

總動原注射劑 (Mozobil® solution for injection)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

| 藥品名稱 | Mozobil | 成分 | plerixafor |
|-----------------|---|----|------------|
| 建議者 | 賽諾菲安萬特(股)公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 賽諾菲安萬特(股)公司 | | |
| 含量規格劑型 | Solution for injection 20mg/ml, 1.2ml/vial | | |
| 衛生署許可適應症 | 與顆粒球群落形成刺激因子 (G-CSF) 併用，驅動造血幹細胞至周邊血液供收集以施行自體移植；適用於須施行自體移植之非何杰金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤的病患，但驅動不佳者 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 同上。 | | |
| 建議健保給付條件 | ■無 | | |
| 建議療程 | 一般劑量：每日每公斤體重 0.24mg，不可超過每日 40mg 對於肌酸酐廓清率 \leq 50 ml/min 的老年人和腎功能不全患者應調整劑量，減少 1/3 劑量至 0.16 mg/kg/day，且不可超過 27mg/day | | |
| 建議者自評是否屬突破創新新藥 | ■突破創新新藥 | | |
| 健保是否還有給付其他同成分藥品 | ■無同成分（複方）健保給付藥品 | | |

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：無適當之核價參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：請詳見表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：
 - Plerixafor 在美國 FDA 及歐盟 EMA COMP 以罕病藥品申請上市。
 - Plerixafor 療效的主要關鍵樞紐試驗為兩項針對未經歷過幹細胞收集失敗之 298 位 NHL 病患及 302 位 MM 病患，比較 plerixafor 與安慰劑驅動幹細胞效果的 RCT 研究。主要療效指標為達到目標 CD34+ cells 的人數比例。二個試驗中，作為第一線使用時，plerixafor 組較安慰劑組有顯著較多的病患 (59% vs.

20% in NHL; 72% vs. 34% in MM) 達到主要療效指標。對於驅動之 CD34+細胞數不足無法進行移植的病患，進入投予 plerixafor+G-CSF 之開放性救援療程，救援結果顯示，NHL 病人群有 60% 在收集天內達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34 /kg 之細胞數；MM 病人群有 100% 在收集天內達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34 /kg 之細胞數。兩個試驗中，plerixafor 組及安慰劑組在移植後維持 100 天、6 個月及 12 個月的患者比例均類似；在整體存活率(OS)之探索性療效指標方面，二組間沒有差異。

- Sheppard 於 2012 發表一篇研究，針對目前自體移植前驅動造血幹細胞以治療血液腫瘤之相關治療方案的有效性和安全性，進行系統性文獻回顧。研究中納入 3 種治療方案，共 28 篇文獻進行統合分析，主要療效指標為 CD34+ cell yield。文章結論認為造血生長因子單獨使用或與化療、ancestim 或 plerixafor 等併用均能提供大部分病患適當的自體幹細胞驅動。
- Plerixafor 最常見的不良事件為胃腸道功能障礙（腹瀉，噁心）及注射部位反應（紅斑，搔癢）和頭暈。

四、醫療倫理：未見相關議題之證據。

五、成本效益：並無本土成本效益分析證據可供參考。

六、財務衝擊：廠商估計本品納入健保後之第一年到第五年間，所帶來的預算衝擊約在 1,000 萬元到 1,400 萬元間。查驗中心認為此數值略有低估之虞，其分析結果受到移植案件數、案件年增率、健保給付條件（驅動治療失敗的定義、治療療程數上限等）的影響甚鉅。查驗中心基礎方案分析評估 plerixafor 前五年的年度藥費約介於 2,900 萬元到 5,200 萬元間，取代化學治療藥物的支出有限，換言之其年度藥費近似於財務衝擊；敏感度分析評估預算衝擊之高估計值介於 6,200 萬元到 7,800 萬元間；在前述試算中 plerixafor 的年度藥費皆未達適用價量協議（2 億元）的條件。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

| | 本案申請藥品 | 參考品 1 | 參考品 2 |
|--------|--|------------|-------|
| 商品名 | 總動原注射劑 [®] Mozobil [®] solution for injection | 無合適之核價參考品* | |
| 主成分/含量 | plerixafor 20mg/ml , 24mg/1.2ml/vial | | |
| 劑型/包裝 | 注射劑，瓶裝 | | |

| | | | |
|-----------------------------------|--|--|--|
| ATC 碼 | L03AX16 | | |
| 衛生署許可適應症 | 與顆粒球群落形成刺激因子 (G-CSF) 並用，驅動造血幹細胞至周邊血液供收集以施行自體移植；適用於須施行自體移植之非何杰金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤的病患，但驅動不佳者。 | | |
| 使用族群 | 1. 適用於須施行自體移植但驅動不佳之非何杰金氏淋巴瘤病人； 2. 適用於須施行自體移植但驅動不佳之多發性骨髓瘤病人。 | | |
| 健保給付條件 | 申請中 | | |
| 健保給付價 | 申請中 | | |
| 仿單建劑量與用法 | 每日每公斤體重 0.24mg，每日不可超過 40mg | | |
| 療程 | 每個療程四天 | | |
| 每療程花費 | (略) | | |
| 參考品建議理由 (請打勾"✓") | | | |
| 具直接比較試驗 (head to-head comparison) | | | |
| 具間接比較 (indirect comparison) | | | |
| 近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品 | | | |
| 目前臨床治療指引建議的首選 | | | |

| | | |
|-------------|--|--|
| 其他考量因素，請說明： | | |
|-------------|--|--|

*註：本案之療效參考品，考量目前國內臨床常見的幹細胞驅動療程為化療、G-CSF 合併處方，非何杰金氏淋巴瘤病人的療效參考品為 ESHAP (etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, and cisplatin)，而多發性骨髓瘤病人則為 cyclophosphamide。若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；但若本品不為突破創新新藥，則前述療效參考品亦難以估計療程藥費以供核價，本案無合適之核價參考品。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

| 來源 | 最新給付建議 |
|-------------|---|
| CADTH (加拿大) | 至民國 101 年 11 月 29 日止查無相關評估報告。 |
| PBAC (澳洲) | PBAC 分別於 November 2010、November 2011、July 2012 三次針對 Plerixafor (Mozobil®) 進行評估。至今未同意 plerixafor 用於第一線及第二線之申請。 |
| NICE (英國) | 未納入選題評價範圍。 |

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。

【總動原注射劑】醫療科技評估報告

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 102 年 1 月 3 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，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。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受行政院衛生署委託，對於建議者向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

(一) 多發性骨髓瘤

多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma, MM) 是一種漿細胞(plasma cells)不正常增生，致使侵犯骨髓的一種惡性腫瘤，又稱plasma cell myeloma或 Kahler's disease。目前尚無法完全明白其致病原因。多發性骨髓瘤的年發生率(annual incidence)約為 4/100,000，在美國，每年的新診斷個案超過13,000例。主要的發生年齡層在40 -80 歲之成人，平均發生年齡在男性為69 歲，女性為71歲。男性的發生率約為女性的1.5倍[1]。

貧血、骨頭疼痛或病理性骨折是多發性骨髓瘤最常見的症狀，而由於病患的正常免疫球蛋白極度低下，因此也很容易受到感染；其他病症還包括因腫瘤形成或脊椎骨骨折造成脊椎神經壓迫引起之神經系統症狀、病變造成鈣質自骨中釋出而導致血液中鈣離子上升之高血鈣症(hypercalcemia)及因血液黏稠度增加(hyperviscosity)引起之視網膜病變、鬱血性心衰竭、頭痛、意識障礙等[1]。

多發性骨髓瘤分期主要以 Durie-Salmon 系統(Classification of Durie and Salmon) 進行臨床分期，最主要的分期依據是血紅素值、M protein 值、血清鈣值、骨頭破壞程度及漿細胞所產生不正常的蛋白質 (IgG、IgA)。共分為三期：[1]

- | | |
|-----|--|
| 第一期 | <ul style="list-style-type: none"> ● 血紅素>10g/dl。 ● 血清鈣≤ 12m/dl。 ● 骨骼 X 光正常或是單一骨骼漿細胞瘤病變。 ● 低 M protein 值 ● 血中 IgG<5g/dl 或 IgA<3g/dl 或尿中輕鏈蛋白(urine light chains)<4g/24hr。 |
| 第二期 | 介於第一與第三期之間。 |
| 第三期 | <ul style="list-style-type: none"> ● 血紅素<8.5g/dl。 ● 血清鈣>12g/dl。 ● 骨骼 X 光顯示骨骼破壞處超過 3 個區域。 ● 高 M protein 值 ● 血中 IgG>7g/dl 或 IgA>5g/dl 或尿中輕鏈蛋白>12g/24hr。 |

多發性骨髓瘤的治療方式主要有以下四種方向：1. 標靶治療或傳統化學療法；2. 高劑量化療合併自體造血幹細胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)；3. 放射線治療；4. 針對影響身體其他部位功能之併發症的支持療法，以增加生活品質及改善併發症之症狀[1]。自從 Attal 等人於 1996 年發表研究顯示，對於小於六十五歲多發性骨髓瘤的患者，使用高劑量化學治療合併自體造血幹細胞移植，可以有效地提高治療緩解率，延長無病存活期，並可有效地延長病患的總存活期以來，使用高劑量化學藥物，再施以造血幹細胞移植已成為較年輕多發性骨髓瘤患者之重要治療方式之一[2]。

(二) 非何杰金氏淋巴瘤

淋巴瘤為淋巴組織細胞發生異常增生，可大致區分為何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's Lymphoma, HL)和非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL)兩類，而此兩大類在病理組織上又各自有許多的細分類。淋巴瘤發生的真正原因仍不甚清楚，可能與原發或後天性的免疫功能不全、病毒及細菌的感染(例如HIV、EB、HTLV-I病毒等)、環境(例如暴露在一些化學製劑、藥劑或放射線下)、及染色體或基因異常等遺傳因素有關聯[3,4]。在美國，NHL為目前排名第七的常見惡性腫瘤，在婦女癌症主要死因排名第五，男性癌症主要死因排名第九，以2009年為例，NHL的新診斷案例有65,980例[4]。在臺灣，非何杰金氏淋巴瘤的發生率遠高於何杰金氏病，約為9:1。在國人癌症十大死因中非何杰金氏淋巴瘤約排名第九[5]。

NHL患者最常見的症狀是在頸部、腋下或鼠膝部出現腫大的無痛性淋巴結；其它的可能症狀包括：不明原因的發燒、夜間盜汗、持續疲勞及不明原因的體重下降等。若淋巴瘤壓迫到臨近器官或造成阻塞，則會產生相關器官之症狀，例如壓迫

至胃、小腸或大腸等消化器官時，可能出現消化性潰瘍、腹脹、便血、嘔吐、腹痛等症狀，若淋巴瘤侵犯骨髓，則可能造成貧血、發燒、不正常出血等，若神經系統受侵犯時則會產生諸如頭痛、運動或感覺異常、疼痛等症狀。雖然大部份的淋巴腺腫大的原因是發炎及感染，但NHL早期除了淋巴結腫大外，常無任何症狀[4,5,6]。

NHL的細胞型態分類很多，配合其臨床表現，可將病程概分為四期，定義如下：
[5,6]

- | | |
|-----|---------------------------------------|
| 第一期 | 侵犯單一淋巴結區域或單一淋巴結外的器官或部位。 |
| 第二期 | 侵犯橫隔膜同側兩個或兩個以上的淋巴結區域。 |
| 第三期 | 橫隔膜兩側皆有淋巴瘤細胞侵犯。 |
| 第四期 | 當淋巴瘤瀰漫性地侵犯各器官或淋巴結時，尤其是一旦侵犯到骨髓時，即屬第四期。 |

此外每一期別可再區分為A或B期。若患者沒有不明原因超過38°C之高燒、夜間盜汗及6個月內體重減輕10%以上之症狀則為A期，反之為B期[6]。

NHL的治療依疾病的分期、細胞受侵犯的類型是侵略性或和緩性、及患者年齡和身體狀況而定。治療方式有化學治療、放射線治療、免疫療法(生物製劑、單株抗體等)及骨髓或造血幹細胞移植等方法[4,5,6]。

骨髓(造血幹細胞)移植依移植物來源可分為自體及異體兩大類，自體移植的前提必須是病患本身對化療有很好的療效，藉由移植前的更高劑量治療，來殺死更多的癌細胞，但因此將同時造成骨髓或造血系統無法恢復，因此須輸注先前儲存的自體造血幹細胞來挽救及恢復造血系統，目前淋巴瘤多採用此類移植。而異體移植，因併發症較多，目前在淋巴瘤治療上多運用於高惡性度、骨髓有侵犯或頑抗型淋巴瘤的患者[7]。

(三) 造血幹細胞移植準備及細胞收集

正常生理狀況下，周邊血液中僅含有微量之造血細胞，當須執行造血幹細胞移植時，須藉由一些造血生長因子，例如G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor)、GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)，將骨髓內之造血幹細胞驅動(mobilization) 至血液中以提供移植之所需。由於經驅動的造血幹細胞表面帶有CD34+抗原，因此可利用標誌CD34+作為定量及確認造血幹細胞數量的方法[8]。

由PBAC及SMC對於本藥品之評估報告，均指出高劑量化療後自體造血幹細胞移植是淋巴瘤和多發性骨髓瘤患者重要的治療選擇。[9,10,11,12]

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

以「plerixafor」作為關鍵字查詢衛生署許可證查詢網頁，僅查獲本案藥品一品項 [13]。

若以「與顆粒球群落形成刺激因子（G-CSF）併用，驅動造血幹細胞至周邊血液供收集以施行自體移植；適用於須施行自體移植之非何杰金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤的病患，但驅動不佳者」之相關關鍵字查詢衛生署許可證查詢網頁，僅查獲本案藥品一品項 [13]。

Plerixafor 之 ATC code 為 L03AX16，相同類別之藥品成分(L03AX antineoplastic and immunomodulating agents / immunostimulants / immunostimulants / other immunostimulants) 除 plerixafor 外另有 15 項，在國內的查驗登記情形如下表，除 L03AX13 glatiramer acetate 外，均未於我國上市，且核准適應症不同[13,14]。

| ATC code | 成分 | 我國上市情形 | 核准適應症 |
|----------|----------------------------------|--------|--|
| L03AX01 | <u>lentinan</u> | X | |
| L03AX02 | <u>roquinimex</u> | X | |
| L03AX03 | <u>BCG vaccine</u> | X | |
| L03AX04 | <u>pegademase</u> | X | |
| L03AX05 | <u>pidotimod</u> | X | |
| L03AX07 | <u>poly I:C</u> | X | |
| L03AX08 | <u>poly ICLC</u> | X | |
| L03AX09 | <u>thymopentin</u> | X | |
| L03AX10 | <u>immunocyanin</u> | X | |
| L03AX11 | <u>tasonermin</u> | X | |
| L03AX12 | <u>melanoma vaccine</u> | X | |
| L03AX13 | <u>glatiramer acetate</u> | V | 用於治療首次出現臨床症狀且有 MRI 為佐證之多發性硬化症病人。及用於減少復發型多發性硬化症病人的復發頻率。 |
| L03AX14 | <u>histamine dihydrochloride</u> | X | |
| L03AX15 | <u>mifamurtide</u> | X | |
| L03AX16 | <u>plerixafor</u> | V | 與顆粒球群落形成刺激因子（G-CSF）並用，驅動造血幹細胞至周邊血液供收集以施行自體移植；適用於須施行自體移 |

| | | | |
|---------|---------------------|---|------------------------------|
| | | | 植之非何杰金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤的病患，但驅動不佳者。 |
| L03AX17 | <u>sipuleucel-T</u> | X | |

全民健保藥品給付規定中，查無與顆粒球群落形成刺激因子(G-CSF)併用，驅動造血幹細胞至周邊血液供收集以施行自體移植之相關規範[15]。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

| 來源 | 報告日期 |
|------------|--|
| CADTH（加拿大） | 至 2012 年 12 月 11 日止查無資料。 |
| NICE（英國） | NICE 未接受委任評價此藥物主題。 |
| PBAC（澳洲） | November 2010、November 2011、July 2012。 |
| 其他 | SMC（Scottish Medicines Consortium）December 2009。 |
| | Cochrane 至 2012 年 12 月 11 日止查無資料。 |
| | EmBase 資料庫。 |
| | 廠商申請資料。 |

（一）CADTH（加拿大）

至 2012 年 11 月 29 日止查無 plerixafor 用於「與顆粒球群落形成刺激因子(G-CSF)併用，驅動造血幹細胞至周邊血液供收集以施行自體移植；適用於須施行自體移植之非何杰金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤的病患，但驅動不佳者」之相關評估報告。

（二）NICE（英國）

Plerixafor 於英國的核准適應症為「與 G-CSF 併用，驅動造血幹細胞至周邊

血液供收集以施行自體移植；適用於須施行自體移植之淋巴瘤及多發性骨髓瘤的病患，但驅動不佳者」。

NICE 於 2011 年 4 月公告，未委任 NICE 評價 plerixafor 此藥物主要的理由：委員會表示，適用 plerixafor 許可適應症為淋巴瘤的病人族群估計每年少於 200 人，而此數據是由兩個不同的患者群體組成：Hodgkin's lymphoma 及 non-Hodgkin's lymphoma，此兩族群有不同的臨床特徵需要分別考慮；而適用 plerixafor 許可適應症為多發性骨髓瘤的病人族群估計每年少於 100 人，此病人群體與惡性淋巴瘤的病人群體截然不同，在評價中均需要分別考慮；因此在可用性和實際操作方面仍存在變異性，而臨床專家強調實際操作的異質性，主要歸因於不確定性在於如何使用 plerixafor，而不在於是否要使用 plerixafor，例如幹細胞驅動不佳的定義在不同的中心不盡相同，而 plerixafor 在治療中的最佳定位也存在不確定性。由於對問題的本質無法有一致的確定，因此暫不考慮評價 plerixafor 在淋巴瘤及多發性骨髓瘤的治療中驅動幹細胞的價值[16,17]。

(三) PBAC (澳洲) [9,10,11]

Plerixafor 於 2010 年 5 月經 TGA 核准於澳洲上市，用於與 G-CSF 併用於細胞驅動不佳之淋巴瘤及多發性骨髓瘤患者，驅動造血幹細胞至周邊血液以收集及後續施行自體移植。PBAC 分別於 November 2010、November 2011、July 2012 三次針對 Plerixafor (solution for subcutaneous injection, 20 mg per mL, 1.2 mL, Mozobil®)進行評估。

1. 2010 年之審議

在2010年的審議中，廠商提出以G-CSF單獨使用作為比較品，治療未曾歷經幹細胞驅動失敗之NHL, HL及MM病患，但PBAC不認同G-CSF單獨使用是適當的比較品。PBAC認為適當的比較品應為以G-CSF併用化學治療(ifosfamide plus carboplatin plus etoposide for NHL; and cyclophosphamide for MM)作為比較品，治療曾歷經幹細胞驅動失敗之NHL, HL及MM病患。(主要關鍵樞紐試驗請參SMC章節)

PBAC認為G-CSF併用化學治療相較於G-CSF單獨使用亦可增加幹細胞驅動。此外，化學治療亦被使用於淋巴瘤的搶救治療(salvage therapy)及常用於多發性骨髓瘤之例行治療，也可共同作用於淋巴瘤及多發性骨髓瘤治療時之幹細胞收集，cyclophosphamide用於多發性骨髓瘤的幹細胞驅動也是有效的治療方法。因此PBAC認為以G-CSF併用化學治療，治療曾歷經幹細胞驅動失敗之NHL, HL及

MM病患應為適當的比較品。

關於臨床宣稱，PBAC同意，plerixafor plus G-CSF用於一線時之幹細胞驅動優於G-CSF單獨使用，但由於未提供與chemotherapy plus G-CSF的比較，因此臨床重要性尚有其不確定性。此外，也沒有資料支持plerixafor plus G-CSF的安全性優於G-CSF單獨使用。

至於用於二線治療，PBAC也同意plerixafor plus G-CSF對於曾歷經幹細胞驅動失敗之病患可能有效，但沒有相較於chemotherapy plus G-CSF之療效與安全性的比較資料。

PBAC指出，對於使用plerixafor的病人，其模式推估整體存活率(overall survival)的改善是基於有足夠充分驅動的幹細胞得以進行自體幹細胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)和高劑量化療(HDT)的病患比例增加，並且假設這些接受ASCT和HDT患者相較於標準化療可增進整體存活率；而此申請案的樞紐試驗所報告的12個月追蹤結果，在存活率方面並未呈現出差別。因此PBAC因不適當的比較品而駁回plerixafor plus G-CSF用於一線之治療，而二線治療由於缺乏相關的比較數據、臨床效益不確定，相關的經濟模型也不確定而未被接受。PBAC要求未來的申請應提供與G-CSF併用化學治療於一線治療之比較，同時應提供基於每個病人基礎的、傳統的幹細胞驅動方面的費用比較，而非對於高度不確定性之幹細胞移植好處的宣稱。

2. 2011年之審議

在2011年的審議中，廠商提出以G-CSF併用chemotherapy (ifosfamide + carboplatin + etoposide for lymphoma; and cyclophosphamide for multiple myeloma)為比較品，用於曾經歷幹細胞收集失敗之lymphoma及multiple myeloma病患；並檢附一個plerixafor plus G-CSF與chemotherapy plus G-CSF比較之回溯性研究(Pusic, 2008)、五個plerixafor plus G-CSF的觀察性研究(Calandra, 2008; Fowler, 2009; Micallef, 2009; Tricot, 2010; Duarte, 2011)、一個chemotherapy plus G-CSF的one arm非隨機研究(Majado, 2003)，一個chemotherapy plus G-CSF的觀察性研究(McKibbin, 2007)及一個chemotherapy plus G-CSF的無對照回溯性研究(Gotteris, 2005)作為審議參考資料。

PBAC的評估結果如下：

■ 在Lymphoma方面：

接受plerixafor plus G-CSF而在第二次細胞收集達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg目標的比例介於60%至92%之間。

有兩個研究分別提供了NHL及HL (Calandra, 2008; Fowler, 2009)的相關數據，但此二研究對於NHL及HL二種疾病的治療反應沒有一致的趨勢，HL的世代(cohort)

研究所達到的治療反應數值較小。

在McKibben (2007)的研究中，chemo-mobilisation成功的在17位NHL病患中使4位(24%)在第二次的細胞收集中達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg的目標，若合併考慮二次的驅動情形：則NHL病患成功達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg目標的比例提升至65% (11/17)。

■ 在Multiple myeloma方面：

接受plerixafor plus G-CSF而在第二次細胞收集達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg目標的比例介於71%至100%之間。

在McKibben (2007)的研究中，chemo-mobilisation成功的在7位MM病患中使2位(29%)在第二次的細胞收集中達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg的目標，若合併考慮二次的驅動情形：則MM病患成功達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg目標的比例提升至57% (4/7)。

若不合併前次驅動：

接受plerixafor進行二次驅動並達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg的目標的病患(no pooling)比例自60%到90%不等。此病患群體包括其他疾病診斷的患者，例如白血病。而chemo-mobilisation達到最低收集目標的病患比例自26%到51%不等。由於病患群體具異質性，以致於結果產生差異，而此差異本質將影響估算的不確定性，特別是經濟方面的評估。

若合併前次驅動：

相較於plerixafor進行第二次驅動僅有60%到90%達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg，plerixafor進行二次驅動(with pooling previous mobilisation)共有83%至90%的病患比例達到目標細胞數量。而chemo-mobilisation方面，依據Majado (2003)及McKibben (2007)的研究，有50%至76%的病患(with pooling from previous collections)比例達到目標細胞數量。

多數研究容許使用經其他收集到的混合細胞以進行移植，因此進行移植的患者的比例往往高於達到目標細胞驅動量的患者比例。

總病患群體中，接受Plerixafor的病患中有76%至85%可進行移植。廠商宣稱以化療方式進行幹細胞驅動及收集的病患群體中僅有53%至62%的患者進行移植。整體而言，相較於chemo-mobilisation，Plerixafor顯示可增加患者進行移植的比例，但此些數據來自小的非隨機及非對照的臨床研究，使得plerixafor的效益目前還無法明確估算。

此外，多數觀察性世代(cohort)研究中，病患接受plerixafor的中位天數為2~3天(Tricot (2010)的研究為7天)，而作為比較品的chemo-mobilisation的中位天數亦

為2至3天。Pusic (2008)是唯一比較二種驅動策略使用天數的研究，在Pusic (2008)的研究中，接受plerixafor治療的中位天數為2.5天，相較於chemomobilisation為2天較長。

在安全性方面，有三篇研究提出plerixafor (Duarte, 2011)及chemo-mobilisation的(McKibben, 2007; Gotteris, 2005)的毒性資料。plerixafor最常見的不良事件為胃腸道障礙(腹瀉, 噁心)及注射部位反應(紅斑, 搔癢)和頭暈。Duarte (2011)所提出之不良事件與前述研究具一致性。至於chemo-mobilisation, 有febrile neutropenia導致住院、需輸血的貧血及thrombocytopenia的報告 (McKibben, 2007)。有一位病人因敗血症導致死亡, 但其所使用的paclitaxel劑量高於試驗主持人建議的最大劑量。

PBAC接受此次申請所提出的比較品: G-CSF in combination with chemotherapy (ifosfamide + carboplatin + etoposide for lymphoma and cyclophosphamide for multiple myeloma), 用於先前曾經歷幹細胞驅動但失敗的病患。但PBAC認為此次廠商的申覆中, plerixafor用於預測動員較差, 以及病患的CD34+ cells產率未達最佳標準者作為緊急援救(immediate salvage), 但僅有極微量的數據呈現; 且本次廠商申覆所提出之新數據均為非對照研究(data from one arm of the study)及觀察性的世代(cohort)研究, 這些研究有很大的偏差可能性(如選擇偏差等)及干擾因子以至於可能影響可信度。此外, PBAC指出, 在Pusic (2008)研究中, 細胞收集數量大於或等於 2×10^6 CD34+ cells/kg者, 在Plerixafor + G-CSF組為83%, 在Chemo+G-CSF為53%。然而, 此結果若採用Pusic (2008)與5個觀察性研究之綜合平均值, 則分別為87% versus 64%, 可能為更合適的比較基礎。因此PBAC基於成本效益的高度不確定性駁回此藥品之申請。

3. 2012年之審議

在2012年的審議中, 廠商仍提出以G-CSF 10 μ g/kg併用chemotherapy (ifosfamide + carboplatin + etoposide for lymphoma; and cyclophosphamide for multiple myeloma) 做為比較品, 用於曾經歷幹細胞收集失敗之lymphoma 及 multiple myeloma病患; 並另檢附10篇文獻作為審議參考資料: 其中兩個研究 (Basak, 2011a and Cooper, 2011)提供曾經歷幹細胞驅動及收集失敗之failed mobilisers 及 immediate salvage 的資訊, 五個研究(Attolico, 2012; Hübel, 2011a; Hübel, 2011b; Selleslag, 2011; and Worel, 2011)含括failed mobilisers的資訊及三個研究(Basal, 2011b; D'Addio, 2011; and Li, 2011)含括了immediate salvage的資訊。

PBAC指出, 此申覆案將達到移植所需最低數量的CD34+ cells ($\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg)的病人比例稱之為“mobilization success rate”, 並作為主要療效指標, 同時使用此關鍵指標進行經濟分析。申覆案中呈現的mobilisation success rates基於未與其他次細胞收集合併計算(“unpooled”)及與其他次細胞收集合併計算(“pooled”)二種計算方法。PBAC認為澳洲的臨床操作的標準做法是pooled cell

numbers。因此應以“pooled”做為療效計算的前提。

廠商在申覆中總結對於failed mobilisers的mobilisation success rates (patients receiving $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg)，在plerixafor相關研究，對所有病患群體的成功驅動比例自59%到100%不等；對於failed mobilisers後接受plerixafor進行immediate salvage，達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg的成功率自71%到100%不等；而chemo-mobilisation相關的研究，對所有病患群體的成功驅動比例在unpooled方面自26%到51%不等；在pooled方面則自53%至76%不等。廠商宣稱此結果與過去提供之研究資料大致上具有一致性，但PBAC認為對於所有病患群體以及不同的診斷，此mobilisation success rates有其本質上的變異性。

此外，本次申覆在failed mobilisers (Attolico 2012, Hübel 2011b and Worel 2011)及immediate salvage (Cooper 2011, D’Addio 2011, and Li 2011)二方面新增了毒性相關的數據。而在chemo-mobilisation方面則無新增安全性相關的數據。plerixafor plus G-CSF在這些試驗中最常見的不良事件相關報告包括胃腸障礙(腹瀉，噁心)，注射部位反應(紅斑，搔癢)及頭暈。有一份報告提出病患在使用plerixafor plus chemo-mobilisation時有原因不明的發熱(Attolico, 2012)。在chemo-mobilisation方面，有febrile neutropenia導致住院、需輸血的貧血及thrombocytopenia的報告 (McKibben, 2007)。有一位病人因敗血症導致死亡，但其所使用的paclitaxel劑量高於試驗主持人建議的最大劑量，與前次評估相同。

PBAC指出，目前此申覆案對於給付的建議已修正為使用於：正在收集幹細胞但失敗(例如 immediate rescue)，以及曾經歷幹細胞驅動及收集失敗之病患。PBAC認為明確定義病人群體，包括定義CD34+的閾值是非常重要的。而針對廠商此次申覆plerixafor plus G-CSF所提交的10個新研究，如同前次的評估，此些申覆所提出的支持資料均為非對照研究及觀察性的世代(cohort)研究，研究的可信度可能會受到偏差和干擾因子所影響。PBAC指出，特別是與療效比較品間的資訊缺乏，以至於新數據未必可用。PBAC認為，基於數據的可用性，宣稱plerixafor plus G-CSF的療效優於對照品是合理的，但效益仍存在不確定性。因此PBAC基於成本效益的高度不確定性再次駁回此藥品的申請。

(四)其他醫療科技評估組織

1. SMC (蘇格蘭) [12]

SMC(Scottish Medicines Consortium)於2009年12月公告對於plerixafor, 20mg/ml solution for injection (Mozobil®)的評估報告。

Plerixafor在蘇格蘭是以罕病藥品上市。SMC接受plerixafor與G-CSF併用於細胞驅動不佳之淋巴瘤及多發性骨髓瘤患者，驅動造血幹細胞至周邊血液以收集及後續施行自體移植。SMC接受plerixafor使用於non-Hodgkin's lymphoma，因為它提供了經濟方面的價值，而在多發性骨髓瘤方面，plerixafor 雖然似乎提供較少的經濟價值，但因其他的決策考量以致仍被SMC接受，特別是其使患者能銜接至有效治療（自體骨髓移植）的能力。

SMC對於plerixafor用於細胞驅動不佳之淋巴瘤及多發性骨髓瘤患者，驅動造血幹細胞至周邊血液以收集及後續施行自體移植之臨床療效評估依據為兩項雙盲、隨機的phase III試驗，比較plerixafor與安慰劑在298位NHL病患及302位MM患者的療效[18,19]。在兩項研究中，病患都是 18 歲以上的成人，以組織切片確診及符合Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0或1，排除病患接受自體或異體移植但幹細胞收集失敗者。Plerixafor的使用方法為0.24mg/kg body weight daily，在幹細胞分離前，先投予G-CSF四天，接著皮下注射plerixafor 6至11小時。主要療效指標為達到目標CD34+ cells的人數所占的比例 (≤ 4 days in the NHL and ≤ 2 days in the MM study)；EMA則另要求CD34+ cells外再加上polymorphonuclear (PMN)及platelet (PLT) 複合指標。

■ 療效結果：

NHL的試驗中，plerixafor 組有顯著較多的病患 (59%, 89/150人) 較安慰劑組 (20%, 29/148人) 達到主要療效指標(collection of $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ cells/kg in ≤ 4 days)。plerixafor組也較安慰劑組有多的病人達到EMA要求的PMN及PLT特定指標(84% versus 43%及57% versus 19%)。相較於安慰劑組有55%的病患進行移植，plerixafor 組中有90%的病人進行移植。

NHL的試驗中，共有62位病患(10位來自plerixafor組，52位來自安慰劑組)因驅動之CD34+細胞數不足無法進行移植，進入投予plerixafor+G-CSF之開放性救援療程；救援結果顯示，原plerixafor 組中的10位病患中有4位在四個收集天內達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg之細胞數目，原安慰劑組之52位病人中有33位在四個收集天內達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg之細胞數目。此外，安慰劑組有7位患者在四個收集天內達到 $\geq 5 \times 10^6$ /公斤之細胞數目。

在MM的試驗中，plerixafor 組有顯著較多的病患 (72%, 106/148人) 較安慰劑組 (34%, 53/154人) 達到主要療效指標(collection of $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ cells/kg in ≤ 2 days)。plerixafor組也較安慰劑組有較多的病患達到EMA要求的PMN及PLT特定指標(70% and 34%)。相較於安慰劑組有88%的病患進行移植，plerixafor 組中有96%的病人得以進行移植。

MM的試驗中，共有7位病患(全部來自安慰劑組)因驅動之CD34+細胞數不足

無法進行移植，進入投予plerixafor+G-CSF之開放性救援療程；救援結果顯示，7位病患(100%)全都在4個收集天內達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34 /kg之細胞數。

兩個試驗中，plerixafor組及安慰劑組在移植後維持100天、6個月及12個月的患者比例均類似；在整體存活率(OS)之探索性療效指標方面，二組間沒有差異。

■ 安全性：

兩個phase III試驗中，plerixafor組之相關不良事件的發生率均較安慰劑組為高：NHL study中，plerixafor 組相較於安慰劑組分別為65% vs. 41%，在MM study中，plerixafor 組相較於安慰劑組分別為65%與 45 %。NHL study中，三位因嚴重不良事件進行相關治療的病人中，有兩位來自plerixafor 組（一位低血壓及頭暈，另一位移植後血小板減少）。最常見之治療相關不良事件為腸胃道功能障礙(diarrhoea, 32% and 18% in the plerixafor groups compared with 4.1% and 5.3% in the placebo groups; nausea, 17% and 16% in the plerixafor groups and 5.5% and 7.3% in the placebo groups)及注射部位反應(erythema, 29% and 20% in the plerixafor groups and 6.9% and 3.3% in the placebo groups)。

■ 臨床定位及其他整體考量

廠商建議將plerixafor列為病患曾歷經一次幹細胞驅動失敗後之二線治療選擇。蘇格蘭和美國均支持此臨床定位，但二個 phase III 試驗均是將plerixafor列於第一線使用。對於廠商提出作為二線使用之定位的證據僅來自二個phaseIII中之救援療程，但是Scottish programme的資料庫有證據支持此用法，20位病患中有18位達到可移植之幹細胞數，雖然病人的數目比較小及無不良事件報告。

雖然有理論上的風險擔心plerixafor可能會促進腫瘤細胞進入循環及影響移植，但至今尚未有明確的臨床證據支持或駁斥此假設，因此要求將評估此二個試驗的五年長期安全性追蹤資料。

G-CSF與化療相結合，是蘇格蘭常用的臨床治療策略。相較於常與G-CSF併用的cyclophosphamide，plerixafor的毒性較低，此為plerixafor的優勢之一；雖然plerixafor治療後 12 個月的追蹤，顯示並無整體生存優勢，但臨床專家支持plerixafor 用於CD34+細胞驅動不佳之多發性骨髓瘤及淋巴瘤的治療。

(五)其他文獻資料庫

以下列 PICOS 做為搜尋條件，於 Cochrane/Embase 電子資料庫搜尋符合本次申請新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，搜尋條件整理如下：

| | |
|---------------------|---|
| Population | 納入條件：Multiple myeloma Non-Hodgkin's Lymphoma 排除條件：不設限 |
| Intervention | plerixafor |
| Comparator | 不設限 |
| Outcome | 不設限 |
| Study design | RCT |

1. Cochrane 電子資料庫

在 Cochrane 資料庫中，以”plerixafor”作為查詢關鍵字，其他條件不設限，至 2012 年 12 月 11 日止，查無 plerixafor 用於淋巴瘤及多發性骨髓瘤的相關系統性回顧報告。

2. Embase 電子資料庫

由於本案廠商彙整至 2011 年為止與本案藥品療效相關的文獻向 PBAC 申請審議，而 PBAC 於 2012 年 7 月完成審議報告。因此在 Embase 電子資料庫中以如下策略針對 2012 年與本案藥品療效相關之新增文獻進行搜尋，共查獲 11 篇相關文獻。

| | | |
|----|---|-----|
| #6 | #3 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de) AND 2012:py AND 'controlled study'/de AND ('multiple myeloma'/de OR 'nonhodgkin lymphoma'/de) AND ('granulocyte colony stimulating factor'/de OR 'plerixafor'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it) | 11 |
| #5 | #3 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de) AND ('multiple myeloma'/de OR 'nonhodgkin lymphoma'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it) AND ('granulocyte colony stimulating factor'/de OR 'plerixafor'/de) AND 2012:py | 43 |
| #4 | #3 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de) | 236 |

| | | |
|----|---|-------|
| | AND ('multiple myeloma'/de OR 'nonhodgkin lymphoma'/de) AND ('granulocyte colony stimulating factor'/de OR 'plerixafor'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it) | |
| #3 | 'plerixafor'/exp | 2,201 |
| #2 | #1 AND 'clinical trial'/de AND ('multiple myeloma'/de OR 'nonhodgkin lymphoma'/de) AND (2012:py OR 2013:py) AND ('granulocyte colony stimulating factor'/de OR 'plerixafor'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it) | 0 |
| #1 | 'plerixafor'/exp | 2,201 |

經細讀文獻摘要，無 plerixafor plus G-CSF 與 chemomobilization 直接比較，用於第一線的文獻；有六篇文獻探討 plerixafor plus G-CSF 於 chemo-mobilization 後或 add on 使用的文獻，另有一篇探討 plerixafor for stem cell mobilization 的經濟評估。

六篇文獻中，有五篇文獻主要是針對 chemo-mobilization 後使用 plerixafor 於 NHL 或 MM 病患以驅動 CD34+ 相關血液幹細胞(包括 CD34+、CD133+、CD38、CD4+、CD3+、CD8+、CD16/56+)之細胞亞群分析及其動力學(mobilization kinetics)之研究，病患數亦不多(13-43 位)。文獻結論對於研究結果是否與免疫重建或病患臨床療效相關均建議仍須有更大病人群及更長期追蹤的試驗驗證[20-24]。僅有一篇研究為針對目前自體移植前驅動造血幹細胞以治療血液腫瘤之相關治療方案的有效性和安全性，進行系統性文獻回顧 (Sheppard, 2012)[25]。研究中納入 3 種治療方案，共 28 篇文獻進行統合分析，主要療效指標為 CD34+ cell yield，次要療效指標則包括 proportion of failures, rate of count recovery 及不良反應。28 篇文獻中使用 cyclophosphamide 併用細胞成長刺激因子者有 10 篇，cyclophosphamide 加入細胞成長刺激因子 molgramostim (1.4 vs. 0.5×10^6 /kg; $P = .0165$)、filgrastim (7.2 vs. 2.5×10^6 /kg; $P = .004$)，或同時加入 ancestim 及 filgrastim (12.4 vs. 8.3×10^6 /kg; $P = .007$)二者均會導致 CD34+ cell yield 增加。以細胞成長刺激因子為基礎，加入 plerixafor 的治療方案有六篇文獻，均較 filgrastim 單獨使用提高 CD34+ cell yield (MM: 11.0 vs 6.2×10^6 /kg; $P < .001$ and non-Hodgkin lymphoma: 5.69 vs. 1.98×10^6 /kg; $P < .01$)。以細胞成長刺激因子併用非 cyclophosphamide 之化療為基礎的文獻有 12 篇，高劑量 filgrastim (8.2 vs. 4.7×10^6 /kg for 16 vs. 8/mcg/kg daily of filgrastim, respectively; $P < .0001$) 及將 rituximab 分別與 etoposide 或 filgrastim (9.9 vs. 5.6×10^6 /kg; $P = .021$)併用均能改善 CD34+ cell yield。文章結論認為造血生長因子單獨使用或與化療、ancestim 或 plerixafor 等併用均能提供大部分病患適當的自體幹細胞驅動。

(六)建議者提供之資料

本案廠商檢送之與藥品療效評估相關的資料摘錄如下：

- 美國 FDA 與歐盟 EMA COMP 申請 plerixafor 以罕病藥品上市之審議報告。
- 澳洲 PBAC、英國 SMC 及 AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) 之評估報告。(但在 PBAC 報告方面，僅檢送 2010 及 2011 二此評估報告，未檢送 2012 評估報告)。
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 分別針對 non-Hodgkin's lymphoma (2008)及 multiple myeloma (2009)的二份臨床指引。
- 二篇為澳洲 PBAC、英國 SMC 及 AWMSG 作為主要評估依據的關鍵樞紐 phase III 試驗。
- 一篇含括 plerixafor 機轉、流體力學、體內藥動學、主要臨床結果及經濟討論的回顧性文章及十篇臨床研究文獻。

AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group)於 2010 年 3 月公告對於 plerixafor, 20mg/ml solution for injection (Mozobil®)的評估報告。Wales 接受 plerixafor (Mozobil®)與 G-CSF 併用於細胞驅動不佳之淋巴瘤及多發性骨髓瘤患者，驅動造血幹細胞至周邊血液以收集及後續施行自體移植；但限制使用於曾經歷一次完整的幹細胞驅動但失敗之 non-Hodgkin's lymphoma (NHL) 及 multiple myeloma (MM)病患，並要求建立監測制度以追蹤 plerixafor 使用對於病患病情的無惡化存活期(progression free survival)及其他長期臨床結果。

AWMSG報告對於 plerixafor的療效評估依據為二個關鍵樞紐phase III試驗(請參澳洲PBAC、英國SMC報告)，一篇re-mobilisation的回溯性研究(Pusic,2008)(此篇研究亦為澳洲PBAC評估plerixafor plus G-CSF與chemotherapy plus G-CSF比較之主要依據)，及四篇發表於2008~2009年，plerixafor plus G-CSF用於chemo-mobilisation失敗後之再次驅動的研究(Calandra 2008, Fowler, 2009, Gordon 2009, Shaughnessy 2009)。其中二篇與提供PBAC審議的文獻相同(Calandra 2008, Fowler, 2009)，研究內容為對於曾歷經幹細胞驅動失敗之98位(35 MM/ 63 NHL)及16位(6 MM/ 10 NHL)病患的cohort研究，以G-CSF 10 micrograms/kg/day投予四天，接著皮下注射plerixafor 240 micrograms/kg (given on the evening of the fourth day; 10-11 hours prior to apheresis)；主要療效評估指標為目標細胞數達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg的病患比例；研究結果：在Calandra的研究中，98位病患達到目標細胞數的比例分別為60.3%(NHL) 及 71.4% (MM) ；在Fowler的研究中，全部病患達到目標細胞數的比例為85%。另二篇文獻(Gordon 2009, Shaughnessy 2009)

均為open-label研究，試驗設計與評估指標與前二篇相同，病患數分別為20位(12 MM/ 8 NHL)與251位(87 MM/ 164 NHL)病患；研究結果：在Gordon的研究中，全部病患達到目標細胞數的比例為95%；在Shaughnessy的研究中，病患達到目標細胞數的比例分別為67.1% (NHL) 及 81.0% (MM)。

Pusic於2008年發表的回溯性研究為PBAC及AWMSG評估plerixafor plus G-CSF與G-CSF plus chemotherapy療效比較之主要評估依據[26]。研究內容包含1834位病患，其中1040位符合審議的目標族群(502 NHL, 401 MM, 137 HD)。所有病患中有大約19% (n=350) 的病患經G-CSF alone or G-CSF plus chemotherapy驅動失敗，其中有269位病患進行第二次的幹細胞驅動(G-CSF and/or GM-CSF (n=217), G-CSF plus chemotherapy (n=34) or G-CSF plus plerixafor (n=18))，失敗率分別為81.6%，73.5%和27.8%；平均收集到的細胞數量分別為 1.2×10^6 (G-CSF and/or GM-CSF), 0.9×10^6 (G-CSF plus chemotherapy) and 4.6×10^6 (G-CSF plus plerixafor) cells/kg。

廠商檢送 NCCN (National Comprehensive Cancer Network)分別針對 non-Hodgkin's lymphoma (2008)及 multiple myeloma (2009)的二份臨床指引。查驗中心查知二份 NCCN 臨床指引分別在 2010/2011 及 2011/2012 都有更新版本，但二份臨床指引均未明列 plerixafor plus G-CSF 為治療方法中之一環，僅建議對於適合的病患使用高劑量化學治療合併自體幹細胞移植為 non-Hodgkin's lymphoma 和 multiple myeloma 之治療選擇。

廠商所提送之 Gillian 於 2011 年發表之回顧性文章，彙總回顧至 2011 年七月有關 plerixafor 機轉、流體力學、體內藥動學、主要臨床結果及經濟討論的研究文獻。在臨床療效方面的統合回顧，在第一線的使用，依據二個主要關鍵樞紐試驗顯示 plerixafor plus G-CSF 較安慰劑組有顯著較多的病患達到主要療效指標；而在第二線使用方面，文章中依據二個 phase III 之救援療程及 20 篇 2008-2011 年的研究文獻，顯示 plerixafor plus G-CSF 對於淋巴瘤或多發性骨髓瘤患者之救援使用，可成功驅動多數之前幹細胞驅動不佳病患的幹細胞，但文章中未分析及評論與其他治療策略之效益比較。[27]

本案廠商另提送的十篇 2007-2009 年的參考文獻俱已為前述 PBAC、SMC、AWMSG 等評估報告及 Gillian 針對 plerixafor plus G-CSF 之回顧性文章中統合評估過之文獻，此處不再贅述。

本案廠商申請第一類突破新藥，但對於療效資料未見進行系統性文獻回顧程序；對於所提供之療效資料，未說明其主要治療對象及療效指標進行比較分析之陳述及結果。

四、療效評估結論

1. Plerixafor 在美國 FDA 及歐盟 EMA COMP 以罕病藥品申請上市。Plerixafor 的主要關鍵樞紐試驗為兩項針對未經歷過幹細胞收集失敗之 298 位 NHL 病患及 302 位 MM 病患，比較 plerixafor 與安慰劑驅動幹細胞效果的 RCT 研究。主要療效指標為達到目標 CD34+ cells 的人數比例。二個試驗中，作為第一線使用時，plerixafor 組較安慰劑組有顯著較多的病患 (59% vs. 20% in NHL; 72% vs. 34% in MM) 達到主要療效指標。對於驅動之 CD34+細胞數不足無法進行移植的病患，進入投予 plerixafor+G-CSF 之開放性救援療程，救援結果顯示，NHL 病人群有 60%在收集天內達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34 /kg 之細胞數；MM 病人群有 100%在收集天內達到 $\geq 2 \times 10^6$ CD34 /kg 之細胞數。兩個試驗中，plerixafor 組及安慰劑組在移植後維持 100 天、6 個月及 12 個月的患者比例均類似；在整體存活率(OS)之探索性療效指標方面，二組間沒有差異。Plerixafor 最常見的不良事件為胃腸道功能障礙（腹瀉，噁心）及注射部位反應（紅斑，瘙癢）和頭暈。

2. 三國評估情形：

| | |
|--------------|---|
| 加拿大 CADTH | 至2012年11月29日止查無plerixafor用於「與顆粒球群落形成刺激因子（G-CSF）併用，驅動造血幹細胞至周邊血液供收集以施行自體移植；適用於須施行自體移植之非何杰金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤的病患，但驅動不佳者」之相關評估報告。 |
| 英國 NICE | Plerixafor 於英國的核准適應症為「與 G-CSF併用，驅動造血幹細胞至周邊血液供收集以施行自體移植；適用於須施行自體移植之淋巴瘤及多發性骨髓瘤的病患，但驅動不佳者」。NICE委員會表示因涉及不同病人群體，在評價中需要分別考慮，此外，幹細胞驅動不佳的定義及plerixafor 在治療中的定位等問題亦無法有一致的確定，因此暫不考慮評價plerixafor在淋巴瘤及多發性骨髓瘤的治療中驅動幹細胞的價值。 |
| 澳洲 PBAC | Plerixafor於澳洲核准用於「與G-CSF併用於細胞驅動不佳之淋巴瘤及多發性骨髓瘤患者，驅動造血幹細胞至周邊血液以收集及後續施行自體移植。」PBAC分別於November 2010、November 2011、July 2012三次針對Plerixafor (Mozobil®)進行評估。PBAC認為應為以G-CSF併用化學治療(ifosfamide plus carboplatin plus etoposide for NHL; and cyclophosphamide for MM)作為比較品，治療曾歷經幹細胞驅動失敗之NHL, HL 及MM病患。而在用於二線之臨床定位上，因相關數據均為非對照研究及觀察性的世代研究，研究的可信度可能會受到偏差（例如selection bias）和干擾因子所影響，特別是與療效比較品間的資訊缺乏，以至於數據未必 |

| | |
|------------|---|
| | 可用，同時基於成本效益的高度不確定性，因此駁回此藥品的申請。 |
| 蘇格蘭 SMC | SMC接受plerixafor與G-CSF併用於細胞驅動不佳之淋巴瘤及多發性骨髓瘤患者，驅動造血幹細胞至周邊血液以收集及後續施行自體移植。但由於有風險的考量，擔心plerixafor可能會促進腫瘤細胞進入循環及影響移植，因此要求將評估此二個試驗的五年長期安全性追蹤資料。 |

3. 其他資料庫相關療效資料：

- 在Cochrane資料庫中，以”plerixafor”作為查詢關鍵字，至2012年12月11日止，查無plerixafor用於淋巴瘤及多發性骨髓瘤的相關系統性回顧報告。
- Sheppard於2012發表一篇研究，針對目前自體移植前驅動造血幹細胞以治療血液腫瘤之相關治療方案的有效性和安全性，進行系統性文獻回顧。研究中納入3種治療方案，共28篇文獻進行統合分析，主要療效指標為CD34+ cell yield，次要療效指標則包括proportion of failures, rate of count recovery及不良反應。28篇文獻中使用cyclophosphamide併用細胞成長刺激因子者有10篇，cyclophosphamide加入細胞成長刺激因子molgramostim (1.4 vs. 0.5×10^6 /kg; P = .0165)、filgrastim (7.2 vs. 2.5×10^6 /kg; P = .004)，或同時加入ancestim 及 filgrastim (12.4 vs. 8.3×10^6 /kg; P = .007)二者均會導致CD34+ cell yield增加。以細胞成長刺激因子為基礎，加入plerixafor的治療方案有六篇文獻，均較filgrastim單獨使用提高CD34+ cell yield (MM: 11.0 vs 6.2×10^6 /kg; P < .001 and non-Hodgkin lymphoma: 5.69 vs. 1.98×10^6 /kg; P < .01)。以細胞成長刺激因子併用非cyclophosphamide之化療為基礎的文獻有12篇，高劑量 filgrastim (8.2 vs. 4.7×10^6 /kg for 16 vs. 8/mcg/kg daily of filgrastim, respectively; P < .0001) 及將rituximab分別與etoposide 或 filgrastim (9.9 vs. 5.6×10^6 /kg; P = .021)併用均能改善CD34+ cell yield。文章結論認為造血生長因子單獨使用或與化療、ancestim 或 plerixafor 等併用均能提供大部分病患適當的自體幹細胞驅動。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

| 來源 | 報告日期 |
|-------------|--|
| CADTH (加拿大) | 至 2012 年 11 月 19 日止查無資料。 |
| PBAC (澳洲) | 共有三則，分別發布於 2010 年 11 月、2011 年 11 月與 2012 年 7 月。 |
| NICE (英國) | 至 2012 年 11 月 19 日止查無資料。 |
| 其他醫療科技評估組織 | 英國 SMC (蘇格蘭)：發布於 2010 年 1 月 18 日。 |
| 電子資料庫 | PubMed、EMBASE、CRD、Cochrane 與 CETD & CEPS 資料庫，尋獲符合收錄條件的經濟評估文獻共五則。 |
| 建議者提供之資料 | 廠商提供英國 AWMSG (威爾斯) 的評值報告，發布於 2010 年 3 月。 |

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH (加拿大)

截至民國 101 年 11 月 19 日止，加拿大專家藥物諮詢委員會 (Canadian Expert Drug Advisory Committee，以下簡稱 CEDAC) 未尋獲針對 plerixafor 進行之醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲)

在澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 共尋獲三則評值記錄：首先在 2010 年 11 月發布的公開摘要文件[9]，建議不收載 plerixafor 於高度專業化藥品計畫 (Highly Specialised Drugs Program)，用於擬接受自體幹細胞移植術之淋巴瘤或多發性骨髓瘤病人。形成建議的經濟考量如下：1. 在 plerixafor 作為第一線用藥 (係指初次接受自體幹細胞移植，未有移植失敗經驗者) 的議題上，PBAC 不接受廠商選用之安慰劑, 顆粒球群落形成刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, 以下簡稱 G-CSF) 合併治療為對照，因廠商未提供 plerixafor, G-CSF 與化療, G-CSF^a 之比較療效證據，故未能依 PBAC 觀點評估 plerixafor 作為第一線用藥之成本效益。2. 在 plerixafor 作為第二線用藥 (係指具自體幹細胞移植失敗經驗者) 的議題上，廠商提供一則階段式經濟評估 (stepped economic evaluation)^b，比較 plerixafor, G-CSF 與化療, G-CSF 之效益，惟 PBAC 認為該評估在比較療效與模型結構的不確定性甚高，未能展現 plerixafor 的經濟效益。

其後，PBAC 於 2011 年 11 月發布的公開摘要文件[10]，仍建議不收載 plerixafor 於高度專業化藥品計畫，用於擬接受自體幹細胞移植術且曾因周邊血液 CD34⁺細胞數不足 (2×10^6 CD34⁺ cells/kg) 以致移植失敗的淋巴瘤或多發性骨髓瘤病人。形成建議的經濟考量，主要是認為 plerixafor 的 ICER 值 (incremental cost-effectiveness ratio, 以下簡稱 ICER 值) 過高且具相當的不確定性，故不建議收載本品。

最後，PBAC 於 2012 年 7 月發布的公開摘要文件[11]，在事前申請的條件下 (公立醫院採快速授權，私立醫院採正式授權)，仍建議不收載 plerixafor 於高度專業化藥品計畫，用於擬接受自體幹細胞移植術且 1. 曾因周邊血液 CD34⁺細胞數不足以致移植失敗的淋巴瘤或多發性骨髓瘤病人；或 2. 正因周邊血液 CD34⁺細胞數不足恐致移植失敗的淋巴瘤或多發性骨髓瘤病人^c。

^a 多發性骨髓瘤病人對照方案使用的化療藥物為 cyclophosphamide 處方，淋巴瘤病人對照方案使用的化療藥物為 ifosfamide, carboplatin, etoposide 合併處方。

^b 階段式經濟評估係指藉由直接轉譯隨機分派對照試驗或其他臨床證據，並按三個連續步驟執行之經濟評估。第一步是伴隨試驗執行之經濟評估 (trial-based economic evaluation)，意即直接採用未經校正之試驗觀察結果以估計遞增成本或遞增健康結果。若此步驟的估計結果不足以作為基礎方案估計值，則繼而執行後續步驟。第二步是建構決策分析模型之經濟評估 (model-based economic evaluation)，利用模擬檢視在 PBS 涵蓋的病人群中，介入效果對其醫療資源與健康結果的影響程度。第三步同樣是以決策分析模型為基礎之經濟評估，其目的在於延展、預測介入效果對其醫療資源與健康結果的長期影響。經由前述步驟，以最後完成之經濟評估預測作為基礎方案分析之估計值者，係為階段式經濟評估。

^c 正因周邊血液 CD34⁺細胞數不足恐致移植失敗的定義為以下兩者任一：(a) 第一次執行血液分離術，第一天早晨蒐集周邊血液 CD34⁺細胞數低於機構閾值；或(b) 第一次執行血液分離術，第一天蒐集周邊血液 CD34⁺細胞數低，預期無法在 1 到 2 次血液分離術達成移植目標者。

廠商申請文件係採用成本效果分析，比較 plerixafor, G-CSF 與化療, G-CSF 之效益，採納前兩次申請之 PBAC 委員意見，捨棄階段式經濟評估，僅以第一階段分析結果呈現每增加一例成功驅動幹細胞的遞增成本，其療效證據係取自非隨機分派（多為單組無對照）試驗及觀察性研究。

PBAC 檢視淋巴瘤病人群的分析結果，在曾因周邊血液 CD34⁺細胞數不足以致移植失敗的病人群中，每增加一例成功驅動幹細胞的遞增成本介於 15,000 澳幣到 45,000 澳幣間；在正因周邊血液 CD34⁺細胞數不足恐致移植失敗的病人群中，遞增成本則低於 15,000 澳幣。惟 PBAC 認為 plerixafor 的 ICER 值過高且具相當的不確定性。

PBAC 檢視多發性骨髓瘤病人群的分析結果，在曾因周邊血液 CD34⁺細胞數不足以致移植失敗的病人群中，每增加一例成功驅動幹細胞的遞增成本低於 15,000 澳幣；在正因周邊血液 CD34⁺細胞數不足恐致移植失敗的病人群中，遞增成本更低（接近 15,000 澳幣）。惟 PBAC 考量前述分析結果的不確定性極高。

PBAC 注意到相較於淋巴瘤，plerixafor 用於多發性骨髓瘤的 ICER 值較低，兩者差異的成因可能是不適當的成本抵銷假設。例如在廠商資料中，嗜中性球低下發燒（febrile neutropenia）副作用之醫療成本被不合理地高估，更甚 2011 年的申請資料，其參數來源為 Lingaratnam 等人（2011）的研究，該研究在計算嗜中性球低下發燒個案時納入不適當的 AR-DRGs（如 A08A：自體骨髓移植併發嚴重併發症或共病症），恐致此參數被高估。PBAC 同時注意到廠商假設 G-CSF 給藥成本將被抵銷，此屬不合適的假設，PBAC 認為使用 plerixafor 並不會降低 G-CSF 給藥成本。針對廠商假設正因周邊血液 CD34⁺細胞數不足恐致移植失敗的病人，若未有 plerixafor 則全數移植失敗，PBAC 認為此假設並不合理。

在預算衝擊分析的部份，PBAC 認為廠商假設第一線血液驅動治療的失敗率高達 30%，此參數缺乏適當證據支持且不合理的高估，恐致廠商申請資料所估計的病人人數、藥費被高估。

PBAC 注意到廠商本次申請的價格調整已反應在成本效果分析中，但不排除再度調降價格以達到可接受的 ICER 值。

PBAC 注意到廠商提出的風險分攤計畫（risk sharing agreement），並同意此計畫的適當性，但不同意此計畫有助於杜絕 plerixafor 被用在未有血液驅動治療失敗經驗的病人群上。PBAC 特別關注於 plerixafor 的成本效益有賴於使用在最恰當的目標病人群之上，因此 PBAC 在形成收載建議前必須仔細定義使用限制與規範。PBAC 同時認為廠商提出的藥費預算上限（cap）過高，係基於高估病人人數之結果。

最後 PBAC 形成建議的經濟考量，主要是認為 plerixafor 的 ICER 值過高且具相當的不確定性，故不建議收載本品。

3. NICE (英國)

截至民國 101 年 11 月 19 日止，英國國家臨床卓越研究院 (National Institute for Health and Clinical Excellence) 未尋獲針對 plerixafor 進行之醫療科技評估報告，NICE 對於 plerixafor 用於擬接受自體幹細胞移植病人未有相關建議 (詳請參見前文療效評估四之(三)說明)。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

由 Scottish Medicines Consortium (以下簡稱 SMC) 在 2009 年 12 月發布的第 594/09 號建議[12]，收載 plerixafor, G-CSF 合併處方，用於擬接受自體幹細胞移植但驅動不佳的淋巴瘤或多發性骨髓瘤病人。

廠商申請文件係採用成本效用分析比較 plerixafor, G-CSF、G-CSF 與 cyclophosphamide, G-CSF 三方案，用於經一次細胞驅動不佳之非何杰金氏淋巴瘤與多發性骨髓瘤病人，SMC 認為前述對照策略是合適的。

成功驅動幹細胞的比例來自數個資料來源，其中 G-CSF 與 cyclophosphamide, G-CSF 兩組的參數取自於回溯性研究，plerixafor, G-CSF 組的參數取自於恩慈試驗計畫 (compassionate use programme) 的資料。模型假設成功驅動幹細胞的個案繼而接受自體幹細胞移植，而未成功驅動幹細胞的個案則大多繼而接受化學治療。效果部分，存活效益與效用權重皆取自於文獻。此外模型未列計幹細胞驅動期間的各項副作用。

在非何杰金氏淋巴瘤的分析結果如下：相較於 G-CSF，plerixafor, G-CSF 每增加一例成功驅動幹細胞個案的遞增成本與多發性骨髓瘤大抵相仿，plerixafor, G-CSF 每增加一單位 QALY 的 ICER 值為 19,586 英鎊 (增加 1.22QALYs、增加 23,950 英鎊)；相較於 cyclophosphamide, G-CSF，plerixafor, G-CSF 每增加一單位 QALY 的 ICER 值為 18,874 英鎊 (增加 1.06QALYs、增加 20,054 英鎊)。

在多發性骨髓瘤的分析結果如下：相較於 G-CSF，plerixafor, G-CSF 每增加一例成功驅動幹細胞個案的遞增成本為 12,768 英鎊，每增加一單位 QALY 的 ICER 值為 39,649 英鎊 (增加 0.47QALYs、增加 18,832 英鎊)；相較於 cyclophosphamide, G-CSF，plerixafor, G-CSF 每增加一例成功驅動幹細胞個案的遞增成本為 11,074 英鎊，每增加一單位 QALY 的 ICER 值為 38,278 英鎊 (增加

0.41QALYs、增加 15,561 英鎊)。

SMC 認為該分析有以下兩點限制：首先其基礎方案假設 cyclophosphamide 透過住診給藥，而 plerixafor 透過護理門診 (nurse-led clinic) 給藥，敏感度分析假設 cyclophosphamide 透過門診給藥，而 plerixafor 透過住診給藥，則 ICER 值增加 3%-4%。其次是成功驅動幹細胞的比例來自數個資料來源，恐致分析結果的不確定性。

SMC 考量 plerixafor 用在非何杰金氏淋巴瘤應符成本效益，然 plerixafor 用在多發性骨髓瘤的 ICER 值相對較高。惟 SMC 考量 plerixafor 為罕見藥物，又其助於病人接受自體幹細胞移植，故認為 plerixafor 用在多發性骨髓瘤的 ICER 值可接受。

在財務衝擊部分，廠商估計每年約有 21 例符合用藥條件，並假設市佔率為 100%，估計每年 plerixafor, G-CSF 藥費約為 231,000 英鎊，其中 plerixafor 年度藥費約為 184,000 英鎊。

最後，SMC 通盤考量相對療效、相對安全性、臨床效果、成本效益與財務衝擊，建議收載 plerixafor 用於擬接受自體幹細胞移植但驅動不佳的淋巴瘤或多發性骨髓瘤病人。

5. 電子資料庫相關文獻

經搜尋 PubMed、EMBASE、CRD、Cochrane 與 CETD & CEPS 電子資料庫，並依本案收錄條件 (如下表)，於 2012 年 11 月 19 日進行搜尋 (搜尋記錄請參見附錄表二)，未查獲依國內政策情境執行之成本效果分析或國內之成本分析，若放寬國家獲健康照護體系的設限，則有五則評估 plerixafor 的經濟評估研究。

| | |
|--------------------|--|
| Population | Non-Hodgkin's lymphoma OR multiple myeloma patients |
| Intervention | plerixafor OR Mozobil |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness. |
| Study design | Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only), quality of life studies. |
| Exclusion criteria | Journal article only. Chinese and English only. |

首先 Kymes 等人發表的研究[28]，係採用美國社會觀點執行成本效用分析

(cost-utility analysis, 以下簡稱 CUA), 並使用馬可夫模型模擬瀰漫性大 B 細胞惡性淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphomas, 屬非何杰金氏淋巴瘤) 病人終生的健康結果與成本。基礎方案分析果顯示相較於 G-CSF 單獨治療, plerixafor, G-CSF 的 ICER 值為 14,735 美金/QALY, 且敏感度分析支持前述結果的穩定性。

其次 Perkins 等人發表的回溯性研究[29], 係採用美國一機構內的淋巴瘤或多發性骨髓瘤病例比較第二線驅動療程, 包括 G-CSF, with/without GM-CSF (顆粒球/巨噬細胞群落形成刺激因子, granulocyte-macrophage colony stimulating factor)、化療, G-CSF 與 plerixafor, G-CSF 三方案之成效, 並以健康照護機構觀點執行成本效果分析 (cost-effectiveness analysis, 以下簡稱 CEA), 分析結果如下: 三方案達到 2×10^6 CD34⁺ cells/kg 的比例依序為 79%、60% 與 84%, 三方案的平均成本依序為 16,016 美金、25,050 美金與 26,754 美金; 相較於 化療, G-CSF, plerixafor, G-CSF 的效果略佳但成本略高。惟此分析未校正病人個人特質、病史與時間變異, 個案間的可比較性恐有疑慮; 再者三組樣本數依序為 43 例、15 例與 38 例, 樣本數小恐致結果代表性有限。

而 Li 等人發表的回溯性研究[30], 係以同一機構引進 plerixafor 前、後一年內的病例為對照, 以健康照護機構觀點執行 CEA, 分析結果如下: (1) 在擬接受自體周邊血幹細胞移植的淋巴瘤與骨髓瘤病人群中, 相較於未有 plerixafor 的情境, 同時使用 plerixafor 作為高風險病人之 add-on 治療及 plerixafor 作為正因驅動不佳病人之救援治療兩策略, 可增加達到 2×10^6 CD34⁺ cells/kg 的比例 (93% versus 98%), 但平均成本略高 (16,234 美金 versus 18,981 美金); (2) 在正因經 G-CSF 治療仍趨動不佳的病人群中, 相較於持續 G-CSF 單方, 以 plerixafor, G-CSF 作為救援治療可增加達到 2×10^6 CD34⁺ cells/kg 的比例 (72% versus 93%), 但平均成本略高 (27,796 美金 versus 30,264 美金)。惟此分析未校正病人個人特質、病史與時間變異, 個案間的可比較性恐有疑慮。

在 Shaughnessy 等人發表的回溯性研究[31], 係以年齡、性別、診斷、治療史、移植時疾病分期等因素進行配對, 以健康照護機構觀點執行 CEA, 分析結果如下: 在擬接受自體周邊血幹細胞移植的淋巴瘤與骨髓瘤病人群中, 相較於 cyclophosphamide, G-CSF, 使用 plerixafor, G-CSF 達到 2×10^6 CD34⁺ cells/kg 的比例相同 (100% versus 100%)、達到 5×10^6 CD34⁺ cells/kg 的比例略高 (76% versus 94%), 但平均成本略高 (19,173 美金 versus 20,298 美金), 但若比較兩組成本中位數, 則以 cyclophosphamide, G-CSF 組較高 (18,824 美金 versus 14,224 美金)。惟此研究兩組樣本各 33 例, 樣本數小恐致結果代表性有限。

最後 Vishnu 等人發表的前瞻性研究[32], 因未有對照備選方案, 係屬成本效益描述研究, 分析結果如下: 共有 18 名個案以 plerixafor 為救援治療, 其中有兩例經 plerixafor, G-CSF 合併治療仍驅動不佳, 考量病人就醫期間的收入損失, 則

使用 plerixafor, G-CSF 的淨效益為 19,300 美金。

綜合上述，五則經濟評估研究皆為美國所發表，該國之健康照護體系、制度、流行病學與照護成本結構與我國不盡相同，故其分析結果無法直接用以支持 plerixafor 在國內使用之成本效益。惟五則研究的分析對象略有不同，顯示臨床嘗試將 plerixafor 應用在各種定位上，而結果亦隨 plerixafor 定位而有所差異。

表一 與本申請藥品相關之成本效益文獻研究架構^A

| 作者 (發表 時間) | 國家, 觀點 | 分析方法 決策分析 模型 | 模擬期間 | 對象 | 評估治療介入 |
|---|------------------|---|------------------------------|---|--|
| Kymes et al. (2012) [28] | 美國 社會觀 點 | CUA, Markov model | 終生 | 擬接受自體周邊 血幹細胞移植之 diffuse large B-cell NHL 病人 | 1. <u>plerixafor</u> <u>0.24mg/kg, G-CSF</u> 2. <u>placebo, G-CSF</u> |
| Perkins et al. (2012) [29] | 美國 健康照 護機構 | CEA, retrospectiv e study | 自開始驅 動療程到 完成血液 透析 | 曾因周邊血液 CD34+細胞數不 足以致移植失敗 的淋巴瘤或 MM 病人 | 1. <u>plerixafor</u> <u>0.24mg/kg, G-CSF</u> 2. <u>w/wo GM-CSF,</u> <u>G-CSF</u> 3. <u>chemotherapy,</u> <u>G-CSF</u> |
| Vishnu et al. (2012) [32] | 美國 健康照 護機構 | cost-benefit description, retrospectiv e study | 自開始驅 動療程到 完成血液 透析 | 正因周邊血液 CD34+細胞數不 足恐致移植失敗 的 NHL 或 MM 病 人 | 接受三日 G-CSF 後， 執行第一次血液透 析，若 CD34+幹細胞 數未達 10×10^6 cells/L 者，改採 <u>plerixafor, G-CSF</u> ， 最多四日。 |
| Li et al. (2011) [30] | 美國 健康照 護機構 | CEA, retrospectiv e study | 自血液透 析前一日 到血液透 析完成日 | 1. 曾因驅動不佳、 高移植失敗風險 之淋巴瘤或骨髓 瘤病人； 2. 正因周邊血液 CD34+細胞數不 足恐致移植失敗 的淋巴瘤或骨髓 瘤病人（救援治 療） | 1. <u>plerixafor</u> <u>0.24mg/kg, G-CSF</u> 2. <u>G-CSF</u> |
| Shaugh nessy et al. (2011) [31] | 美國 健康照 護機構 | CEA, retrospectiv e study | 自開始驅 動療程到 完成血液 透析 | 擬接受自體周邊 血幹細胞移植之 NHL 或 MM 病人 | 1. <u>plerixafor</u> <u>0.24mg/kg, G-CSF</u> 2. <u>cyclophosphamide</u> <u>3-5g/m², G-CSF</u> |

^A CEA 指成本效果分析 (cost-effectiveness analysis)；CUA 指成本效用分析 (cost-utility analysis)；MM 指多發性骨髓瘤 (multiple myeloma)；NHL 指非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphomas)；G-CSF 指顆粒球群落形成刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor)；GM-CSF 指顆粒球/巨噬細胞群落形成刺激因子

(granulocyte-macrophage colony stimulating factor)。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

(1) AWMSG (威爾斯)

本案申請廠商檢附 All Wales Medicines Strategy Group (以下簡稱 AWMSG) 於 2010 年 3 月發布的第 0110 號評值報告[33]，建議收載 plerixafor, G-CSF 合併處方，用於擬接受自體幹細胞移植的非何杰金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤病人，惟限用於經一次完整幹細胞驅動療程失敗者。

英國核可 plerixafor (Mozobil[®]) 藥證適應症包含淋巴瘤與多發性骨髓瘤，未排除特定型別的淋巴瘤；但廠商申請限縮評值範圍，僅就非何杰金氏淋巴瘤與多發性骨髓瘤兩病人群提出申請。

廠商申請文件係採用成本效用分析比較 plerixafor, G-CSF、化療, G-CSF 與 G-CSF 三方案，用於經一次幹細胞驅動療程失敗之非何杰金氏淋巴瘤與多發性骨髓瘤病人，AWMSG 考量用量，認為 化療, G-CSF 在威爾斯用量較大係為最佳對照，且認為廠商並列 G-CSF 為對照可接受。

該分析的主軸係整合 plerixafor 得增進病人周邊血液幹細胞數，進而成功執行血液分離術與自體幹細胞移植的臨床證據。基礎方案分析結果顯示相較於 化療, G-CSF，plerixafor, G-CSF 用於非何杰金氏淋巴瘤的 ICER 值為 20,391 英鎊/QALY，用於多發性骨髓瘤的 ICER 值為 36,794 英鎊/QALY。

而 AWMSG 的評估團隊 WMP (Welsh Medicines Partnership) 檢核廠商之成本效用分析，WMP 指出廠商基礎方案分析的主要限制如下：(1) 未有穩固的、直接比較療效證據，相反地療效證據係取自回溯性、觀察性研究；且兒童病人使用 plerixafor 的療效與安全性，未有對照試驗支持。(2) 基礎方案分析使用的療效證據係來自小樣本、短時間的觀察結果，以展現 plerixafor 提高成功率與縮短血液分離術執行時間的優勢，卻未使用現有的、人數較多的、plerixafor 療效相對保守的觀察結果。(3) 假設非何杰金氏淋巴瘤與多發性骨髓瘤兩病人群的療效相當，儘管恩慈試驗計畫部分證據指出兩病人群具差異。(4) 機率性敏感度分析採用較偏好 plerixafor 的參數 (成功驅動比例、血液分離術執行時間)，其他敏感度分析雖納入較保守、較合理的療效證據，但其分析結果未被充分應用、討論。(5) 模型偏重於 CD34⁺ 細胞數達移植門檻的比例，較少探討影響幹細胞驅動療程成敗的相關因素，例如治療史等。WMP 基於前述限制，認為廠商基礎方案分析恐未能合理呈現 plerixafor 的成本效益。

另一方面，廠商提供之預算衝擊分析列計幹細胞驅動療程藥費與移植費用，

分析架構係以每年新發自體造血幹細胞移植病人數，佐以幹細胞驅動失敗比例，估計每年適用 plerixafor 的病人數。在納入 plerixafor 的情境中，假設 plerixafor 市佔率為 100%，並承前經濟評估之療效證據假設 85% 的病人得成功驅動幹細胞。在對照情境中，依威爾斯病人登記資料假設 95% 病人使用 cyclophosphamide, G-CSF 合併處方，5% 使用 G-CSF 單獨處方。據此估計每年有 12 名病人適用 plerixafor，每年的預算衝擊約為 23 萬英鎊。

WMP 檢核廠商之預算衝擊分析，認為該分析的優點為使用近期的自體移植年發生率，以估計每年適用 plerixafor 的病人數。但是 plerixafor 的治療效果與治療期間仍具不確定性，將影響分析結果。該分析的其他限制包括未列計幹細胞驅動療程所致其他醫療成本，以及副作用所致的醫療成本。

最後，AWMSG 通盤考量療效與安全性證據、成本效益與財務衝擊，建議收載 plerixafor 用於擬接受自體幹細胞移植但驅動不佳的非何杰金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤病人。

1、其他經濟評估文獻

本案申請廠商檢附一則期刊文獻與三則研討會論文，期刊文獻為 Shaughnessy 等人的研究[31]，已在前文說明；而三則研討會論文皆為國外研究且僅具摘要，查驗中心考量其研究結果於國內的適用性有限，且其內文對研究方法的說明有限，故在此不予詳述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2006 年的癌症登記年度報告[34]，當年度共有 502 位病人通報為造血系統及網狀內皮系統惡性腫瘤（白血病除外），其中經細胞學、血液學或組織病理證實者為 468 位，證實率約為 93%。若進一步依組織型態區分，以多發性骨髓瘤案例最多，男性證實個案共 218 例（75%），女性證實個案共 142 例（81%）；其次為非何杰金氏淋巴瘤，男性證實個案共 67 例（23%），女性證實個案共 32 例（18%）。

非何杰金氏淋巴瘤部份，根據台灣癌症登記資料庫之分析結果[35]，報告 1979 年到 2009 年間，男性經年齡校正發生率介於十萬分之 2.62 到十萬分之 8.47，女性經年齡校正發生率介於十萬分之 1.60 到十萬分之 6.64，發生率隨時間遞延而增加，同樣好發於男性。

多發性骨髓瘤部份，根據一則使用我國癌症登記資料之回溯分析[36]，報告1979年到2003年間，年平均的經年齡校正發生率約為十萬分之0.75，發生率隨時間遞延、年齡遞增而增加，以75歲到79歲的發生率最高，高達十萬分之5.2，好發於男性。經年齡校正的死亡率亦隨時間遞延而增加，平均年死亡率約為十萬分之0.59。

根據衛生署統計室公告之全民健康保險醫療統計[37]，2010年因其他淋巴組織惡性腫瘤（ICD-9-codes 含200、202與203，其中非何杰金氏淋巴瘤為200或202，而多發性骨髓瘤為203）而使用健保醫療服務者，共16,099人次，健保支出約18.35億元。

(二) 核價參考品之建議

本品係以第一類新藥申請收載，若經審議認定其臨床價值足以為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若本品不為第一類新藥，則參照全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範，建議核價參考品之考量如下列說明。

本品在WHO ATC/DDD Index 2012編碼為L03AX16，屬「L03A：Immunostimulants」的「L03AX：Other immunostimulants」類[14]；經查詢衛生署藥物、醫療器材、化妝品許可證登錄系統，同屬L03AX且未經註銷的記錄另有兩筆，惟其適應症皆與本品不符合[13]。

進而考量本品之申請適應症，係用於擬接受自體幹細胞移植病人，查詢健保藥品給付規定，指定用於自體幹細胞移植病人的藥品僅有G-CSF[15]，惟本品需與G-CSF並用，G-CSF並非合適的核價參考品。

經諮詢臨床專家，目前國內臨床常見的幹細胞驅動療程為化療、G-CSF合併處方，非何杰金氏淋巴瘤病人常用的化療藥物包括ESHAP（etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, and cisplatin）、ICE（ifosfamide, carboplatin, and etoposide）、high dose cyclophosphamide或DECP（dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin）等化療複方，而多發性骨髓瘤病人常用的化療藥物為cyclophosphamide。惟各項化療處方尚依病人生理狀況、並用藥物、腫瘤種類或狀態、及治療反應調整劑量，難以估計療程藥費以供核價。

最後，再依臨床對照試驗定義可能之核價參考品，本品之隨機分派對照試驗[18, 19]係比較plerixafor, G-CSF與placebo, G-CSF兩方案，從中未得合適的核價參考品。

綜觀上述，查驗中心認為本案藥品無合適的核價參考品。退而比較其他臨床

治療選項 (active comparators) ，則以化療藥物 (非何杰金氏淋巴瘤病人的化療藥物可為 ifosfamide, carboplatin, etoposide 合併處方, 而多發性骨髓瘤病人對照方案使用的化療藥物則為 cyclophosphamide 處方) 為最相近的參考品選擇。

(三) 財務影響

依據廠商提供之預算衝擊分析, 若依廠商申請給付條件收載本品, 比較目標病人群之治療現況 (G-CSF) 與新給付情境 (G-CSF 或 plerixafor, G-CSF 兩案擇一), 其五年內的財務衝擊主要來自兩個因素: 1. 適用 plerixafor 給付條件的病人數與 2. plerixafor 的市場滲透率。基於前述情境, 廠商估計本品納入健保後之第一年到第五年間, 在適用 plerixafor 病人群的市場滲透率約介於 50% 到 70%, 所帶來的預算衝擊約在 1,000 萬元到 1,400 萬元間。

廠商採用的主要假設與理由分列如下:

1. 廠商參考一則回顧文獻, 估計台灣地區約有 16 家醫院提供造血幹細胞移植醫療服務, 每年約 300 例[38]。此外, 廠商說明:「因移植病床硬體設備為固定, 因此每年 300 例 (人次) 即為目前每年血液移植人次的最大極限」, 依此假設未來五年內案例數不再增加。
2. 廠商執行一則意見調查, 訪問七位血液移植專家, 取得層層套疊的參數估計值如下: (1) 依幹細胞來源, 周邊血幹細胞移植佔造血幹細胞移植案例的 90%, 意即 270 例; (2) 繼而再依血液來源, 自體移植佔周邊血幹細胞移植案例的 40%, 即 108 例; (3) 繼而再依病因, 非何杰金氏淋巴瘤佔自體周邊血幹細胞移植案例的 50%, 多發性骨髓瘤佔自體周邊血幹細胞移植案例的 30%。綜上得計每年因非何杰金氏淋巴瘤接受自體周邊血幹細胞移植共 54 例, 因多發性骨髓瘤接受自體周邊血幹細胞移植共 32 例。
3. 廠商引用一則回溯性研究[26], 統計該機構擬接受自體幹細胞移植的病人中接受血液驅動療程的失敗 (周邊血液 CD34⁺細胞數不足 2×10^6 cells/kg) 比例, 在單獨使用 G-CSF 下: 非何杰金氏淋巴瘤病人的失敗率約為 27%, 多發性骨髓瘤病人的失敗率約為 6%。
4. 在非何杰金氏淋巴瘤病人群中, 廠商推論能夠收集足夠造血幹細胞且進行自體周邊血幹細胞移植的病例約佔 73%, 相當於 54 例。依此換算因造血幹細胞不足而未能接受移植的案例數為 20。
5. 在多發性骨髓瘤病人群中, 廠商推論能夠收集足夠造血幹細胞且進行自體周邊血幹細胞移植的病例約佔 94%, 相當於 32 例。依此換算因造血幹細胞不足而未能接受移植的案例數為 2。

6. 廠商預估 plerixafor 第一年至第五年的市場滲透率約介為 50% 到 70%。
7. 廠商假設病人體重為 60kg，依此推論每人每日需使用一瓶，依試驗假設每療程連續注射四日，佐以 plerixafor 申請價格得計療程藥費。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. 廠商預算衝擊分析之架構清楚且充足說明各項參數與假設，並提供專家意見調查之提問內容與回覆結果、參數出處文獻之全文，有助於驗證工作進行。
2. 廠商預算衝擊分析中分開呈現非何杰金氏淋巴瘤與多發性骨髓瘤兩病人群之結果，有助於政策制定者瞭解分析結果。
3. 廠商假設病人群之治療現況為 G-CSF，未考慮化療，G-CSF，與臨床實境略有不同。在此假設下，不列計 plerixafor 取代化療藥物之藥費節省，將微幅高估預算衝擊。
4. 關於國內每年造血幹細胞移植案件數，查驗中心查廠商引用之回顧研究 [38]，該文發表於 2009 年，文中質性描述國內每年約 300 例；故認為廠商引用此數據、未考慮其他資料來源恐有疑慮。查驗中心諮詢中華民國血液及骨髓移植學會，由台灣造血幹細胞移植登錄系統推估最近一年內的案例數已增加 50%。
5. 關於廠商假設未來五年內逐年造血幹細胞移植案例數不再增加，查驗中心認為此假設的不確定性甚高。
 - (1) 查 Huang 等人分析台灣癌症登記系統之結果 [36]，相較於 1979 年到 1983 年間，1999 年到 2003 年非何杰金氏淋巴瘤發生率增加 3.2 倍，換算 20 年間平均年成長率約為 6.0%；多發性骨髓瘤發生率增加 3.4 倍，換算 20 年間平均年成長率約為 6.3%。
 - (2) 委請中央健康保險局執行自體周邊血幹細胞移植申報量分析：在淋巴瘤的部分，歷年申報量略有消長，惟 2011 年的申報量與 2007 年相當；在多發性骨髓瘤的部份，相較於 2007 年，其後逐年的申報量略有增長，以 2010 年的申報量最高。
6. 查驗中心瞭解國內幹細胞移植之實證資料仍相當有限，惟廠商諮詢國內臨床專家所得結果之變異甚大，故以極端分析呈現參數變異對分析結果的影響。
7. 關於驅動治療失敗（CD34⁺細胞數不足 2×10^6 cells/kg）比例，查驗中心查廠商引用一則美國醫院的回溯性分析 [26]，其初次驅動療程的失敗率甚低，在單獨使用 G-CSF 下：非何杰金氏淋巴瘤病人的失敗率約為 27%，多發性骨髓瘤病人的失敗率約為 6%。查驗中心比對 plerixafor 第三期臨床試驗中，在

placebo, G-CSF 組：非何杰金氏淋巴瘤病人的失敗率約為 40.2% [18]，多發性骨髓瘤病人的失敗率約為 11.7% [19]。查驗中心據此執行敏感度分析供參，詳請參見第 9 點說明。

8. 廠商提出之市場滲透率假設（50%到 70%）假設可接受；惟查驗中心考量市場滲透率缺乏實證支持，提供敏感度分析結果供參，詳請參見極端分析結果。
9. 綜合上述查驗中心執行一則基礎方案分析，所應用參數與假設如下：
 - (1) 由健保申報資料分析，估計最近一年內接受自體周邊血幹細胞移植的淋巴瘤與多發性骨髓瘤病人各為 97 例與 55 例。因我國非何杰金氏淋巴瘤病例約佔淋巴瘤的 90% [5]，依此假設一年接受自體周邊血幹細胞移植的非何杰金氏淋巴瘤共 87 例。
 - (2) 假設逐年移植案例數隨疾病發生率增加幅度上升，根據 Huang 等人研究結果 [36]，非何杰金氏淋巴瘤的平均年成長率約為 6.0%，多發性骨髓瘤的平均年成長率約為 6.3%。
 - (3) 依 plerixafor 第三期臨床試驗中，在 placebo, G-CSF 組：非何杰金氏淋巴瘤病人的失敗率約為 40.2% [18]，多發性骨髓瘤病人的失敗率約為 11.7% [19]。
10. 考量病人使用 plerixafor, G-CSF 之療程數恐影響預算衝擊：若每位病人限用一個 plerixafor 療程，失敗不得再次申請，則預算衝擊如基礎方案分析結果所示；然若病人經過一次 plerixafor 療程治療失敗後，可再申請一次療程，則依以下參數估計預算衝擊：
 - (1) 依 plerixafor 第三期臨床試驗之延伸試驗，在 placebo, G-CSF 組驅動失敗轉用 plerixafor, G-CSF 的個案中：非何杰金氏淋巴瘤病人的失敗率約為 36.5% (19/52) [18]，多發性骨髓瘤病人的失敗率約為 0% (0/7) [19]。

查驗中心根據前述評論調整部份參數假設，重新估算可能的預算衝擊結果如下（詳請參見表二）：

1. 在極端分析中，若調整各項參數與假設以探測估計值上限，則 plerixafor 用於非何杰金氏淋巴瘤前五年之預算衝擊介於 5,500 萬元到 6,900 萬元間，用於多發性骨髓瘤則介於 700 萬元到 900 萬元間，兩個次族群合併的預算衝擊介於 6,200 萬元到 7,800 萬元間。
2. 在極端分析中，若調整各項參數與假設以探測估計值下限，則 plerixafor 用於非何杰金氏淋巴瘤前五年之預算衝擊介於 147 萬元到 245 萬元間，用於多發性骨髓瘤則介於 15 萬元到 25 萬元間，兩個次族群合併的預算衝擊介於 162 萬元到 270 萬元間。

3. 若按健保申報資料估計（查驗中心基礎方案分析），估計 plerixafor 用於非何杰金氏淋巴瘤前五年之預算衝擊介於 2,600 萬元到 4,600 萬元間，用於多發性骨髓瘤則介於 300 萬元到 600 萬元間，兩個次族群合併的預算衝擊介於 2,900 萬元到 5,200 萬元間。
4. 在假設經一個療程 plerixafor, G-CSF 驅動失敗可再申請一個療程的情境下，估計 plerixafor 用於非何杰金氏淋巴瘤前五年之預算衝擊介於 3,600 萬元到 6,300 萬元間，用於多發性骨髓瘤則介於 300 萬元到 600 萬元間，兩個次族群合併的預算衝擊介於 3,900 萬元到 6,900 萬元間。

綜合上述，查驗中心認為廠商估計略有低估之虞，其分析結果受到移植案件數、案件年增率、健保給付條件（驅動治療失敗的定義、治療療程數上限等）的影響甚鉅。查驗中心基礎方案分析評估 plerixafor 前五年的年度藥費約介於 2,900 萬元到 5,200 萬元間，取代化學治療藥物的支出有限，換言之其年度藥費近似於財務衝擊；敏感度分析評估預算衝擊之高估計值介於 6,200 萬元到 7,800 萬元間；在前述試算中 plerixafor 的年度藥費皆未達適用價量協議（2 億元）的條件。

表二、新增plerixafor預算衝擊分析之敏感度分析結果（單位：新台幣萬元）

| 分析情境 | 2013年 | 2014年 | 2015年 | 2016年 | 2017年 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| 廠商基礎方案分析 | | | | | |
| 非何杰金氏淋巴瘤 | 891 | 980 | 1,069 | 1,158 | 1,247 |
| 多發性骨髓瘤 | 92 | 101 | 111 | 120 | 129 |
| 合計 | 983 | 1,081 | 1,180 | 1,278 | 1,376 |
| 極端分析，調整各項參數與假設以探測估計值上限^A | | | | | |
| 非何杰金氏淋巴瘤 | 5,543 | 5,890 | 6,236 | 6,583 | 6,929 |
| 多發性骨髓瘤 | 683 | 726 | 769 | 811 | 854 |
| 合計 | 6,226 | 6,616 | 7,005 | 7,394 | 7,783 |
| 極端分析，調整各項參數與假設以探測估計值下限^B | | | | | |
| 非何杰金氏淋巴瘤 | 147 | 171 | 196 | 220 | 245 |
| 多發性骨髓瘤 | 15 | 18 | 20 | 23 | 25 |
| 合計 | 162 | 189 | 216 | 243 | 270 |
| 查驗中心基礎方案分析（按健保申報資料估計結果）^C | | | | | |
| 非何杰金氏淋巴瘤 | 2,618 | 3,052 | 3,529 | 4,051 | 4,625 |
| 多發性骨髓瘤 | 325 | 380 | 441 | 508 | 581 |
| 合計 | 2,943 | 3,432 | 3,970 | 4,559 | 5,206 |
| 查驗中心敏感度分析，假設經一個療程plerixafor, G-CSF驅動失敗可再申請一個療程^D | | | | | |
| 非何杰金氏淋巴瘤 | 3,573 | 4,166 | 4,816 | 5,530 | 6,313 |
| 多發性骨髓瘤 | 325 | 380 | 441 | 508 | 581 |
| 合計 | 3,898 | 4,546 | 5,257 | 6,038 | 6,894 |

註A：以廠商基礎方案分析架構為基礎，調整各項參數與假設以探測估計值上限，假設
a. 周邊血幹細胞移植佔造血幹細胞移植案例的100%；b. 自體移植佔周邊血幹細胞移植案例的100%；c. 非何杰金氏淋巴瘤佔自體周邊血幹細胞移植案例的70%，多發性骨髓瘤佔自體周邊血幹細胞移植案例的50%；d. 市場滲透率介於80%到100%，逐年線性遞增。

註B：以廠商基礎方案分析架構為基礎，調整各項參數與假設以探測估計值下限，假設
a. 周邊血幹細胞移植佔造血幹細胞移植案例的60%；b. 自體移植佔周邊血幹細胞移植案例的33%；c. 非何杰金氏淋巴瘤佔自體周邊血幹細胞移植案例的25%，多發性骨髓瘤佔自體周邊血幹細胞移植案例的15%；d. 市場滲透率介於30%到50%，逐年線性遞增。

註C：查驗中心基礎方案分析所應用的參數包括：a. 第一年接受自體周邊血幹細胞移植的案例數，在非何杰金氏淋巴瘤為87例，在多發性骨髓瘤為55例；b. 其後逐年之年成長率，在非何杰金氏淋巴瘤為6.0%，在多發性骨髓瘤為6.3%；c. 驅動治療失敗比例，在非何杰金氏淋巴瘤為40.2%，在多發性骨髓瘤為11.7%。

註C：承查驗中心基礎方案分析，敏感度分析所應用的參數包括：a. 非何杰金氏淋巴瘤

病人的失敗率約為36.5%，多發性骨髓瘤病人的失敗率約為0%。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國政策情境之成本效用分析。
2. 查澳洲 PBAC 與蘇格蘭 SMC 皆有相關 HTA 報告，茲將各組織之給付建議與經濟考量分列如下：
 - (1) 澳洲 PBAC 建議不收載 plerixafor 用於擬接受自體幹細胞移植術且 a. 曾因周邊血液 CD34+細胞數不足以致移植失敗的淋巴瘤或多發性骨髓瘤病人；或 b. 正因周邊血液 CD34+細胞數不足恐致移植失敗的淋巴瘤或多發性骨髓瘤病人。形成決策的經濟考量為 plerixafor 的 ICER 值過高且具相當的不確定性。
 - (2) 蘇格蘭 SMC 建議收載 plerixafor, G-CSF 合併處方，用於擬接受自體幹細胞移植但驅動不佳的淋巴瘤或多發性骨髓瘤病人。形成決策的經濟考量包括：a. plerixafor 用在非何杰金氏淋巴瘤應符成本效益；b. plerixafor 用在多發性骨髓瘤的 ICER 值相對較高，惟 SMC 考量 plerixafor 為罕見藥物，又其助於病人接受自體幹細胞移植，故認為 plerixafor 用在多發性骨髓瘤的 ICER 值可接受；c. 收載 plerixafor 的預算衝擊可接受。
3. 在預算衝擊部分，查驗中心認為廠商估計略有低估之虞，其分析結果受到移植案件數、案件年增率、健保給付條件（驅動治療失敗的定義、治療療程數上限等）的影響甚鉅。查驗中心基礎方案分析評估 plerixafor 前五年的年度藥費約介於 2,900 萬元到 5,200 萬元間，取代化學治療藥物的支出有限，換言之其年度藥費近似於財務衝擊；敏感度分析評估預算衝擊之高估計值介於 6,200 萬元到 7,800 萬元間；在前述試算中 plerixafor 的年度藥費皆未達適用價量協議（2 億元）的條件。

參考資料

1. Multiple myeloma.
http://www.mdconsult.com/das/pdxmd/body/384497465-4/1384278154?type=med&eid=9-u1.0-1_mt_1014670. Accessed November 28, 2012.
2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *The New England journal of medicine* 1996; 335(2): 91-97.
3. Overview of Lymphoma Diagnosis and Management.
<http://www.mdconsult.com/das/article/body/384911448-6/jorg=clinics&source=&sp=20830266&sid=0/N/651261/1.html?issn=0033-8389>. Accessed November 28, 2012.
4. Non-Hodgkin lymphoma.
http://www.mdconsult.com/das/pdxmd/body/384911448-3/1384702874?type=med&eid=9-u1.0-1_mt_1014672. Accessed November 28, 2012.
5. 台北市立聯合醫院癌症研究發展防治中心癌症防治網. 非何杰金氏淋巴瘤簡介.
<http://website.tpech.gov.tw/cancer/%E7%99%8C%E7%97%87%E9%A0%90%E9%98%B2%E8%88%87%E7%AF%A9%E6%AA%A2/%E9%9D%9E%E4%BD%95%E6%9D%B0%E9%87%91%E6%B0%8F%E6%B7%8B%E5%B7%B4%E7%98%A4%E7%B0%A1%E4%BB%8B.html>. Accessed November 28, 2012.
6. 蕭樑材，台灣癌症臨床研究發展基金會. 非何杰金氏淋巴瘤.
http://homepage.vghtpe.gov.tw/~tcfund/information/2003_0103_info.htm. Accessed November 28, 2012.
7. 蕭樑材，台灣癌症防治網. 非何杰金氏淋巴瘤的造血幹細胞移植及單株抗體治療.
<http://cisc.twbbs.org/lifetype/index.php?op=ViewArticle&articleId=1386&blogId=1>. Accessed November 28, 2012.
8. Rowley SD, Donato ML. Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 96 – Practical Aspects of Hematologic Stem Cell Harvesting and Mobilization. In. 6th ed:1472-1485.
9. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Plerixafor, solution for subcutaneous injection, 20 mg per mL, 1.2 mL, Mozobil® . Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-plerixafor-nov10>. Published 2010. Accessed November 14, 2012.
10. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Plerixafor, solution for

- injection, 20 mg in 1 mL, 1.2 mL, Mozobil® . Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-plerixafor-nov11>. Published 2011. Accessed November 14, 2012.
11. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Plerixafor, solution for injection, 20 mg in 1 mL, 1.2 mL, Mozobil® . Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/plerixafor>. Published 2012. Accessed November 14, 2012.
 12. Scottish Medicines Consortium. Plerixafor (Mozobil®) No. (594/09). Scottish Medicines Consortium.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/594_09_plerixafor_20mg_ml_solution_Mozobil_/594_09_plerixafor_Mozobil_. Published 2010. Accessed November 14, 2012.
 13. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署.
<http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>. Accessed November 14, 2012.
 14. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2012. Accessed November 14, 2012.
 15. 藥品給付規定：第四章血液治療藥物 行政院衛生署中央健康保險局.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=713&webdata_id=2919. Accessed November 22, 2012.
 16. Topics considered for potential technology appraisal but not referred to NICE.
<http://www.nice.org.uk/Search.do?searchText=plerixafor&newsearch=true&x=19&y=12#/search/?reload>. Accessed November 28, 2012.
 17. Block scoping reports.
<http://www.nice.org.uk/ourguidance/niceguidancebytype/technologyappraisals/proposedappraisals/blockscopingreports.jsp?domedia=1&mid=4E98B8F6-19B9-E0B5-D456BA1AEF884A28>. Accessed November 28, 2012.
 18. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(28): 4767-4773.
 19. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell

- transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113(23): 5720-5726.
20. Varmavuo V, Mantymaa P, Nousiainen T, Valonen P, Kuittinen T, Jantunen E. Blood graft composition after plerixafor injection in patients with NHL. *European journal of haematology* 2012; 89(2): 128-135.
 21. Varmavuo V, Mantymaa P, Kuittinen T, Nousiainen T, Jantunen E. Blood graft lymphocyte subsets after plerixafor injection in non-Hodgkin's lymphoma patients mobilizing poorly with chemotherapy plus granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 2012; 52(8): 1785-1791.
 22. Jantunen E, Varmavuo V, Juutilainen A, et al. Kinetics of blood CD34(+) cells after chemotherapy plus G-CSF in poor mobilizers: implications for pre-emptive plerixafor use. *Annals of hematology* 2012; 91(7): 1073-1079.
 23. Lor KW, Helmons PJ, Belew H, Lane JR, Ball ED. Plerixafor as first- and second-line strategies for autologous stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Pharmacotherapy* 2012; 32(7): 596-603.
 24. Varmavuo V, Mantymaa P, Kuittinen T, Nousiainen T, Jantunen E. Pre-emptive plerixafor injection increases blood neutrophil, lymphocyte and monocyte counts in addition to CD34+ counts in patients with non-Hodgkin lymphoma mobilizing poorly with chemotherapy plus G-CSF: potential implications for apheresis and graft composition. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2012; 46(3): 257-262.
 25. Sheppard D, Bredeson C, Allan D, Tay J. Systematic review of randomized controlled trials of hematopoietic stem cell mobilization strategies for autologous transplantation for hematologic malignancies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2012; 18(8): 1191-1203.
 26. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14(9): 1045-1056.
 27. Keating GM. Plerixafor: a review of its use in stem-cell mobilization in patients with lymphoma or multiple myeloma. *Drugs* 2011; 71(12): 1623-1647.
 28. Kymes SM, Pusic I, Lambert DL, Gregory M, Carson KR, DiPersio JF. Economic evaluation of plerixafor for stem cell mobilization. *The American journal of managed care* 2012; 18(1): 33-41.
 29. Perkins J, Shapiro J, Bookout R, et al. Retrospective comparison of filgrastim

- plus plerixafor to other regimens for remobilization after primary mobilization failure: clinical and economic outcomes. *American Journal of Hematology* 2012; 87(7): 673-677.
30. Li J, Hamilton E, Vaughn L, et al. Effectiveness and cost analysis of "just-in-time" salvage plerixafor administration in autologous transplant patients with poor stem cell mobilization kinetics. *Transfusion* 2011; 51(10): 2175-2182.
 31. Shaughnessy P, Islas-Ohlmayer M, Murphy J, et al. Cost and clinical analysis of autologous hematopoietic stem cell mobilization with G-CSF and plerixafor compared to G-CSF and cyclophosphamide. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011; 17(5): 729-736.
 32. Vishnu P, Roy V, Paulsen A, Zubair A. Efficacy and cost-benefit analysis of risk-adaptive use of plerixafor for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization. *Transfusion* 2012; 52(1): 55-62.
 33. All Wales Medicines Strategy Group. Plerixafor (Mozobil®) No. 0110. All Wales Medicines Strategy Group.
<http://www.wales.nhs.uk/sites3/docmetadata.cfm?orgid=371&id=156344&pid=24773>. Published 2010. Accessed November 14, 2012.
 34. 癌症登記年度報告：造血系統及網狀內皮系統（白血病除外）。
<http://www.mc.ntu.edu.tw/CRS/uploadimages/Y95-C169.pdf>. Published 2006. Accessed.
 35. 台灣癌症登記資料庫：年齡標準化發生率長期趨勢（資料僅含侵襲癌）。行政院衛生署國民健康局。
<http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=A5B2>. Published 2010. Accessed November 22, 2012.
 36. Huang SY, Yao M, Tang JL, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. *Cancer* 2007; 110(4): 896-905.
 37. 衛生署統計系列(四)全民健康保險醫療統計。行政院衛生署。
http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=9513&class_no=440&level_no=1. Accessed August 1, 2012.
 38. Chen PM, Hsiao LT, Tang JL, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in Taiwan: past, present, and future. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine* 2009; 15(3 Suppl 3): 13-16.

附錄

附錄表一、經濟評估文獻搜尋記錄

| 資料庫 | 查詢日期 | 關鍵字 | 篇數 |
|--|----------|--|----------------|
| PubMed 1950-2012 | 20121119 | #1 plerixafor OR mozobil #2 Non-Hodgkin's lymphoma OR multiple myeloma #3 (((economic)) OR (cost)) OR ((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec) #4 #1 AND #2 AND #3 | 13 |
| EMBASE 1980-2012 | 20121119 | #1 plerixafor OR mozobil #2 Non-Hodgkin's lymphoma OR multiple myeloma #3 (((economic)) OR (cost)) OR ((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec) #4 #1 AND #2 AND #3 filter publication type as 'article' | 11 |
| Cochrane Library 1800-2012 | 20121119 | plerixafor OR mozobil Limited to 'economic evaluation' | 5 |
| NHS Center for Reviews and Dissemination | 20121119 | plerixafor limited to 'NHS EED' | 5 |
| Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service | 20121119 | plerixafor | CEPS3 CETD0 |