

【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)				
一次治療耐性または進行例, PS 0-2, 免疫チェックポイント阻害薬未使用例に対する二次治療において細胞傷害性抗癌薬と免疫チェックポイント阻害薬のどちらが推奨されるか？				
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	ECOG PS 0-2の一次治療耐性進行非小細胞肺癌			
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: PD-1/PD-L1阻害薬 Comparisons: 細胞傷害性抗癌薬(ドセタキセル)				
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	QOL	益	8点	○
O5	奏効率	益	8点	○
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
BQ6 一次治療耐性または進行例, PS 0-2, 免疫チェックポイント阻害薬未使用例に対する二次治療において免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか？				

【二次スクリーニング後の一覧表】

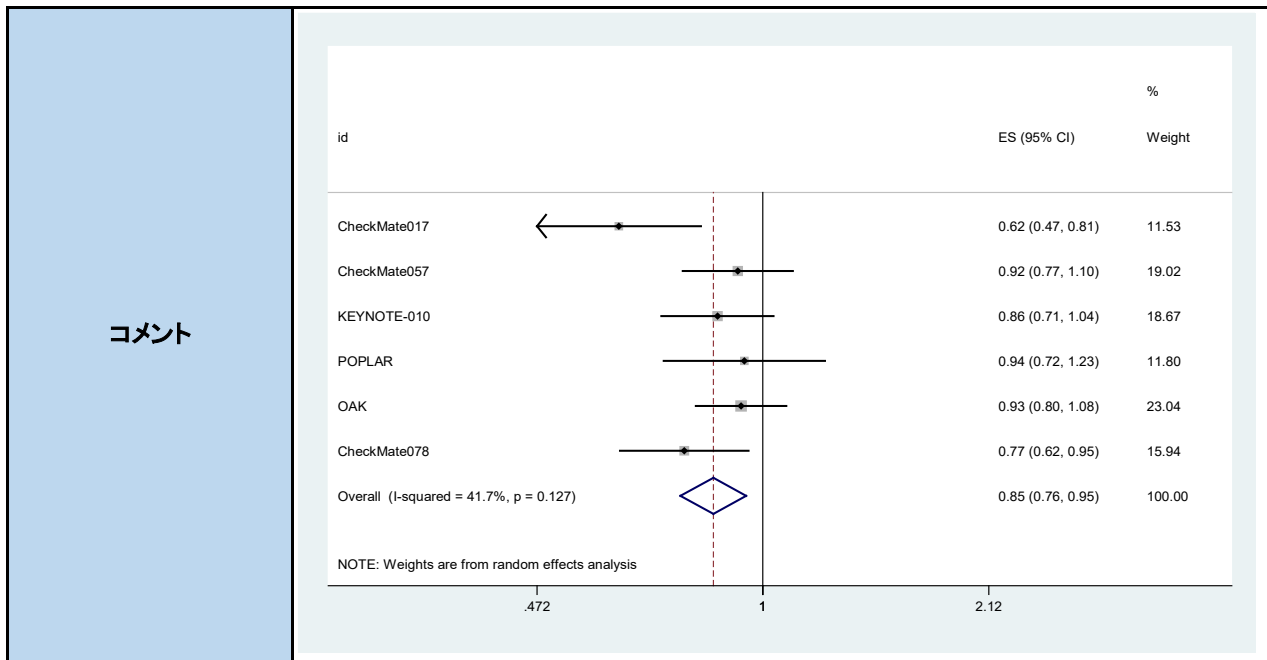
文献	研究デザイン	P	I	C	O	コメント	文献情報	PubMed ID (URL)
Brahmer et al. NEJM, 2015 CheckMate017	RCT	18歳以上 ⅢB/Ⅳ期 扁平上皮非小細胞肺癌 PS 0-1 プラチナ併用療法既治療	ニボルマブ 2mg/kg 2週毎	ドセタキセル 75mg/m ² 3週毎	主要評価項目: OS	第Ⅲ相試験 (優越性)	OS update (017/057統合解析) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449799/	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028407/
Borghaei et al. NEJM, 2015 CheckMate057	RCT	18歳以上 ⅢB/Ⅳ期 非扁平上皮非小細胞肺癌 PS 0-1 プラチナ併用療法既治療 ドライバー変異陽性例はTKI治療済み	ニボルマブ 3 mg/kg 2週毎	ドセタキセル 75mg/m ² 3週毎	主要評価項目: OS	第Ⅲ相試験 (優越性)	QOL analysis https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30103096/ OS update (017/057統合解析) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449799/	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/
Herbst et al. Lancet, 2016 KEYNOTE010	RCT	18歳以上 Ⅳ期非小細胞肺癌 PS 0-1 プラチナ併用療法既治療 ドライバー変異陽性例はTKI治療済み PD-L1≥1%	Cohort1: ペムプロリズマブ 2mg/kg 3週毎 Cohort2: ペムプロリズマブ 10mg/kg 3週毎	ドセタキセル 75mg/m ² 3週毎	主要評価項目: OS, PFS (PD-L1≥1%、 PD-L1≥50%)	第Ⅲ相試験 (優越性)	OS update https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34048946/	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712084/
Fehrenbacher L, et al. Lancet 2016 POPLAR	RCT	18歳以上 Ⅳ期非小細胞肺癌 PS 0-1 既治療	アテゾリズマブ 1,200mg/body 3週毎	ドセタキセル 75mg/m ² 3週毎	主要評価項目: OS	ランダム化 第Ⅱ相試験		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26970723/
Rittmeyer A, et al. Lancet 2017 OAK	RCT	18歳以上 Ⅳ期非小細胞肺癌 PS 0-1 プラチナ併用療法既治療 ドライバー変異陽性例はTKI治療済み	アテゾリズマブ 1,200mg/body 3週毎	ドセタキセル 75mg/m ² 3週毎	主要評価項目: OS (total, TC1/2/3orIC1/2/3)	第Ⅲ相試験 (優越性)	QOL analysis https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017645/	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/
Wu YL, et al. J Thorac Oncol 2019 CheckMate078	RCT	18歳以上 Ⅳ期非小細胞肺癌 PS 0-1 プラチナ併用療法既治療 ドライバー変異陽性例は除外	ニボルマブ 3mg/kg 2週毎	ドセタキセル 75mg/m ² 3週毎	主要評価項目: OS	第Ⅲ相試験 (優越性)	QOL analysis https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711649/	

【4-8 定性的システマティックレビュー】

BQ	BQ6	一次治療耐性または進行例, PS 0-2, 免疫チェックポイント阻害薬未使用例に対する二次治療において免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか？
P	ECOG PS 0-2の一次治療耐性進行非小細胞肺癌	
I	PD-1/PD-L1阻害薬	
C	ドセタキセル	
臨床的文脈		PD-1/PD-L1阻害薬はドセタキセルと比較し、O1(全生存期間)を一貫して有意に延長した。O2(無増悪生存期間)は延長する傾向がみられたが多くの試験でKM-curveは交差した。O3(毒性)はドセタキセルと比較し頻度は少ないが、PD-1/PD-L1阻害薬による特有の副作用がみられる。O4(奏効率)は、同等か高い傾向がみられた。O5(QOL)は、症状改善、悪化の延長を認めた。

O1	全生存期間																								
非直接性のまとめ	KN010試験はPD-L1 1%以上のみを選択した試験であるが、CM017/057/078試験、POPLAR試験、OAK試験はすべての患者集団を対象としている。																								
バイアスリスクのまとめ	第Ⅲ相試験はすべてOSがエンドポイントであり、バイアスリスクは指摘されない。																								
非一貫性その他のまとめ	すべての試験でOSはPD-1/PD-L1阻害薬で改善する傾向で一貫している。																								
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>CheckMate017</td> <td>0.59 (0.44, 0.79)</td> <td>10.17</td> </tr> <tr> <td>CheckMate057</td> <td>0.73 (0.59, 0.90)</td> <td>20.62</td> </tr> <tr> <td>KEYNOTE-010</td> <td>0.63 (0.50, 0.79)</td> <td>16.65</td> </tr> <tr> <td>POPLAR</td> <td>0.73 (0.53, 1.00)</td> <td>8.93</td> </tr> <tr> <td>OAK</td> <td>0.75 (0.64, 0.88)</td> <td>32.05</td> </tr> <tr> <td>CheckMate078</td> <td>0.68 (0.52, 0.89)</td> <td>11.58</td> </tr> <tr> <td>Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.690)</td> <td>0.70 (0.64, 0.77)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>NOTE: Weights are from random effects analysis</p>	id	ES (95% CI)	Weight	CheckMate017	0.59 (0.44, 0.79)	10.17	CheckMate057	0.73 (0.59, 0.90)	20.62	KEYNOTE-010	0.63 (0.50, 0.79)	16.65	POPLAR	0.73 (0.53, 1.00)	8.93	OAK	0.75 (0.64, 0.88)	32.05	CheckMate078	0.68 (0.52, 0.89)	11.58	Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.690)	0.70 (0.64, 0.77)	100.00
id	ES (95% CI)	Weight																							
CheckMate017	0.59 (0.44, 0.79)	10.17																							
CheckMate057	0.73 (0.59, 0.90)	20.62																							
KEYNOTE-010	0.63 (0.50, 0.79)	16.65																							
POPLAR	0.73 (0.53, 1.00)	8.93																							
OAK	0.75 (0.64, 0.88)	32.05																							
CheckMate078	0.68 (0.52, 0.89)	11.58																							
Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.690)	0.70 (0.64, 0.77)	100.00																							

O2	無増悪生存期間
非直接性のまとめ	KN010試験はPD-L1 1%以上のみを選択した試験であるが、CM017/057/078試験、POPLAR試験、OAK試験はすべての患者集団を対象としている。
バイアスリスクのまとめ	モダリティが違う試験であり、盲検化は困難であることからすべての試験で検出バイアスが起ころう。
非一貫性その他のまとめ	PFSの効果は非一貫性がみられる



O3	毒性
非直接性のまとめ	KN010試験はPD-L1 1%以上のみを選択した試験であるが、CM017/057/078試験、POPLAR試験、OAK試験はすべての患者集団を対象としている。ただし、PD-L1発現による有害事象の差は報告なく、直接性はほぼ問題ないと考えられる。
バイアスリスクのまとめ	モダリティが違う試験であり、盲検化は困難であることからすべての試験で検出バイアスが起こりうる。
非一貫性その他のまとめ	すべての試験でDTXと比較してPD-1/PD-L1阻害剤でGr3以上の有害事象の発現割合が低い傾向で一貫性あり
コメント	

O4	奏効率
非直接性のまとめ	KN010試験はPD-L1 1%以上のみを選択した試験であるが、CM017/057/078試験、POPLAR試験、OAK試験はすべての患者集団を対象としている。
バイアスリスクのまとめ	モダリティが違う試験であり、盲検化は困難であることからすべての試験で検出バイアスが起こりうる。
非一貫性その他のまとめ	すべての試験でPD-1/PD-L1阻害剤でORRはDTXと同等、わずかに優れる傾向で一貫している。
コメント	

O5	QOL
非直接性のまとめ	KN010試験はPD-L1 1%以上のみを選択した試験であるが、CM017/057試験、POPLAR試験、OAK試験はすべての患者集団を対象としている。
バイアスリスクのまとめ	PROに関してはinvestigatorの意図が入りづらいためバイアスリスクは最小限と考えられる。ただ、盲検化されていないため、免疫チェックポイント阻害剤への先入観からQOL評価に影響を与える可能性がある。
非一貫性その他のまとめ	QOLが報告された2つの試験でDTXと比較してPD-1/PD-L1阻害剤でQOLは良好な傾向あり 評価するQOL指標が試験で異なる
コメント	QOLが報告された3つの試験でDTXと比較してPD-1/PD-L1阻害剤でQOLは良好な傾向あり