

【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)				
PD-L1 TPS 1%未満, PS 0-1のIV期非小細胞肺癌に対し, 一次治療としてプラチナ製剤併用療法、免疫チェックポイント阻害薬等で最適な治療は何か? サブ: プラチナ製剤併用療法+免疫チェックポイント阻害薬が勧められるか?				
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	ECOG PS 0-1の再発または進行期非小細胞肺癌, PD-L1 TPS 1%未満			
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: プラチナ製剤併用療法+PD-1/PD-L1阻害薬 Comparisons: プラチナ製剤併用療法				
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	7点	○
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ65a 全身状態良好(PS 0-1)なPD-L1 TPS 1%未満に対する一次治療においてプラチナ製剤併用療法+PD-1/PD-L1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	G	O	コメント	文献情報	PubMed ID (URL)
Gandhi L, et al. N Eng J Med 2018 KEYNOTE-189	RCT	18歳以上 IV期, 未治療 非扁平上皮 非小細胞肺癌 PS 0-1 EGFR/ALK除く	CDDP/CBDCA+PEM+ペ ムプロリズマブ →PEM+ペムプロリズマ ブ維持療法	CDDP/CBDCA+PEM →PEM維持療法	主要評価項目: PFS, OS	第Ⅲ相試験 (優越性)	QOL analysis Garassino MC, et al Lancet Oncol 2020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035514/ OS update Gadgeel S et al. J Clin Oncol 2020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150489/ OS update(final) Rodríguez-Abreu D, et al. Ann Oncol 2021 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894335/	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/
Socinski MA, et al. N Eng J Med 2018 IMpower150	RCT	18歳以上 IV期, 未治療 非扁平上皮 非小細胞肺癌 PS 0-1	CBDCA+PTX+BEV+アテ ゾリズマブ →BEV+アテゾリズマブ 維持療法	CBDCA+PTX+BEV →BEV維持療法	主要評価項目: PFS(WT-ITT), OS(WT-ITT)	第Ⅲ相試験 (優越性)	QOL analysis ASCO2018 OS update(final) Socinski MA, et al. J Thorac Oncol 2021 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34311108/	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863955/
Paz-Ares L, et al. N Eng J Med 2018 KEYNOTE-407	RCT	18歳以上 IV期, 未治療 扁平上皮 非小細胞肺癌 PS 0-1	CBDCA+PTX/nab-PTX+ ペムプロリズマブ →ペムプロリズマブ維持 療法	CBDCA+PTX/nab-PTX	主要評価項目: PFS, OS	第Ⅲ相試験 (優越性)	QOL analysis Mazieres J et al, J Clin Oncol 2020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751163/ OS update Paz-Ares L et al. J Thorac Oncol 2020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599071/	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280635/
Jotte R, et al. J Thorac Oncol 2020 IMpower131	RCT	18歳以上 IV期, 未治療 扁平上皮 非小細胞肺癌 PS 0-1	CBDCA+nab-PTX+アテ ゾリズマブ →アテゾリズマブ維持療 法	CBDCA+nab-PTX	主要評価項目: PFS	第Ⅲ相試験 (優越性)		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901/
West H, et al. Lancet Oncol 2019 IMpower130	RCT	18歳以上 IV期, 未治療 非扁平上皮 非小細胞肺癌 PS 0-1	CBDCA+nab-PTX+アテ ゾリズマブ →アテゾリズマブ維持療 法	CBDCA+nab-PTX	主要評価項目: PFS(WT-ITT), OS(WT-ITT)	第Ⅲ相試験 (優越性)		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302702/

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ65a	全身状態良好(PS 0-1)なPD-L1 TPS 1%未満に対する一次治療においてプラチナ製剤併用療法+PD-1/PD-L1阻害薬は勧められるか？
P	ECOG PS 0-1の再発または進行期非小細胞肺癌, PD-L1 TPS 1%未満	
I	プラチナ製剤併用療法+PD-1/PD-L1阻害薬	
C	プラチナ製剤併用療法	
臨床的文脈	プラチナ製剤併用療法+PD-1/PD-L1阻害薬はプラチナ製剤併用療法と比較し、O2(無増悪生存期間)を一貫して有意に延長した。O1(全生存期間)も延長したが試験毎でばらつきがみられる。O3(毒性)は同等かもしくは併用で頻度が高い傾向が認められ、特に免疫チェックポイント阻害薬の上乗せによる特有の副作用がみられる。O4(奏効率)も、併用療法の方が高い傾向がみられた。O5(QOL)は、患者報告解析(PRO)において症状改善、悪化の延長を認めた。	

O1	全生存期間																					
非直接性のまとめ	KN189・IM150・IM130ではnon-Sq、KN407・IM131はSqのみ対象 PD-L1 50%未満の限られたサブグループ解析、PD-L1評価抗体の問題あり																					
バイアスリスクのまとめ	IM150、IM130、IM131は非盲検試験																					
非一貫性その他のまとめ	生存効果にばらつきがみられる																					
コメント	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="flex: 1;"> <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>id</th> <th>exp(b) (95% CI)</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KEYNOTE-189, <1%</td> <td>0.51 (0.36, 0.72)</td> <td>17.07</td> </tr> <tr> <td>IMpower150, PD-L1-Nega</td> <td>0.82 (0.62, 1.08)</td> <td>21.75</td> </tr> <tr> <td>KEYNOTE-407, <1%</td> <td>0.79 (0.56, 1.11)</td> <td>16.91</td> </tr> <tr> <td>IMpower131, PD-L1-Nega</td> <td>0.87 (0.67, 1.13)</td> <td>23.20</td> </tr> <tr> <td>IMpower130, PD-L1-Nega</td> <td>0.81 (0.61, 1.08)</td> <td>21.06</td> </tr> <tr> <td>Overall, DL (I² = 41.4%, p = 0.145)</td> <td>0.76 (0.64, 0.90)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="flex: 0.2; text-align: right; font-size: small;"> <p>%</p> </div> </div> <p style="font-size: x-small; margin-top: 10px;">NOTE: Weights are from random-effects model</p>	id	exp(b) (95% CI)	Weight	KEYNOTE-189, <1%	0.51 (0.36, 0.72)	17.07	IMpower150, PD-L1-Nega	0.82 (0.62, 1.08)	21.75	KEYNOTE-407, <1%	0.79 (0.56, 1.11)	16.91	IMpower131, PD-L1-Nega	0.87 (0.67, 1.13)	23.20	IMpower130, PD-L1-Nega	0.81 (0.61, 1.08)	21.06	Overall, DL (I ² = 41.4%, p = 0.145)	0.76 (0.64, 0.90)	100.00
id	exp(b) (95% CI)	Weight																				
KEYNOTE-189, <1%	0.51 (0.36, 0.72)	17.07																				
IMpower150, PD-L1-Nega	0.82 (0.62, 1.08)	21.75																				
KEYNOTE-407, <1%	0.79 (0.56, 1.11)	16.91																				
IMpower131, PD-L1-Nega	0.87 (0.67, 1.13)	23.20																				
IMpower130, PD-L1-Nega	0.81 (0.61, 1.08)	21.06																				
Overall, DL (I ² = 41.4%, p = 0.145)	0.76 (0.64, 0.90)	100.00																				

O2	無増悪生存期間
非直接性のまとめ	KN189・IM150・IM130ではnon-Sq、KN407・IM131はSqのみ対象 PD-L1 50%未満の限られたサブグループ解析、PD-L1評価抗体の問題あり
バイアスリスクのまとめ	IM150、IM130、IM131は非盲検試験
非一貫性その他のまとめ	なし

コメント	id	exp(b) (95% CI)	% Weight
	KEYNOTE-189, <1%	0.67 (0.49, 0.92)	14.14
	IMpower150, PD-L1-Nega	0.77 (0.60, 0.98)	24.76
	KEYNOTE-407, <1%	0.67 (0.49, 0.91)	15.15
	IMpower131, PD-L1-Nega	0.82 (0.63, 1.06)	21.32
	IMpower130, PD-L1-Nega	0.72 (0.56, 0.92)	24.63
	Overall, DL ($I^2 = 0.0\%$, $p = 0.825$)	0.74 (0.65, 0.83)	100.00

NOTE: Weights are from random-effects model

O3	毒性
非直接性のまとめ	全体集団として評価
バイアスリスクのまとめ	IM150、IM130、IM131は非盲検試験
非一貫性その他のまとめ	なし
コメント	

O4	奏効率
非直接性のまとめ	KN189・IM150・IM130ではnon-Sq、KN407・IM131はSqのみ対象 PD-L1 50%未満の限られたサブグループ解析、PD-L1 評価抗体の問題あり
バイアスリスクのまとめ	IM150、IM130、IM131は非盲検試験
非一貫性その他のまとめ	なし
コメント	

O5	QOL
非直接性のまとめ	全体集団として評価
バイアスリスクのまとめ	IM150、IM130、IM131は非盲検試験
非一貫性その他のまとめ	評価できる試験が少ない
コメント	