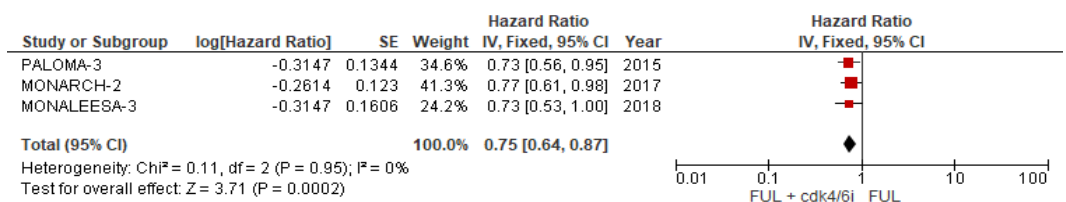
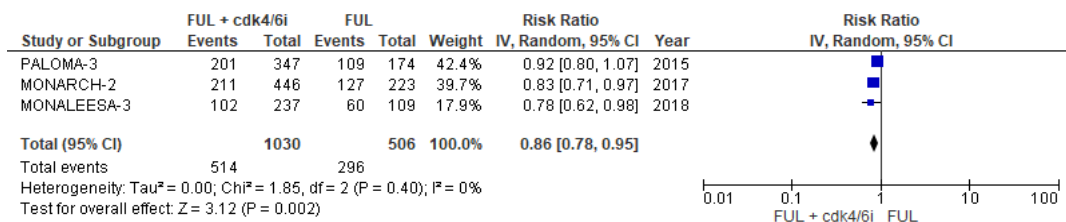
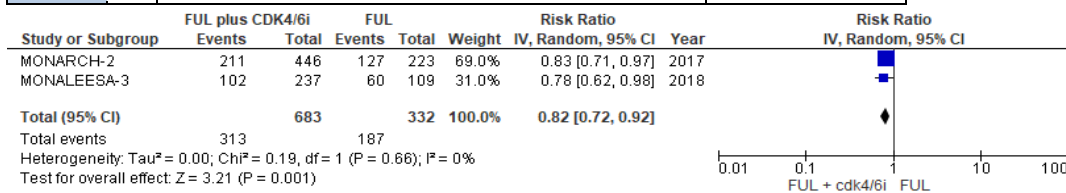


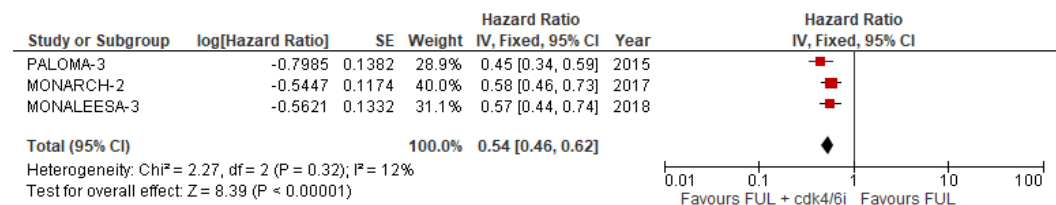
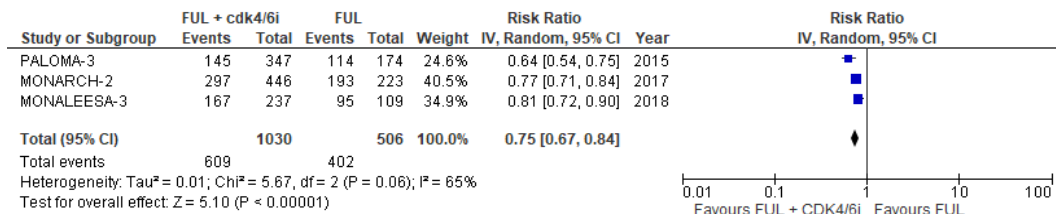
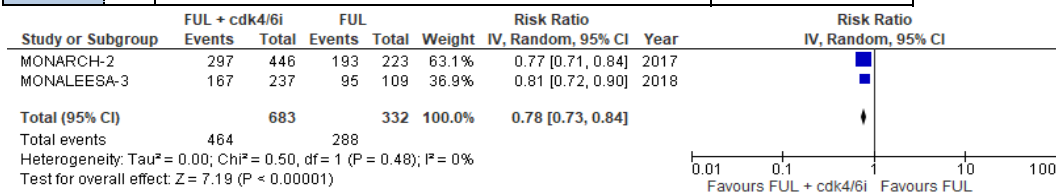
【4-9 メタアナリシス】

QQ	CQ16 閉経後、進行乳癌の内分泌2次治療の最適治療は何か																																															
P	閉経後、進行乳癌の内分泌2次治療	I	Fulvestrant(FUL) 500mg+CDK4/6i																																													
C	Fulvestrant(FUL) 500mg	O	OS																																													
研究デザイン	RCT	文献数	3																																													
		コード	コード (年, PMID) 全体集団解析 PALOMA-3 (2018, 30345905) MONALEESA-3 (2020, 31826360) MONARCH-2 (2019, 31563959) 2次治療集団解析 MONALEESA-3 (2020, 31826360) MONARCH-2 (2019, 31563959) 2次治療以降集団解析 PALOMA-3 (2018, 30345905) MONALEESA-3 (2020, 31826360) MONARCH-2 (2019, 31563959) 閉経後集団 HR統合解析 PALOMA-3 (2018, 30345905) MONALEESA-3 (2020, 31826360) MONARCH-2 (2019, 31563959)																																													
モデル	Random effect	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																													
効果指標	Risk ratio	統合値	0.85 (0.77 - 0.94) P= 0.001																																													
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>FUL + cdk4/6i</th> <th>Total</th> <th>FUL</th> <th>Total</th> <th>Weight</th> <th>Risk Ratio</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PALOMA-3</td> <td>201</td> <td>347</td> <td>109</td> <td>174</td> <td>38.4%</td> <td>0.92</td> <td>[0.80, 1.07]</td> <td>2015</td> </tr> <tr> <td>MONARCH-2</td> <td>211</td> <td>446</td> <td>127</td> <td>223</td> <td>36.4%</td> <td>0.83</td> <td>[0.71, 0.97]</td> <td>2017</td> </tr> <tr> <td>MONALEESA-3</td> <td>167</td> <td>484</td> <td>108</td> <td>242</td> <td>25.2%</td> <td>0.77</td> <td>[0.64, 0.93]</td> <td>2018</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>1277</td> <td></td> <td>639</td> <td>100.0%</td> <td>0.85</td> <td>[0.77, 0.94]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events 578 344 Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.36, df = 2 (P = 0.31); I² = 15% Test for overall effect: Z = 3.19 (P = 0.001)</p> <p>コメント: 2次治療以降の内分泌療法は、OSについてはFUL単独に対してFUL+CDK4/6iで良好であった。点推定値としてFUL単独に対してFUL+CDK4/6iは15%の増悪リスクを低減する。一貫性のある結果であった。</p>			Study or Subgroup	FUL + cdk4/6i	Total	FUL	Total	Weight	Risk Ratio	IV, Random, 95% CI	Year	PALOMA-3	201	347	109	174	38.4%	0.92	[0.80, 1.07]	2015	MONARCH-2	211	446	127	223	36.4%	0.83	[0.71, 0.97]	2017	MONALEESA-3	167	484	108	242	25.2%	0.77	[0.64, 0.93]	2018	Total (95% CI)		1277		639	100.0%	0.85	[0.77, 0.94]	
Study or Subgroup	FUL + cdk4/6i	Total	FUL	Total	Weight	Risk Ratio	IV, Random, 95% CI	Year																																								
PALOMA-3	201	347	109	174	38.4%	0.92	[0.80, 1.07]	2015																																								
MONARCH-2	211	446	127	223	36.4%	0.83	[0.71, 0.97]	2017																																								
MONALEESA-3	167	484	108	242	25.2%	0.77	[0.64, 0.93]	2018																																								
Total (95% CI)		1277		639	100.0%	0.85	[0.77, 0.94]																																									
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	<p>2次治療症例に限定したデータを抽出可能な文献はMONALEESA-3とMONARCH-2のため、そちらのOSを統合解析した。Risk ratioは、0.82(95% CI, 0.72-0.92)と、併用療法で良好であった。2次治療以降の症例の統合解析では、Risk ratioは、0.86(95% CI, 0.78-0.95)と、併用療法で良好であった。閉経後患者に限定したHazard ratioの統合解析では、0.75(95% CI, 0.64-0.87)と、併用療法で良好であった。</p> <p>コメント: いずれも、OSについてはFUL単独に対してFUL+CDK4/6iで良好であった。</p>																																															
メタリグレーション																																																
感度分析																																																



【4-9 メタアナリシス】

CQ	CQ16 閉経後, 進行乳癌の内分泌2次治療の最適治療は何か																																																														
P	閉経後, 進行乳癌の内分泌2次治療	I	Fulvestrant(FUL) 500mg+CDK4/6i																																																												
C	Fulvestrant(FUL) 500mg	O	PFS																																																												
研究デザイン	RCT	文献数	3																																																												
コード	コード (年, PMID) 全体集団解析 PALOMA-3 (2016, 26947331) MONALEESA-3 (2020, 31826360) MONARCH-2 (2019, 31563959) 2次治療集団解析 MONALEESA-3 (2020, 31826360) MONARCH-2 (2019, 31563959) 2次治療以降集団解析 PALOMA-3 (2018, 30345905) MONALEESA-3 (2020, 31826360) MONARCH-2 (2019, 31563959) 閉経後集団 HR統合解析 PALOMA-3 (2016, 26947331) MONALEESA-3 (2020, 31826360) MONARCH-2 (2019, 31563959)																																																														
モデル	Random effect	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																												
効果指標	Risk ratio	統合値	0.73 (0.67 - 0.80) P= <0.00001																																																												
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">FUL + cdk4/6i</th> <th colspan="2">FUL</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</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-3</td> <td>145</td> <td>347</td> <td>114</td> <td>174</td> <td>20.5%</td> <td>0.64</td> <td>[0.54, 0.75]</td> <td>2015</td> </tr> <tr> <td>MONARCH-2</td> <td>297</td> <td>446</td> <td>193</td> <td>223</td> <td>42.4%</td> <td>0.77</td> <td>[0.71, 0.84]</td> <td>2017</td> </tr> <tr> <td>MONALEESA-3</td> <td>283</td> <td>484</td> <td>193</td> <td>242</td> <td>37.1%</td> <td>0.73</td> <td>[0.66, 0.81]</td> <td>2018</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>1277</td> <td></td> <td>639</td> <td>100.0%</td> <td>0.73</td> <td>[0.67, 0.80]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>725</td> <td></td> <td>500</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.00, df = 2 (P = 0.14); I² = 50% Test for overall effect: Z = 6.99 (P < 0.00001)</p> <p>コメント: 2次治療以降の内分泌療法は、PFSについてはFUL単独に対してFUL+CDK4/6iで良好であった。点推定値としてFUL単独に対してFUL+CDK4/6iは27%の増悪リスクを低減する。一貫性は乏しい結果であった。</p>			Study or Subgroup	FUL + cdk4/6i		FUL		Weight	Risk Ratio		Year	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Year	PALOMA-3	145	347	114	174	20.5%	0.64	[0.54, 0.75]	2015	MONARCH-2	297	446	193	223	42.4%	0.77	[0.71, 0.84]	2017	MONALEESA-3	283	484	193	242	37.1%	0.73	[0.66, 0.81]	2018	Total (95% CI)		1277		639	100.0%	0.73	[0.67, 0.80]		Total events	725		500					
Study or Subgroup	FUL + cdk4/6i		FUL		Weight	Risk Ratio		Year																																																							
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	Year																																																								
PALOMA-3	145	347	114	174	20.5%	0.64	[0.54, 0.75]	2015																																																							
MONARCH-2	297	446	193	223	42.4%	0.77	[0.71, 0.84]	2017																																																							
MONALEESA-3	283	484	193	242	37.1%	0.73	[0.66, 0.81]	2018																																																							
Total (95% CI)		1277		639	100.0%	0.73	[0.67, 0.80]																																																								
Total events	725		500																																																												
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	2次治療に限定した解析はMONARCH-2とMONALEESA-3の閉経後患者に限定して解析可能であった。この結果、Risk Ratioは0.78(95% CI, 0.73-0.84)であった。また、2次治療以降の症例での解析は、Risk Ratioは0.75(95% CI, 0.67-0.84)であった。Hazard ratioの統合解析を行った。これにより、Hazard ratioは0.54(95% CI, 0.46-0.62)という結果であった。																																																														
メタリグレーション	コメント: いずれも、PFSについてはFUL単独に対してFUL+CDK4/6iで良好であった。																																																														
感度分析																																																															



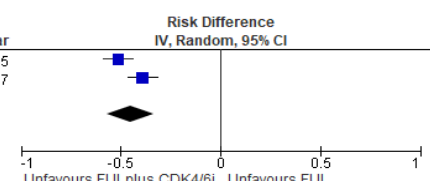
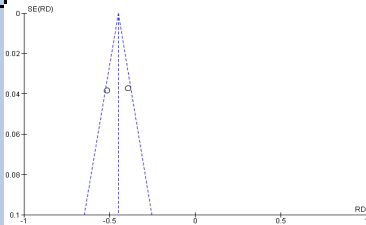
【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ16 閉経後, 進行乳癌の内分泌2次治療の最適治療は何か																																																																							
P	閉経後, 進行乳癌の内分泌2次治療		I	Fulvestrant(FUL) 500mg+CDK4/6i																																																																					
C	Fulvestrant(FUL) 500mg		O	CBR																																																																					
研究デザイン	RCT	文献数	3	コード	コード (年, PMID) 全体集団解析 PALOMA-3 (2016, 26947331) MONALEESA-3 (2018, 29860922) MONARCH-2 (2017, 28580882)																																																																				
モデル	Rondom effect	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																						
効果指標	Risk difference	統合値	0.17 (0.061 - 0.27) P= 0.003																																																																						
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">FUL</th> <th colspan="2">FUL + CDK4/6i</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-3</td> <td>69</td> <td>174</td> <td>231</td> <td>347</td> <td>32.0%</td> <td>-0.27 [-0.36, -0.18]</td> <td>2015</td> </tr> <tr> <td>MONARCH-2</td> <td>125</td> <td>223</td> <td>322</td> <td>446</td> <td>33.7%</td> <td>-0.16 [-0.24, -0.08]</td> <td>2017</td> </tr> <tr> <td>MONALEESA-3</td> <td>152</td> <td>242</td> <td>340</td> <td>484</td> <td>34.3%</td> <td>-0.07 [-0.15, -0.00]</td> <td>2018</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>639</td> <td></td> <td>1277</td> <td>100.0%</td> <td>-0.17 [-0.27, -0.06]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">346</td> <td colspan="2">893</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 11.14, df = 2 (P = 0.004); I² = 82%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 3.01 (P = 0.003)</td> </tr> </tbody> </table>				Study or Subgroup	FUL		FUL + CDK4/6i		Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	PALOMA-3	69	174	231	347	32.0%	-0.27 [-0.36, -0.18]	2015	MONARCH-2	125	223	322	446	33.7%	-0.16 [-0.24, -0.08]	2017	MONALEESA-3	152	242	340	484	34.3%	-0.07 [-0.15, -0.00]	2018	Total (95% CI)		639		1277	100.0%	-0.17 [-0.27, -0.06]		Total events	346		893					Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 11.14, df = 2 (P = 0.004); I ² = 82%								Test for overall effect: Z = 3.01 (P = 0.003)								
Study or Subgroup	FUL		FUL + CDK4/6i			Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year																																																																	
	Events	Total	Events	Total																																																																					
PALOMA-3	69	174	231	347	32.0%	-0.27 [-0.36, -0.18]	2015																																																																		
MONARCH-2	125	223	322	446	33.7%	-0.16 [-0.24, -0.08]	2017																																																																		
MONALEESA-3	152	242	340	484	34.3%	-0.07 [-0.15, -0.00]	2018																																																																		
Total (95% CI)		639		1277	100.0%	-0.17 [-0.27, -0.06]																																																																			
Total events	346		893																																																																						
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 11.14, df = 2 (P = 0.004); I ² = 82%																																																																									
Test for overall effect: Z = 3.01 (P = 0.003)																																																																									
	<p>コメント: 2次治療以降内分泌療法としてCBRは、FUL単独に対してFUL+CDK4/6iで良好であった。FUL単独に対してFUL+CDK4/6iで点推定値17%のCBRの上乗せを期待することができる。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					CBRは、FUL単独に対してFUL+CDK4/6iで良好であった。																																																																				
感度分析																																																																									

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ16 閉経後, 進行乳癌の内分泌2次治療の最適治療は何か																																																																			
P	閉経後, 進行乳癌の内分泌2次治療		I	Fulvestrant(FUL) 500mg+CDK4/6i																																																																	
C	Fulvestrant(FUL) 500mg		O	ORR																																																																	
研究デザイン	RCT	文献数	3	コード	コード (年, PMID) 全体集団解析 PALOMA-3 (2016, 26947331) MONALEESA-3 (2018, 29860922) MONARCH-2 (2017, 28580882)																																																																
モデル	Random effect	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																																		
効果指標	Risk Difference	統合値	0.14 (0.08 - 0.19) P= <0.00001																																																																		
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>FUL Events</th> <th>FUL Total</th> <th>FUL + cdk4/6i Events</th> <th>FUL + cdk4/6i Total</th> <th>Weight</th> <th>Risk Difference IV, Random, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PALOMA-3</td> <td>15</td> <td>172</td> <td>66</td> <td>345</td> <td>35.4%</td> <td>-0.10 [-0.16, -0.04]</td> <td>2015</td> </tr> <tr> <td>MONARCH-2</td> <td>36</td> <td>223</td> <td>157</td> <td>441</td> <td>32.4%</td> <td>-0.19 [-0.26, -0.13]</td> <td>2017</td> </tr> <tr> <td>MONALEESA-3</td> <td>52</td> <td>242</td> <td>157</td> <td>484</td> <td>32.2%</td> <td>-0.11 [-0.18, -0.04]</td> <td>2018</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>637</td> <td></td> <td>1270</td> <td>100.0%</td> <td>-0.14 [-0.19, -0.08]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total events</td> <td>103</td> <td>380</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.76, df = 2 (P = 0.09); I² = 58%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 4.67 (P < 0.00001)</td> </tr> </tbody> </table>				Study or Subgroup	FUL Events	FUL Total	FUL + cdk4/6i Events	FUL + cdk4/6i Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year	PALOMA-3	15	172	66	345	35.4%	-0.10 [-0.16, -0.04]	2015	MONARCH-2	36	223	157	441	32.4%	-0.19 [-0.26, -0.13]	2017	MONALEESA-3	52	242	157	484	32.2%	-0.11 [-0.18, -0.04]	2018	Total (95% CI)		637		1270	100.0%	-0.14 [-0.19, -0.08]		Total events		103	380					Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 4.76, df = 2 (P = 0.09); I ² = 58%								Test for overall effect: Z = 4.67 (P < 0.00001)								
Study or Subgroup	FUL Events	FUL Total	FUL + cdk4/6i Events	FUL + cdk4/6i Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year																																																														
PALOMA-3	15	172	66	345	35.4%	-0.10 [-0.16, -0.04]	2015																																																														
MONARCH-2	36	223	157	441	32.4%	-0.19 [-0.26, -0.13]	2017																																																														
MONALEESA-3	52	242	157	484	32.2%	-0.11 [-0.18, -0.04]	2018																																																														
Total (95% CI)		637		1270	100.0%	-0.14 [-0.19, -0.08]																																																															
Total events		103	380																																																																		
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 4.76, df = 2 (P = 0.09); I ² = 58%																																																																					
Test for overall effect: Z = 4.67 (P < 0.00001)																																																																					
	<p>コメント: 2次治療以降内分泌療法としてORRは、FUL単独に対してFUL+CDK4/6iで良好であった。FUL単独に対してFUL+CDK4/6iで点推定値14%の奏効割合の上乗せを期待することができる。ただし、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					ORRは、FUL単独に対してFUL+CDK4/6iで良好であった。																																																																
感度分析																																																																					

【4-9 メタアナリシス】

CQ	CQ16 閉経後, 進行乳癌の内分泌2次治療の最適治療は何か																																																				
P	閉経後, 進行乳癌の内分泌2次治療	I	Fulvestrant(FUL) 500mg+CDK4/6i																																																		
C	Fulvestrant(FUL) 500mg	O	Toxicity Grade 3-4																																																		
研究デザイン	RCT	文献数	2																																																		
		コード	コード (年, PMID) 全体集団解析 PALOMA-3 (2016, 26947331) MONARCH-2 (2019, 31563959)																																																		
モデル	Random effect	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3)																																																		
効果指標	Risk Difference	統合値	0.45 (0.33 - 0.57) P= <0.00001																																																		
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">FUL alone</th> <th colspan="2">FUL plus CDK4/6i</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Difference</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-3</td> <td>31</td> <td>172</td> <td>239</td> <td>345</td> <td>49.7%</td> <td>-0.51</td> <td>[-0.59, -0.44]</td> <td>2015</td> </tr> <tr> <td>MONARCH-2</td> <td>60</td> <td>223</td> <td>291</td> <td>441</td> <td>50.3%</td> <td>-0.39</td> <td>[-0.46, -0.32]</td> <td>2017</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>395</td> <td></td> <td>786</td> <td>100.0%</td> <td>-0.45</td> <td>[-0.57, -0.33]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>91</td> <td></td> <td>530</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 5.17, df = 1 (P = 0.02); I² = 81% Test for overall effect: Z = 7.42 (P < 0.00001)</p> 			Study or Subgroup	FUL alone		FUL plus CDK4/6i		Weight	Risk Difference		Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Year	PALOMA-3	31	172	239	345	49.7%	-0.51	[-0.59, -0.44]	2015	MONARCH-2	60	223	291	441	50.3%	-0.39	[-0.46, -0.32]	2017	Total (95% CI)		395		786	100.0%	-0.45	[-0.57, -0.33]		Total events	91		530					
Study or Subgroup	FUL alone		FUL plus CDK4/6i		Weight	Risk Difference																																															
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	Year																																														
PALOMA-3	31	172	239	345	49.7%	-0.51	[-0.59, -0.44]	2015																																													
MONARCH-2	60	223	291	441	50.3%	-0.39	[-0.46, -0.32]	2017																																													
Total (95% CI)		395		786	100.0%	-0.45	[-0.57, -0.33]																																														
Total events	91		530																																																		
	<p>コメント: 2次治療以降内分泌療法として、FUL単独に対してFUL+CDK4/6iはGrade3/4の有害事象が高い頻度で認められる。FUL単独に対してFUL+CDK4/6iで点推定値45%のGrade3/4の有害事象上乗せが認められる。</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			FUL単独に対してFUL+CDK4/6iはGrade3/4の有害事象が高い頻度で認められる。																																																		
感度分析																																																					