

第36回患者申出療養評価会議(令和4年12月22日)における患者申出療養の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	受理日並びに告示適用日	医薬品・医療機器等情報	臨床研究中核病院	保険給付されない費用※1※2 (「患者申出療養に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に 係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的 対応等)
013	BRAF V600 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍 に対するダブラフェニブ・トラメチニブの第II相試験	生後12か月以上15歳以下のBRAF V600変異陽性進行・転移性固形腫瘍	受理日 令和4年12月8日 告示適用日 令和5年1月19日	タフィンラーカプセル (ノバルティスファーマ株式会社) メキニスト錠 (ノバルティスファーマ株式会社) ダブラフェニブメシル酸 塩分散錠 (ノバルティスファーマ株式会社) トラメチニブメチルスルホ キシド付加物経口液 (ノバルティスファーマ株式会社)	北海道大学病院	61万2千円	52万千円	22万2千円	適	別紙資料

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

令和5年2月15日

「BRAF V600変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブの第II相試験（整理番号013）」の患者申出療養評価会議における評価結果の概要について

1. 患者申出療養の概要

患者申出療養の名称： BRAF V600変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブの第II相試験
適応症：BRAF V600変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍
内容： （概要） 遺伝子パネル検査の普及によって、小児患者においても低悪性度神経膠腫（LGG）を含む種々の固形腫瘍に BRAF V600 変異が検出されるようになった。本試験では、我が国で保険適用済みの遺伝子パネル検査によって BRAF V600 変異陽性と判明した局所進行・転移性小児固形腫瘍を有する生後 12 か月以上 15 歳以下の小児患者に対して、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性と安全性を評価する。 主要評価項目は、測定可能病変を有する患者の治療開始後 24 週までの確定した RECIST version 1.1 に基づく奏効率とする。 副次的評価項目は、測定可能病変を有する患者の継続投与に伴う確定した RECIST version 1.1 に基づく奏効率、RECIST version 1.1 に基づいて評価した測定可能病変の径和の最良パーセント変化、測定可能病変を有する研究対象者の RECIST version 1.1 に基づく奏効率のうち、測定可能病変がある原発性脳腫瘍の患者の最良総合効果を Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）に基づく評価に置き換えたもの、原発性脳腫瘍の患者の RANO に基づく奏効率、測定可能病変を有する患者と有さない患者を含めた病勢制御割合・無増悪生存期間・全生存期間、有害事象とする。 （効果） ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は、BRAFV600 変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫、および、BRAFV600 変異を有する非小細胞肺癌に対して我が国で承認されている。FDA ではこれらの承認に加え、2022 年 6 月に、6 歳以上の BRAF V600E 陽性の固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の適応拡大を行った。この適応拡大は、成人対象の BRAF V600E 変異陽性の固形腫瘍に対する第 II 相バスケ

ット試験であるBRF117019試験(NCT02034110)とNCI-MATCH試験(NCT2465060)(Arm H)、および小児対象のBRAF V600変異陽性の固形腫瘍に対する第I/II相試験であるX2101試験(NCT02124772)の結果に基づいて行われた。

小児対象のX2101試験に含まれる患者の中で、同併用療法を行った36例のLGGを有する患者における奏効率が報告され、25%(95%CI、12.1~42.2)であった。

成人対象の上記2試験におけるBRAF V600E陽性固形腫瘍に対する同併用療法の奏効率は、胆道癌(n=48)46%、高悪性度神経膠腫(HGG)(n=48)33%、LGG(n=14)50%、低悪性度漿液性卵巣癌(n=5)80%、小腸癌(n=4)50%など、種々のがん種で良好な結果が報告された。また、小児のBRAFV600変異を有するWilms腫瘍や思春期・若年成人の腭腺房細胞癌に対してダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法が有効であったとする症例報告がある。

以上より、小児患者においても、神経膠腫を含むBRAF V600E変異陽性の固形腫瘍に対する同併用療法の効果が期待される。

(患者申出療養に係る費用)

患者申出療養にかかる費用として、医師・看護師・薬剤師の人的費用 57,923円

臨床研究支援等支援部門 554,033円 1症例につき 合計611,956円が必要

本研究で用いる試験薬のコストは供給元であるノバルティスファーマ株式会社が無償提供する。

臨床研究中核病院	北海道大学病院
協力医療機関	なし

2. 患者申出療養評価会議における審議概要及び審議結果

(1) 開催日時：令和4年12月22日(木)

第36回患者申出療養評価会議

(2) 審議概要及び審議結果

北海道大学病院を介して、前例のない患者申出療養として患者より申出のあった新規医療技術に関して、患者申出療養評価会議において有効性・安全性、技術的妥当性、保険給付との併用の適否等にかかる観点から論点整理を進め、本会議からの指摘に対して適切な回答がなされたことをうけ、当該新規技術の申請内容が患者申出療養として妥当であると判断した。

(議論の概要等)

- ・ 当該医療技術が治験や先進医療等の他の制度で実施できない理由について、医療機関に確認したところ、BRAFV600変異陽性の低悪性度神経膠腫、若しくは再発又は難治性高悪性度神経膠腫を有する小児患者を対象としたダブラフ

エニブ・トラメチニブ併用療法の効果を評価する第 II 相試験が、日本を含む国際共同企業治験として実施されているが、登録期間が終了し、現在は新規患者が参加することができず、また、小児患者の脳腫瘍以外の固形腫瘍に対する治験・拡大治験や先進医療は実施されていないこと。

また、製販企業から小児固形腫瘍に対する治験または先進医療制度での当該医薬品の薬剤提供はできないが、患者申出療養制度で実施される場合は、人道的な見地より、当該医薬品の無償提供を行うことは可能との回答があったため、他に標準治療がない小児患者と家族の思いに応える形で、患者申出療養制度を用いる、との回答を得た。

- ・ 事前評価担当構成員からは研究実施計画書等の修正等の必要性につき指摘があり、いずれも事前に適切な回答が得られた一方で、単施設研究である研究実施体制については会議で議論される必要があるとされ、事前の総合評価としては「条件付き適」と判断された。
- ・ 患者申出療養評価会議においては、当該技術について、症例数を十分に集積すること及び患者の利便性を確保する観点から、半年後に実施状況及び多施設研究への移行状況を会議に報告することをもって、「適」と判断された。

BRAF V600 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブの第II相試験 (jRCTs011220017)

当院単施設、患者申出療養で実施予定

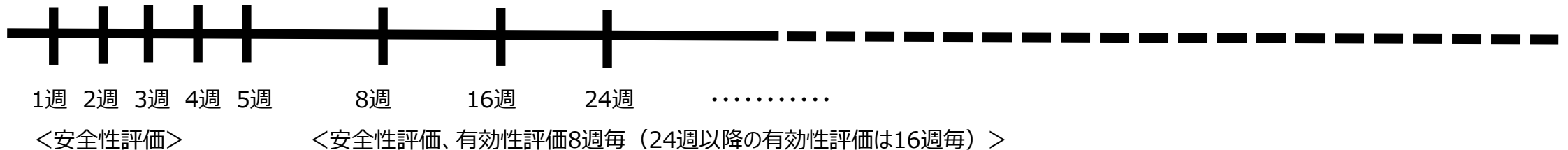
実施医療機関からの申請資料

◆対象と目的

- BRAF V600E変異陽性の切除不能かつ標準治療に抵抗性の1才から15才の小児固形腫瘍
- ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性と安全性を評価する。

◆投与方法と評価スケジュール

- 年齢および体重に基づく用量で、ダブラフェニブを1日2回、トラメチニブを1日1回経口投与する。錠剤やカプセルが内服できない児には経口服液と分散錠を輸入し投与する。
- 安全性の評価は5週目まで週1回、以降8週目からは8週に1回。有効性の評価は24週目まで8週に1回、以降24週からは16週に一回。



◆主要評価項目：測定可能病変を有する患者の治療開始後24週までの確定したRECIST version1.1に基づく奏効率

◆副次評価項目：測定可能病変を有する患者の継続投与に伴う確定したRECIST version1.1に基づく奏効率、無増悪生存期間 (PFS)、生存期間 (OS)、腫瘍測定の径和 (sum of diameters) の最良パーセント変化、有害事象等

◆症例登録予定：測定可能病変を有する患者18名、測定可能病変を有さない患者0 - 10名

登録期間：患者申出療養制度承認後から2026年3月31日まで、実施期間：2027年3月31日まで

試験薬：ダブラフェニブメシル酸塩（タフィンラー）およびトラメチニブジメチルスルホキシド付加物（メキニスト）
国内承認： BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫、BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

国際臨床試験（現在、参加可能である小児対象試験はない）

NCT02124772 (completed) : International phase I/IIa, non-RCT
 対象： 1ヶ月～17歳の悪性腫瘍、叢状神経線維腫

NCT02684058 (active, not recruiting) : International phase II, RCT
 対象： 12ヶ月～17歳の神経鞘腫

FDA・EMA承認
 6歳以上のBRAF V600E
 変異陽性固形腫瘍全般

国内薬事承認
 (効果効能の追加)
 6歳以上の
 BRAF V600E変異陽性の
 小児固形腫瘍全般

開発及び薬事承認状況
 (新規試験等含む)

対象疾患や
 年齢等の変更

有効性が認められなかった場合

開発中止

患者申出療養

BRAF V600 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブの第II相試験

- 試験デザイン：非盲検単群単施設試験
- 対象： 1歳～15歳のBRAF V600 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍
 選択基準 遺伝子パネル検査によりBRAF V600変異陽性と判明しているなど
 除外基準 RASの活性化変異を有する悪性腫瘍又はBRAF-KIAA1549などのBRAF融合を伴う悪性腫瘍の既往があるなど
- 目的：ダブラフェニブ・トラメチニブの有効性及び安全性の評価
- 主要評価項目：測定可能病変を有する患者の治療開始後24週までの確定したRECIST version1.1に基づく奏効率
- 期間：患者申出療養制度承認後～2027年3月31日
- 研究対象者数：測定可能病変を有する者18名、測定可能病変を有さない者0-10名
- 予想される有害事象：QT延長、皮疹など

患者申出療養
 の計画変更

医師主導治験
 の立案

未承認薬・
 適応外薬検討会議
 (学会連携)

患者申出療養
 の取り下げ

安全性上の問題等で継続が
 不適切と判断された場合

国内薬事承認(効果効能の追加)
 1歳～15歳のBRAF V600E変異陽性の
 小児固形腫瘍全般

診療ガイドライン：国内記載無し。NCCNガイドライン (version 2.2023) では、BRAF V600変異陽性の小児中枢神経腫瘍に対し、ダブラフェニブ・トラメチニブ、またはベムラフェニブをcategory 2Aで推奨（臨床試験に参加しないことを選択した場合）。

組み入れ可能な治験：国内実施医療機関無し。