

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対して、多遺伝子アッセイの結果によって、術後化学療法を省略することは推奨されるか？
P	ホルモン受容体陽性HER2陰性で多遺伝子アッセイを行った患者
I	Mammprintにて臨床高リスク/ゲノム低リスクと診断された場合に化学療法を実施しない
C	Mammprintにて臨床高リスク/ゲノム低リスクと診断された場合に化学療法を実施する
臨床的文脈	多遺伝子アッセイで代表的なOncotypeDXとMammaPrintについて個別に評価した。
O1	OSの低下
非直接性のまとめ	特に問題となる点は認めない。
バイアスリスクのまとめ	非盲検化で行われており、バイアスリスクは否定できない。また、介入群の11%で化学療法が施行され、対照群の17%で化学療法が省略されていた。
非一貫性その他のまとめ	95%信頼区間が0.35 - 1.35と広く、不精確さがあると考えた。利用した唯一のRCTは、臨床的に意味のある「差」を検出するにはデザインされておらずPivotal試験とは言い難い。
コメント	バイアスリスクはあることに加えイベント数が対照群10例、介入群18例と少ないことや、唯一のRCTがpivotal試験ではないことからエビデンスレベルは中と判断した。OSはHR 0.69 (0.35 - 1.35)と化学療法による有意なリスク低減は認めなかった。
O2	DFSの低下
非直接性のまとめ	特に問題となる点は認めない。
バイアスリスクのまとめ	非盲検化で行われており、バイアスリスクは否定できない。また、介入群の11%で化学療法が施行され、対照群の17%で化学療法が省略されていた。
非一貫性その他のまとめ	利用した唯一のRCTは、臨床的に意味のある「差」を検出するにはデザインされておらずPivotal試験とは言い難い。
コメント	バイアスリスクを補う症例数やイベント数はあるが、唯一のRCTがpivotal試験ではないことからエビデンスレベルは中と判断した。DFSは対照群7.2%、介入群10.4%、HR 0.71 (95%CI: 0.50 - 1.01)と有意ではないが、化学療法によりDFSリスクが低下する傾向を認めた。
O3	DDFSの低下
非直接性のまとめ	特に問題となる点は認めない。
バイアスリスクのまとめ	非盲検化で行われており、バイアスリスクは否定できない。また、介入群の11%で化学療法が施行され、対照群の17%で化学療法が省略されていた。
非一貫性その他のまとめ	利用した唯一のRCTは、臨床的に意味のある「差」を検出するにはデザインされておらずPivotal試験とは言い難い。
コメント	バイアスリスクを補う症例数やイベント数はあるが、唯一のRCTがpivotal試験ではないことからエビデンスレベルは中と判断した。DDFSは対照群4.5%、介入群6.1%、HR 0.78 (95%CI: 0.50 - 1.21)と、化学療法による有意なリスク低減は認めなかった。
O4	コスト
コメント	OPTIMA Prelim Trialでは、ER陽性HER2陰性Highリスク集団でMammaPrintを施行することで61%で化学療法が省略可能であった。MammaPrintを施行せずに全例で化学療法を施行した場合のコストは1症例当たり平均3,611ポンドで、MammaPrintを施行しリスクに応じ化学療法を判断した場合のコストは、1症例当たり検査費用が2,207ポンド、化学療法が平均1,409ポンドで合計3,616ポンドであった。しかし、英国と本邦で医療保険体制や検査費用ならびに薬剤費用などが異なりとても深刻な非直接性がある。また、本研究と本CQの対象が一致していない。以上よりエビデンスレベルはとても弱く、コストの評価は不可能と考える。
O5	QOLの維持
コメント	MINDACT試験の患者集団に基づいたsimulation研究では、臨床高リスク/ゲノム低リスクな集団で化学療法を実施した場合と実施しなかった場合のQALYが比較された。計算されたQALYは実施した場合は3.96 (95%CI: 3.95 - 3.97) で実施しなかった場合は4.13 (95%CI: 4.11 - 4.15)で、化学療法の実施により62日 (95%CI: 55 - 70)の喪失があると報告された。しかし、本研究のQOL評価は既存モデルをsimulationであることからエビデンスレベルは弱いと判断する。OPTIMA Prelim Trialでも、ER陽性HER2陰性高リスク集団でMammaPrintを行うことで61%が化学療法を省略され1症例当たり平均0.18 QALY (-0.87 - 1.1)の上昇があると報告された。しかし、本研究もモデルを使った評価であることや対象集団のバイアスリスクの評価が困難であることや、対象が本CQと異なり非直接性が深刻であることから、本研究のエビデンスレベルはとても弱いと判断する。以上を総合的に考えると、MammaPrintによる化学療法省略はQOLを維持する上で有用である可能性は示唆されたが、エビデンスは不

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対して、多遺伝子アッセイの結果によって、術後化学療法を省略することは推奨されるか？
P	ホルモン受容体陽性HER2陰性で多遺伝子アッセイを行った患者
I	OncotypeDXにてRS11-25と診断された場合に化学療法を実施しない
C	OncotypeDXにてRS11-25と診断された場合に化学療法を実施する
臨床的文脈	多遺伝子アッセイで代表的なOncotypeDXとMammaPrintについて個別に評価した。
O1	OSの低下
非直接性のまとめ	利用可能な唯一のRCTはリンパ節転移陰性のみを対象としていた。
バイアスリスクのまとめ	非盲検化で行われており、バイアスリスクは否定できない。また、介入群の5.5%で化学療法が施行され、対照群の18%で化学療法が省略されていた。
非一貫性その他のまとめ	特に問題となる点は認めない。
コメント	バイアスリスクはあるが、症例数が対照群3312例、介入群3339例と多くエビデンスレベルは強と判断した。しかし、これはリンパ節転移陰性例での結果という点ことに留意する必要がある。OSはHR 0.99 (0.79 - 1.22)と有意な差は認めなかった。
O2	DFSの低下
非直接性のまとめ	利用可能な唯一のRCTはリンパ節転移陰性のみを対象としていた。
バイアスリスクのまとめ	非盲検化で行われており、バイアスリスクは否定できない。また、介入群の5.5%で化学療法が施行され、対照群の18%で化学療法が省略されていた。
非一貫性その他のまとめ	特に問題となる点は認めない。
コメント	バイアスリスクはあるが、症例数が対照群3312例、介入群3339例と多くエビデンスレベルは強と判断した。しかし、これはリンパ節転移陰性例での結果という点ことに留意する必要がある。入手可能なデータはIDFSでありIDFSの評価を行った。IDFSはHR 1.08 (0.94 - 1.24)と有意な差は認めなかった。
O3	DDFSの低下
非直接性のまとめ	利用可能な唯一のRCTはリンパ節転移陰性のみを対象としていた。
バイアスリスクのまとめ	非盲検化で行われており、バイアスリスクは否定できない。また、介入群の5.5%で化学療法が施行され、対照群の18%で化学療法が省略されていた。
非一貫性その他のまとめ	特に問題となる点は認めない。
コメント	バイアスリスクはあるが、症例数が対照群3312例、介入群3339例と多くエビデンスレベルは強と判断した。しかし、これはリンパ節転移陰性例での結果という点ことに留意する必要がある。DDFSはRR 1.10 (0.85 - 1.41)と有意な差は認めなかった。
O4	コスト
コメント	OncotypeDXのコストを評価したRCTは1つ英国で行われていた。OncotypeDXを施行しない群と、施行する群(RS25以下の場合は化学療法を省略し、25より高い場合は化学療法を行う)でコストを比較していた。OncotypeDXを施行することで、検査コストとして1症例あたり2,580ポンドの負担増があるが、化学療法コストとして1症例あたり2,933ポンドの負担減であることが報告されている。この結果から、英国ではOncotypeDXが個人のコスト削減につながる可能性が示唆された。しかし、コスト評価の前提となる医療保険制度や検査費や薬剤費などが本邦と英国で異なることから非直接性の影響が甚大で、このエビデンスを本邦に外挿することには慎重になるべきであると考ええる。また、対象集団のバイアスリスク評価が不十分であることや、対象集団が本CQと一致していないことを合わせ、エビデンスレベルはとて弱いと判断した。
O5	QOLの維持
コメント	OncotypeDXのQOLを評価したRCTは1つ英国で行われていた。OncotypeDXを施行しない群と、施行する群(RS25以下の場合は化学療法を省略し、25より高い場合は化学療法を行う)でQALYを比較していた。OncotypeDXを施行することで、1症例あたりQALYが0.2 (-1.07 - -1.4)上昇したことが報告された。しかし、本試験では多くの深刻なlimitationがある。まず、対象集団のバイアスリスク評価が不十分である。次に、対象集団はHighリスク集団に限定されていること、また本邦と英国と価値観の差異の可能性を考えると非直接性もとても深刻と考えられる。さらに、本研究では既存のモデルを利用してQOL評価を行っており前向き比較試験とは言い難い。結論としては、OncotypeDXを施行することによりQOLが維持される可能性はあるが、エビデンスレベルはとて弱いと考えた。