

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ15 閉経後, 進行乳癌の内分初回治療の最適治療は何か																																																															
P	閉経後, 進行乳癌の内分初回治療		I	Aromatase inhibitor + CDK4/6inhibitor																																																													
C	Aromatase inhibitor		O	PFS																																																													
研究デザイン		RCT	文献数		4																																																												
モデル		Random effect	方法		Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																												
効果指標		Risk Ratio	統合値		0.68 (0.62 - 0.74) P= <0.00001																																																												
Forest plot		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">AI + CDK 4/6i</th> <th colspan="2">AI alone</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PALOMA-1</td> <td>41</td> <td>84</td> <td>59</td> <td>81</td> <td>10.9%</td> <td>0.67 [0.52, 0.87]</td> <td>2014</td> </tr> <tr> <td>MONALEESA-2</td> <td>140</td> <td>334</td> <td>205</td> <td>334</td> <td>31.0%</td> <td>0.68 [0.59, 0.80]</td> <td>2016</td> </tr> <tr> <td>PALOMA-2</td> <td>194</td> <td>444</td> <td>137</td> <td>222</td> <td>32.8%</td> <td>0.71 [0.61, 0.82]</td> <td>2016</td> </tr> <tr> <td>MONARCH-3</td> <td>138</td> <td>328</td> <td>108</td> <td>165</td> <td>25.3%</td> <td>0.64 [0.54, 0.76]</td> <td>2017</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>1190</td> <td></td> <td>802</td> <td>100.0%</td> <td>0.68 [0.62, 0.74]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>513</td> <td></td> <td>509</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.73, df = 3 (P = 0.87); I² = 0% Test for overall effect: Z = 8.95 (P < 0.00001)</p>				Study or Subgroup	AI + CDK 4/6i		AI alone		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	PALOMA-1	41	84	59	81	10.9%	0.67 [0.52, 0.87]	2014	MONALEESA-2	140	334	205	334	31.0%	0.68 [0.59, 0.80]	2016	PALOMA-2	194	444	137	222	32.8%	0.71 [0.61, 0.82]	2016	MONARCH-3	138	328	108	165	25.3%	0.64 [0.54, 0.76]	2017	Total (95% CI)		1190		802	100.0%	0.68 [0.62, 0.74]		Total events	513		509				
Study or Subgroup	AI + CDK 4/6i		AI alone		Weight		Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																																									
	Events	Total	Events	Total																																																													
PALOMA-1	41	84	59	81	10.9%	0.67 [0.52, 0.87]	2014																																																										
MONALEESA-2	140	334	205	334	31.0%	0.68 [0.59, 0.80]	2016																																																										
PALOMA-2	194	444	137	222	32.8%	0.71 [0.61, 0.82]	2016																																																										
MONARCH-3	138	328	108	165	25.3%	0.64 [0.54, 0.76]	2017																																																										
Total (95% CI)		1190		802	100.0%	0.68 [0.62, 0.74]																																																											
Total events	513		509																																																														
		<p>コメント: PFSは、AI単独に対して、AI+CDK4/6iで良好な結果であった。一貫性も高い結果であった。</p>																																																															
Funnel plot																																																																	
		<p>コメント: 報告バイアスを示唆する分布は認められない。</p>																																																															
その他の解析		施行せず		コメント:																																																													
メタリグレーション				PFSはAI+CDK4/6i で良好な結果である。																																																													
感度分析																																																																	

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ15 閉経後, 進行乳癌の内分初回治療の最適治療は何か																																																															
P	閉経後, 進行乳癌の内分初回治療	I	Aromatase inhibitor + CDK4/6inhibitor																																																														
C	Aromatase inhibitor	O	CBR																																																														
研究デザイン	RCT	文献数	4	コード	コード (報告年, PMID) PALOMA-1 (2015, 25524798) PALOMA-2 (2016, 27959613) MONALEESA-2 (2016, 27717303) MONARCH-3 (2019, 30675515)																																																												
モデル	Fixed effect	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																														
効果指標	Risk difference	統合値	0.11 (0.05 - 0.17) P= 0.0003																																																														
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">AI alone</th> <th colspan="2">AI + CDK 4/6i</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Difference IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PALOMA-1</td> <td>47</td> <td>81</td> <td>68</td> <td>84</td> <td>14.1%</td> <td>-0.23 [-0.37, -0.09]</td> <td>2014</td> </tr> <tr> <td>MONALEESA-2</td> <td>244</td> <td>334</td> <td>267</td> <td>334</td> <td>31.0%</td> <td>-0.07 [-0.13, -0.00]</td> <td>2016</td> </tr> <tr> <td>PALOMA-2</td> <td>156</td> <td>222</td> <td>377</td> <td>444</td> <td>29.5%</td> <td>-0.15 [-0.22, -0.08]</td> <td>2016</td> </tr> <tr> <td>MONARCH-3</td> <td>118</td> <td>165</td> <td>256</td> <td>328</td> <td>25.4%</td> <td>-0.07 [-0.15, 0.02]</td> <td>2017</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td colspan="2">802</td> <td colspan="2">1190</td> <td>100.0%</td> <td>-0.11 [-0.17, -0.05]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total events</td> <td>565</td> <td colspan="2">968</td> <td colspan="3"></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 6.70, df = 3 (P = 0.08); I² = 55% Test for overall effect: Z = 3.63 (P = 0.0003)</p>				Study or Subgroup	AI alone		AI + CDK 4/6i		Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	PALOMA-1	47	81	68	84	14.1%	-0.23 [-0.37, -0.09]	2014	MONALEESA-2	244	334	267	334	31.0%	-0.07 [-0.13, -0.00]	2016	PALOMA-2	156	222	377	444	29.5%	-0.15 [-0.22, -0.08]	2016	MONARCH-3	118	165	256	328	25.4%	-0.07 [-0.15, 0.02]	2017	Total (95% CI)	802		1190		100.0%	-0.11 [-0.17, -0.05]		Total events		565	968					<p>コメント: CBRは、AI単独に対してAI+CDK4/6iで良好な結果であった。AI単独に対して、AI+CDK4/6iでは点推定値として11%CBRの上乗せを期待することができる。また、一貫性は乏しい結果であった。</p>
Study or Subgroup	AI alone		AI + CDK 4/6i			Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year																																																									
	Events	Total	Events	Total																																																													
PALOMA-1	47	81	68	84	14.1%	-0.23 [-0.37, -0.09]	2014																																																										
MONALEESA-2	244	334	267	334	31.0%	-0.07 [-0.13, -0.00]	2016																																																										
PALOMA-2	156	222	377	444	29.5%	-0.15 [-0.22, -0.08]	2016																																																										
MONARCH-3	118	165	256	328	25.4%	-0.07 [-0.15, 0.02]	2017																																																										
Total (95% CI)	802		1190		100.0%	-0.11 [-0.17, -0.05]																																																											
Total events		565	968																																																														
Funnel plot	<p>コメント: 報告バイアスを示唆する分布は認められない。</p>																																																																
その他の解析	施行せず			コメント:																																																													
メタリグレーション				AI単独に対してCBRはAI+CDK4/6iで良好な結果であった。																																																													
感度分析																																																																	

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ15 閉経後, 進行乳癌の内分泌初回治療の最適治療は何か																																																															
P	閉経後, 進行乳癌の内分泌初回治療	I	Aromatase inhibitor + CDK4/6inhibitor																																																														
C	Aromatase inhibitor	O	ORR																																																														
研究デザイン	RCT	文献数	4	コード	コード (報告年, PMID) PALOMA-1 (2015, 25524798) PALOMA-2 (2016, 27959613) MONALEESA-2 (2016, 27717303) MONARCH-3 (2019, 30675515)																																																												
モデル	Random effect	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																														
効果指標	Risk difference	統合値	0.11 (0.07 - 0.16) P= <0.00001																																																														
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">AI alone</th> <th colspan="2">AI + CDK 4/6i</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Difference</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PALOMA-1</td> <td>27</td> <td>81</td> <td>36</td> <td>84</td> <td>8.8%</td> <td>-0.10</td> <td>[-0.24, 0.05]</td> <td>2014</td> </tr> <tr> <td>PALOMA-2</td> <td>77</td> <td>222</td> <td>187</td> <td>444</td> <td>31.6%</td> <td>-0.07</td> <td>[-0.15, 0.00]</td> <td>2016</td> </tr> <tr> <td>MONALEESA-2</td> <td>96</td> <td>334</td> <td>142</td> <td>334</td> <td>36.9%</td> <td>-0.14</td> <td>[-0.21, -0.07]</td> <td>2016</td> </tr> <tr> <td>MONARCH-3</td> <td>61</td> <td>165</td> <td>163</td> <td>328</td> <td>22.8%</td> <td>-0.13</td> <td>[-0.22, -0.04]</td> <td>2017</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td colspan="2">802</td> <td colspan="2">1190</td> <td>100.0%</td> <td>-0.11</td> <td>[-0.16, -0.07]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events: 261 (AI alone), 528 (AI + CDK4/6i) Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.55, df = 3 (P = 0.67); I² = 0% Test for overall effect: Z = 5.01 (P = 0.00001)</p>				Study or Subgroup	AI alone		AI + CDK 4/6i		Weight	Risk Difference		Year	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Year	PALOMA-1	27	81	36	84	8.8%	-0.10	[-0.24, 0.05]	2014	PALOMA-2	77	222	187	444	31.6%	-0.07	[-0.15, 0.00]	2016	MONALEESA-2	96	334	142	334	36.9%	-0.14	[-0.21, -0.07]	2016	MONARCH-3	61	165	163	328	22.8%	-0.13	[-0.22, -0.04]	2017	Total (95% CI)	802		1190		100.0%	-0.11	[-0.16, -0.07]		
Study or Subgroup	AI alone		AI + CDK 4/6i			Weight	Risk Difference		Year																																																								
	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI		Year																																																										
PALOMA-1	27	81	36	84	8.8%	-0.10	[-0.24, 0.05]	2014																																																									
PALOMA-2	77	222	187	444	31.6%	-0.07	[-0.15, 0.00]	2016																																																									
MONALEESA-2	96	334	142	334	36.9%	-0.14	[-0.21, -0.07]	2016																																																									
MONARCH-3	61	165	163	328	22.8%	-0.13	[-0.22, -0.04]	2017																																																									
Total (95% CI)	802		1190		100.0%	-0.11	[-0.16, -0.07]																																																										
	<p>コメント: ORRは、AI単独に対してAI+CDK4/6iで良好な結果であった。AI単独に対して、AI+CDK4/6iでは点推定値として11%のORRの上乗せを期待することができる。また、一貫性が高い結果であった。</p>																																																																
Funnel plot					<p>コメント: 報告バイアスを示唆する分布は認められない。</p>																																																												
その他の解析	施行せず			コメント:																																																													
メタリグレーション				ORRはAI単独に対してAI+CDK4/6iで良好な結果であった。																																																													
感度分析																																																																	

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ15 閉経後, 進行乳癌の内分泌初回治療の最適治療は何か																																																																																										
P	閉経後, 進行乳癌の内分泌初回治療	I	Aromatase inhibitor + CDK4/6inhibitor																																																																																									
C	Aromatase inhibitor	O	Toxicity Grade3/4																																																																																									
研究デザイン	RCT	文献数	4	コード	コード (報告年, PMID) PALOMA-1 (2015, 25524798) PALOMA-2 (2019, 30632023) MONALEESA-2 (2016, 27717303) MONARCH-3 (2019, 30675515)																																																																																							
モデル	Random effect	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																																									
効果指標	Risk difference	統合値	0.47 (0.38 - 0.56) P= <0.00001																																																																																									
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">AI alone</th> <th colspan="2">AI + CDK 4/6i</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Difference</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PALOMA-1</td> <td>16</td> <td>77</td> <td>63</td> <td>83</td> <td>19.2%</td> <td>-0.55</td> <td>[-0.68, -0.42]</td> <td>2014</td> </tr> <tr> <td>MONALEESA-2</td> <td>108</td> <td>330</td> <td>271</td> <td>334</td> <td>28.1%</td> <td>-0.48</td> <td>[-0.55, -0.42]</td> <td>2016</td> </tr> <tr> <td>PALOMA-2</td> <td>67</td> <td>222</td> <td>364</td> <td>444</td> <td>27.5%</td> <td>-0.52</td> <td>[-0.59, -0.45]</td> <td>2016</td> </tr> <tr> <td>MONARCH-3</td> <td>40</td> <td>161</td> <td>191</td> <td>327</td> <td>25.3%</td> <td>-0.34</td> <td>[-0.42, -0.25]</td> <td>2017</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>790</td> <td></td> <td>1188</td> <td>100.0%</td> <td>-0.47</td> <td>[-0.56, -0.38]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">231</td> <td colspan="2">889</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 12.98, df = 3 (P = 0.005); I² = 77%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 10.61 (P < 0.00001)</td> </tr> </tbody> </table>				Study or Subgroup	AI alone		AI + CDK 4/6i		Weight	Risk Difference		Year	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Year	PALOMA-1	16	77	63	83	19.2%	-0.55	[-0.68, -0.42]	2014	MONALEESA-2	108	330	271	334	28.1%	-0.48	[-0.55, -0.42]	2016	PALOMA-2	67	222	364	444	27.5%	-0.52	[-0.59, -0.45]	2016	MONARCH-3	40	161	191	327	25.3%	-0.34	[-0.42, -0.25]	2017	Total (95% CI)		790		1188	100.0%	-0.47	[-0.56, -0.38]		Total events	231		889						Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 12.98, df = 3 (P = 0.005); I ² = 77%									Test for overall effect: Z = 10.61 (P < 0.00001)									
Study or Subgroup	AI alone		AI + CDK 4/6i			Weight	Risk Difference		Year																																																																																			
	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI		Year																																																																																					
PALOMA-1	16	77	63	83	19.2%	-0.55	[-0.68, -0.42]	2014																																																																																				
MONALEESA-2	108	330	271	334	28.1%	-0.48	[-0.55, -0.42]	2016																																																																																				
PALOMA-2	67	222	364	444	27.5%	-0.52	[-0.59, -0.45]	2016																																																																																				
MONARCH-3	40	161	191	327	25.3%	-0.34	[-0.42, -0.25]	2017																																																																																				
Total (95% CI)		790		1188	100.0%	-0.47	[-0.56, -0.38]																																																																																					
Total events	231		889																																																																																									
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 12.98, df = 3 (P = 0.005); I ² = 77%																																																																																												
Test for overall effect: Z = 10.61 (P < 0.00001)																																																																																												
	<p>コメント: Toxicity grade3/4は、AI単独に対してAI+CDK4/6iで悪い結果であった。AI単独に対して、AI+CDK4/6iでは点推定値として47%高い頻度でGrade3/4の有害事象を認める。一貫性は乏しい結果であった。</p>																																																																																											
Funnel plot					<p>コメント: 報告バイアスを示唆する分布は認められない。</p>																																																																																							
その他の解析	施行せず			コメント:																																																																																								
メタリグレーション				Toxicity grade3/4は、AI単独に対してAI+CDK4/6iで悪い結果であった。																																																																																								
感度分析																																																																																												