

【RC-4 推奨提示】

CQ：	根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？
推奨文：	根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法は，BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体を同程度に提案する．
推奨の強さ (いずれかを選択)	○ 1（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する ● 2（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する
エビデンスの強さ (いずれかを選択)	○ A（強） ○ B（中） ● C（弱） ○ D（非常に弱い）
費用対効果の観点 からの留意事項	抗PD-1抗体とBRAF/MEK阻害薬の費用対効果を比較した研究はなかった．術後補助療法を減量や休薬せずに1年完遂すると，ペムブロリズマブは772万1928円，ニボルマブは879万3720円，ダブラフェニブ・トラメチニブは2143万610円かかることから，費用対効果は抗PD-1抗体が優れるものの，両者とも高額療養費制度の対象であることから自己負担額は同一である．抗PD-1抗体は点滴投与であることから，点滴製剤や点滴場所や投与ルートを確認する医療従事者が必要である一方で，BRAF/MEK阻害薬は内服であることから点滴を行うための設備は要さない．

どうしても決定できないときは，まれに「明確な推奨ができない」とする場合もある。この場合，その経過と討論内容を本文中に記載する。

【RC-5 推奨作成の経過】

1.CQ が重要な臨床課題である旨の背景を記載する。

BRAF V600変異が認められた場合、病期IIIについてはニボルマブまたはペムブロリズマブの抗PD-1抗体とダブラフェニブ+トラメチニブのBRAF/MEK阻害薬の両者を用いることができる。両者を直接比較した臨床試験は行われておらず、臨床現場ではいずれの治療を選択すべきかという判断が困難である。したがって、このCQは優先事項と考えられる。

2.エビデンス評価

BRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法としてのBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体の間の生存期間、無再発生存期間を直接比較したRCTはなく、比較解析した研究報告も後ろ向き研究を2報認めるのみであることから、エビデンスレベルは非常に低いと考えられる。後ろ向き研究の2報ではBRAF/MEK阻害薬が優れる結果であったものの、選択バイアスの影響が否定できず、エビデンスとしては弱いと考えられる。また、抗PD-1抗体は術後補助療法中の再発が多く、BRAF/MEK阻害薬は術後補助療法終了後の再発が多い傾向があることから、観察期間が短い場合の結果の解釈は慎重に行う必要がある。2つのRCT（BRAF/MEK阻害薬とプラセボを比較したCOMBI-ADと抗PD-1抗体とプラセボを比較したKEYNOTE-054）を用いてnetwork meta-analysisを施行し、抗PD-1抗体に対するBRAF/MEK阻害薬のハザード比は0.90（95%信頼区間：0.59-1.38）とほぼ同等で、有意差も認められなかった。白人を対象とした場合、両者の有効性の差は小さいと考えられ、東アジア人を対象とした場合の有効性の差は不明である。

3.益と害のバランス評価

有害事象は、抗PD1抗体（EORTC1325 / KEYNOTE-054）ではグレード3以上が15%、毒性中止14%、治療関連死0.2%（筋炎1例）、内分泌関連の免疫関連有害事象が23%に生じ、BRAF/MEK阻害薬（COMBI-AD）ではグレード3以上が41%、毒性中止26%、死亡0.2%（肺炎1例、治療関連死はなし）、グレード1以上の発熱が63%で生じた。両者の毒性のプロファイルが異なるため、一概に比較することは困難である。抗PD-1抗体は薬価は低いものの、点滴投与であることから点滴製剤や点滴場所や投与ルートを確認する医療従事者が必要である。BRAF/MEK阻害薬は薬価は高いものの、内服であることから点滴を行うための設備は要さない。

4.患者・市民の価値観・希望

主アウトカムは全生存期間、無再発生存期間、有害事象、コスト、QOLとしており、患者の価値観のばらつきは比較的少ないと考えられる。対照薬は点滴薬で、有害事象の頻度は少ないものの、まれに致死的となったり永続的なホルモン補充療法を要する免疫関連有害事象が生じることがある。一方、介入薬は内服薬で、永続的な有害事象はほぼないものの、治療期間中は発熱などの有害事象の頻度は高い。投与経路や有害事象についての価値観のばらつきはあると考えられる。したがって、十分な説明を行い、理解と納得の上での治療選択が望まれる。

5.資源利用と費用対効果

抗PD-1抗体とBRAF/MEK阻害薬の費用対効果を比較した研究はなかった。各薬剤の薬価は、ペムブロリズマブ：214498円/100mg（2024年1月改訂）、ニボルマブ：366405円/240mg（2023年11月改訂）、ダブラフェニブ：7289円/75mg1カプセル（2023年11月改訂）、トラメチニブ：29558円/2mg1錠（2023年11月改訂）である。術後補助療法を減量や休薬せずに1年完遂すると、ペムブロリズマブは772万1928円、ニボルマブは879万3720円、ダブラフェニブ・トラメチニブは2143万610円かかることから、費用対効果は抗PD-1抗体が優れるものの、両者とも高額療養費制度の対象であることから自己負担額は同一である。

6.今後の研究

東アジア人を対象としたエビデンスの確立が望まれる。病期IIについてはBRAF/MEK阻害薬のエビデンスが存在しなかったため、今後検討されるべきである。今後は東アジア人を対象に、病期IIも含め、BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体の術後補助療法としての効果を比較するRCTの施行が望まれる。

【RC-6 一般向けサマリー】

CQ4：根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？

推奨：根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法は、BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体を同程度に提案する。

BRAF変異陽性メラノーマの再発予防の治療（術後補助療法）には、病期IIIについてはニボルマブ（オプジーボ）またはペムブロリズマブ（キイトルーダ）といった抗PD-1抗体とダブラフェニブ・トラメチニブ（タフィンラーとメキニスト）というBRAF/MEK阻害薬のいずれかを用いることができます。これまでに両者を直接比較した臨床試験は行われていません。今回、ペムブロリズマブとプラセボ（偽薬）を比較した臨床試験と、ダブラフェニブ・トラメチニブとプラセボを比較した臨床試験を用いて、間接的にペムブロリズマブとダブラフェニブ・トラメチニブの有効性を比較したところ、両者に明らかな差はみられませんでした。いずれの臨床試験も、参加者の大部分は白人でした。一方、副作用などの治療に伴う負担については、抗PD-1抗体は点滴薬で、グレード3以上の重篤な副作用の発生頻度が15%程度と高くない一方で、甲状腺機能低下症や副腎不全といったホルモンを産生する臓器に障害をきたすことがあり、その場合、甲状腺ホルモンや副腎皮質ホルモンなどを内服するホルモン補充療法が一生必要となります。一方、ダブラフェニブ・トラメチニブは内服薬で、一生続くような永続的な副作用はほぼみられませんが、発熱をはじめとした副作用の頻度は比較的高く、グレード3以上の重篤な副作用の発生頻度は40%程度でした。現時点では、投与経路や副作用についてご自身の価値観に基づいて判断し、ご納得いただく治療を選択することが望ましいと考えられます。尚、病期IIB/IICの場合は、これまでにダブラフェニブ・トラメチニブを用いた臨床試験は行われておらず、わが国の臨床現場ではペムブロリズマブが用いられています。ただし、白人と東アジア人でこれらの薬剤の効き目や副作用が異なる可能性があり、今後は東アジア人を対象に、病期IIB/IICも含め、BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体の術後補助療法としての効果を比較する臨床試験の実施が望まれます。

【RC-7 EtDフレームワーク（Clinical recommendation: Individual perspective）】

疑問

CQ：	根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？
集団	医療体制の確立した地域， とくに東アジアの臨床的な領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマ
介入	BRAF/MEK阻害薬
比較対照	抗PD-1 抗体
主要なアウトカム	全生存期間、無再発生存期間、有害事象、コスト、quality of life
セッティング	根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマ
視点	想定される利用者は， 東アジア人メラノーマ患者およびその診療にあたる医療者および関係者， 行政。 想定される利用施設は一次医療施設（プライマリケア）と二次医療施設（救急を含む）（Individual perspective）
背景	本邦の3割程度を占めるBRAF変異陽性メラノーマの根治切除後の術後補助療法について， 現在複数の海外第III相臨床試験結果を踏まえて抗PD-1抗体あるいはBRAF/MEK阻害薬が標準的に用いられている。 しかしながら， これらの臨床試験は白人を主体に行われた臨床試験であり， どちらの治療が本邦を含む東アジア人には有効であるかは不明であり， かつ， その使用優先順位はまだ明確ではない。
利益相反	なし

評価

基準1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく， いいえ <input type="radio"/> おそらく， はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	BRAF V600変異が認められた場合， 病期IIIについてはニボルマブまたはベムプロリズマブの抗PD-1抗体とダブラフェニブ+トラメチニブのBRAF/MEK阻害薬の両者を用いることができる。 両者を直接比較した臨床試験は行われておらず， 臨床現場ではいずれの治療を選択すべきかという判断が困難である。 したがって， このCQは優先事項と考えられる。	

基準2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	後ろ向き研究の2報ではBRAF/MEK阻害薬が優れる結果であったものの、選択バイアスの影響が否定できず、エビデンスとしては弱いと考えられる。また、抗PD-1抗体は術後補助療法中の再発が多く、BRAF/MEK阻害薬は術後補助療法終了後の再発が多い傾向があることから、観察期間が短い場合の結果の解釈は慎重に行う必要がある。2つのRCT（BRAF/MEK阻害薬とプラセボを比較したCOMBI-ADと抗PD-1抗体とプラセボを比較したKEYNOTE-054）を用いてnetwork meta-analysisを施行し、抗PD-1抗体に対するBRAF/MEK阻害薬のハザード比は0.90（95%信頼区間：0.59-1.38）とほぼ同等で、有意差も認められなかった。白人を対象とした場合、両者の有効性の差は小さいと考えられ、東アジア人を対象とした場合の有効性の差は不明である。	病期IIについてはBRAF/MEK阻害薬のエビデンスがなく、比較検討できなかった。OSに関する情報が不足している。東アジア人を対象としたエビデンスも不足している。
基準3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	有害事象は、抗PD1抗体（EORTC1325 / KEYNOTE-054）ではグレード3以上が15%、毒性中止14%、治療関連死0.2%（筋炎1例）、内分泌関連の免疫関連有害事象が23%に生じ、BRAF/MEK阻害薬（COMBI-AD）ではグレード3以上が41%、毒性中止26%、死亡0.2%（肺炎1例、治療関連死はなし）、グレード1以上の発熱が63%で生じた。両者の毒性のプロファイルが異なるため、一概に比較することは困難である。	
基準4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	現在までにBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法としてのBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体の間の生存期間、無再発生存期間を直接比較したRCTはなく、比較解析した研究報告も後ろ向き研究を2報認めるのみであることから、エビデンスレベルは非常に低いと考えられる。今後はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体の術後補助療法としての効果を比較するRCTの施行が望まれる。	

基準5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	OSやRFSについては特段の不確実性やばらつきはないと考えられる。有害事象については、抗PD-1抗体は免疫関連有害事象が多く、BRAF/MEK阻害薬は発熱が多いなど、副作用のプロファイルが異なることから、対象者によってどの程度重視するかについての不確実性やばらつきがあると考えられる。	
基準6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	抗PD-1抗体とBRAF/MEK阻害薬の毒性のプロファイルが異なり、両者の望ましくない効果を一概に比較することは困難であることから、望ましい効果と望ましくない効果のバランスの評価は困難である。	
基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input checked="" type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	抗PD-1抗体とBRAF/MEK阻害薬の費用対効果を比較した研究はなかった。各薬剤の薬価は、ペムブロリズマブ：214498円/100mg（2024年1月改訂）、ニボルマブ：366405円/240mg（2023年11月改訂）、ダブラフェニブ：7289円/75mg1カプセル（2023年11月改訂）、トラメチニブ：29558円/2mg1錠（2023年11月改訂）である。術後補助療法を減量や休薬せずに1年完遂すると、ペムブロリズマブは772万1928円、ニボルマブは879万3720円、ダブラフェニブ・トラメチニブは2143万610円かかることから、費用対効果は抗PD-1抗体が優れるものの、両者とも高額療養費制度の対象であることから自己負担額は同一である。	

基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	抗PD-1抗体は薬価は低いものの、点滴投与であることから点滴製剤や点滴場所や投与ルートを確保する医療従事者が必要である。BRAF/MEK阻害薬は薬価は高いものの、内服であることから点滴を行うための設備は要さない。	
基準9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	妥当と考えられる。	
基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	病期IIIについては抗PD-1もBRAF/MEK阻害薬も術後補助療法としての承認を得ており、実行可能である。しかしながら、病期IIについてエビデンスがあるのは抗PD-1抗体のみであり、BRAF/MEK阻害薬の実行は困難である。	

判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確実 性またはばら つきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらく よい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨	当該介入に反対する 条件付きの推奨	当該介入または比較 対照のいずれかに ついての条件付きの 推奨	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
○	○	●	○	○

結論

推奨

根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法は、BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体を同程度に提案する。

正当性

BRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法としてのBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体の間の生存期間、無再発生存期間を直接比較したRCTはなく、比較解析した研究報告も後ろ向き研究を2報認めるのみであることから、エビデンスレベルは非常に低いと考えられる。

サブグループに関する検討事項

東アジア人を対象としたエビデンスの確立が望まれる。病期IIについてはBRAF/MEK阻害薬のエビデンスが存在しなかったため、今後検討されるべきである。

実施に関わる検討事項

病期IIIについてはBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体の両者が実施可能であるが、病期IIについてはエビデンスのある抗PD-1抗体が用いられるべきである。

監視と評価

特記事項なし。

研究上の優先事項

今後は東アジア人を対象に、病期IIも含め、BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体の術後補助療法としての効果を比較するRCTの施行が望まれる。

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others(Cochrane)
253	NA	101	NA	NA	NA	202



Total records identified through
database searching (n = 556)

Additional records identified through
other sources (n = 6)



Records screened (1st Screening)
(n = 562)



Records excluded
(n = 548)



TitleとAbstractを見て選択。Database間の重複をここで省いた。

Full-text articles assessed for eligibility
(2nd Screening) (n = 14)



Full-text articles excluded,
with reasons
(n = 3)



本文を確認し選択した文献数

Studies included in qualitative synthesis
(n = 11)



Studies included in quantitative synthesis
(meta-analysis) (n = 2)

【SR-3 二次スクリーニング後の一覧表】

[illegible]

【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	Placzke J, 2023. De Meza MM, 2023. Schumann K, 2023. Toor K, 2021. Bai X, 2023. Long GV, 2017. Eggermont AMM, 2020. Dummer R, 2020. Alexander MM, 2022. Rigo R, 2024. Lodde GC, 2023.	Placzke J, Rosińska M, Sobczuk P, Ziętek M, Kempa-Kamińska N, Cybulska-Stopa B, Kamińska-Winciorek G, Bal W, Mackiewicz J, Galus Ł, Las-Jankowska M, Jankowski M, Dziura R, Drucis K, Borkowska A, Świtaj T, Rogala P, Kozak K, Klimczak A, Jagodzińska-Mucha P, Szumera-Ciećkiewicz A, Kosela-Paterczyk H, Rutkowski P. Modern Approach to Melanoma Adjuvant Treatment with Anti-PD1 Immune Check Point Inhibitors or BRAF/MEK Targeted Therapy: Multicenter Real-World Report. <i>Cancers (Basel)</i> 2023;15(17):4384. De Meza MM, Blokx WAM, Bonenkamp JJ, Blank CU, Aarts MJB, van den Berkmoortel FWPJ, Boers-Sonderen MJ, De Groot JWB, Haanen JBAG, Hospers GAP, Kapiteijn E, Van Not OJ, Piersma D, Van Rijn RS, Stevens-den Boer M, Van der Veldt AAM, Vreugdenhil G, Van den Eertwegh AJM, Suijkerbuijk KPM, Wouters MWJM. Adjuvant BRAF-MEKInhibitors versus Anti PD-1 Therapy in Stage III Melanoma: A Propensity-Matched Outcome Analysis. <i>Cancers (Basel)</i> 2023;15(2):409. Schumann K, Mauch C, Klespe KC, Loquai C, Nikfarjam U, Schlaak M, Akçetin L, Kölblinger P, Hoellwerth M, Meissner M, Mengi G, Braun AD, Mengoni M, Dummer R, Mangana J, Sindrilaru MA, Radmann D, Hafner C, Freund J, Rappersberger K, Wehsengruber F, Meiss F, Reinhardt L, Meier F, Rainer B, Richtig E, Ressler JM, Höller C, Eigentler T, Amaral T, Peitsch WK, Hillen U, Harth W, Ziller F, Schatton K, Gambichler T, Susok L, Maul LV, Läubli H, Debus D, Weishaupt C, Börrger S, Sievers K, Haferkamp S, Zenderowski V, Nguyen VA, Wanner M, Gutzmer R, Terheyden P, Kähler K, Emmert S, Thiem A, Sachse M, Gercken-Riedel S, Kaune KM, Thoms KM, Heinzerling L, Heppt MV, Tratzmiller S, Hoetzenecker W, Öllinger A, Steiner A, Peinhaupt T, Podda M, Schmid S, Wollina U, Biedermann T, Posch C. Real-world outcomes using PD-1 antibodies and BRAF + MEK inhibitors for adjuvant melanoma treatment from 39 skin cancer centers in Germany, Austria and Switzerland. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2023;37(5):894-906. Toor K, Middleton MR, Chan K, Amadi A, Moshyk A, Kotapati S. Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis. <i>BMC Cancer</i> 2021;21(1):3. Bai X, Shaheen A, Grieco C, d'Arienzo PD, Mina F, Czapl JA, Lawless AR, Bongiovanni E, Santaniello U, Zappi H, Dulak D, Williamson A, Lee R, Gupta A, Li C, Si L, Ubaldi M, Yamazaki N, Ogata D, Johnson R, Park BC, Jung S, Madonna G, Hochherz J, Umeda Y, Nakamura Y, Gebhardt C, Festino L, Capone M, Ascierto PA, Johnson DB, Lo SN, Long GV, Menzies AM, Namikawa K, Mandala M, Guo J, Lorigan P, Najjar YG, Haydon A, Quaglini P, Boland GM, Sullivan RJ, Furness AJS, Plummer R, Flaherty KT. Dabrafenib plus trametinib versus anti-PD-1 monotherapy as adjuvant therapy in BRAF V600-mutant stage III melanoma after definitive surgery: a multicenter, retrospective cohort study. <i>EClinicalMedicine</i> 2023;65:102290. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2017;377(19):1813-1823. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, Haydon AM, Meshcheryakov A, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Di Giacomo AM, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan PC, van Akkooi ACJ, Krepler C, Ibrahim N, Marreaud S, Kicinski M, Suci S, Robert C. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2020;38(33):3925-3936. Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, Plummer R, Dasgupta K, Gasal E, Tan M, Long GV, Schadendorf D. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2020;383:1139-1148. Alexander MM, Eggermont MK, Blank CU, Mandala M. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. <i>NEJM Evid</i> 2022;1:1-12. Rigo R, Ding PQ, Batuyong E, Cheung WY, Walker J, Monzon JG, Cheng T. Adjuvant Systemic Therapies for Resected Stages III and IV Melanoma: A Multi-Center Retrospective Clinical Study. <i>Oncologist</i> 2024;29(1):57-66. Lodde GC, Hassel J, Wulfken LM, Meier F, Mohr P, Kähler K, Hauschild A, Schilling B, Loquai C, Berking C, Hünig S,
不採用論文	Mooradian MJ, 2023. Dimitriou F, 2021. Funck-Brentano E, 2021. Placzke J, 2023.	Mooradian MJ, Sullivan RJ. The case for adjuvant BRAF-targeted therapy versus adjuvant anti-PD-1 therapy for patients with resected, high-risk melanoma. <i>Cancer</i> 2023;129(14):2117-2121. Dimitriou F, Long GV, Menzies AM. Novel adjuvant options for cutaneous melanoma. <i>Ann Oncol</i> 2021;32(7):854-865. Funck-Brentano E, Malissen N, Roger A, Lebbé C, Deilhaes F, Frénard C, Dréno B, Meyer N, Grob J-J, Tétu P, Saiag P. Which adjuvant treatment for patients with BRAF ^{V600E} -mutant cutaneous melanoma? <i>Ann Dermatol Venereol</i> 2021;148(3):145-155. Placzke J, Rosińska M, Sobczuk P, Ziętek M, Kempa-Kamińska N, Cybulska-Stopa B, Kamińska-Winciorek G, Bal W, Mackiewicz J, Galus Ł, Las-Jankowski M, Jankowski M, Drucis K, Borkowska A, Świtaj T, Rogala P, Kozak K, Klimczak A, Jagodzińska-Mucha P, Szumera-Ciećkiewicz A, Kosela-Paterczyk H, Rutkowski P. Modern Approach to Melanoma Adjuvant Treatment with Anti-PD1 Immune Check Point Inhibitors or BRAF/MEK Targeted Therapy: Multicenter Real-
その他の引用論文		

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？
対象	BRAF変異陽性の病期Ⅲ期メラノーマ
介入	Dabrafenib+Trametinib
対照	Placebo

* 各項目の評価は「高（－2）」、「中／疑い（－1）」、「低（0）」の3段階。
 まとめは「高（－2）」、「中（－1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）						平均値差 ・標準化平均 値	標準偏差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差		

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？
対象	BRAF変異陽性の病期Ⅲ期メラノーマ
介入	Dabrafenib+Trametinib
対照	Placebo

* 各項目の評価は「高（－2）」、「中／疑い（－1）」、「低（0）」の3段階。
 まとめは「高（－2）」、「中（－1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）						平均値差 ・標準化平均値	標準偏差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差		

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？
対象	BRAF変異陽性の病期Ⅲ期メラノーマ
介入	Pembrolizumab
対照	Placebo

*各項目の評価は「高（－2）」、「中／疑い（－1）」、「低（0）」の3段階。
まともは「高（－2）」、「中（－1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム		RFS																											
個別研究		バイアスリスク*																											
		選択 バイアス		実行 バイ アス	検出 バイ アス	症例減少 バイアス		その他			非直接性*					リスク人数（アウトカム率）													
研究 コード	デ ザ イン	ラン ダム 化	メン ト シ ール	盲 検 化	盲 検 化	I T T	不 完 全 報 告	ア ウ ト カ ム	選 択 的 ア ウ ト カ ム 報 告	中 止	早 期 試 験	バ イ ア ス の 他	ま と め	対 象	介 入	対 照	ア ウ ト カ ム	ま と め	対 照 群 分 母	対 照 群 分 子	(%)	介 入 群 分 母	介 入 群 分 子	(%)	（ 種 類 ）	効 果 指 標	（ 値 ）	効 果 指 標	信 頼 区 間
KEYNOTE-054	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	209	81		231	148		Hazar d ratio	0.52		0.37-0.75

対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差 ・標準化平 均値	標準偏差
-----	-----	------	-----	-----	------	---------------------	------

コメント（該当するセルに記入）

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差・標準化平均値	標準偏差

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？
対象	BRAF変異陽性の病期Ⅲ期メラノーマ
介入	Dabrafenib+Trametinib
対照	Nivolumab, Pembrolizumab or Toripalimab

* バイアスリスク, 非直接性

各ドメインの評価は「高（-2）」，「中／疑い（-1）」，「低（0）」の3段階。

まとめは「高（-2）」，「中（-1）」，「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

* * 上昇要因

各項目の評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。

まとめは「高 (+2) 」, 「中 (+1) 」, 「低 (0) 」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム		RFS					
個別研究		バイアスリスク*					
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他	
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	交絡の調整	バイアスの他の
Bai X, 2023 (V600E)	コホート研究	-2	0	0	0	0	0
Bai X, 2023 (V600K)	コホート研究	-2	0	0	0	0	0
De Meza MM, 2023 (Optimal matching)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0
Schumann K, 2023	コホート研究	-2	0	0	0	0	0
Lodde GC, 2023	コホート研究	-2	0	0	0	0	0

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差 ・標準化平均値	標準偏差

個別研究		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他		上昇要因**					非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	不適切なアウトカムの測定	不完全なフォローアップ	交絡の十分な調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	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）	（効果指標値）	信頼区間
Bai X, 2023 (V600E)	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0		178			323			Hazard ratio	0.6	0.44-0.83
Bai X, 2023 (V600K)	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0		22			35			Hazard ratio	0.67	0.28-1.60
De Meza MM, 2023 (Optimal matching)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0		114			114			Hazard ratio	0.86	0.49-1.51
Schumann K, 2023	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0		192			411			Hazard ratio	1.515	1.071-2.142
Lodde GC, 2023	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0		110			122			Hazard ratio	1.99	1.34-2.96

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

診療ガイドライン	根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？
対象	BRAF変異陽性の病期Ⅲ期メラノーマ
介入	BRAF/MEK阻害剤
対照	抗PD-1抗体

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差 ・標準化平均 値	標準偏差

エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）												
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	*不精確性	*非直接性	*その他（出版バ イアスなど）	*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	95%信頼区間	の強さ***エビデンス	***重要性	コメント	
RFS	RCT	0	0	0	0	0		432			438			Hazard ratio	0.47	0.39-0.58	強(A)	3	COMBI-AD	
RFS	RCT	0	0	0	0	0		209	81		231	148		Hazard ratio	0.52	0.37-0.75	強(A)	3	KEYNOTE-054	
RFS	コホート研究	-2	0	0	0	0		178			323			Hazard ratio	0.6	0.44-0.83	弱(C)	8	Bai X (V600E)	
RFS	コホート研究	-2	0	0	0	0		22			35			Hazard ratio	0.67	0.28-1.60	弱(C)	9	Bai X (V600K)	
RFS	コホート研究	-1	0	0	0	0		114			114			Hazard ratio	0.86	0.49-1.51	中(B)	6	De Meza MM	
RFS	コホート研究	-2	0	0	0	0		192			411			Hazard ratio	1.515	1.071-2.142	弱(C)	8	Schumann K(対照群がDT)	
RFS	コホート研究	-2	0	0	0	0		110			112			Hazard ratio	1.99	1.34-2.96	弱(C)	8	Lodde GC(対照群がDT)	
OS	RCT	0	0	0	0	0		432			438			Hazard ratio	0.57	0.42-0.79	強(A)	3	COMB-AD	

[illegible]

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	4	根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？
P	BRAF変異陽性の病期Ⅲ期メラノーマ	
I	BRAF/MEK阻害薬	
C	抗PD-1抗体	
臨床的文脈	<p>Bai X, 2003の多施設・後ろ向き研究（わが国の症例を含む）では、BRAF/MEK阻害剤治療群は抗PD-1抗体治療群と比較してBRAF V600EにてHazard ratio=0.60（95%CI:0.44-0.83）、V600KにてHazard ratio=0.67（95%CI:0.28-1.60）。</p> <p>De Meza MM, 2023（Optimal Matching）（オランダの症例、わが国症例は含まず）ではHazard ratio=0.86（95%CI:0.49-1.51）。</p> <p>Schumann K, 2023（ドイツ・オーストリア・スイスの症例、わが国症例は含まず）ではHazard ratio=1.515（95%CI:1.071-2.142）（BRAF/MEK阻害剤の方が対照群）。</p> <p>Lodde GC, 2023（ドイツの症例、わが国症例は含まず）ではHazard ratio=1.99（95%CI:1.34-2.96）（BRAF/MEK阻害剤の方が対照群）。</p> <p>BRAF変異陽性例に対する術後補助療法ではBRAF/MEK阻害剤が抗PD-1抗体より治療効果が高い可能性がある。</p>	

01	
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	BRAF変異陽性群のみを対象。後ろ向き研究であり選択バイアスが強く観察期間も十分ではない。
非一貫性その他のまとめ	
コメント	

02	
----	--

03	
----	--

【SR-10 メタアナリシス】

CQ			
P		I	
C		O	
研究デザイン		文献数	
コード			
モデル		方法	
効果指標		統合値	(-) P=
フォレスト プロット			
		コメント：	
ファンネル プロット			
		コメント：	
その他の解析		コメント：	
メタリグ レッション			
感度分析			

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

CQ4：根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？

上記クリニカルクエスションに関するエビデンス収集のため各データベース（PubMed・Cochrane・医学中央雑誌）を用いた論文検索を行った。一次スクリーニングにて556の文献を選択、さらにデータベースには入っていないが重要と考えられる6つの文献を加えて計562の文献を二次スクリーニングの対象とした。二次スクリーニングではデータベース間での重複を省いた上でTitleとAbstractより適切と考えられる14の文献を選択。さらに本文を確認して11の文献まで絞った。これら11の文献からrandomized controlled trial (RCT)および後ろ向きの研究それぞれにつきBRAF変異陽性メラノーマに関するデータに限り収集を進めた。

RCTの研究では、評価に耐える論文はCOMBI-ADにてBRAF変異陽性メラノーマの病期Ⅲ期を対象としBRAF/MEK阻害薬とPlaceboを比較したLong GV, 2017（およびDummer R, 2020）の論文とKEYNOTE-054にてBRAF変異陽性メラノーマの病期Ⅲ期を対象とし抗PD-1抗体とPlaceboを比較したEggermont AMM, 2020（およびAlexander MM, 2022）の論文であった。COMBI-ADではdabrafenib+trametinib (n=438)、Placebo (n=432)を比較・解析しており、Placeboを対照群として全生存期間（OS）がHazard ratio (HR)=0.57 (95%CI: 0.42-0.79)、無再発生存期間（RFS）がHR=0.47 (95%CI: 0.39-0.58)であった。KEYNOTE-054ではPembrolizumab (n=209)、Placebo (n=231)を比較・解析し、Placeboを対照群としてRFSがHR=0.52 (95%CI: 0.37-0.75)であり、OSについては解析されていなかった。このためRFSのみを以降のネットワークメタアナリシスの解析対象とした。後ろ向きの研究について評価に耐える論文はBai X, 2023とLodde GC, 2023の論文で、Bai X, 2023の論文ではBRAF変異陽性メラノーマの病期Ⅲ期を対象としBRAF/MEK阻害薬（V600E;n=323, V600K;n=35）と抗PD-1抗体（V600E;n=178, V600K;n=22）を比較・解析しBRAF V600EでHR=0.60 (95%CI: 0.44-0.83)、BRAF V600KでHR=0.67 (95%CI: 0.28-1.60)という結果が得られていた。Lodde GC, 2023の論文では、BRAF/MEK阻害薬を対照群として抗PD-1抗体と比較・解析を行いHR=1.99 (95%CI: 1.34-2.96)という結果が得られていた。この後ろ向きの研究からはBRAF/MEK阻害薬は抗PD-1抗体と比較して有効性がより高いことを示唆する結果となっていた。しかしながら、後ろ向き研究であり強い選択バイアスが否定できず観察期間も十分とは言えなかった。

さらにRCTにおけるRFSのデータを用いてネットワークメタアナリシスを施行し、BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体を比較・解析。Dabrafenib+trametinibを対照群とするとPembrolizumabがHR=1.11 (95%CI: 0.73-1.69, P=0.6389)であり統計学的な有意差を得られなかったもののdabrafenib+trametinibはPembrolizumabと比較してやや有効性が高いものと考えた。

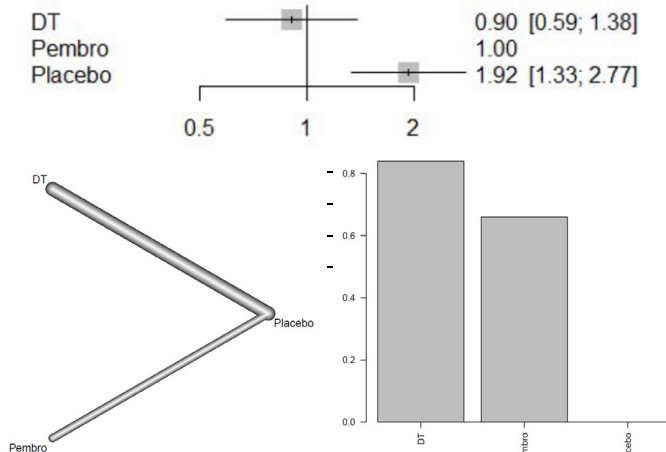
今回の解析においてBRAF/MEK阻害薬は抗PD-1抗体と比較して有効性がより高いことを示唆する結果が得られていたものの、後ろ向きの研究は2つのみであり、またRCTを基盤としたネットワークメタアナリシスでも統計学的な有意差までは得られなかった。このため今後はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体の術後補助療法としての効果を比較検討するためのRCTの施行が望まれる。

【SR-12 結果のまとめ (SoF表) (ペア比較のメタアナリシス)】

重要臨床課題： 根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？						
疾患／対象者： BRAF変異陽性の病期Ⅲ期メラノーマ						
セッティング：						
介入： BRAF/MEK阻害薬						
対照： 抗PD-1抗体						
アウトカム 対象者数 (研究数)	相対効果 (95%信頼区間)	期待される絶対効果* (95%信頼区間)			エビデンス 確実性	何が 起きるか？
		対照	介入	差		
アウトカム1：RFS 介入 経過観察期間：					Due to	
対象者1: V600E 対象者数 (研究数)	HR=0.60 (95%CI:0.44-0.83)	%	% (～)	% 少ない (～ 少ない)	⊕⊕○○ 低 Due to	BRAF/MEK阻害剤治療群は抗PD-1抗体治療群と比較してBRAF V600E群にてHazard ratio=0.60 (95%CI:0.44-0.83)とより高い効果を示した。
対象者1: V600K 対象者数 (研究数)	HR=0.67 (95%CI:0.28-1.60)	%	% (～)	% 少ない (～ 少ない)	⊕○○○ 非常に低 Due to	BRAF/MEK阻害剤治療群は抗PD-1抗体治療群と比較してBRAF V600K群にてHazard ratio=0.67 (95%CI:0.28-1.60)とより高い効果を示した。
アウトカム2： 経過観察期間： 対象者数 (研究数)		%	% (～)	% 少ない (～ 少ない)	⊕⊕○○ 低 Due to	
アウトカム3： 経過観察期間： 対象者数 (研究数)		%	% (～)	% 少ない (～ 少ない)	⊕○○○ 非常に低 Due to	
アウトカム4： 経過観察期間： 対象者数 (研究数)		%	% (～)	% 少ない (～ 少ない)	⊕⊕○○ 低 Due to	
* **						
解説						
1 HRはV600Eのみ。期待される絶対効果はV600 (V600EとV600Kを含む) より算出されたデータ。						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

出典：Guyatt GH, et al. (2012) GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol 66:158-172. By courtesy of Dr. Guyatt より作成

【SR-13 結果のまとめ (SoF表) (ネットワークメタアナリシス：様式1)】

益							
患者／参加者（P）：BRAF変異陽性の病期Ⅲ期メラノーマ							
介入（I）：BRAF/MEK阻害薬							
対照（参照）（C）：抗PD-1抗体 ネットワークメタアナリシスGeometry plot*							
アウトカム（O）：RFS							
セッティング（S）：							
総研究数 参加者数	相対効果** （95％CrI）	予測される絶対効果***（95％CrI）			エビデンスの 確実性	順位**** （95％CrI）	結果の解釈
		介入なし	介入あり	差			
		治療1	治療2		中等度の質	P-score（fixed）	無再発生存期
		治療1	治療3				
		治療2	治療3				
		<div>Comparison: other vs 'Pembro' Treatment (Random Effects Model) HR 95%-CI</div> <div>DT 0.90 [0.59; 1.38]</div> <div>Pembro 1.00</div> <div>Placebo 1.92 [1.33; 2.77]</div> <div></div>					
		* 実線は直接比較 ** 推定値はオッズ比。CrIは確信区間（ベイズアンブローチによる）。 *** 予測される絶対効果：介入群と対照群の絶対リスクの差。 **** Surface Under the Cumulative Ranking（SUCRA）と効果に対する確信区間を提示。順位の統計値はその治療が1位、2位、..., n位になる確率である。					
GRADEによるエビデンスの確実性							
高い質：真の効果が効果推定値に近いことに非常に確信がある。							
中等度の質：効果推定値に中等度の確信がある：真の効果が効果推定値に近い可能性が高いがかなり異なる可能性がある。							
低い質：効果推定値に対する確信は限られている：真の効果が効果推定値とかなり異なるかもしれない。							
非常に低い質：効果推定値にほとんど確信が持てない：真の効果はかなり異なる可能性がある。							
解説脚注：EZR解析結果を添付> #####ネットワークメタアナリシス#####							
<pre>> TempDF <- Dataset[complete.cases(Dataset\$T1, Dataset\$T2, Dataset\$HR, Dataset\$Upper95CI),] > library(meta, pos=17) > library(netmeta, pos=17) > res <- NULL > TempDF\$Upper95CI <- (log(TempDF\$Upper95CI) - log(TempDF\$HR)) / qnorm(0.975) > TempDF\$HR <- log(TempDF\$HR) > netconnection(T1, T2, Study, data=TempDF) Number of studies: k = 2 Number of pairwise comparisons: m = 2 Number of treatments: n = 3 Number of designs: d = 2 Number of subnetworks: 1</pre>							

一番左の列にはGeometry plot への参照を含める（ノードの色など）。

【SR-14 結果のまとめ (SoF表) (ネットワークメタアナリシス：様式2)】

患者／参加者 (P) : 介入 (I) : 対照 (参照) (C) : ネットワークメタアナリシスGeometry plot* アウトカム (O) : セッティング (S) :							
アウトカム	効果推定値と確信区間						コメント
	治療1		治療2		治療3		
アウトカム 1							
参照治療 人／人 (%) ***	ORなど相対効果 (95%CrI) ネットワーク推定値	絶対効果 (95%CrI)	ORなど相対効果 (95%CrI) ネットワーク推定値	絶対効果 (95%CrI)	ORなど相対効果 (95%CrI) ネットワーク推定値	絶対効果 (95%CrI)	
	効果推定値に対する確信度		高 ⊕⊕⊕⊕		中 ⊕⊕⊕⊖		
順位 (95%CrI)	順位 (95%CrI)		3 (2～9)		3 (1～10)		
	参加者総数 (研究数)		823 (3RCT)		427 (1RCT)		
アウトカム 1							
参照治療 人／人 (%)	ORなど相対効果 (95%CrI) ネットワーク推定値	絶対効果 (95%CrI)	ORなど相対効果 (95%CrI) ネットワーク推定値	絶対効果 (95%CrI)	ORなど相対効果 (95%CrI) ネットワーク推定値	絶対効果 (95%CrI)	
	効果推定値に対する確信度		効果推定値に対する確信度		効果推定値に対する確信度		
順位 (95%CrI)	順位 (95%CrI)		順位 (95%CrI)		順位 (95%CrI)		
	参加者総数 (研究数)		参加者総数 (研究数)		参加者総数 (研究数)		
NMA-SoF 表の定義 * 実線は直接比較 ** 推定値はオッズ比。CrI は確信区間 (ベジアンアプローチによる)。 *** 想定されるリスク (例えば, 研究横断的な対照群の中央値) は脚注に記載。 CrI : Credible Interval, OR : Odds Ratio							
GRADE によるエビデンスのグレーディング 高い質 : 将来の研究が効果推定値に対する我々の確信度を変える可能性は非常に低い。 中等度の質 : 将来の研究が効果推定値に対する我々の確信度へ重要な影響を持つ可能性があり, 推定値を変えるかもしれない。 低い質 : 将来の研究が我々の効果推定値に対する確信度へ重要な影響を持つ可能性がかなりあり, 推定値を変える可能性がある。 非常に低い質 : 推定値に対して我々は非常に不確かである。							
解説脚注 : 1 ベースラインリスク (想定される対照群のリスク) はNational Cancer Institute の集約プログラムから得た。 2 95%確信区間が同等の値と交差するので非常に重篤な不精確性があり, 広い確信区間から害の可能性が高いことを示す。 3 概念的にはあり得る修飾因子分布は異なる化学療法薬を用いる研究間で差がないので, 明らかな非移行性はない。 4 順位は中央値 (順位1 ～ 10) と95%確信区間を示す。							

一番左の列にはGeometry plot への参照を含める (ノードの色など)。

【SR-15 Future Research Question】

リサーチクエスチョン：

根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？

背景：

現在までにBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法としてのBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体の間の生存期間、無再発生存期間を直接比較したRCTはなく、比較解析した研究報告もretrospective studyを2報認めるのみである。

研究計画の概略：

Retrospective studyの2報ではBRAF/MEK阻害薬が優れる結果であったものの、選択バイアスの影響が否定できず、エビデンスとしては弱いと考えられる。2つのRCT（COMBI-ADとKEYNOTE-054）を用いてNetwork meta-analysisを施行しBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法として抗PD-1抗体よりBRAF/MEK阻害薬がわずかに優れる傾向がみられたが、有意差は認められなかった。今後はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体の術後補助療法としての効果を比較するRCTの施行が望まれる。