

全民健康保險藥事小組會議參考資料

倍血添注射劑(Neulasta)

醫藥科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Neulasta	成分	pegfilgrastim 6mg
廠商名稱	台灣協和醱酵麒麟股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	pegfilgrastim 6mg/0.6mL		
廠商申請適應症	適用於非骨髓性癌症患者在接受易引起臨床上有顯著發生率的嗜中性白血球減少症合併發燒之骨髓抑制性抗癌藥物治療時，以降低嗜中性白血球減少症合併發燒為表現之感染發生率		
衛生署許可適應症	同上。		
廠商建議療程	每一化學療法週期單一皮下注射 6mg		
廠商提出給付限制	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商送審需求與主張	---		
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

- 核價參考品：建議以 filgrastim 為本案之核價參考品。
- 三國醫藥科技評估之給付建議：請參見表二。
- 相對療效：
 - 2011 年歐洲癌症研究及治療協會 (EORTC) 發表有關化學治療後所引起之「嗜中性白血球減少症合併發燒」之治療指引中，指出兩藥品關鍵性的差異為

pegfilgrastim 針對的持續嗜中性白血球缺乏症具有延長期效果 (prolonged effect)。

- 兩項第三期、多中心、雙盲、隨機對照臨床試驗結果顯示，給予 pegfilgrastim 的病人相較於以 filgrastim 治療的病人，嗜中性白血球缺乏症發生率較低，雖然其中一項試驗的結果並未達統計上的明顯差異。
 - Cooper 等人於 2011 年發表一份統合分析研究報告，發現彙總五項試驗的結果，針對「嗜中性白血球減少症合併發燒」之發生，接受 pegfilgrastim 組顯著低於接受 filgrastim 組，其 relative risk 為 0.66 (95% CI: 0.44 to 0.98)。
4. 相對安全性：在兩項第三期、多中心、雙盲、隨機對照臨床試驗之結果，pegfilgrastim 之安全性評估指標（不良事件的發生、抗體形成、實驗室數據改變）皆與 filgrastim 相似。
 5. 成本效益：尚無本土成本效益資料可供參考。
 6. 健保財務衝擊：本品若納入健保給付，且應用於次級預防，與其他 G-CSF 應為取代關係，健保財務衝擊有限。但若考量使用於初級預防，則其衝擊應相當可觀。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料[1-4]

	本案申請藥品	核價參考品 1
商品名	Neulasta	Filgrastim
主成份/含量	pegfilgrastim/6mg	filgrastim/75,150,300 UG
劑型/包裝	注射劑	注射劑
ATC 碼	L03AA13	L03AA02
衛生署許可適應症	適用於非骨髓性癌症患者在接受易引起臨床上有顯著發生率的嗜中性白血球減少症合併發燒之骨髓抑制性抗癌藥物治療時，以降低嗜中性白血球減少症合併發燒為表現之感染發生率	1. 動員造血幹細胞至周邊血中 2. 促進造血幹細胞移植時嗜中性白血球數的增加 3. 癌症化學療法所引起之嗜中性白血球減少症 4. 骨髓發育不良症候群的嗜中性白血球缺乏症 5. 先天性、特異性嗜中性白血球缺乏症。
健保給付條件	無	4.1.2. G-CSF (filgrastim inj 如 Filgrastim; lenograstim inj 如 Granocyte) (85/10/1) (93/4/1) (96/1/1) : 1.限 (1)用於造血幹細胞移植患者。 (2)血液惡性疾病接受靜注化學治療後。 (3)先天性或循環性中性白血球低下症者(當白血球數量少於 1000/cumm，或中性白血球 (ANC) 少於 500/cumm)。 (4)其他惡性疾病患者在接受化學治療後，曾經發生白血球少於 1000/cumm，或中性白血球 (ANC) 少於 500/cumm 者，即可使用。(96/1/1) (5)重度再生不良性貧血病人嚴重感染時使用，惟不得作為此類病人之預防性使用 (86/9/1)。 (6)化學治療，併中性白血球缺乏之發燒，若中性白血球小於 100/cumm、癌症不受控制、肺炎、低血壓、多器官衰竭或侵犯性黴菌感染等危機程度高之感染。 (7)對於骨髓造血功能不良症候群 (MDS) 的病人，若因嚴重性的中性白

		<p>血球過低 (ANC<500/cumm) 而併發感染時，可間歇性使用 G-CSF，但不得作為長期且常規性使用。</p> <p>(8)週邊血液幹細胞的趨動—不論在自體或異體幹細胞的收集，應於收集前之4~5日開始皮下注射 G-CSF，其劑量為 10 μg /KG/day。</p> <p>2.患者如白血球超過 4000/cumm，或中性白血球超過 2000/cumm 時，應即停藥。惟當預估其骨髓功能不易恢復時，雖其血球已達上述標準，仍可給予半量之治療，若仍可維持血球數，則可給予四分之一劑量，若仍可維持血球數，則停用。任何時候，若白血球或中性白血球數過度增高，即應停藥。</p>
健保給付價	申請中	<p>300UG：2,662 元</p> <p>150UG：1,797 元</p> <p>75UG：908 元</p>
仿單建議劑量與用法	每一化學療法週期單一皮下注射 6mg	<p>50-200 μg/m²，一天一次。</p> <p>當嗜中性白血球數經過最低值時期後，上升到 5000/mm³ 以上時，須停止投藥</p>
療程	同上	文獻記載 Filgrastim 使用約 6 天
每療程花費	略	<p>以仿單建議劑量及成人平均體表面積 1.73 m² 估算，每天用量約 86.5-346μg</p> <p>以每天 300μg (2,662 元)估算，6 天花費約 2,662*6=15,972 元</p>

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	<p>評估日期：2004年10月27日</p> <p>加拿大專家藥物諮詢委員會 (CEDAC) 建議將 pegfilgrastim 納入給付。(CEDAC recommends that pegfilgrastim be listed for patients with non-myeloid cancer who are receiving regimens with curative intent who are at high risk of developing prolonged neutropenia.)</p>
澳洲 PBAC	請參見附錄二。
英國 NICE	至 100 年 11 月 2 日止，查無相關針對 pegfilgrastim 之療效評估報告。

【倍血添注射劑】醫藥科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 100 年 11 月 22 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫藥科技評估制度，作為新藥給付的決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫藥科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫藥科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫藥科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局所提出之新醫藥科技給付申請案件，進行療效與經濟評估（包括臨床相對療效、成本效益與預算衝擊等）科學實證證據的蒐集、與我國適用性的分析報告（以下稱本報告），以作為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考。本報告內容並公開於中央健保局之網站，供各界閱覽，唯報告結論並不代表主管機關藥品給付與核價之政策決定。

本報告內容中並彙整了國外主要醫藥科技評估組織對本件申請案之藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值均可能與我國不同。另本報告中所涉及之臨床療效的分析等，亦僅針對本件申請案加以論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，仍應與您的臨床醫師討論適合您的治療方案。

一、疾病治療現況

嗜中性白血球減少症 (neutropenia) 是化學治療中常見的副作用，其中，第三及第四級嗜中性白血球減少 (grade 3 and grade 4 neutropenia) 定義為嗜中性白血球數目 (neutrophil count) 小於 $1.0 \times 10^9/L$ 及小於 $0.5 \times 10^9/L$ [5]。嗜中性白血球減少症引發之後果包括：感染危險率增加、產生「嗜中性白血球減少症合併發燒」(febrile neutropenia 或 neutropenic fever, FN)、導致住院或住院時間延長、病人生活品質下降，除此之外，也常因白血球數目降低，而必須延後化學治療之時間點或是降低化學治療之劑量 [6, 7]。歐洲癌症研究及治療協會 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 在今(2011)年發表有關化學治療後所引起之嗜中性白血球減少合併發燒之治療指引中指出 [8]，預防性給予顆粒性白血球聚落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 如 filgrastim (including approved biosimilars), lenograstim 或 pegfilgrastim 等，可降

低因接受化學治療而引起嗜中性白血球減少的風險 [8]。美國全國性癌症綜合網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 治療指引建議 (NCCN Guidelines Version 1, 2011)：於化學治療期間，經評估後假如病人發生因嗜中性白血球減少症合併發燒的機率高於百分之20，應給予初級預防性顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF) 5 µg/kg。而歐洲醫學腫瘤學學會 (ESMO, European Society for Medical Oncology) 則建議每日給予的G-CSF，應該在化療後24至72小時內開始，而且持續到 ANC (absolute neutrophil count) 恢復 [8]，通常需要10-11天的時間 [8]。

綜上所述，在歐洲癌症研究及治療協會 (EORTC, 2011) 及美國全國性癌症綜合網治療指引建議 (NCCN, 2010) 均依照「嗜中性白血球減少症合併發燒」的 (FN) 風險評估分為三組：大於 20%、10-20%及小於 10%，決定是否使用初級預防之 G-CSF。對於「嗜中性白血球減少症合併發燒」風險評估大於或等於 20% 者，則建議需初級預防性使用 G-CSF [5]。另外，在歐洲癌症研究及治療協會 (EORTC, 2011) 對於建議使用初級預防性 G-CSF 的病人群包括：年紀大於 65 歲、癌症後期、發生過嗜中性白血球減少症合併發燒、未使用預防性抗生素或 G-CSF、較差的營養狀態、女性、血液血紅素值小於 12 g/dL、有肝、腎或心血管疾病等病人；而美國全國性癌症綜合網治療指引 (NCCN, 2010) 對於建議使用初級預防性 G-CSF 的病人群包括：年紀大於 65 歲、發生過嗜中性白血球減少症、開放性傷口或感染、較差的營養狀態、先前接受過化療或放射性治療、疾病涉及骨髓所導致的血球減少，肝腎功能低下等病人。

我國現行健保對於現有之 G-CSF 藥品給付規定明載於第 4 章血液治療藥物 (Hematological drugs)，4.1 造血功能治療藥物 (Hematopoietic agents) (附錄一) [4]。

對於G-CSF的種類，最早上市的為由*Escherichia coli*合成的filgrastim；或由中國倉鼠卵巢細胞 (Chinese hamster cells) 合成的lenograstim；及本申請藥品 pegfilgrastim為sustained-duration form之filgrastim，其主要在filgrastim結構式上的N端接上大分子之monomethoxy polyethylene glycol (PEG) (20 kDa)，運用結構上的變異，使其在腎臟的清除率減緩 (reduced renal clearance) 而延長其最終之排除半衰期 (increased terminal elimination half-life) (33.2h) [9, 10] (表三)。

表三、Pegfilgrastim與filgrastim之比較 [9-11]

藥品名稱 (學名)	Filgrastim	Pegfilgrastim
Approval year	US FDA, 1991 [11]	US FDA, 2002 [11]

分子量 (kD)	19	39
排除半衰期 (elimination half life) (小時)	1.8 to 3.5	15 to 80

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. Pegfilgrastim 其 ATC code 為 L03AA13 (L03AA Colony stimulating factors) [3]，而與本申請藥品 ATC code 前五碼相同之且健保已給付藥品如 filgrastim (L03AA02) 及 lenograstim (L03AA10) [2, 4]。
2. 於行政院衛生署藥物、醫療器材、化粧品許可證查詢網頁，於適應症 (藥品) 以關鍵字「嗜中性白血球」查詢，共有 23 筆藥品，排除不相似之適應症及已註銷品項，其餘共有六筆，包括：filgrastim 75、150、300 三種規格注射劑及 lenograstim 50、100 及 250 三種規格凍晶乾燥注射劑 [3]。
3. Pegfilgrastim 衛生署許可適應症為「適用於非骨髓性癌症患者在接受易引起臨床上有顯著發生率的嗜中性白血球減少症合併發燒之骨髓抑制性抗癌藥物治療時，以降低嗜中性白血球減少症合併發燒為表現之感染發生率。」與 filgrastim 或 lenograstim 核准之相關適應症「癌症化學療法所引起之嗜中性白血球減少症」略有差異 [3]。
4. 現行健保相關藥品給付規定明載於第 4 章血液治療藥物 (Hematological drugs)，4.1 造血功能治療藥物 (Hematopoietic agents) (附錄一) [4]，及全民健康保險藥品給付規定通則，注射藥品之使用原則：G-CSF (如 filgrastim；lenograstim) (至多攜回六天) (98/11/1) [1]。
5. Pegfilgrastim 與 filgrastim 有直接比較之臨床試驗 [8, 12-16]。

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

來源	報告日期
加拿大 CADTH	2004 年 10 月 27 日 [17]
澳洲 PBAC	2007 年 07 月 [18-20]

英國 NICE	至100年11月2日止，查無相關針對 pegfilgrastim 之評估報告。
其他	Cochrane/PubMed/CEPS

(一) 加拿大 (CEDAC) [17]

1. 評估日期：2004 年 10 月 27 日

加拿大專家藥物諮詢委員會 (CEDAC) 建議將 pegfilgrastim 納入給付。(CEDAC recommends that pegfilgrastim be listed for patients with non-myeloid cancer who are receiving regimens with curative intent who are at high risk of developing prolonged neutropenia.)

2. 建議的理由：

主要依據 5 個有完整期刊文稿 (full manuscripts) 的隨機分派對照試驗，比較所有 pegfilgrastim 與 filgrastim 用於接受抑制骨髓之抗腫瘤製劑 (myelosuppressive anti-neoplastic agents) 的非骨髓性癌症患者 (non-myeloid malignancies)，在系統性的評估後，得到以下的結論：

- I. 這些試驗中之療效結果 (outcomes)，兩種 filgrastim 的劑型在死亡率 (mortality)、住院率 (hospitalization rates)、發生嚴重的嗜中性白血球缺乏症 (serious neutropenia)、絕對嗜中性白血球數目恢復的中位時間 (median time to recovery of absolute neutrophil count)、在接受一個化療週期間所發生的「嗜中性白血球減少症合併發燒」(febrile neutropenia)、抗生素使用率 (rate of antibiotic use)、化療的劑量強度 (dose intensity of chemotherapy)、或不良反應 (adverse reactions) 都沒有差異。
- II. 在五個隨機對照試驗中，其中四個試驗結果發現病人在任何單一治療週期間 (in any single treatment cycle)，發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」(febrile neutropenia) 的人數沒有統計上的顯著差異。另一個隨機對照試驗也發現，在任一治療週期間 (any treatment cycle)，發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」的病人數量沒有統計上的顯著差異，但報告中提到，當結合所有 4 個治療週時 (all 4 treatment cycles)，在研究中的相同點上，發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」的病人數量有統計上的顯著差異：filgrastim 和 pegfilgrastim 分別為 18% (27/147) 和 9% (14/149) (2-sided 95% CL: 16.8% to 1.1%; p=0.029)。

- III. 生活品質 (quality of life) 以及發燒解除的時間 (time to resolution of fever) 在任何試驗報告中都未提及。

綜上所述，在 pegfilgrastim 與 filgrastim 之直接比較 (head to head) 的隨機試驗中，並未發現 pegfilgrastim 具有較 filgrastim 顯著的治療優勢 (significant therapeutic advantage)。

(二) 澳洲 [18-20]

2007 年 07 月 PBAC 建議將本案藥品之給付範圍，擴增至用於接受包含 anthracycline 類治療方案的低度非何杰金氏淋巴瘤的病人 (low-grade Non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 之初級預防 (primary prophylaxis) 化療引起嗜中性白血球減少症，審核之相關資料如下：

1. 申請給付範圍

廠商提交的報告 (submission) 申請將 pegfilgrastim 列為用於接受包含 anthracycline 類治療方案的低度非何杰金氏淋巴瘤的病人 (low-grade Non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 之初級預防 (primary prophylaxis) 化療引起嗜中性白血球減少症的藥品。

2. 背景

PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) 對於「可用於接受積極性化療的中度或高度惡性淋巴瘤病人 (intermediate or high grade lymphoma)，達到治癒 (cure) 或substantial remission」的藥品，目前僅有 filgrastim 和 pegfilgrastim 兩者。

3. 許可適應範圍

Pegfilgrastim (Neulasta 6mg/0.6ml/syringe) 於 2006 年 8 月 2 日在 TGA 獲得許可證，可用於治療癌症化療後的病人，以減少其嚴重的嗜中性白血球減少症的時間，從而減少表現為「嗜中性白血球減少症合併發燒」的感染發生率。

4. 臨床定位

可用於涵蓋整個非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 的範圍，以及後續所有會發生因化療誘發嗜中性白血球減少症類似風險的非何杰金氏淋巴瘤病人，包含 anthracycline 治療方案的積極性化療。目前其保險給付納入 pegfilgrastim 用於低度非何杰金氏淋巴瘤，將使所有接受包含 anthracycline 治療方案的非何杰金氏淋巴瘤的病人可取得 PBS 給付的 pegfilgrastim，以減少化療引起嗜中性白血球減少症的風險。

5. 比較對象

由於在 PBS 沒有給付 pegfilgrastim 用於次級預防 (secondary prophylaxis)，PBAC 接受沒有給予預防用藥 (no prophylaxis) 為適當的比較對象。

6. 臨床試驗

廠商所提交送審的資料中有一個開放性的隨機對照試驗 (表四)，針對接受 anthracycline 化療方案 6 個月以上的非何杰金氏淋巴瘤病人，比較其接受 pegfilgrastim 作為初級預防 (所有病人從第一個週期開始使用 pegfilgrastim) 與次級預防 (第一個週期沒有使用 pegfilgrastim，但在醫生的裁量下，從第二個週期開始使用 pegfilgrastim)。

表四、廠商於2007年所提交PBAC送審資料中的開放性隨機對照試驗 [18]

研究/第一作者	Protocol title/Publication Title	Publication Citation
Balducci	A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Primary Prophylaxis with Neulasta [®] (pegfilgrastim) Versus Secondary Prophylaxis as an Adjunct to Chemotherapy in Elderly Subjects (≥ 65 y/o) with Cancer	Posters presented at ASCO 2005, Chicago Supportive Care 2005, ACCP 2005, and ACCE 2005

7. 臨床試驗的結果 [18]

Comparative effectiveness (相對療效)

整個化療週期中，37.0%的病人在次級預防組出現「嗜中性白血球減少症合併發燒」，而在初級預防組中有 15.1%。

在整個週期的相對風險降低 (relative risk reduction) 為 59.3% (33.9%, 84.6%)，具有統計上的顯著性 ($P = 0.0043$)，而且很可能具有臨床上重要性，PBAC 認為廠商依據此試驗的結果，推論至小於 65 歲病人使用後的試驗結果是適當的。

Comparative toxicity

在不良事件發生部分，最常被報告為嗜中性白血球缺乏症、疲倦、貧血和噁心等症狀。與 pegfilgrastim 相關最常見的不良事件為骨頭疼痛，一般是輕度到中度 [18]。

8. 臨床宣稱 (Clinical Claim)

PBAC 接受廠商在提交的文件中描述 pegfilgrastim 作為低度非何杰金氏淋巴瘤病人 (low grade NHL) 的初級預防，與沒有接受預防治療的病人比較起來有顯著的療效 (effectiveness)，且與沒有接受預防治療的病人有類似的不良事件發生率 [18]。

2008 年及 2011 年申請

PBAC 於 2008 年 11 月的報告中，建議收載 pegfilgrastim 於「接受 fludarabine 及 cyclophosphamide (FC) 治療之慢性淋巴性白血病 (CLL) 病人，作為嗜中性白血球減少症及延長型嚴重嗜中性白血球減少症之次級預防」[19]。

PBAC 在 2011 年 3 月的會議中，更進一步收載 pegfilgrastim 及 filgrastim 於「接受 BEACOPP 化療的 Hodgkin disease 病人，其嗜中性白血球減少症合併發燒之初級預防」(BEACOPP 包括 bleomycin、etoposide、doxorubicin、cyclophosphamide、vincristine、procarbazine 和 prednisone)。PBAC 基於臨床需求及可接受的成本效益值做出此建議 [20]。

(三) 英國

至100年11月2日止，查無相關針對pegfilgrastim之療效評估報告。

(四) 其他

經以 ("pegfilgrastim"[Supplementary Concept] OR "pegfilgrastim"[All Fields]) AND ("filgrastim"[MeSH Terms] OR "filgrastim"[All Fields]) AND ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields]) 及 ("pegfilgrastim"[Supplementary Concept] OR "pegfilgrastim"[All Fields]) AND ("filgrastim"[MeSH Terms] OR "filgrastim"[All Fields]) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields]) AND controlled[All Fields] AND phase [All Fields] AND III [All Fields]) 為搜尋策略，於2011年11月02日搜尋Cochrane/PubMed//CEPS等資料庫，針對「治療非骨髓性癌症患者在接受易引起臨床上有顯著發生率的嗜中性白血球減少症合併發燒之骨髓抑制性抗癌藥物治療時，以降低嗜中性白血球減少症合併發燒為表現之感染發生率。」進行文獻搜尋。結果發現，歐洲癌症治療相關學會(EORTC)在2011年發表有關化學治療後所引起之嗜中性白血球減少合併發燒之治療指引中指出，說明pegfilgrastim的治療定位 [8]; Cooper等人於2011年發表以系統性文獻回顧及統合分析的方法，研究G-CSF用於預防化學治療所引起之嗜中性白血球減少症合併發燒症狀的研究 [5]; 另外，有兩篇主要pegfilgrastim與filgrastim的Phase III直接比較臨床試驗 [12, 14]。以上相關研究報告，重點摘要如下：

1. 在2011年，歐洲癌症研究及治療協會 (EORTC) 發表有關化學治療後所引起之「嗜中性白血球減少症合併發燒」之治療指引中指出，說明pegfilgrastim的治療定位，重點摘要如下 [8]：

在此份治療指引中[8]，EORCT G-CSF治療指引工作小組 (EORCT G-CSF Guidelines Working Party) 收集MEDLINE, PreMEDLINE, Embase和The Cochrane Library等文獻資料庫進行回顧 (截至2009年)，排除小於18歲及白血病患者，其中，對於pegfilgrastim與filgrastim比較部分，確定了五個比較pegfilgrastim (pegylated G-CSF) 與filgrastim的預防性給藥的試驗 [8, 12-16]。兩藥品之關鍵性的差異為pegfilgrastim針對嗜中性白血球缺乏症具有延長效果 (prolonged effect) [8]。不同於每日投予的G-CSF，pegfilgrastim不會被快速的清除，其轉換率由嗜中性白血球的數量調控之，pegfilgrastim可持續約14天，或直至嗜中性白血球的數量恢復 [8]。

在足以證明其具等效性 (equivalence) 的一個劑量調查試驗 (dose-finding study) [13] 和兩個小型的第二期臨床試驗中 (證據級別Level III) [15, 16], filgrastim 和 pegfilgrastim 對嗜中性白血球缺乏症相關的預期治療效果相似 (similar efficacy) [13, 16]。

從兩個第三期、多中心、雙盲、隨機對照臨床試驗的結果可知 [12, 14]: 給予 pegfilgrastim 的病人相較於以 filgrastim 治療的病人, 嗜中性白血球缺乏症發生率較低, 雖然其中一項試驗的結果並未達統計上的明顯差異。在這些試驗中, 比較單一劑量 pegfilgrastim 與每日劑量 filgrastim 的療效和安全性研究中, 在 157 [12] 和 310 [14] 位病人接受每3週一次, 最多達4個週期的 doxorubicin 60mg/m² 和 docetaxel 75mg/m² 治療之第II至IV期乳癌病人的結果顯示, 接受 pegfilgrastim 與 filgrastim 治療的病人其嗜中性白血球缺乏症的發生率分別是 13% 和 20%, 9% 和 18%, 接受 pegfilgrastim 組其嗜中性白血球缺乏症的發生率較低 [12, 14]。

就減少「嗜中性白血球減少症合併發燒」的發生率而言 (decrease in the rates of febrile neutropenia), 在最初的臨床試驗 (the original trials) 無法有足夠的統計檢力來評估兩藥品是否具有顯著差異。因此, 針對「嗜中性白血球減少症合併發燒」發生率進行統合分析 (meta-analysis), 以深入評估這些試驗數據 [21]。統合分析的結果顯示 pegfilgrastim 優於 filgrastim 之治療效果, 匯總相對風險 (pooled RR) 為 0.64 (95% CI, 0.43 to 0.97) [21]。納入試驗的特點與數據如附件表1所示, 結果被認為是 Level II / III 的證據力, 不具有明確的結論 [8]。一個劑量調查試驗報告 (dose-finding study) 指出 [22], 在沒有給予 G-CSF 的情況下, AT 治療方案 (docetaxel/doxorubicin) 會導致 38% 的嗜中性白血球缺乏症發生率 [22]。最近一個非隨機的試驗報告 [23] 已作出不同的預防性治療方案之間的比較, 在這項研究中, 患有乳癌的 2432 個病人以 TAC 治療 (第1天給予治療, 每3週一次, 6個週期)。「嗜中性白血球減少症合併發燒」(FN) 的預防措施在整個研究過程中以三個方法的修定持續加強。病人在第5-10天接受每日 G-CSF (N = 377; 2400個週期)、第2天 6 mg 的 pegfilgrastim (n=305; 1930個週期), 或 pegfilgrastim 加 ciprofloxacin (n=321; 1890週期) 的初級預防治療 [23]。Pegfilgrastim 與 ciprofloxacin 或沒有 ciprofloxacin 接顯著地較每日 G-CSF 或 ciprofloxacin 可有效預防「嗜中性白血球減少症合併發燒」(FN) (5% 和 7% vs. 18% 和 22% 的病人, P 值都小於 0.001) [8]。

ESMO (歐洲醫學腫瘤學學會) 的建議說明每日的 G-CSF, 應該在化療後 24 至 72 小時開始, 而且持續到 ANC 恢復 [24], 通常需要 10 至 11 天的時間。因此, 低於理想的每日 G-CSF 的使用, 已影響病人在這個研究的結果。雖然其他形式的 G-CSF, 包括生物性相似藥品, 在每天注射的療程中給予, 但是 pegfilgrastim 具有每一週期給予一次的方便性。兩個確定為具有 Level IV 級證據之最近的研究發表, 顯示在臨床上每日注射給予 G-CSF 不符合臨床指導規範 [25, 26], 並且突顯必須保持足夠的 G-CSF 的劑量, 以減少「嗜中性白血球減少症合

併發燒」 (FN) 風險的需要 [23, 25, 26]。

西班牙的 LEARN 試驗評估每日的 G-CSF (111 例) 和 pegfilgrastim (70 例) 在臨床上使用的模式，結果顯示 pegfilgrastim 與較少的「嗜中性白血球減少症合併發燒」 (FN) 相關的併發症有關 [8]。

同樣地，在一個回溯性觀察研究中 (retrospective observational study) [26]，共有 4362 位美國癌症病人接受 G-CSF 的標準治療後發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」，顯示每日的 G-CSF 開始於第一個週期治療後的平均 7.7 天 (標準差 [SD] 3.0) 與後續的週期為 4.9 天；而 pegfilgrastim 開始於第一個週期治療後的平均 2.4 天 (SD 3.2) [26]。在調整病人和化療的特性後，病人接受 filgrastim 與 pegfilgrastim 發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」 (FN) 的勝算比 (OR) 為 1.41 (95% CI 1.02 to 1.96; P=0.04) [26]。

2. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis [5]。

此為 Cooper 等人在 2011 年 9 月發表針對 G-CSF 作為 FN 預防性治療所完成的系統性文獻回顧及統合分析 [5]，摘要如下：

方法：

針對 solid tumours 或 lymphoma 之成年病人，進行化學治療後使用 G-CSFs (pegfilgrastim、filgrastim 或 lenograstim) 對於降低「嗜中性白血球減少症合併發燒」的療效 (effectiveness) 進行系統性文獻回顧及統合分析，各個 G-CSFs 分別比較 no primary G-CSF prophylaxis 及其他的 G-CSFs，總共搜尋了 9 個資料庫 (Medline, Medline in Process, Embase, Science Citation Index, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database and NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED))，搜尋日期至 2009 年 12 月，因各試驗具有異質性，因此以隨機效果模型 (random effects model) 來呈現統合分析的結果。在臨床結果 (outcome) 部分，則針對在整個化療期間，「嗜中性白血球減少症合併發燒」的發生率 (incidence of FN in over all cycles of chemotherapy within each study)。

結果 [5]：

共有 20 個試驗比較初級預防給予 G-CSF 與未給予初級預防 G-CSF (no primary

G-CSF prophylaxis) 的比較，其中，pegfilgrastim有五個試驗；filgrastim有10個試驗；及lenograstim有五個試驗。

在結果部分，所有的G-CSF皆顯著降低「嗜中性白血球減少症合併發燒」的發生率 (incidence) [5]，

Relative risks vs. no primary G-CSF prophylaxis [5]

- I. Pegfilgrastim: 0.30 (95% CI: 0.14 to 0.65);
- II. Filgrastim: 0.57 (95% CI: 0.48 to 0.69);
- III. Lenograstim: 0.62 (95% CI: 0.44 to 0.88).

整體而言，初級預防給予G-CSF (primary G-CSF prophylaxis) 與未給予初級預防G-CSF (no primary G-CSF prophylaxis) 的比較，其「嗜中性白血球減少症合併發燒」的relative risk為0.51 (95% CI: 0.41 to 0.62) [5]。

表五、利用統合分析的方法，整理G-CSFs相關臨床試驗之「嗜中性白血球減少症合併發燒」發生率 [5]

治療1	治療2	相關研究的個數 (篇)	病人總數	Relative risk of FN ¹	P值	I ² (異質性)
Pegfilgrastim	未給予初級預防	5	2060	0.30 (0.14 to 0.65)	P=0.002	76%
Filgrastim	未給予初級預防	10	2183	0.57 (0.48 to 0.69)	P<0.00001	50%
Lenograstim	未給予初級預防	5	467	0.62 (0.44 to 0.88)	P=0.007	64%
Any-G-CSF	未給予初級預防	20	4710	0.51 (0.41 to 0.62)	P<0.00001	74%
Pegfilgrastim	Filgrastim	5	606	0.66 (0.44 to 0.98)	P=0.04	0%

¹ 因嗜中性白血球減少症合併發燒症狀

在各個G-CSF相比部分，pegfilgrastim與filgrastim直接比較的臨床試驗有五項（如附件表1），在「嗜中性白血球減少症合併發燒」之發生率部分，接受pegfilgrastim組顯著低於接受filgrastim組，其relative risk為0.66 (95% CI: 0.44 to 0.98) (表五) [5]。

3. Pegfilgrastim 在兩大型隨機分派，雙盲，第三期的臨床試驗中與 filgrastim 進行比較 [12, 13]，兩試驗的主要療效指標 (primary endpoint) 均為首次化療期間嚴重嗜中性白血球減少 (ANC < 500/mm³) 的持續天數。結果，單一劑 pegfilgrastim (100mcg/kg/cycle 或 6mg/cycle) 與 filgrastim (5 mcg/kg/day) 在主要療效指標及所有化學療程中嚴重嗜中性白血球減少的發生率相當。然而，pegfilgrastim 組在「嗜中性白血球減少症合併發燒」發生率有較佳的表現 [12, 13]。

3.1 A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy [12].

此多中心、雙盲、隨機分派試驗是針對接受化療藥物 doxorubicin (60 mg/m²) 及 docetaxel (75 mg/m²) 4 個療程之病人 (investigator diagnosis of high-risk stage II or stage III/IV breast cancer)²，欲評估固定劑量的 pegfilgrastim 是否與每日多劑量的 filgrastim 一樣安全及有效。符合的病人則 1:1 以隨機、雙盲的方式分成兩組(採用 central 互動式語音應答系統)。一組皮下注射單一固定劑量 pegfilgrastim 6 mg，或是另一組每日皮下注射 filgrastim 5 µg/kg。病人依之前化療藥物及研究地點分層進行隨機分派。此試驗之樣本數為基於不劣勢試驗設計進行計算[12]。

試驗藥品：

被隨機分派至 filgrastim 之病人需每日皮下注射 5 µg/kg (依據實際體重)。在化療後 24 小時進行注射並且每天持續注射直到絕對嗜中性球 (ANC) 大於或等於 10.0 × 10⁹/L，在達到預期最低點後或達最多 14 天 (a maximum of

² Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 小於或等於 2；Chemotherapy naïve or adjuvant therapy only or only one chemotherapy regimen for metastatic disease; Absolute neutrophil count ≥ 1.5 × 10⁹/L; platelet count ≥ 100 × 10⁹/L; Serum creatinine < 1.5 × upper limit of normal.

14 days) (兩種狀況先發生者)。隨機分派至pegfilgrastim之病人在每個療程的第二天(化療後24小時)接受固定劑量 6 mg (0.6 ml of a 10 mg/ml solution) 的皮下注射。注射pegfilgrastim後每日皆皮下注射安慰劑直到ANC大於或等於 $10.0 \times 10^9/L$ 。

療效評估

主要療效指標 (the primary efficacy end point) 為在第一療程中第四級嗜中性白血球減少 (grade 4 neutropenia) (定義為ANC $<0.5 \times 10^9/L$) 的時間長短。

次要療效指標 (the secondary efficacy end points) :

- I. 第二療程至第四療程中第四級嗜中性白血球減少的時間長短，以及
- II. 第二療程至第四療程中，絕對嗜中性球顆數之最低點 (depth of the ANC nadir)。
- III. 「嗜中性白血球減少症合併發燒」的發生率與達到neutrophil recovery之時間 (ANC大於或等於 $2.0 \times 10^9/L$) 也納入評估，
- IV. 靜脈注射抗生素的使用 (i.v. antibiotic administration) 與住院率也一同納入考量。

安全性評估

安全性的評估包括不良事件的發生、抗體形成 (antibody formation) 及實驗室數據的變化。使用免疫分析法 (BIAcore® 3000) 及生物檢定法來觀測特定 pegfilgrastim 或 filgrastim 抗體之形成。

統計分析

使用 95% two-sided 信賴區間估計來分析兩組在 duration of grade 4 neutropenia 之差異，並以 bootstrap resampling stratified 之重複抽樣法計算，及以前次化療方式及體重來分層。如在第一療程，針對 mean duration of grade 4 neutropenia，95% two-sided 信賴區間之上限為 <1 天，則 pegfilgrastim 將被視為不劣於 filgrastim。即使在第一療程中允許 20% 的 drop-out rate，此試驗之樣本數提供的 95% 統計檢力足以拒絕虛無假設，如 pegfilgrastim 之平均 duration of severe neutropenia 與 filgrastim 之 duration of severe neutropenia 差距在一天之內。針對 grade 4 neutropenia 以外之變數，則採取傳統方法 (即假設漸進常態 (asymptotic normality)) 來計算 95% 信賴區間，以及不使用分層 [12]。

次要療效指標（絕對嗜中性球顆數之最低點）則預期使用 95% two-sided 信賴區間來分析。針對這些絕對嗜中性球顆數之最低點進行對數轉換，以滿足常態假設。再者，使用探索性分析 (exploratory analyses) 來檢驗 duration of grade 4 neutropenia、體重、prior chemotherapy 及其他變項之關係。在整個研究過程中，此研究也分析了每一療程發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」之比率[12]。

結果[12]

此次試驗包含157名病人，80名隨機接受pegfilgrastim，77名隨機接受filgrastim。Pegfilgrastim組之病人平均年齡為52.1歲 (SD 9.2) 及filgrastim組為52.8歲 (SD 11.5)。病人多數為白人。針對其他人口因素 (demographic factors) 及疾病狀況，兩組無明顯差異。

療效 (Efficacy)

Pegfilgrastim組每一療程之grade 4 neutropenia發生率分別為84%，57%，56%及51%，相較於filgrastim組之83%，54%，53% and 49%。兩組在每一療程之平均duration of grade 4 neutropenia皆相似[12]。

在第一療程中，pegfilgrastim組之平均duration of grade 4 neutropenia為1.8天，filgrastim為1.6天。Filgrastim與pegfilgrastim之平均差為0.23天，95% two-sided 信賴區間為0.15 to 0.63天[12]。

因此，本試驗達到預期之不劣性標準 (1 day)，本試驗符合主要試驗指標。在後期的療程中，兩組的duration of grade 4 neutropenia皆較短[12]。

自第二療程至第四療程，pegfilgrastim組之平均duration of grade 4 neutropenia為1.1，1.1及1.0天，filgrastim組為0.9，0.9 及1.0天。在所有的這些後期療程中，兩組(接受6 mg pegfilgrastim與每天接受filgrastim)病人平均duration of grade 4 neutropenia是相當的 (comparability) [12]。

第一療程至第四療程中filgrastim之注射量(每日一次)的中位數為11，11，11及10。為了確定是否固定劑量6 mg pegfilgrastim能對所有體重區間之病人提供恰當的效果，四種不同體重的病人組 (≤ 62 kg， >62 to ≤ 71 kg， >71 kg to ≤ 80 kg 及 >80 kg) 之duration of grade 4 neutropenia皆納入評量。每個療程的結果都顯示各體重組別的病人都獲得適當的支持。雖然有明顯的趨勢顯示接受prior chemotherapy之病人有較長的duration of grade 4 neutropenia，但並未有資料顯示pegfilgrastim與filgrastim組之療效有差異 [12]。

「嗜中性白血球減少症合併發燒」之定義為ANC $<0.5 \times 10^9/L$ 以及口腔溫度 $\geq 38.2^\circ C$ 。

第一療程

Pegfilgrastim組之7名 (9%) 病人與filgrastim組之11名 (15%) 病人在第一療程有發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」 [12]。

第二至四療程

兩組病人的「嗜中性白血球減少症合併發燒」的發生率皆較低。10名 (13%) pegfilgrastim組病人發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」，filgrastim組則為15名 (20%) 兩組間的「嗜中性白血球減少症合併發燒」之發生率並未有顯著差異 [12]。

不論是pegfilgrastim組及filgrastim組之病人，每一療程回復到ANC $>2.0 \times 10^9/L$ 之中位時間為9天 (自化療開始當天算起) [12]。

Pegfilgrastim組病人在第一療程中ANC與血清中pegfilgrastim濃度及neutropenia期間一致[12]。

Filgrastim組與pegfilgrastim組之靜脈注射抗生素的使用與hospitalization分別為21%與17%及31%與18%，與「嗜中性白血球減少症合併發燒」發生率之結果大致相符[12]。

安全性

Pegfilgrastim之安全性 (基於不良事件的發生、抗體形成、實驗室數據改變) 皆與filgrastim相似。79名pegfilgrastim組的病人中，有45名 (57%) 病人回報至少有發生一次不良事件；76名filgrastim組病人中，則為 44 (58%) 病人，而這些不良事件則非常有可能是因試驗藥物而引起。Filgrastim組的一名病人因adult respiratory distress syndrome (ARDS) 而死亡。在filgrastim組，在第三療程的day 7與day 16時出現兩例嚴重的不良事件 (肺炎；ARDS、支氣管肺炎及敗血症)。在pegfilgrastim組，一病人在第二療程之day 3有出現嚴重的不良事件 (缺氧及胸痛)，並未有其他因試驗藥物產生之不良事件被發現[12]。

最常見試驗藥物可能引發的不良事件為骨痛 (37% pegfilgrastim; 42% filgrastim)。多數為輕微或中度之骨痛，僅有1% (pegfilgrastim) 及8% (filgrastim) 病人有嚴重的骨痛。固定劑量之pegfilgrastim並未發現與造成體重較輕病人較易發生骨痛有所關聯。沒有任何病人有發展出對抗

pegfilgrastim或filgrastim之抗體，而且所有病人之ANC在最後一試驗療程時皆回復至 $>1.0 \times 10^9/L$ [12]。

3.2 Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer [14].

此多中心、雙盲、隨機分派、不劣性試驗是針對接受化療藥物 doxorubicin (60 mg/m^2) 及 docetaxel (75 mg/m^2) 4個療程之high-risk (defined by the investigator) stage II or stage III/IV breast cancer成人 (大於18歲)³，欲評估固定劑量的pegfilgrastim是否與每日多劑量的filgrastim一樣安全及有效。符合的病人則以1:1 隨機、雙盲的方式分成兩組 (採用central互動式語音應答系統)。一組皮下注射單一劑量pegfilgrastim $100 \mu\text{g/kg}$ ，或是另一組每日皮下注射filgrastim $5 \mu\text{g/kg}$ [14]。

試驗藥品

被隨機分派至filgrastim之病人需每日皮下注射 $5 \mu\text{g/kg}$ (依據實際體重)。在化療後24小時進行注射並且每天持續注射直到絕對嗜中性球 (ANC) 大於或等於 $10.0 \times 10^9/L$ ，在達到預期最低點後或達最多14天 (a maximum of 14 days) (兩種狀況先發生者)。隨機分派至pegfilgrastim之病人在每個療程的第二天 (化療後24小時) 接受單一劑量pegfilgrastim $100 \mu\text{g/kg}$ 的皮下注射。注射pegfilgrastim後每日皆皮下注射安慰劑直到ANC大於等於 $10.0 \times 10^9/L$ 。

療效評估

主要療效指標為在第一療程中第四級嗜中性白血球減少 (grade 4 neutropenia) (定義為ANC $<0.5 \times 10^9/L$) 的時間長短；

次要療效指標 (the secondary efficacy end points)：

- I. 第二療程至第四療程中第四級嗜中性白血球減少的時間長短，以及
- II. 第二療程至第四療程的絕對嗜中性球顆數之最低點 (depth of the

³ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 小於等於 2；Chemotherapy naïve or adjuvant therapy only or only one chemotherapy regimen for metastatic disease; Absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/l$; platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$; adequate hepatic and cardiac function.

ANC nadir)。

III. 「嗜中性白血球減少症合併發燒」的發生率與達到neutrophil recovery之時間也納入評估。

安全性評估

安全性的評估包括不良事件的發生、抗體形成 (antibody formation) 及實驗室數據的變化。

統計分析

使用95% two-sided信賴區間估計來分析兩組在severe neutropenia之差異，並以bootstrap resampling stratified之重複抽樣法計算，針對mean duration of severe neutropenia，95% two-sided 信賴區間之上限為<1天，則pegfilgrastim將被視為不劣於filgrastim。

結果

此次試驗包含310名隨機病人，154名接受pegfilgrastim，156名接受filgrastim。Pegfilgrastim組之病人平均年齡為50.9歲 (SD 11.7) 及filgrastim組為51.9歲 (SD 11.51)。病人多數為白人。針對其他人口因素 (demographic factors) 及疾病狀況，兩組無明顯差異[14]。

療效 (Efficacy)

Pegfilgrastim組每一療程之第四級嗜中性白血球減少 (grade 4 neutropenia) 發生率分別為77%，45%，37%及45%，相較於filgrastim組之79%、56%、60% and 55% (表六) 及兩組在第一療程之平均duration of grade 4 neutropenia皆相似[14]。

表六、接受pegfilgrastim組與filgrastim組其第四級嗜中性白血球減少發生率比較 [14]

療程 (cycle)	Filgrastim組		Pegfilgrastim組		P值
	人數	%	人數	%	
1	116	79%	114	77%	>0.500
2	81	56%	63	45%	0.058
3	86	60%	51	37%	<0.001
4	78	55%	62	45%	0.094

「嗜中性白血球減少症合併發燒」發生率部分

「嗜中性白血球減少症合併發燒」之定義為ANC $<0.5 \times 10^9/L$ 以及口腔溫度 $\geq 38.2^\circ C$ 。

第一療程

Pegfilgrastim組之11名 (7%) 病人與filgrastim組之18名(12%) 病人在第一療程有發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」(表七) [14]。

第一至第四療程

Pegfilgrastim組之14名 (9%) 病人與filgrastim組之27名(18%) 病人在整個治療療程有發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」(表七)，其中，pegfilgrastim組低於filgrastim組 [14]。

表七、接受 pegfilgrastim 組或 filgrastim 組其「嗜中性白血球減少症合併發燒」發生率 [14]

週期	Filgrastim組 (n=147)		Pegfilgrastim 組 (n=149)		Difference in 95% CL ⁴		P 值
	人數	%	人數	%			
1	18	12%	11	7%	-4.9	-11.7 to 1.9	0.174
Over the course of 1 to 4	27	18%	14	9%	-9	-16.8 to -1.1	0.029

安全性

Pegfilgrastim 之安全性 (基於不良事件的發生、抗體形成、實驗室數據改變) 皆與 filgrastim 相似 [14]。

⁴ CL, confidence limit

四、療效評估結論

1. 加拿大CEDAC及澳洲PBAC皆建議收載。摘要如下：

1.1 加拿大CEDAC

加拿大專家藥物諮詢委員會 (CEDAC) 建議將pegfilgrastim納入給付。主要依據5個有完整期刊文稿 (full manuscripts) 的隨機分派對照試驗，比較所有pegfilgrastim與filgrastim用於接受抑制骨髓之抗腫瘤製劑 (myelosuppressive anti-neoplastic agents) 的非骨髓性癌症患者 (non-myeloid malignancies)，在系統性的評估後，得到以下的結論：

- I. 這些試驗中之療效結果 (outcomes)，兩種 filgrastim 的劑型在死亡率 (mortality)、住院率 (hospitalization rates)、發生嚴重的嗜中性白血球缺乏症 (serious neutropenia)、絕對嗜中性白血球數目恢復的中位時間 (median time to recovery of absolute neutrophil count)、在接受一個化療週期間所發生的「嗜中性白血球減少症合併發燒」(febrile neutropenia)、抗生素使用率 (rate of antibiotic use)、化療的劑量強度 (dose intensity of chemotherapy)、或不良反應 (adverse reactions) 都沒有差異。
- II. 在五個隨機對照試驗中，其中四個試驗結果發現病人在任何單一治療週期期間 (in any single treatment cycle)，發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」 (febrile neutropenia) 的人數沒有統計上的顯著差異。另一個隨機對照試驗也發現，在任一治療週期期間 (any treatment cycle)，發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」的病人數量沒有統計上的顯著差異，但報告中提到，當結合所有 4 個治療週期時 (all 4 treatment cycles)，在研究中的相同點上，發生「嗜中性白血球減少症合併發燒」的病人數量有統計上的顯著差異：filgrastim 和 pegfilgrastim 分別為 18% (27/147) 和 9% (14/149) (2-sided 95% CL -16.8% to 1.1%; p=0.029)。
- III. 生活品質 (quality of life) 以及發燒解除的時間 (time to resolution of fever) 在任何試驗報告中都未提及。

1.2 澳洲PBAC

1.2.1 審核日期：2007年07月

廠商提交的報告 (submission) 申請將 pegfilgrastim 列為用於接受包含

anthracycline 類治療方案的低度非何杰金氏淋巴瘤的病人 (low-grade Non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 之初級預防 (primary prophylaxis) 化療引起嗜中性白血球減少症的藥品。

- 1.2.2 PBAC接受廠商在提交的文件中描述 pegfilgrastim作為低度非何杰金氏淋巴瘤病人 (low grade NHL) 的初級預防，與沒有接受預防治療的病人比較起來有顯著的效果 (effectiveness)，且與沒有接受預防治療的病人有類似的不良事件發生率。
 - 1.2.3 PBAC於2008年11月的報告中，建議收載pegfilgrastim於「接受fludarabine及cyclophosphamide (FC) 治療之慢性淋巴性白血病 (CLL) 病人，作為嗜中性白血球減少症及延長型嚴重嗜中性白血球減少症之次級預防」。
 - 1.2.4 PBAC在2011年3月的會議中，更進一步收載pegfilgrastim及filgrastim於「接受BEACOPP化療的Hodgkin Disease病人，其嗜中性白血球減少症合併發燒之初級預防」(BEACOPP 包括 bleomycin、etoposide、doxorubicin、cyclophosphamide、vincristine、procarbazine和prednisone)。PBAC基於臨床需求及可接受的成本效益值上做出此建議。
2. 在2011年，歐洲癌症研究及治療協會 (EORTC) 發表有關化學治療後所引起之「嗜中性白血球減少症合併發燒」之治療指引中指出：
 - 2.1從兩個第三期、多中心、雙盲、隨機對照臨床試驗的結果可知：給予pegfilgrastim的病人相較於以filgrastim治療的病人，嗜中性白血球缺乏症發生率較低，雖然其中一項試驗的結果並未達統計上的明顯差異。
 - 2.2就減少「嗜中性白血球減少症合併發燒」的發生率而言 (decrease in the rates of febrile neutropenia)，在最初的臨床試驗 (the original trials) 無法有足夠的power來評估兩藥品是否具有顯著差異。因此，針對「嗜中性白血球減少症合併發燒」發生率的統合分析 (meta-analysis)，進一步的評估這些試驗數據，統合分析的結果顯示pegfilgrastim優於filgrastim之治療效果，匯總相對風險 (pooled RR) 為0.64 (95%CI, 0.43 to 0.97)。
 3. Cooper等人在2011年9月發表針對solid tumours或lymphoma之成年病人，進行化學治療後使用G-CSFs (pegfilgrastim、filgrastim或lenograstim) 對於降低「嗜中性白血球減少症合併發燒」的療效 (effectiveness) 進行系統性文獻回顧及統合分析，結果如下：
 - 3.1 所有的G-CSF皆顯著降低「嗜中性白血球減少症合併發燒」的發生率 (incidence)，relative risks vs. no primary G-CSF prophylaxis:

- I. Pegfilgrastim: 0.30 (95% CI: 0.14 to 0.65);
- II. Filgrastim: 0.57 (95% CI: 0.48 to 0.69);
- III. Lenograstim: 0.62 (95% CI: 0.44 to 0.88).

整體而言，初級預防給予G-CSF (primary G-CSF prophylaxis) 與未給予初級預防G-CSF (no primary G-CSF prophylaxis) 的比較，其「嗜中性白血球減少症合併發燒」的relative risk為0.51 (95% CI: 0.41 to 0.62)。

3.2 Pegfilgrastim與filgrastim直接比較的臨床試驗有五個，在「嗜中性白血球減少症合併發燒」之發生率部分，接受pegfilgrastim組顯著低於接受filgrastim組，其relative risk為0.66 (95% CI: 0.44 to 0.98)。

4. Pegfilgrastim 在兩大型隨機分派，雙盲，第三期的臨床試驗中與filgrastim進行比較，兩試驗的主要療效指標 (primary endpoint) 均為首次化療中，嚴重嗜中性白血球減少 (ANC<500/mm³) 的持續天數。結果，單一劑pegfilgrastim (100mcg/kg/cycle或6mg/cycle) 與filgrastim (5 mcg/kg/day) 在主要療效指標及所有化學療程中嚴重嗜中性白血球減少的發生率相當。然而，pegfilgrastim組在「嗜中性白血球減少症合併發燒」之發生率上有較佳的表現。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	2004 年 10 月
澳洲 PBAC	2007 年 7 月，2008 年 11 月
英國 NICE	無
英國 SMC	2003 年 10 月
NHSEED 資料庫	2007-2010 年，共 8 篇研究

（一）加拿大[17]

加拿大CEDAC

2004年4月，加拿大CEDAC委員會建議收載pegfilgrastim，用於非骨髓性癌症患者在接受易引起延長型嗜中性白血球減少症(prolonged neutropenia)之骨髓抑制性抗癌藥物治療時使用[17]。

在經濟評估方面，加拿大CEDAC委員會認為：由於比較品filgrastim的治療費用（治療劑量及時間）與病人、臨床執業及保險政策有關，故filgrastim的費用變異較大，兩藥品的成本較難比較。

整體而言，CEDAC委員會認為pegfilgrastim的藥費較可能高於filgrastim；不過pegfilgrastim增加的藥費可部份被「filgrastim的注射費用」所抵銷（filgrastim之使用需每日注射，注射天數不定，可能為8~11天），且在「延長型嗜中性白血球減少症的病人」，pegfilgrastim的費用可能相等或低於filgrastim的費用。

（二）澳洲[18-20]

澳洲PBAC於2003年2月1日，在最小成本的基礎上（與filgrastim相比），收載pegfilgrastim，其適應症與filgrastim相同。

澳洲PBAC於2007年7月，建議收載pegfilgrastim用於接受包含anthracycline藥品治療方案的低度非何杰金氏淋巴瘤的病人 (low-grade Non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 之初級預防 (primary prophylaxis)，收載理由是：初級預防使用pegfilgrastim與沒預防(no prophylaxis)相比，符合成本效益（預防1次febrile neutropenia的遞增成本效果比值介於15,000~45,000澳幣）。

PBAC於2008年11月的報告中，建議收載pegfilgrastim於「接受fludarabine及cyclophosphamide(FC)治療之慢性淋巴性白血病(CLL)病人，作為嗜中性白血球減少症及延長型嚴重嗜中性白血球減少症之次級預防」，理由是：之前「FC治療慢性淋巴性白血病」之收載申請書中，已證實FC治療CLL符合成本效益，且該成本效果分析已將細胞集落刺激因子作為次級預防的成本納入考量(此申請

書並未對 pegfilgrastim 另外提出經濟評估報告)。

PBAC 於 2008 年的報告中，列出 pegfilgrastim 之已收載使用時機如附錄二。

另外，PBAC 在 2011 年 3 月的會議中，更進一步收載 pegfilgrastim 及 filgrastim 於「接受 BEACOPP 化療的 Hodgkin Disease 病人，其嗜中性白血球減少症合併發燒之初級預防」(BEACOPP 包括 bleomycin、etoposide、doxorubicin、cyclophosphamide、vincristine、procarbazine 和 prednisone)。PBAC 基於臨床需求及可接受的成本效益上做出此建議。(CDE 註：此部分建議僅列於 PBAC 網站上，並無詳盡之 HTA 報告)

(三) 英國

英國 NICE

CDE 於英國 NICE 網站上並未查到 pegfilgrastim 相關之 HTA 報告。

英國 SMC

英國 SMC 於 2003 年 10 月的報告中，建議收載 pegfilgrastim 於「接受毒性化療之病人，用以縮短病人發生嗜中性白血球減少症的時間，及降低嗜中性白血球減少症合併發燒的發生率」，此外，SMC 認為 pegfilgrastim 每個化療使用一次的特性，對病人及醫護人員來說較為方便[28]。(此建議僅有簡短的摘要報告)

(四) 其他

NHSEED 資料庫

CDE 於 NHSEED 資料庫中，共查獲 12 篇 pegfilgrastim 相關之經濟評估報告，其中 8 篇適用於本次申請，將其內容摘要如下 (按照發表時間排序)。

2007 年[29]

本研究探討 pegfilgrastim 用於接受 taxane/platinum-based 化療之上皮性卵巢癌病人，用以預防嗜中性白血球減少症合併發燒導致住院 (febrile neutropenia, FN) 之成本效果分析 (美國)。

本分析採用決策分析模式，共模擬 10,000 名接受 taxane/platinum-based 化療之上皮性卵巢癌病人。比較策略有三：(1) FN 導致住院後調整化療劑量，但不給 G-CSF；(2) 所有病人接受化療時都給予 G-CSF (初級預防)；(3) 病人發生 FN 導致住院時，再次接受化療時給予 G-CSF (次級預防)。分析族群有二：(1) 平均風險族群 (FN 住院率 5%)；(2) 高風險族群 (FN 住院率 16%)。

研究結果顯示：在平均風險族群，不使用 G-CSF 會最省錢，但會導致 2,860 起 FN 住院(每一萬名治療病人)。次級預防會降低 141 起 FN 住院 (比起不使用 G-CSF)，每預防一個住院花費 76,288 美金。初級預防效果最好，可降低 1,689

起 FN 住院（比起不使用 G-CSF），每預防一起住院花費 47,343 美金。而在高風險族群，初級預防比起不使用 G-CSF 及次級預防，是最有效且省錢的策略。

作者結論認為：在平均風險族群，使用 pegfilgrastim 可有效降低 FN 導致住院，但花費較顯著；而在高風險族群，初級預防使用 pegfilgrastim 是唯一符合成本效益之策略。

2008 年[30]

本研究探討三種治療策略：(1) no G-CSF；(2) 化療後使用 filgrastim 7-12 天；(3) 每一化療週期單次使用 pegfilgrastim，預防化療後 FN 的成本效益。(CDE 註：本研究 pegfilgrastim 每劑為 2,603 美金，filgrastim 每劑為 282 美金)

本研究基於標準的 FN 治療（可能為住院或門診治療）建立一個成本效用分析模型，立場為社會觀點。直接醫療成本之估算從美國 115 家醫學中心而來，間接醫療成本、損失之生產力部分從已發表文獻中獲得。

研究結果顯示：pegfilgrastim 比另外兩種治療（no G-CSF 及 filgrastim）佔優勢，三種治療的成本及療效結果如下：(1) no G-CSF：4,203 美金、12.361 品質校正生活日；(2) filgrastim：5,264 美金、12.698 品質校正生活日；(3) pegfilgrastim：3,058 美金、12.967 品質校正生活日。

研究結論：本成本效用分析提供強烈的證據顯示「預防性使用 pegfilgrastim 不僅符合成本效益，還可節省成本」。

2009 年

Danova 等人的研究[31]

本研究探討兩種治療策略：(1) filgrastim，6 天；(2) pegfilgrastim 用於義大利的早期乳癌病人，預防輔助化療後 FN 的成本效益（初級預防）。本研究使用決策分析模型進行分析，病人發生 FN 的風險 $\geq 20\%$ 。

分析結果顯示：在基礎案例之假設下，使用 pegfilgrastim 比使用 filgrastim，6 天符合成本效益，兩藥品的成本及療效為 pegfilgrastim 3,078 歐元、16.47 存活年、15.32 品質校正生活年；filgrastim 3,033 歐元、16.35 存活年、15.22 品質校正生活年。pegfilgrastim 比 filgrastim 的 ICER 值為：409 歐元/生存年、429 歐元/品質校正生活年。敏感度分析結果顯示：研究結果對兩藥品發生 FN 的相對風險最為敏感，對兩藥品的藥費、藥品施打費用、住院費及化療週期數中度敏感，然而，在所有的敏感度分析下，pegfilgrastim 仍是符合成本效益的（ICER 值皆小於 50,000 歐元/生存年）。

結論：在義大利目前的物價下，使用 pegfilgrastim 初級預防可改善健康結果，且健保增加的花費有限，雖然本模型中 filgrastim 價格很低，pegfilgrastim 價格很高，但分析結果 pegfilgrastim 的 ICER 仍低於 50,000 歐元/品質校正生活年。

Liu 等人的研究[32]

本研究主要探討早期乳癌病人接受化療後使用pegfilgrastim與filgrastim初級預防FN的成本效益（英國）。

本研究以終生的決策分析模型進行分析，分析情境有三：（1）假設pegfilgrastim與filgrastim對FN發生風險有不同的影響；（2）假設pegfilgrastim與filgrastim對FN相關死亡率有增加不同的影響(additional differential impact)；（3）假設pegfilgrastim與filgrastim對化療的相關劑量強度(relative dose intensity, RDI)合併長期存活效果有增加不同的影響。基礎情境分析之病人族群為接受四個化療療程的乳癌二期，45歲女性，其發生FN的風險 $\geq 20\%$ 。模型的輸入參數包含FN風險、FN導致死亡、RDI、RDI對存活或生活品質效用值的影響，資料來源為文獻回顧及專家會議。成本部分則包含藥費、藥物調劑(施打)費、FN相關住院及後續醫療花費。

結果：pegfilgrastim比使用11天的filgrastim省錢(3,196英鎊 vs. 4,315英鎊)。於情境(1)中，pegfilgrastim比使用6天的filgrastim，每避免一個FN需花費4200英鎊，或每降低1% FN風險需花費42英鎊。於情境(2)中，pegfilgrastim可多提供0.055存活年(LYGs)或0.052品質校正生活年(QALY)，至少需多花441英鎊(3,196英鎊 vs. 2,754英鎊)，ICER值為8,075英鎊/LYG或8,526/英鎊QALY。於情境(3)中，當考量所有G-CSF的潛在利益時，ICER值變為3,955英鎊/LYG或4,161英鎊/QALY。研究結果對6天filgrastim與pegfilgrastim的相對FN風險最敏感（受影響最大）。

結論：在此分析中，pegfilgrastim比使用11天的filgrastim佔優勢。pegfilgrastim比使用6天的filgrastim，其ICER值之4,161~8,526英鎊/QALY，比起英國常用的閾值是相當有利的。在此環境下，比起filgrastim，使用pegfilgrastim可能符合成本效益。

Lyman 等人的研究[33]

本研究比較pegfilgrastim與6天之filgrastim，用於接受骨髓抑制性化療之aggressive non-Hodgkin's lymphoma病人的成本效益（初級預防，美國）。

本研究以健康保險人的立場，建構一個終生的決策分析模型。模型考量直接醫療成本、FN之下降及FN下降所降低的死亡結果，數據由醫療文獻上獲得，並在數據的可信範圍內進行敏感度分析。

結果：pegfilgrastim比起6天filgrastim，每預防一個FN需花費2,167美金。再加上預防FN所增加之存活好處，pegfilgrastim比起6天filgrastim，其ICER值為5,532美金/LYG或6,190美金/QALY gained。當把最適化療(optimized chemotherapy)的潛在好處一併考量時，其ICER值為1,494美金/LYG或1,677美金/QALY gained。

結論：於接受骨髓抑制性化療之aggressive non-Hodgkin's lymphoma病人，初級預防使用pegfilgrastim，比起6天之filgrastim，是符合成本效益的。研究限制包含缺乏使用G-CSF與降低FN導致死亡的直接證據，及RDI與癌症病人存活時間的相關性資料有限。

Lyman 等人的研究[34]

本研究探討早期乳癌病人接受骨髓抑制性化療後，使用pegfilgrastim與filgrastim初次預防FN的成本效益（美國）。

本研究以健康保險人的立場，建構一個終生的決策分析模型。模型考量直接醫療成本、FN之下降、FN下降所降低的死亡結果，本研究並進行敏感度分析。

結果：pegfilgrastim比使用11天的filgrastim省錢且效果好（佔優勢）。pegfilgrastim比使用6天的filgrastim，每預防一個FN需花費12,904美金。再加上預防FN所增加之存活好處，其ICER值為31,511美金/QALY gained。當病人接受理想化化療(optimal chemotherapy)時，其ICER值為14,415美金/QALY gained。

結論：站在健康保險人的立場，於接受骨髓抑制性化療之早期乳癌病人，初級預防使用pegfilgrastim，比11天之filgrastim省錢；比6天之filgrastim符合成本效益。

Ramsey 等人的研究[35]

本研究探討於骨髓抑制性化療之接受早期乳癌病人，使用 pegfilgrastim 初級預防與次級預防（發生 FN 事件後使用）的成本效益（美國）。

本研究以健康保險人的立場，建構一個終生的決策分析模型。模型考量直接醫療成本、FN之下降及FN下降所降低的死亡結果，數據由醫療文獻上獲得，並在數據的可信範圍內進行敏感度分析。

結果：pegfilgrastim之初級預防比上pegfilgrastim之次級預防，每預防一個FN需花費48,000美金。再加上預防FN所增加之存活好處，其ICER值為110,000美金/LYG或 116,000美金/QALY gained。影響分析最大的因素為FN造成的死亡，初級預防降低的FN相對風險及病人診斷的年齡。

結論：比起次級預防，於早期乳癌病人初級預防使用pegfilgrastim的成本效益結果，可能優於或等於其他常用的輔助治療。此發現需要更多G-CSF對病人短期與長期存活的相關研究來證實。

2010 年[36]

本研究探討接受化療的早期乳癌病人，使用pegfilgrastim或filgrastim（6天或11天）預防FN之成本效益（初級預防，德國）。

本研究站在德國健保的立場，以決策分析模型進行成本效果分析及成本效用分析。模型分析兩藥品對下列三種結果的影響：（1）FN發生風險；（2）FN相關死亡率；（3）化療的相關劑量強度(relative dose intensity, RDI)導致之長期存活效果。

結果：假設pegfilgrastim比11天的filgrastim FN發生風險降低5.5%的情況下，pegfilgrastim可省2,229歐元；對於RDI導致之長期存活效果，pegfilgrastim可多獲得0.039QALY。假設pegfilgrastim比6天的filgrastim FN發生風險降低10.5%的情況下，對於RDI導致之長期存活效果，pegfilgrastim之ICER值為17,165歐元/LYG

及18,324歐元/QALY（增加0.074QALYs）。

結論：在德國之早期乳癌病人，初級預防使用pegfilgrastim比11天的filgrastim省錢，比6天的filgrastim符合成本效益。

六、我國之適用性

（一）核價參考藥品選擇之建議依據

CDE 建議以 filgrastim 作為本品之核價參考品，因兩藥品有直接比較試驗 (head-to-head comparison)，作用機轉相似，且 filgrastim 為目前國內 G-CSF 中使用量較大之產品。

（二）用在哪些病人群較符合成本效益

雖然英、加、澳三國的 HTA 報告中皆有收載本品的建議，但三國對本品的定價策略不同，在經濟評估上也各有不同的考量及論述，因此，從三國 HTA 報告中無法得知本品用在哪些病人群較符合成本效益。

然而，從 NHSEED 資料庫中搜尋到的經濟評估文獻，大多顯示本品的使用符合成本效益（研究可能設計為本品比較 filgrastim 或本品之初級預防比較次級預防），其研究族群涵蓋下列病人群：

- (1) 上皮性卵巢癌
- (2) 早期乳癌
- (3) aggressive non-Hodgkin's lymphoma

（三）疾病負擔

病人發生 FN 的風險與化療療程、給藥劑量和族群特性有關，所以該數值於不同研究之間變異很大[37]；較高的 FN 發生風險出現於病人接受第一個化療療程，或病人屬於某些高風險族群的情況（如患有共病的老年人身上）。CDE 並未查到台灣 FN 相關的流行病學資料。

嗜中性白血球低下症對經濟最主要的影響是病人的住院。病人發生 FN 住院的天數與病人病況、癌症類型及合併症有關，研究顯示住院天數最長的族群為白血病病人，其住院天數約為 19 天，而淋巴瘤病人的住院天數平均為 10.8 天，固體性腫瘤病人的住院天數平均為 8.5 天[37]。住院醫療花費的高低也呈現類似的情況，FN 住院花費最高者為白血病（37,591 美金），其次為淋巴瘤（19,061 美金）及固體性腫瘤（12,302 美金）。

預防 FN 使用的 G-CSF，根據健保局提供資料顯示：2008~2010 年的每年平

均藥費約 4.8 億元，其中使用量最大的產品為 FILGRASTIM 注射劑 300UG，次之的產品為 GRANOCYTE 250。

(四) 預算衝擊部份

目前健保已給付兩種 G-CSF，本品若納入健保給付，應與其他 G-CSF 為取代關係。

根據廠商估算，本品若納入健保給付，每年符合本品適應症的人數約 62 人，以每人每年 6 劑估算，藥費約 1,200 萬，造成之財務衝擊約 507 萬。CDE 認為此數據的估算有下列疑慮：

1. 人數估算：就估算過程推測，廠商估計的應該是 FN「次級預防」的適用人數，然而，就本品的適應症而言，本品也可能用於 FN 的「初級預防」。若考慮本品可能開放於 FN 的「初級預防」，則本品之適用人數應該高於廠商的預估值。
2. 治療期間：廠商預估本品每人每年的使用量為 6 劑，但並未交代資料來源。

由於廠商申請本品為第二類新藥，若本品之療程花費與 FILGRASTIM 相似，且給付範圍與現行 G-CSF 相同，則本品造成之財務衝擊應屬有限。然而，若本品開放於 FN 的「初級預防」，則其財務衝擊應相當可觀（由於台灣 FN 流行病學資料的缺乏，CDE 無法估算本品開放於「FN 初級預防」的財務衝擊）。

七、經濟評估結論

1. 英、加、澳三國的 HTA 報告大多建議收載本品，但由於各國對本品的定價策略不同，在經濟評估上也各有不同的考量及論述。整體而言，三國之 HTA 報告認為：若本品之療程藥費與 filgrastim 相似，則可在最小成本的基礎上建議收載本品。
2. NHSEED 資料庫查獲的 8 篇經濟評估大多顯示本品的使用應該符合成本效益（研究可能設計為本品比較 filgrastim 或本品之初級預防比較次級預防）。
3. 在財務衝擊方面，由於廠商申請本品為第二類新藥，若本品之療程花費與 FILGRASTIM 相似，且給付範圍與現行 G-CSF 相同，則本品造成之財務衝擊應屬有限。然而，若本品開放於 FN 的「初級預防」，則其財務衝擊應相當可觀。

參考資料

1. 健保藥品給付規定 [cited 2011 November 08]. Available from <http://www.nhi.gov.tw/search/search.aspx>.
2. WHO 藥品 ATC code 查詢 [cited 2011 November 08]. Available from http://www.whooc.no/atc_ddd_index/.
3. 行政院衛生署藥政處西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢網頁 . [cited 2011 November 08]. Available from <http://203.65.100.151/DO8180A.asp> .
4. 健保用藥品項查詢網頁 [cited 2011 November 08]. Available from http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1_list.asp.
5. Cooper KL MJ, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2011;11:404. [Epub ahead of print].
6. NCCN practice guidelines for fever and neutropenia. Oncology 1999;13:197-257.
7. PA. P. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. NEJM 1993;328:1323-32.
8. Aapro MS BJ, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47:8-32.
9. Frampton JE, Keating GM. Spotlight on Pegfilgrastim in Chemotherapy-Induced Neutropenia1. BioDrugs 2005;19:405-7.
10. Curran MP, Goa KL. Pegfilgrastim. Drugs 2002;62:1207-13.
11. 美國 FDA 之核准適應症. [cited 2011 Novemeber 08]. Available from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>.
12. Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Annals of Oncology 2003;14:29-35.
13. Holmes FA JS, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. Ann Oncol 2002;13:903-9.
14. Holmes FA OSJ, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to

- evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:727-31.
15. Vose JM CM, Lazarus H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *Clin Oncol* 2003;21:514-9.
 16. Grigg A S-CP, Hoskin P, et al. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1503-8.
 17. Canada (CADTH): CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation [cited 2011 November 02]. Available from <http://www.cadth.ca/en/search?q=pegfilgrastim>.
 18. PBAC. March 2011 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. 2011. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-mar11-positive>.
 19. Australia (PBAC) [cited 2011 November 08]. Available from : [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/3C36379760467A05CA25756D00089F30/\\$File/pbac-psd-pegfilgrastim-nov08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/3C36379760467A05CA25756D00089F30/$File/pbac-psd-pegfilgrastim-nov08.pdf).
 20. Australia (PBAC) [cited 2011 November 08]. Available from : <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-pegfilgrastim-july07>.
 21. Pinto L LZ, Doan Q, et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2283-95.
 22. Misset JL DV, Gruia G, et al. Dose-finding study of docetaxel and doxorubicin in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1999;10:553-60.
 23. von Minckwitz G KS, du Bois A, et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2008;19:292-8.
 24. Crawford J CC, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010;21:v248-51.
 25. Almenar D MJ, Juan O, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain-results of the LEARN Study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009;18:280-6.
 26. Morrison VA WM, Hershman D, et al. Observational study of the prevalence of

- febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim associated with 3–4 week chemotherapy regimens in community oncology practices. *J Manag Care Pharm* 2007;13:337-48.
28. UK_SMC. Pegfilgrastim (Neulasta), 2003. (Accessed October 17th, 2011, at [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Pegfilgrastim%20Advice%20\(131003\).pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Pegfilgrastim%20Advice%20(131003).pdf).)
 29. Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, Kilgore LC, Straughn JM, Jr. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma--a cost-effectiveness analysis. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2007;17:1019-24.
 30. Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2008;11:172-9.
 31. Danova M, Chiroli S, Rosti G, Doan QV. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients. *Tumori* 2009;95:219-26.
 32. Liu Z, Doan QV, Malin J, Leonard R. The economic value of primary prophylaxis using pegfilgrastim compared with filgrastim in patients with breast cancer in the UK. *Applied health economics and health policy* 2009;7:193-205.
 33. Lyman G, Lalla A, Barron R, Dubois RW. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus 6-day filgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP-21 in United States. *Current medical research and opinion* 2009;25:401-11.
 34. Lyman GH, Lalla A, Barron RL, Dubois RW. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus filgrastim primary prophylaxis in women with early-stage breast cancer receiving chemotherapy in the United States. *Clinical therapeutics* 2009;31:1092-104.
 35. Ramsey SD, Liu Z, Boer R, Sullivan SD, Malin J, Doan QV, et al. Cost-effectiveness of primary versus secondary prophylaxis with pegfilgrastim in women with early-stage breast cancer receiving chemotherapy. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2009;12:217-25.
 36. Sehouli J, Goertz A, Steinle T, Dubois R, Plesnila-Frank C, Lalla A, et al. [Pegfilgrastim vs filgrastim in primary prophylaxis of febrile neutropenia in patients with breast cancer after chemotherapy: a cost-effectiveness analysis for Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:385-9.

37. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. Supportive cancer therapy 2003;1:23-35.

附錄

附錄一 [1]

第 4 章 血液治療藥物 Hematological drugs

4.1. 造血功能治療藥物 Hematopoietic agents

4.1.2. G-CSF (filgrastim inj 如 Filgrastim ; lenograstim inj 如 Granocyte) (85/10/1)
(93/4/1) (96/1/1) :

1. 限

- (1) 用於造血幹細胞移植患者。
- (2) 血液惡性疾病接受靜注化學治療後。
- (3) 先天性或循環性中性白血球低下症者(當白血球數量少於 1000/cumm，或中性白血球 (ANC) 少於 500/cumm)。
- (4) 其他惡性疾病患者在接受化學治療後，曾經發生白血球少於 1000/cumm，或中性白血球 (ANC) 少於 500/cumm 者，即可使用。(96/1/1)
- (5) 重度再生不良性貧血病人嚴重感染時使用，惟不得作為此類病人之預防性使用 (86/9/1)。
- (6) 化學治療，併中性白血球缺乏之發燒，若中性白血球小於 100/cumm、癌症不受控制、肺炎、低血壓、多器官衰竭或侵犯性黴菌感染等危機程度高之感染。
- (7) 對於骨髓造血功能不良症候群 (MDS) 的病人，若因嚴重性的中性白血球過低 (ANC<500/cumm) 而併發感染時，可間歇性使用 G-CSF，但不得作為長期且常規性使用。
- (8) 週邊血液幹細胞的趨動—不論在自體或異體幹細胞的收集，應於收集前之 4~5 日開始皮下注射 G-CSF，其劑量為 10µg /KG/day。

2. 患者如白血球超過 4000/cumm，或中性白血球超過 2000/cumm 時，應即停藥。惟當預估其骨髓功能不易恢復時，雖其血球已達上述標準，仍可給予半量之治療，若仍可維持血球數，則可給予四分之一劑量，若仍可維持血球數，則停用。任何時候，若白血球或中性白血球數過度增高，即應停藥。

附錄二、PBAC 建議 pegfilgrastim 可使用時機[19]

- For use in a patient undergoing induction and consolidation therapy for acute myeloid leukaemia;
- A patient with breast cancer receiving standard dose adjuvant chemotherapy who have had a prior episode of febrile neutropenia or prolonged severe neutropenia (neutrophil count of less than 1,000 million cells per litre), and for whom there is clinical justification for wishing to continue therapy with the same drug combination, dosage and treatment schedule, and for whom a good response to treatment is anticipated providing chemotherapy can be delivered as planned;
- A patient receiving chemotherapy for B-cell chronic lymphocytic leukaemia with fludarabine and cyclophosphamide who has had a prior episode of febrile neutropenia or prolonged severe neutropenia (neutrophil count of less than 1,000 million cells per litre), and for whom there is clinical justification for wishing to continue therapy with the same drug combination, dosage and treatment schedule, and for whom a good response to treatment is anticipated providing chemotherapy can be delivered as planned.
- A patient receiving first-line chemotherapy for Hodgkin's disease who have had a prior episode of febrile neutropenia or prolonged severe neutropenia (neutrophil count of less than 1,000 million cells per litre), and for whom there is clinical justification for wishing to continue therapy with the same drug combination, dosage and treatment schedule, and for whom a good response to treatment is anticipated providing chemotherapy can be delivered as planned;
- A patient receiving chemotherapy for myeloma who have had a prior episode of febrile neutropenia, and for whom there is clinical justification for wishing to continue therapy with the same drug combination, dosage and treatment schedule, and for whom a good response to treatment is anticipated providing chemotherapy can be delivered as planned
- Section 100 Highly Specialised Drugs Program
Private hospital authority required
A patient being treated with aggressive chemotherapy with the intention of achieving a cure or substantial remission in:
 - (a) acute lymphoblastic leukaemia; or
 - (b) breast cancer (adjuvant chemotherapy with docetaxel in combination with an anthracycline and cyclophosphamide); or
 - (c) germ cell tumours; or
 - (d) infants and children with CNS tumours; or
 - (e) neuroblastoma; or
 - (f) non-Hodgkin lymphoma (aggressive grades; or low grade receiving an

- anthracycline-containing regimen); or
- (g) relapsed Hodgkin disease; or
- (h) sarcoma.

表 1、Pegfilgrastim 與 filgrastim 之直接比較臨床研究 [8, 12-16]

研究	比較藥品	疾病	n	藥品劑量	FN 的發生率 n (%)	p
Phase III , RCT , DB [14]	Filgrastim	乳癌 (Breast)	149	Daily sc injection of 5 ug/kg filgrastim starting on day 2 for up to 14 days or until ANC reached $10 \times 10^9/L$ post nadir	27 (18)	0.029
	Pegfilgrastim		147	Single sc injection of pegfilgrastim 100 ug/kg on day 2 of each cycle	14 (9)	
Phase II , RCT , DF [13]	Filgrastim	乳癌 (Breast)	25	Daily sc injection of 5 ug/kg filgrastim starting on day 2 for up to 14 d or until ANC reached $10 \times 10^9/L$ post nadir	2 (12)	NS
	Pegfilgrastim		46	Single sc injection of pegfilgrastim 100 ug/kg on day 2 of each cycle	5 (11)	
Phase III , RCT , DB [12]	Filgrastim	乳癌 (Breast)	75	Daily sc injection of 5 ug/kg filgrastim starting on day 2 for up to 14 d or until ANC reached $10 \times 10^9/L$ post nadir	15 (20)	NR
	Pegfilgrastim		77	Single sc injection of pegfilgrastim 6mg on day 2 of each cycle	10 (13)	
Phase II , RCT , OL [15]	Filgrastim	Lymphoma	33	Daily sc injection of 5 ug/kg filgrastim starting on day 2 for up to 14 d or until ANC reached $10 \times 10^9/L$ post nadir	19	NR
	Pegfilgrastim		33	A single sc injection of pegfilgrastim 100ug/kg on day 2 of each cycle	21	
Phase II , RCT , OL , DF [16]	Filgrastim	NHL	13	Daily sc injection of 5 ug/kg filgrastim starting on day 2 for up to 14 d or until ANC reached $10 \times 10^9/L$ post nadir	1 (8)	NS
	Pegfilgrastim		13	Sc injection of pegfilgrastim 100 ug/kg on day 2 of each cycle	0 (0)	