

【クリニカルクエスチョンの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
ROS1融合遺伝子陽性のIV期非小細胞肺癌患者に対し、ROS1阻害薬は勧められるか？				
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	再発または進行期非小細胞肺癌, ROS1融合遺伝子陽性			
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; クリゾチニブ Comparisons; 細胞傷害性抗癌薬もしくはBest supportive care (historical control)				
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				
CQ60a ROS1融合遺伝子陽性のIV期非小細胞肺癌患者にクリゾチニブは勧められるか？				

【二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	G	O	コメント	文献情報	PubMed ID (URL)
Shaw AT, et al. N Engl J Med 2014 PROFILE1001(EXP)	P1(EXP)	18歳以上 進行期 ROS1融合遺伝子陽性 PS 0-2	クリゾチニブ 250mg 1日2回 毎日	—	主要評価項目:奏効率	第 I 相試験 (拡大)	Update analysis Shaw AT, Ann Oncol 2019 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30980071">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30980071</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264305">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264305</a>
Wu YL, et al. J Clin Oncol 2018	SP2	18歳以上 III期/IV期/再発 ROS1融合遺伝子陽性 PS 0-1	クリゾチニブ 250mg 1日2回 毎日	—	主要評価項目:奏効率	単群第 II 相試験	Update analysis Michels S, ESMO 2019 <a href="https://academic.oup.com/annonc/article/30/Supplement_5/mdz260.070/5578148">https://academic.oup.com/annonc/article/30/Supplement_5/mdz260.070/5578148</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30978502">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30978502</a>
Michels S, et al. J Thorac Oncol 2019 EUCROSS	SP2	進行期 ROS1融合遺伝子陽性 PS 0-2	クリゾチニブ 250mg 1日2回 毎日	—	主要評価項目:奏効率	単群第 II 相試験		<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31416808">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31416808</a>
Landi L, et al. Clin Cancer Res 2019 METROS	SP2	進行期 ROS1融合遺伝子陽性 既治療(1レジメン以上) PS 0-2	クリゾチニブ 250mg 1日2回 毎日	—	主要評価項目:奏効率	単群第 II 相試験	試験にはMET陽性コホートも含まれているが除外	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31416808">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31416808</a>
Moro-Sibilot, et al. Ann Oncol 2019 AcSé	SP2	進行期 ROS1融合遺伝子陽性 PS 0-2	クリゾチニブ 250mg 1日2回 毎日	—	主要評価項目:奏効率	単群第 II 相試験	試験にはMET陽性コホートも含まれているが除外	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31584608">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31584608</a>



【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ60a	ROS1融合遺伝子陽性のIV期非小細胞肺癌患者にクリゾチニブは勧められるか？
P	再発または進行期非小細胞肺癌, ROS1融合遺伝子陽性	
I	クリゾチニブ	
C	細胞傷害性抗癌薬もしくはBSC	
臨床的文脈		ROS融合遺伝子陽性に対するクリゾチニブは、細胞傷害性抗癌薬もしくはBSC(historical control)と比較し、O4(奏効率)、O2(無増悪生存期間)において良好な成績を示した。O1(全生存期間)についても良好な傾向にある。また、O5(QOL)においてもベースラインと比較し改善したとの報告がある。O3(毒性)は、クリゾチニブを用いた他試験と比較し同等である。
O1	全生存期間	
非直接性のまとめ	PS0-2の報告に限られる	
バイアスリスクのまとめ	RCTが存在しない	
非一貫性その他のまとめ	P1とSP2の4本が存在するが、OSの推定値のばらつきが強い	
コメント		
O2	無増悪生存期間	
非直接性のまとめ	PS0-2の報告に限られる	
バイアスリスクのまとめ	RCTが存在しない	
非一貫性その他のまとめ	P1とSP2の4本が存在するが、PFSの推定値のばらつきがみられる	
コメント		
O3	毒性	
非直接性のまとめ	PS0-2の報告に限られる	
バイアスリスクのまとめ	RCTが存在しない	
非一貫性その他のまとめ	P1とSP2の2本が評価でき、クリゾチニブの他試験と比較しても同等であり一貫性がある	
コメント		
O4	奏効率	

非直接性のまとめ	PS0-2の報告に限られる																					
バイアスリスクのまとめ	RCTが存在しない																					
非一貫性その他のまとめ	P1とSP2の4本が存在し、効果にはある程度一貫性がみられる																					
コメント	<table border="1"> <thead> <tr> <th>id</th> <th>ES (95% CI)</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PROFILE1001</td> <td>0.72 (0.58, 0.84)</td> <td>22.06</td> </tr> <tr> <td>Wu 2018</td> <td>0.72 (0.63, 0.79)</td> <td>31.49</td> </tr> <tr> <td>EUCROSS</td> <td>0.70 (0.51, 0.85)</td> <td>16.16</td> </tr> <tr> <td>METROS</td> <td>0.65 (0.44, 0.83)</td> <td>14.01</td> </tr> <tr> <td>AcSe</td> <td>0.47 (0.30, 0.65)</td> <td>16.28</td> </tr> <tr> <td>Overall (I<sup>2</sup> = 47.35%, p = 0.11)</td> <td>0.67 (0.58, 0.75)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table>	id	ES (95% CI)	Weight	PROFILE1001	0.72 (0.58, 0.84)	22.06	Wu 2018	0.72 (0.63, 0.79)	31.49	EUCROSS	0.70 (0.51, 0.85)	16.16	METROS	0.65 (0.44, 0.83)	14.01	AcSe	0.47 (0.30, 0.65)	16.28	Overall (I <sup>2</sup> = 47.35%, p = 0.11)	0.67 (0.58, 0.75)	100.00
id	ES (95% CI)	Weight																				
PROFILE1001	0.72 (0.58, 0.84)	22.06																				
Wu 2018	0.72 (0.63, 0.79)	31.49																				
EUCROSS	0.70 (0.51, 0.85)	16.16																				
METROS	0.65 (0.44, 0.83)	14.01																				
AcSe	0.47 (0.30, 0.65)	16.28																				
Overall (I <sup>2</sup> = 47.35%, p = 0.11)	0.67 (0.58, 0.75)	100.00																				

O5	QOL
非直接性のまとめ	PS0-2の報告に限られる
バイアスリスクのまとめ	RCTが存在しない
非一貫性その他のまとめ	SP2の2本のQOL報告があり、内容はある程度一貫性がみられる
コメント	