

【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)				
ROS1融合遺伝子陽性のIV期非小細胞肺癌患者に対し、ROS1-TKI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, エヌトレクチニブ 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				
CQ57 ROS1融合遺伝子陽性にROS1-TKI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)
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 IIIB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>
Drilon A, et al. Lancet Oncol 2020 ALKA-372-001 STARTRK-1&2	P1/SP2	18歳以上 進行期 ROS1融合遺伝子陽性 PS 0-2 ROS1-TKI未加療	エヌトレクチニブ 600mg/body 毎日	—	主要評価項目:奏効率	第 I 相試験(dose escalation)2本 第 II 相試験の pooled analysis	Update Dzadzadzuszko R, et al. J Clin Oncol. 2021 <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646820/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646820/</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838015">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838015</a>



【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ57	ROS1融合遺伝子陽性にROS1-TKI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 エヌトレクチニブ	
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, エヌトレクチニブは, 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)においてはクリゾチニブにおいてベースラインと比較し改善したとの報告がある。O3(毒性)はそれぞれの薬剤に特徴的な有害事象が認められる。
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	クリゾチニブ: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。エヌトレクチニブ:評価できる試験がSP2 1本しかない	
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	クリゾチニブ: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。エヌトレクチニブ:評価できる試験がSP2 1本しかない	
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。エヌトレクチニブ:評価できる試験がSP2 1本しかない	
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	クリゾチニブ: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。エヌトレクチニブ:評価できる試験がSP2 1本しかない
コメント	

05	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	クリゾチニブでのみ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	エヌトレクチニブはQOL報告なし