

【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)   |  |      |     |      |
|---|--|------|-----|------|
| EGFR遺伝子変異(エクソン19欠失またはL858R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勧められるか?<br>サブ: オシメルチニブが勧められるか? |  |      |     |      |
| 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,<br>EGFR遺伝子変異(エクソン19欠失またはL858R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: オシメルチニブ<br>Comparisons: 第一世代EGFR-TKI   |  |      |     |      |
| 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  |  |      |     |      |
| CQ47-a<br>EGFR遺伝子変異(エクソン19欠失またはL858R変異)陽性, PS 0-1のIV期非小細胞肺癌患者に対し, 一次治療としてオシメルチニブが勧められるか?              |  |      |     |      |

【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)   |
|--|--------|--|-------------------------|---|------------|-------|---|---|
| Soria JC, et al.<br>N Engl J Med 2018<br>FLAURA      | RCT    | 18歳以上<br>進行期<br>EGFR変異陽性(19del/L858R)<br>PS 0-1<br>未治療 | オシメルチニブ<br>80mg/body 毎日 | ゲフィチニブ<br>250mg/body 毎日<br>or エルロチニブ<br>150mg/body 毎日 | 主要評価項目:PFS | 第Ⅲ相試験 | OS update<br>Ramalingam SS, et al. N Engl J Med 2020<br><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31751012">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31751012</a><br><br>QOL報告(PROs)<br>Leighl NB, et al. Eur J Cancer 2020<br><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838405">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838405</a><br><br>日本人サブセット報告<br>Ohe Y, et al. Jpn J Clin Oncol 2019.<br><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508196/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508196/</a> | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29151359">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29151359</a> |
| Cheng Y, et al<br>Target oncol. 2021<br>FLAURA China | RCT    | 18歳以上<br>進行期<br>EGFR変異陽性(19del/L858R)<br>PS 0-1<br>未治療 | オシメルチニブ<br>80mg/body 毎日 | ゲフィチニブ<br>250mg/body 毎日                               | 主要評価項目:PFS | 第Ⅲ相試験 |   | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544337/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544337/</a>       |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | CQ47a: EGFR遺伝子変異(エクソン19欠失またはL858R変異)陽性, PS 0-1のIV期非小細胞肺癌患者に対し, 一次治療としてオシメルチニブが勧められるか? |
| 対象       | 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19欠失またはL858R変異)陽性                           |
| 介入       | オシメルチニブ   |
| 対照       | 第一世代EGFR-TKI  |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム   | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性***   | コメント |
|---------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|--------|------|------------|----------|------|
|         |            |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) |          |        |      |            |          |      |
| 生存期間    | 2          | 0        | -1    | -1   | 0     | 0              |             |               |       |     |       |       |     |          |        | 中(B) | 9          | ESMO2019 |      |
| 無増悪生存期間 | 2          | 0        | -1    | -1   | 0     | 0              |             |               |       |     |       |       |     |          |        | 強(A) | 8          |          |      |
| 毒性      | 2          | 0        | -1    | -1   | 0     | 0              |             |               |       |     |       |       |     |          |        | 強(A) | 8          |          |      |
| 奏効率     | 1          | 0        | -1    | -1   | 0     | 0              |             |               |       |     |       |       |     |          |        | 中(B) | 7          |          |      |
| QOL     | 1          | 0        | -1    | -1   | 0     | 0              |             |               |       |     |       |       |     |          |        | 中(B) | 7          |          |      |

コメント(該当するセルに記入)

|         |  |  |      |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |         |  |  |  |  |
|---------|--|--|------|------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------|---------|--|--|--|--|
| 生存期間    |  |  | 2RCT | 2RCT |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |         |  |  |  |  |
| 無増悪生存期間 |  |  | 2RCT | 2RCT |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |         |  |  |  |  |
| 毒性      |  |  | 2RCT | 2RCT |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |         |  |  |  |  |
| 奏効率     |  |  | 1RCT | 1RCT |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |         |  |  |  |  |
| QOL     |  |  | 2RCT | 2RCT |  |  |  |  |  |  |  |  |  | differe<br>nce | p=0.165 |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|              |  |  |
|--------------|--|--|
| <b>CQ</b>    | CQ47 a   | EGFR遺伝子変異(エクソン19欠失またはL858R変異)陽性, PS 0-1のIV期非小細胞肺癌患者に対し, 一次治療としてオシメルチニブが勧められるか? |
| <b>P</b>     | 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19欠失またはL858R変異)陽性  |  |
| <b>I</b>     | オシメルチニブ  |  |
| <b>C</b>     | 第一世代EGFR-TKI   |  |
| <b>臨床的文脈</b> | オシメルチニブは第一世代EGFR-TKIと比較し, O2(無増悪生存期間)を有意に延長した。O1(全生存期間)についても, のちに行われた解析において有意に延長することが示された。O3(毒性)は, 一部において第一世代EGFR-TKIと比較し少ない結果がみられた。本試験の日本人集団においては間質性肺疾患が12.3%(95%CI:5.5-22.8, 8例/65例)と報告されており, 全体集団に比して高率であった。O4(奏効率)及びO5(QOL)は, 2群間で有意な差はなかった。 |  |

|                    |            |
|--------------------|------------|
| <b>O1</b>          | 全生存期間      |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | なし         |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | なし         |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 評価できる試験が1つ |
| <b>コメント</b>        |            |

| <b>O2</b>                                      | 無増悪生存期間   |        |                 |        |        |                   |       |              |                   |       |  |                   |        |
|--|---|--------|-----------------|--------|--------|-------------------|-------|--------------|-------------------|-------|--|-------------------|--------|
| <b>非直接性のまとめ</b>                                | なし  |        |                 |        |        |                   |       |              |                   |       |  |                   |        |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b>                             | なし  |        |                 |        |        |                   |       |              |                   |       |  |                   |        |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b>                             | 評価できる試験が2つあり一貫した結果が示されている   |        |                 |        |        |                   |       |              |                   |       |  |                   |        |
| <b>コメント</b>                                    | <table border="1"> <thead> <tr> <th>id</th> <th>exp(b) (95% CI)</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FLAURA</td> <td>0.46 (0.37, 0.57)</td> <td>78.74</td> </tr> <tr> <td>FLAURA China</td> <td>0.56 (0.37, 0.85)</td> <td>21.26</td> </tr> <tr> <td>Overall, DL (I<sup>2</sup> = 0.0%, p = 0.411)</td> <td>0.48 (0.40, 0.58)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>NOTE: Weights are from random-effects model</p> | id     | exp(b) (95% CI) | Weight | FLAURA | 0.46 (0.37, 0.57) | 78.74 | FLAURA China | 0.56 (0.37, 0.85) | 21.26 | Overall, DL (I <sup>2</sup> = 0.0%, p = 0.411) | 0.48 (0.40, 0.58) | 100.00 |
| id   | exp(b) (95% CI)   | Weight |                 |        |        |                   |       |              |                   |       |  |                   |        |
| FLAURA   | 0.46 (0.37, 0.57)   | 78.74  |                 |        |        |                   |       |              |                   |       |  |                   |        |
| FLAURA China                                   | 0.56 (0.37, 0.85)   | 21.26  |                 |        |        |                   |       |              |                   |       |  |                   |        |
| Overall, DL (I <sup>2</sup> = 0.0%, p = 0.411) | 0.48 (0.40, 0.58)   | 100.00 |                 |        |        |                   |       |              |                   |       |  |                   |        |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O3</b>          | 毒性  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | なし  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | なし  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 評価できる試験が2つ 日本人集団サブ解析で間質性肺疾患が12.3%と高率であった。 |

|      |  |
|------|--|
| コメント |  |
|------|--|

|             |                      |
|-------------|----------------------|
| O4          | 奏効率                  |
| 非直接性のまとめ    | なし                   |
| バイアスリスクのまとめ | なし                   |
| 非一貫性その他のまとめ | 評価できる試験が1つ（FLAURAのみ） |
| コメント        |                      |

|             |                      |
|-------------|----------------------|
| O5          | QOL                  |
| 非直接性のまとめ    | なし                   |
| バイアスリスクのまとめ | なし                   |
| 非一貫性その他のまとめ | 評価できる試験が1つ（FLAURAのみ） |
| コメント        |                      |