

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	17	閉経前ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳癌に対する二次以降の内分泌療法として、何が推奨されるか？
P		閉経前ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳癌 二次内分泌療法
I		Fulvestrant 500mg+CDK4/6阻害薬+LHRHa
C		Fulvestrant 500mg+LHRHa or 閉経後ホルモン療法(AI)+LHRHa
臨床的文脈		転移性乳癌に対するホルモン療法

01	OS
非直接性のまとめ	PALOMA-3の21%、MONARCH-2の17%が閉経前患者である。サブグループのため非直接性は-1と判定した。
バイアスリスクのまとめ	PALOMA-3、MONARCH-2ともランダム化、盲検化されているが、サブグループでの解析である。PALOMA-3では閉経状態が層別因子だが、MONARCH-2では層別因子ではない。これらより、バイアスリスクは-1とした。
非一貫性その他のまとめ	OSに関する閉経前サブグループ解析では、CDK4/6阻害薬併用群は、MONARCH-2 HR 0.689(95% CI 0.379-1.252)、PALOMA-3 HR1.07(95%CI 0.61-1.86)と、点推定値にばらつきが認められ、非一貫性が認められている。非一貫性は-1と評価した。
コメント	

02	PFS
非直接性のまとめ	01と同様
バイアスリスクのまとめ	01と同様
非一貫性その他のまとめ	MONARCH-2、PALOMA-3ともサブグループ解析でも有意なPFS延長が報告されており、非一貫性はない。
コメント	

03	QOL
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	サブグループ解析でのQOLは報告されていない

04	有害事象
非直接性のまとめ	O1と同様
バイアスリスクのまとめ	O1と同様
非一貫性その他のまとめ	サブグループ解析ではあるが、CDK4/6i併用で有害事象が増加していることは一貫している。またMONARCH-2、PALOMA-3とも全体集団と同様の有害事象が報告されている。
コメント	

05	CBR
非直接性のまとめ	O1と同様
バイアスリスクのまとめ	O1と同様
非一貫性その他のまとめ	当班の解析では、MONARCH-2 Odds ratio 1.57(95%CI 0.67-3.70)、PALOMA-3 Odds ratio 2.84 (95%CI 1.24-6.49)であり、非一貫性の問題はない、と判断した。
コメント	

06	ORR
非直接性のまとめ	O1と同様
バイアスリスクのまとめ	O1と同様
非一貫性その他のまとめ	当班の解析では、MONARCH-2 Odds ratio 3.21(95%CI 1.31-7.91)、PALOMA-3 Odds ratio 2.67 (95%CI 0.83-8.58)であり、非一貫性の問題はない、と判断した。
コメント	

07	Cost
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	コストの評価はされていない

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	17	閉経前ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳癌に対する二次以降の内分泌療法として、何が推奨されるか？
P	閉経前ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳癌 二次内分泌療法	
I	Fulvestrant 500mg+LHRHa or AI+LHRHa	
C	LHRHa	
臨床的文脈	閉経前ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳癌に対する二次内分泌療法	

01	OS
非直接性のまとめ	同様の対象に対するRCTは、FLAG studyのみが存在する。FLAG studyでは、タモキシフェン投与後の、2次内分泌療法患者を含んでいるものの、現在の標準治療であるTAM+LHRHa併用患者は含んでおらず、非直接性を-1とした。
バイアスリスクのまとめ	FLAG studyはオープンラベル試験であり、バイアスリスクは-1とした。
非一貫性その他のまとめ	評価可能なRCTがFLAG studyの一つしか存在しないためメタアナリシスを行えない。
コメント	閉経前ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳癌患者に対して、過去に多くの単群試験として、AI療法とLHRHaの併用Phase2試験が実施されており、現在のガイドライン等の選択肢として記載されている。この、AI療法とLHRHaの併用やFUL+LHRHaの併用を、他の内分泌療法と比較したRCTとしてFLAG studyがある。FLAG studyはAI療法とLHRHa(goserelin) の併用やFUL+LHRHa(goserelin) の併用と、LHRHa(goserelin) とを比較した結果、OSはいずれも有意差を認めなかった。AI療法とLHRHa(goserelin) の併用やFUL+LHRHa(goserelin) の併用は、median followup 32ヵ月の今回の試験期間において、いずれもOS中央値は到達せず、goserelin単剤の対照群は、OS中央値は53.5ヵ月であった。FUL+LHRHa(goserelin) の併用群はHR0.601 (95% CI 0.275-1.316; p = 0.203)であり、AI+LHRHa群はHR0.517 (95% CI 0.225-1.187; p = 0.120)と、有意差を認めなかった。

02	TTP（本試験ではTTPで評価されている）
非直接性のまとめ	O1と同様
バイアスリスクのまとめ	O1と同様
非一貫性その他のまとめ	O1と同様
コメント	TTPは、FUL+LHRHa(goserelin) 群で16.3ヵ月、AI+LHRHa(goserelin) 群14.5ヵ月であった。goserelin単剤群は13.5ヵ月であった。goserelin単剤群と比較して、

03	QOL
非直接性のまとめ	O1と同様
バイアスリスクのまとめ	O1と同様
非一貫性その他のまとめ	O1と同様
コメント	報告されていない。

04	有害事象
非直接性のまとめ	O1と同様
バイアスリスクのまとめ	O1と同様
非一貫性その他のまとめ	O1と同様
コメント	一部項目の報告のみ。

05	CBR
非直接性のまとめ	O1と同様
バイアスリスクのまとめ	O1と同様
非一貫性その他のまとめ	O1と同様
コメント	The CBR among the 75 patients having measurable disease did not differ between treatment arms ($p = 0.532$)との報告。患者数等は報告されていない。

06	ORR
非直接性のまとめ	O1と同様
バイアスリスクのまとめ	O1と同様
非一貫性その他のまとめ	O1と同様
コメント	<p>FLAG studyはAI+LHRHa(goserelin) の併用、FUL+LHRHa(goserelin) の併用と、LHRHa(goserelin) とを比較した結果、3群間のORRとして有意差を認めた。</p> <p>それぞれの奏効割合は、FUL+LHRHa(goserelin) の併用は53.3%、AI+LHRHa(goserelin) の併用41.7%であり、goserelin単剤群は19.0%であり、3群間比較で有意差を認めた (p=0.048)。</p>

07	Cost
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	報告されていない。

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	17	閉経前ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳癌に対する三次以降の内分泌療法として、何が推奨されるか？
P		閉経前ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳癌 三次内分泌療法
I		閉経後内分泌療法の三次治療以降の治療にLHRHaを併用
C		LHRHa単独、BSC
臨床的文脈		閉経前ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳癌に対する三次以降の内分泌療法

01	OS/PFS/QOL/CBR/ORR/Cost
非直接性のまとめ	評価可能なRCTが存在しない。
バイアスリスクのまとめ	評価可能なRCTが存在しない。
非一貫性その他のまとめ	評価可能なRCTが存在しない。
コメント	当該対象におけるRCTが存在しない。 閉経前ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳癌に対しては、ovarian ablationをまず行うことによって閉経後ホルモン療法の選択肢が非常に多く増えることより、多くのガイドライン(ABC3, NCCN)やシステマティックレビュー(ASCO)で推奨されている。