

【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20挿入変異に対して				
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20挿入変異)陽性			
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: ゲフィチニブ, エルロチニブ, アファチニブ 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 b EGFR遺伝子変異(エクソン20挿入変異)陽性, 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)
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 ² d1 ペメトレキセド 500mg/m ² d1 3週毎, 最大6cycles	主要評価項目:PFS	第Ⅲ相試験 uncommon mutationが [§] 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	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816960
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 ² d1 ゲムシタピン 1000mg/m ² d1,8 3週毎, 最大6cycles	主要評価項目:PFS	第Ⅲ相試験 uncommon mutationが [§] 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	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439929
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	Ex20insが [§] 11例含まれる		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531810
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が [§] 41例含まれる		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285021
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		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051236

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ55b	EGFR遺伝子変異(エクソン20挿入変異)陽性, 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20挿入変異)陽性	
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 mutationのうちExon20挿入変異の頻度はさらに少なく、RCTにはほとんど含まれていない。いくつかの観察研究において、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、総じて従来の細胞傷害性抗癌薬(historical control)と比較し良好とはいえない。 なお、O3, O5について本CQの対象に限った報告は存在しない。
O1	全生存期間	
非直接性のまとめ	観察研究におけるuncommon mutation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	観察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	観察研究におけるuncommon mutation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	観察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	観察研究におけるuncommon mutation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		
O4	奏効率	

非直接性のまとめ	観察研究におけるuncommon mutation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	観察研究において成績にばらつきがみられる
コメント	

05	QOL
非直接性のまとめ	観察研究におけるuncommon mutation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	