

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示3）

評価委員 主担当： 伊藤（澄）
副担当： 柴田 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 機関の名称	静岡県立静岡がんセンター
医療技術 の概要	<p>○目的：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近年報告されているが、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があるビノレルビン(VNR)+シスプラチン(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おり、術後補助化学療法としての投与は適応外使用となる。本試験の目的は、完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌（病理病期II期またはIIIA期）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相試験において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立することである。</p> <p>○主要評価項目：無病生存期間(DFS)</p> <p>○副次評価項目：全生存期間(OS)、治療完遂割合、有害事象発生割合</p> <p>○目標症例数：800例（登録症例数804例）</p> <p>○予定試験期間（※）：登録期間5年、追跡期間5年（登録終了後）</p> <p>※2018年後半に中間解析を実施する計画であったが、2018年2月の中央モニタリング（2017年8月のデータ）においてDFSイベントがすでに385件発生しており、2018年後半には予定DFSイベント数の420件に達している可能性が高いと予想されたため、中間解析を行わず、2018年8月時点をデータカットオフとして、最終解析が行われた。</p>
医療技術 の試験結果	<p>○有効性の評価結果：</p> <p>本試験は、2012年3月から2016年8月の期間に804人がランダム化され、全適格例である784人を有効性の解析対象集団とした</p>

(VNR+CDDP 群 395 例、PEM+CDDP 群 389 例)。本試験の有効性の主要評価項目は、試験開始当初は OS であったが、試験途中で DFS に変更して解析を行った。観察期間中央値は 45.2 か月であり、ハザード比 (HR) は 0.98 (95%信頼区間 : 0.81~1.20; log-rank test, $P=0.474$) であった。VNR+CDDP 群 395 例の DFS の中央値は 37.3 か月 (95%信頼区間 : 28.8~52.5 か月)、PEM+CDDP 群 389 例の DFS の中央値は 38.9 か月 (95%信頼区間 : 28.7~55.3 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。副次評価項目である OS は、HR は 0.98 (95%信頼区間 : 0.71~1.35; log-rank test, $P=0.868$) であった。イベント数が少ないため、OS については今後も観察を継続する予定である。

○安全性の評価結果 :

全適格例を解析対象集団とした 4 コースの治療完遂率は、VNR+CDDP 群 395 例中 287 例 (72.7%)、PEM+CDDP 群 389 例中 342 例 (87.9%) であった。

安全性の解析は、プロトコール治療が 1 度でも行われた患者を対象に実施した (VNR+CDDP 群 396 例、PEM+CDDP 群 392 例)。本試験においては、最大 4 コースがプロトコール治療であるため、データカットオフ時点ではすでに全例でプロトコール治療が終了している。本試験のプロトコール治療中またはプロトコール治療終了後 30 日以内に発生したもの、もしくはプロトコール治療終了後 30 日以上であってもプロトコール治療との因果関係が否定できないと判断された死亡例は、各群 1 例ずつであった。VNR+CDDP 群の 1 例は心停止、PEM+CDDP 群の 1 例はプロトコール治療終了後約 45 日で発症した間質性肺炎による死亡であった。

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。

○総評 :

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。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。
臨床研究 登録ID	UMIN000006737/jRCTs041180023

主担当：伊藤構成員

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>
コメント欄：	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

技術的成熟度	<p><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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

総合的なコメント欄	完全切除されたⅡ期あるいはⅢA期の非扁平上皮非小細胞肺癌に対して術後ビノレルビン+シスプラチン併用療法
-----------	---

	<p>が標準治療として実施されている。ペメトレキセドは悪性胸膜中皮腫と切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して治療薬として承認されている。米国では非小細胞肺癌のうち扁平上皮癌が適応とされていない。本試験の結果を総括するとビノレルビンを使うよりもペメトレキセドを使う方が副作用がやや少ないが、生存率には差がなかったことである。しかしながら、本試験の対象は非小細胞肺癌のうち2割程度を占める扁平上皮癌が除外されており、扁平上皮肺癌の完全切除例を対象とした術後補助化学療法については適応されないことに留意する必要がある。</p>
--	--

<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>	<p>扁平上皮癌を除く非小細胞性肺癌のⅡ・ⅢA期完全手術切除症例を対象として生存率は変わらず、副作用が少ない術後化学療法として評価しうる。</p>
---	---

副担当：柴田構成員_____

<p>有効性</p>	<p>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</p>
<p>コメント欄： 本試験は標準治療であるビノレルビン+シスプラチン（VNR+CDDP）併用療法に対する、ペメトレキセド+シスプラチン（PEM+CDDP）併用療法の優越性の検証を試みた試験であり、その優越性を検証出来なかったため、厳密には両者が同等（ないしは、前者に対して後者は非劣性）との結論は導けない。あくまで結果からの推察として、Cと判断した。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>因果関係が否定できない死亡は各群 1 例ずつ (VNP+CDDP 群 心停止、PEM+CDDP 群 間質性肺炎)、その他の重篤な有害事象 (プロトコール治療中・プロトコール治療終了後 30 以内に発生した重篤な有害事象、あるいは、プロトコール治療終了後 30 日以上であってもプロトコール治療との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象) は VNR+CDDP 群 47 例 11.9%、PEM+CDDP 群 19 例 4.8%であり、軽い副作用とは言えないもの含まれるが、当該疾患領域における薬物療法としては想定範囲内であることから B とした。</p>	

技術的成熟度	<p><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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>特に大きな問題は見られていない。</p>	