

【クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
EGFR遺伝子変異(エクソン18-21変異)陽性(エクソン19欠失・L858R変異を除く), PS 0-1のIV期非小細胞肺癌患者に対し, 一次治療としてEGFR-TKIが勧められるか? サブ: エクソン18-21変異陽性(エクソン19欠失・L858R変異・エクソン20挿入変異・T790M変異以外)に対して				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	18歳以上の成人			
疾患・病態	ECOG PS 0-1の再発または進行期非小細胞肺癌, EGFR遺伝子変異(エクソン18-21変異)陽性(エクソン19欠失・L858R変異を除く)			
地理的要件	医療体制の確立した地域			
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
Interventions: EGFR-TKI Comparisons: 細胞傷害性抗癌薬(プラチナ製剤併用療法) (PS 0-1の細胞傷害性抗癌薬の標準はプラチナ製剤併用療法であり設定した。)				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	全生存期間	益	9点	○
O2	無増悪生存期間	益	8点	○
O3	毒性	害	8点	○
O4	奏効率	益	7点	○
O5	QOL	益	7点	○
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ55 a EGFR遺伝子変異(エクソン18-21変異)陽性(エクソン19欠失・L858R変異・エクソン20挿入変異・T790M変異を除く), PS 0-1のIV期非小細胞肺癌患者に対し, 一次治療としてEGFR-TKIが勧められるか?				

【二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	コメント	文献情報	PubMed ID (URL)
Maemondo M, et al. N Engl J Med 2010 NEJ002	RCT	75歳以下 ⅢB/Ⅳ期/術後再発 EGFR変異陽性(T790Mを除く) PS 0-1 未治療	ゲフィチニブ 250mg/body 毎日	カルボプラチン AUC=6 d1 パクリタキセル 200mg/m <sup>2</sup> d1 3週毎, 3cycles以上	主要評価項目:PFS	第Ⅲ相試験 uncommon mutationが <sup>6</sup> 7 例(6.1%)含まれる	QOL解析 Oizumi S, et al. Oncologist 2012 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581822 OS update Inoue A, et al. Ann Oncol 2013 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22967997	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926</a>
Sequist LV, et al. J Clin Oncol 2013 LUX-Lung 3	RCT	75歳以下 進行期 EGFR変異陽性 PS 0-1 未治療	アファチニブ 40mg/body 毎日	シスプラチン 75mg/m <sup>2</sup> d1 ペメトレキセド 500mg/m <sup>2</sup> d1 3週毎, 最大6cycles	主要評価項目:PFS	第Ⅲ相試験 uncommon mutationが <sup>6</sup> 26例(11.3%)含まれる	OS update Yang JC et al. Lancet Oncol 2015 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589191	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816960">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816960</a>
Wu YL, et al. Lancet Oncol 2014 LUX-Lung 6	RCT	75歳以下 ⅢB/Ⅳ期 EGFR変異陽性 PS 0-1 未治療	アファチニブ 40mg/body 毎日	シスプラチン 75mg/m <sup>2</sup> d1 ゲムシタビン 1000mg/m <sup>2</sup> d1,8 3週毎, 最大6cycles	主要評価項目:PFS	第Ⅲ相試験 uncommon mutationが <sup>6</sup> 26例(10.7%)含まれる	QOL解析(LUX-Lung 3&6統合) Wu YL, et al. Patient 2018 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29178024	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439929">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439929</a>
Wu JY, et al. Clin Cancer Res 2011	後向き観察研究 (コホート研究)	2000/1-2009/12の期間で 非小細胞肺癌と診断され、ゲ フィチニブもしくはエルロチニブ で治療した症例	エルロチニブ 150mg/body 毎日 もしくは ゲフィチニブ 250mg/body 毎日	—	評価項目: OS, PFS, 奏効率	uncommon mutation Ex20ins例の個別検討 あり		<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531810">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531810</a>
Beau-Faller M, et al. Ann Oncol 2014	後向き観察研究 (コホート研究)	2008年-2011年の期間でEGFR 変異陽性肺癌と診断され、ゲ フィチニブもしくはエルロチニブ で治療した症例	エルロチニブ 150mg/body 毎日 もしくは ゲフィチニブ 250mg/body 毎日	—	評価項目: OS, PFS, 奏効率	Ex20ins (n=41)を含む		<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285021">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285021</a>
Yang JC, et al Lancet Oncol 2015 LL-2&3&6(pooled)	RCTとSP2の pooled analysis (post-hoc) (症例対照研究)	LUX-Lung 2 LUX-Lung 3 LUX-Lung 6 EGFR変異陽性(T790M除く) PS 0-1	アファチニブ 40mg/body 毎日	プラチナ製剤併用療法	評価項目: OS, PFS, 奏効率	group1: exon18-21 uncommon mutation or combination group2: de-novoT790M group3: Ex20ins		<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051236">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051236</a>
Cho JH, et al J Clin Oncol 2020 KCSG-LU15-09	SP2	19歳以上 進行/再発 EGFR変異陽性(19del, L85 8R, 20insを除く) PS 0-2 EGFR-TKI未治療	オシメルチニブ 80mg/body 毎日	—	主要評価項目: 奏効率			<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825714">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825714</a>



【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ55a	EGFR遺伝子変異(エクソン18-21変異)陽性(エクソン19欠失・L858R変異・エクソン20挿入変異・T790M変異を除く), PS 0-1のIV期非小細胞肺癌患者に対し, 一次治療としてEGFR-TKIが勧められるか?
P	ECOG PS 0-1の再発または進行期非小細胞肺癌, EGFR遺伝子変異(エクソン18-21変異)陽性(エクソン19欠失・L858R変異を除く)	
I	EGFR-TKI	
C	細胞傷害性抗癌薬(プラチナ製剤併用療法)	
臨床的文脈		EGFR変異におけるuncommon変異の頻度が少ないため、変異の種類や頻度が報告毎によって異なる。上述の通り稀な疾患のためRCTでの検証的結果は存在しない。いくつかの観察研究において、EGFR-TKI(ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ)の効果(O1,O2,O4)は良い傾向にあり、Yang JCらの報告においては細胞傷害性抗癌薬より効果が期待できる可能性がある。オシメルチニブは、uncommon変異に対する第II相試験において同等の効果が報告された。 なおO3、O5については、本CQの対象に限った報告が少ないため、この対象を含んだRCTのエビデンスを外挿する。

O1	全生存期間
非直接性のまとめ	uncommon変異の種類や頻度にばらつきがみられ、症例が必ずしもCQの対象と一致していると言えない
バイアスリスクのまとめ	RCTにおける10%以下と稀な集団であり、サブグループ解析が存在しない 前向き試験は単群試験しか存在しない
非一貫性その他のまとめ	研究において成績にばらつきがみられる
コメント	

O2	無増悪生存期間
非直接性のまとめ	uncommon変異の種類や頻度にばらつきがみられ、症例が必ずしもCQの対象と一致していると言えない
バイアスリスクのまとめ	RCTにおける10%以下と稀な集団であり、サブグループ解析が存在しない 前向き試験は単群試験しか存在しない
非一貫性その他のまとめ	研究において成績にばらつきがみられる
コメント	

O3	毒性
非直接性のまとめ	uncommon変異の種類や頻度にばらつきがみられ、症例が必ずしもCQの対象と一致していると言えない
バイアスリスクのまとめ	RCTにおける10%以下と稀な集団であり、サブグループ解析が存在しない
非一貫性その他のまとめ	主にRCTの結果を外挿
コメント	

O4	奏効率
非直接性のまとめ	uncommon変異の種類や頻度にばらつきがみられ、症例が必ずしもCQの対象と一致していると言えない
バイアスリスクのまとめ	RCTにおける10%以下と稀な集団であり、サブグループ解析が存在しない 前向き試験は単群試験しか存在しない
非一貫性その他のまとめ	研究において成績にばらつきがみられる
コメント	

O5	QOL
非直接性のまとめ	uncommon変異の種類や頻度にばらつきがみられ、症例が必ずしもCQの対象と一致していると言えない
バイアスリスクのまとめ	RCTにおける10%以下と稀な集団であり、サブグループ解析が存在しない
非一貫性その他のまとめ	RCTの結果を外挿
コメント	