性試験ではないため、厳密には両群の有効性が同程度であるとは結論することができないが、得られた K-P 曲線や推定量等の成績から、C と判断している。

本試験成績から PEM+CDDP 併用療法の直接的な薬事承認／保険収載は難しいと想定されるが、肺癌診療ガイドライン 2021 年版では他の複数の比較試験の結果から、術後病理病期 II-III A 期（第 8 版）完全切除例に対して CDDP 併用化学療法が A1 で推奨されていることなどから、国内学会等で検討していくとの回答を得ている。

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄： 前回の総括報告書から新たな情報の更新はないため、B とした。	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 特段に大きな問題はないと考える。	

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法

2022年10月31日

(静岡県立静岡がんセンター・剣持広知)

1. 本試験で、無病生存期間あるいは全生存期間で標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法に対する試験治療であるペメトレキセド+シスプラチン併用療法の優越性が示せなかった原因についての見解や考察した結果について、追記をお願いします。

【回答】

御指摘ありがとうございます。有効性の考察に、下記の文章を追加いたしました。「進行非小細胞肺癌に対する PEM+CDDP とゲムシタビン+シスプラチンを比較した第 III 相ランダム化試験のサブグループ解析では、非扁平上皮癌の患者において PEM+CDDP 群が良好な生存期間を示した。この結果をもとに、進行非扁平上皮癌に対する初回治療の標準治療が PEM+CDDP となり、術後補助化学療法においても有効性が期待されたが、本試験においては、非扁平上皮非小細胞肺癌患者における術後補助化学療法としての PEM+CDDP の有効性は示されなかった。米国では、進行非扁平上皮非小細胞肺癌の標準治療の一つとなった、ベバシズマブ+プラチナ製剤を含む併用療法の、術後補助化学療法としての有効性を検証する第 III 相試験が行われ、同試験においてもベバシズマブ+プラチナ製剤を含む併用療法の有用性は示されなかった。これらの結果からは、進行非小細胞肺癌と、切除後の術後補助化学療法として有効な化学療法レジメンが異なることが示唆された。」

2. 試験計画の評価時に提出されていたロードマップ※について、本試験結果(第100回時及び現時点)を踏まえて、今後の開発やガイドライン等への反映などは、どのように考えているのか、お示し下さい。

※ <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001phux-att/2r9852000001pi1h.pdf>

【回答】

本試験の主解析結果については、肺癌診療ガイドライン 2021 年版の CQ29 の推奨「術後病理病期II-III A 期(第 8 版)完全切除例に対して、シスプラチン併用化学療法を行うよう推奨する。」の解説にすでに記載されています。また、本年非小細胞肺癌の術後補助化学療法として承認されたアテゾリズマブの治験におい

ても、PEM+CDDP は使用されており海外の標準治療の一つとなっているため、国内学会等との調整を検討中です。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法

2022年11月6日

(静岡県立静岡がんセンター・剣持広知)

1. 照会事項 1-2 では、非扁平上皮非小細胞肺癌患者における術後補助化学療法としての PEM+CDDP は海外の標準治療の一つとなっており、国内学会等との調整を検討中との主旨の回答を頂いております。一方で、照会事項 1-1 では、「本試験においては、非扁平上皮非小細胞肺癌患者における術後補助化学療法としての PEM+CDDP の有効性は示されなかった」と回答頂いております。申請医療機関としては、術後補助化学療法としての有効性が示されなかった PEM+CDDP について、臨床的位置付けをどのように考えているのか、お示し下さい。

【回答】

御指摘ありがとうございます。

総括報告書に記載がありますように、「本試験の結果、完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、術後補助化学療法としての、無再発生存期間における VNR+CDDP に対する PEM+CDDP の優越性は示されなかった。しかし、治療完遂率は PEM+CDDP 群で良好であり、グレード 3 以上の発熱性好中球減少症、白血球減少、好中球数減少、血小板数減少の頻度も有意に PEM+CDDP 群で低い結果であった。」であり、PEM+CDDP は有効性における優越性は示されませんでした。血液毒性の頻度が低く安全性の面では忍容性の高いレジメンと考えます。なお、照会事項回答書 1-1 にともない追記された部分について、「PEM+CDDP の有効性は示されなかった」を、「PEM+CDDP の有効性における優越性は示されなかった」と修正いたしました。

以上

試験の概略

第141回先進医療技術審査部会
令和4年11月17日

資料1-3

※先進医療は、B群(ペトレキセド+シスプラチン併用療法)です。

非扁平上皮
非小細胞肺癌
完全切除後

病理病期Ⅱ-ⅢA期
20歳以上、75歳以下
PS: 0-1

登録

ランダム化
(最小化法)

A群: VNR+CDDP群

ビノレルビン+シスプラチン
4コース

※B群: PEM+CDDP群

ペトレキセド+シスプラチン
4コース

本試験の目的

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペトレキセド+シスプラチン併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法とランダム化比較において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する。

【主要エンドポイント】無病生存期間

【副次エンドポイント】全生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合

予定登録数: 800例

(A群: ビノレルビン+シスプラチン併用療法群400例、B群: ペトレキセド+シスプラチン併用療法群400例)

登録期間: 5年(2012年1月から2016年12月)

追跡期間: 登録終了後5年 解析期間: 1年

総研究期間: 11年