

【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18-21変異)陽性(エクソン19欠失・L858R変異を除く), 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が勧められるか?<br>サブ: エクソン20挿入変異に対して   |  |      |     |      |
| 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,<br>EGFR遺伝子変異(エクソン20挿入変異)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: ゲフィチニブ, エルロチニブ, アファチニブ<br>Comparisons: 細胞傷害性抗癌薬(プラチナ製剤併用療法)<br>(PS 0-1の細胞傷害性抗癌薬の標準はプラチナ製剤併用療法であり設定した。) |  |      |     |      |
| 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  |  |      |     |      |
| CQ50 b<br>EGFR遺伝子変異(エクソン20挿入変異)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)   |
|---|---|---|--|--|-----------------------|---|---|---|
| Sequist LV, et al.<br>J Clin Oncol 2013<br>LUX-Lung 3   | RCT   | 75歳以下<br>進行期<br>EGFR変異陽性<br>PS 0-1<br>未治療                             | アファチニブ<br>40mg/body 毎日                                     | シスプラチン 75mg/m <sup>2</sup> d1<br>ペメトレキセド 500mg/m <sup>2</sup> d1<br>3週毎, 最大6cycles   | 主要評価項目:PFS            | 第Ⅲ相試験<br>uncommon mutationが <sup>§</sup><br>26例(11.3%)含まれる  | OS update<br>Yang JC et al. Lancet Oncol 2015<br>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589191       | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816960">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816960</a> |
| Wu YL, et al.<br>Lancet Oncol 2014<br>LUX-Lung 6        | RCT   | 75歳以下<br>ⅢB/Ⅳ期<br>EGFR変異陽性<br>PS 0-1<br>未治療                           | アファチニブ<br>40mg/body 毎日                                     | シスプラチン 75mg/m <sup>2</sup> d1<br>ゲムシタピン 1000mg/m <sup>2</sup> d1,8<br>3週毎, 最大6cycles | 主要評価項目:PFS            | 第Ⅲ相試験<br>uncommon mutationが <sup>§</sup><br>26例(10.7%)含まれる  | QOL解析(LUX-Lung 3&6統合)<br>Wu YL, et al. Patient 2018<br>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29178024 | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439929">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439929</a> |
| Wu JY, et al.<br>Clin Cancer Res 2011                   | 後向き観察研究<br>(コホート研究)                                   | 2000/1-2009/12の期間で<br>非小細胞肺癌と診断され、ゲ<br>フィチニブもしくはエルロチニブ<br>で治療した症例     | エルロチニブ<br>150mg/body 毎日<br>もしくは<br>ゲフィチニブ<br>250mg/body 毎日 | —  | 評価項目:<br>OS, PFS, 奏効率 | Ex20insが <sup>§</sup> 11例含まれる   |   | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531810">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531810</a> |
| Beau-Faller M, et al.<br>Ann Oncol 2014                 | 後向き観察研究<br>(コホート研究)                                   | 2008年-2011年の期間でEGFR<br>変異陽性肺癌と診断され、ゲ<br>フィチニブもしくはエルロチニブ<br>で治療した症例    | エルロチニブ<br>150mg/body 毎日<br>もしくは<br>ゲフィチニブ<br>250mg/body 毎日 | —  | 評価項目:<br>OS, PFS, 奏効率 | Ex20insが <sup>§</sup> 41例含まれる   |   | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285021">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285021</a> |
| Yang JC, et al<br>Lancet Oncol 2015<br>LL-2&3&6(pooled) | RCTとSP2の<br>pooled analysis<br>(post-hoc)<br>(症例対照研究) | LUX-Lung 2<br>LUX-Lung 3<br>LUX-Lung 6<br>EGFR変異陽性(T790M除く)<br>PS 0-1 | アファチニブ<br>40mg/body 毎日                                     | プラチナ製剤併用療法   | 評価項目:<br>OS, PFS, 奏効率 | group1: exon18-21<br>uncommon mutation or<br>combination<br>group2: de-novoT790M<br>group3: Ex20ins |   | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051236">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051236</a> |



【4-8 定性的システマティックレビュー】

|              |  |  |
|--------------|--|--|
| <b>CQ</b>    | CQ50b                                      | EGFR遺伝子変異(エクソン20挿入変異)陽性, IV期非小細胞肺癌患者に対し, 一次治療としてEGFR-TKIが勧められるか?   |
| <b>P</b>     | 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20挿入変異)陽性 |  |
| <b>I</b>     | EGFR-TKI                                   |  |
| <b>C</b>     | 細胞傷害性抗癌薬(プラチナ製剤併用療法)                       |  |
| <b>臨床的文脈</b> |  | EGFR変異におけるuncommon mutationのうちExon20挿入変異の頻度はさらに少なく、RCTにはほとんど含まれていない。いくつかの観察研究において、ゲフィチニブ・エルロチニブ・アファチニブの効果(O1,O2,O4)は、総じて従来の細胞傷害性抗癌薬(historical control)と比較し良好とはいえない。なお、O3, O5について本CQの対象に限った報告は存在しない。 |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O1</b>          | 全生存期間   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 観察研究におけるuncommon mutation症例が必ずしもCQの対象と一致していると言えない |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | RCTにおける10%以下と稀な集団であり、サブグループ解析が存在しない               |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 観察研究において成績にばらつきがみられる                              |
| <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>    | 観察研究におけるuncommon mutation症例が必ずしもCQの対象と一致していると言えない |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | RCTにおける10%以下と稀な集団であり、サブグループ解析が存在しない               |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 観察研究において成績にばらつきがみられる                              |
| <b>コメント</b>        |   |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O3</b>          | 毒性  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 観察研究におけるuncommon mutation症例が必ずしもCQの対象と一致していると言えない |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | RCTにおける10%以下と稀な集団であり、サブグループ解析が存在しない               |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | RCTの結果を外挿   |
| <b>コメント</b>        |   |

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>O4</b>       | 奏効率   |
| <b>非直接性のまとめ</b> | 観察研究におけるuncommon mutation症例が必ずしもCQの対象と一致していると言えない |

|                 |                                     |
|-----------------|-------------------------------------|
| バイアスリスクの<br>まとめ | RCTにおける10%以下と稀な集団であり、サブグループ解析が存在しない |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 観察研究において成績にばらつきがみられる                |
| コメント            |                                     |

|                 |   |
|-----------------|---|
| O5              | QOL   |
| 非直接性のまとめ        | 観察研究におけるuncommon mutation症例が必ずしもCQの対象と一致していると言えない |
| バイアスリスクの<br>まとめ | RCTにおける10%以下と稀な集団であり、サブグループ解析が存在しない               |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | RCTの結果を外挿   |
| コメント            |   |