【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ALK-TKI耐性または増悪後の、IV期非小細胞肺癌患者に対し、二次治療以降にALK-TKI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	一次治療ALK-TKI耐性または増悪後のPS 0−2, IV期非小細胞肺癌, ALK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; ALK-TKI(ブリグチニブ、ロルラチニブ、セリチニブ)

Comparisons; 細胞傷害性抗癌薬

O (Outcomes) のリスト

	0 (04:001103) 05 5511								
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否					
01	全生存期間	益	9 点	0					
O2	無増悪生存期間	益	8 点	0					
О3	毒性	害	8 点	0					
04	奏効率	益	7 点	0					
O5	QOL	益	7 点	0					
06			点						
07			点						
08			点						
О9			点						
010			点						

作成したCQ

CQ56

一次治療ALK-TKI耐性または増悪後の、IV期非小細胞肺癌患者に対し、二次治療以降としてALK-TKIが勧められるか?

【二次スクリーニング後の一覧表】

<u> </u>	研究デザイン	Р	I	С	0	コメント	文献情報	PubMed ID (URL)
Nishio M, et al. J Thorac Oncol 2021 J-ALTA		20歳以上 進行期 ALK融合遺伝子陽性 PS 0-2 Part1 Safety Lead in Part2 Refractory Part3 TKI-naïve Main refractory cohort Post Alec or Post Crizo+Alec (N=47)	ブリグチニブ90mg 1 日1回 7日間 →ブリグチニブ 180mg 1日1回毎日		主要評価項目: 奏効割合	単群第Ⅱ相試験		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28475456
Stinchcombe TE, et al. J Thorac Oncol 2021	sP2	年齢適格情報なし (range 32-71) 進行期 ALK融合遺伝子陽性 PS 0-2 No restriction of previous therapy	ブリグチニブ90mg 1 日1回 7日間 →ブリグチニブ 180mg 1日1回毎日	_	主要評価項目: 奏効割合	単群第Ⅱ相試験		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039599/
Solomon BJ, et al. Lancet Oncol 2018 EXP1-5	SP2	18歳以上 進行期 ALK陽性(IHCもしくはFISH) PS 0-2 未治療(EXP1) crizotinib耐性(EXP2) crizotinib耐性、chemo 1-2regimen耐性(EXP3A) crizotinibでないALK-TKI耐性(EXP3B) ALK-TKI 2種類耐性(EXP4) ALK-TKI 3種類耐性(EXP5)	ロルラチニブ 100mg/body 毎日	_	主要評価項目: 奏効割合	単群第Ⅱ相試験	日本人サブグループ解析 Seto T, et al. Cancer Sci. 2020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 32681682/	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413378
Hida T, et al. Cancer Sci 2018 ASCEND-9	SP2	18歳以上 進行期 ALK-FISH陽性 PS 0-1 Alectinib耐性後(crizo後も可) chemoは1regimenまで許容	セリチニブ 750mg/body 毎日	_	主要評価項目: 奏効割合	単群第Ⅱ相試験		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29959809

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ56: 一次治療ALK-TKI耐性または増悪後の、IV期非小細胞肺癌患者に対し、二次治療以降としてALK-TKIが勧められるか?
対象	一次治療ALK-TKI耐性または増悪後の IV 期非小細胞肺癌, ALK融合遺伝子陽性
介入	ALK-TKI(ブリグチニブ・ロルラチニブ・セリチニブ)
対照	細胞傷害性抗癌薬

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)

リスク人数(アウトカム率) エビデンス総体

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(バス アン)*	上昇 要因 (観察 研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入 群分 母	介入 群分 子	(%)	効果 指標 (種類)	効果 指標 統合 値	信頼区間	強さ**	重要性 ***	コメント
生存期間	3	-2	-1	-2	0	-1											非常に 弱(D)	9	
無増悪生存期間	4	-1	-1	-1	0	-1											弱(C)	8	
毒性	4	-1	-1	-1	-1	-1											弱(C)	8	
奏効率	4	-1	-1	-1	0	-1											弱(C)	7	
QOL	1	-2	-1	-2	0	-1											非常に 弱(D)	7	

コメント(該当するセルに記入)

生存期間	immat ure								
無増悪生存期間									
毒性									
奏効率									
QOL	immat ure								

【4-8 定性的システマティックレビュー】

非直接性のまとめ

(4–8	定性	的システマ	ティックレビュー】
С	Q	CQ56	一次治療ALK-TKI耐性または増悪後の、IV期非小細胞肺癌患者に対し、二次治療以降としてALK-TKIが勧められるか?
Р			ー次治療ALK-TKI耐性または増悪後のPS IV期非小細胞肺癌, ALK融合遺伝子陽性
I			ALK-TKI(ブリグチニブ・ロルラチニブ・セリチニブ)
С			細胞傷害性抗癌薬
臨床的文脈			ALK-TKI(ブリグチニブ・ロルラチニブ・セリチニブ)は、アレクチニブ耐性例において細胞傷害性抗癌薬(histrical control)と比較し、O4(奏効率)、O2(無増悪生存期間)、O1(全生存期間)において良好な成績を示した。また、O5(QOL)は一部の評価基準において改善傾向を示した。O3(毒性)は、それぞれの薬剤に特有の毒性がみられる。
	C	D1	全生存期間
非	直接性	上のまとめ	該当なし
バ		ベリスクの とめ	プラチナ製剤併用療法と比較したRCTがない
非-		その他の とめ	日本人集団対象の1試験を含む3試験の報告である
	٦,	シト	
	C)2	無増悪生存期間
非	直接性	上のまとめ	該当なし
バ		ベリスクの とめ	プラチナ製剤併用療法と比較したRCTがない
非-		その他の とめ	日本人集団対象の1試験を含む4試験の報告である
	עב	シト	
	C)3	毒性
非	直接性	きのまとめ	アレクチニブ耐性に対する毒性評価ではない
/1		ベリスクの とめ	プラチナ製剤併用療法と比較したRCTがない
非-		その他の とめ	日本人集団対象の1試験を含む4試験の報告である
	コグ	シト	
	C	04	奏効率
非	直接性	ーーーー Eのまとめ	該当なし

バイアスリスクの まとめ	プラチナ製剤併用療法と比較したRCTがない
非一貫性その他の まとめ	日本人集団対象の1試験を含む3試験の報告である
コメント	

O5	QOL
非直接性のまとめ	クリゾチニブ耐性例のみを対象としている
バイアスリスクの まとめ	プラチナ製剤併用療法と比較したRCTがない
非一貫性その他の まとめ	P2 1試験のみの報告である
コメント	