

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：PG2 Lyo. Injection 500mg（給付後再評估）

學名：N/A

事由：

1. PG2 Lyo. Injection(以下簡稱本品)自民國 110 年 3 月起納入全民健康保險收載，用於「第四期因疾病進展導致中重度疲憊之乳癌成人病人(不含住院安寧療護病人)」，並於納入給付後 1 年，再評估是否繼續納入給付。
2. 本品經全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 59 次（民國 111 年 12 月）會議決議繼續納入給付，並要求廠商應於 2 年之藥品協議屆期 6 個月前，提供國內病人使用之效益及於國際間上市相關資料，再檢討是否繼續納入給付。
3. 衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於民國 113 年 9 月委請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）針對懷特生技新藥股份有限公司（以下簡稱廠商）所呈送本品「國內病人使用之效益及於國際間上市相關資料」進行評估。

完成時間：民國 113 年 10 月 04 日

評估結論

1. 截至民國 113 年 9 月 24 日止，尚無國際主要醫療科技評估組織之評估報告可供參考，且無額外更新的實證資料可供參考。
2. 廠商提供一份「PG2 Lyo. Injection 500mg 之國內使用本品之效益評估報告」（資料收集區間介於民國 110 年 3 月 1 日至 112 年 12 月 31 日）。關於該份評估報告，共納入來自 9 家醫學中心的 204 位符合健保給付規定之第四期因疾病進展導致中重度疲憊的乳癌病人，其中有 162 位完成 3 次訪視。根據研究結果指出：
 - (1) 在主要評估指標「VAS 改善程度」結果指出，不論是完成 4 劑或是 6 劑，相較於基期皆可達統計上顯著改善程度。
 - (2) 此外，約有 9 成病人於次要評估指標「CGI-I 評分結果」顯示，在接受 4 劑及 6 劑後疲憊可達到改善。
3. 關於廠商所提交之國內效益評估報告，本報告有以下幾點建議供未來執行參考（詳如本報告內文說明）：
 - (1) 在研究族群部分，建議可以流程圖方式呈現研究病人於各階段的病人數（如合適的病人數、納入研究人數、完成追蹤人數、分析人數等）。
 - (2) 建議可說明研究期間合作的 9 家醫學中心是否可代表「所有符合健保給付條件之病人族群」，以確保結果是具代表性。
 - (3) 建議未來可依據基期體能狀態（如 ECOG）或不同抗癌治療類別等可能的干擾因子進行分層分析，以提供其可能對於結果解讀的影響。
4. 值得注意的是，關於廠商此次所提交的國內效益評估報告，為廠商內部機密資料，且尚未經過同儕審查，解讀上需謹慎。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案為衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於 2024 年 9 月委請醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心），針對懷特生技新藥股份有限公司（以下簡稱廠商）所呈送之「懷特血寶®凍晶注射劑」（PG2 Lyo. Injection，以下簡稱本品）國內病人使用之效益及於國際間上市相關資料，協助檢視其妥適性及統計資料正確性，相關背景說明於下。

本品成分為黃耆多醣（polysaccharides of *Astragalus membranaceus*），經全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議（以下簡稱共擬會議）藥品部分第 47 次（2020 年 12 月）會議決議納入健保給付^a[1]，隨後於共擬會議藥品部分第 59 次（2022 年 12 月）會議決議繼續納入給付，並要求廠商應於 2 年之藥品協議屆期 6 個月前，提供國內病人使用之效益及於國際間上市相關資料，再檢討是否繼續納入給付[2]。

本品自 2021 年 3 月獲全民健康保險收載給付，限用於「第四期因疾病進展導致中重度疲憊之乳癌成人病人(不含住院安寧療護病人)」，且須符合下列條件：

1. 臨床上須符合 ICD-10 診斷標準，病歷上應詳細記載疲憊分數 ≥ 4 （BFI-T^b或 VAS^c），經其他處置無效之中重度癌因性疲憊症病人。
2. ECOG^d需為 0 至 2 之病人。
3. 每位病人終生給付 6 支為上限。
4. 需經事前審查核准後使用。

基於查驗中心先前已針對本品完成多份醫療科技評估報告，本報告此次將以補充報告呈現廠商提交之國內病人臨床使用效益研究，並更新主要醫療科技評估組織之給付建議與電子資料庫最新研究文獻，以供後續會議研議參考。

^a 條件為廠商應於本品納入給付後 1 年，提供國內病人使用本品之效益及於國際間上市之相關資料（包含許可證取得及給付狀況等），再評估是否繼續納入給付。

^b 台灣版簡明疲憊量表（Brief Fatigue Inventory-Taiwanese version），由病人自評，以 9 個面項的複合平均分數做為病人整體疲憊嚴重程度及過去 24 小時內疲勞對日常生活的妨礙（第一部分測量過去 24 小時內最嚴重的疲勞程度、過去 24 小時內的一般疲勞程度、現在的疲勞程度；第二部分測量過去 24 小時內疲勞對一般活動、情緒、行走能力、正常工作、與他人的關係以及生活享受的妨礙程度，每個面項皆為 0 至 10 分）[3,4]。根據本品的樞紐試驗定義，具疲憊改善的治療反應為 BFI-T 分數相較於基期（baseline）有至少 10% 的改善[5]。

^c 疲憊視覺類比量表（visual analog scale, VAS）或疲憊數字等級量表（numerical rating scale, NRS），由病人自評，評分範圍 0 至 10 分，分數越高代表越疲憊[6]。成人病人若有 4 分以上的中重度疲憊便可能影響正常生活（中度：4 至 6 分；重度：7 至 10 分），因此 NCCN 治療指引[7]及我國診療共識[6]皆建議 VAS/NRS 4 分以上的疲憊病人應特別關注。

^d 美國東岸癌症臨床研究合作組織（Eastern Cooperative Oncology Group）體能狀態分數，評分範圍 0 至 4 分，分數越小體能狀態越好。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

二、療效評估報告

本報告更新加拿大 CDA-AMC^e、澳洲 PBAC^f及英國 NICE^g之醫療科技評估報告及 PubMed/Embase/Cochrane 相關文獻，並參考廠商提供之資料，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。

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2024 年 9 月 24 日止，本報告於加拿大 CDA-AMC[8]、澳洲 PBAC[9]及英國 NICE[10]網站皆查無本案相關的評估報告^h。

(二) 電子資料庫相關文獻

1. 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議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)，其搜尋條件整理如下：

Population	第四期因疾病進展導致中重度疲憊之乳癌成人病人
Intervention	polysaccharides of <i>Astragalus membranaceus</i>
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trials)、系統性文獻回顧及統合分析 (systemic review and meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 11 日止，以「*Astragalus membranaceus*」、「cancer-related fatigue」等做為關鍵字進行搜尋，詳細搜尋策略請見附錄一。

2. 搜尋結果

於 2024 年 9 月 11 日止，以前述關鍵字進行搜尋，分別於 PubMed 獲得 11 筆紀錄；Embase 獲得 17 筆紀錄；Cochrane Library 獲得 6 筆紀錄。排除重複之

^e 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫。

^f 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫

^g 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

^h 至 2024 年 9 月 24 日止，本品尚未於加拿大[11]、澳洲[12]及英國[13]獲得核准適應症。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

文獻後共得到 20 筆紀錄。經逐筆文獻標題和摘要閱讀，排除與 PICOS 不符的文獻及已於先前醫療科技評估報告納入的第 2/3 期臨床試驗（Chen et al., 2012）[5] 及第 4 期臨床試驗（Wang et al., 2019）[14]，並無查獲額外之相關文獻。

(三) 廠商提供之資料摘要

廠商提供一份「乳癌病人癌因性疲憊症治療真實世界之效益評估計畫（Real-World Clinical Benefit Evaluation Report in Breast Cancer Patients）（版本：1.0，日期：2024 年 7 月 18 日）」ⁱ。由於該研究完整內容尚未公開發表，本報告另以 Google 搜尋引擎ⁱ搜尋相關公開紀錄，獲得 2 份由台灣癌症安寧緩和醫學會上傳的簡報（1 份資料截至 2022 年 4 月[15]、1 份截至 2023 年 5 月[16]）、1 份為台灣乳房醫學會預計於 2024 年 10 月 27 日舉辦的研討會摘要[17]；本報告另以前述搜尋結果做關聯性搜尋，另尋獲 1 份由台灣癌症安寧緩和醫學會於 2024 年 6 月上傳的簡報[18]，並參酌試驗登錄網站資訊[19]，作為該研究的補充說明。

有關廠商提交國內病人臨床使用效益研究尚未公開發表的部分，本報告僅就該研究中所提供之資料與方法進行描述與評論；另外就 Chen et al., 2012[5]、Wang et al., 2019[14]兩項研究，以及國內病人臨床使用效益研究已公開之記錄[15-19]整理於表一。

1. 研究資料摘要

廠商提供一項回溯性病例研究（計畫書編號為 CRF-NHI01^j），資料來自國內九家醫學中心^k，資料收集期間為 2021 年 3 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日止。此研究目的為評估符合健保給付規定下，使用本品之乳癌病人之臨床使用情形、疲憊改善情形與治療滿意度。這項研究於試驗登錄網站[19]之資料顯示收集和分析來自約 200 位乳癌病人之病歷紀錄（試驗登錄網站實際招募人數應為 261 人）；研究中呈現收集的資料包含：病人特徵（性別、年齡、身高及體重）、疾病特徵^l及癌症治療資訊、病人自評之疲憊視覺類比量表（visual analog scale, VAS）、病人自評之疲憊臨床整體評估表（Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I）、癌因性疲憊藥物治療紀錄、醫師對於本品之整體臨床結果評估（overall clinical outcome evaluation），以及病人接受本品第 6 劑後是否願意繼續接受本品治療。資料收集之時間點包含 3 次訪視，分別為(1)接受本品治療前、(2)接受 4 劑治療

ⁱ 以「*Astragalus membranaceus*」、「cancer-related fatigue」做為關鍵字進行搜尋，搜尋時間範圍為本品首次納入健保給付日起（2021 年 3 月）至 2024 年 9 月 16 日，共獲得 455 筆紀錄。

^j 於試驗登錄網站 ClinicalTrials.gov 註冊編號為 NCT05428527[19]。

^k 台中榮民總醫院、高雄醫學大學附設醫院、義大癌治療醫院、台北長庚醫院、三軍總醫院、中國醫藥大學附設醫院、林口長庚醫院、馬偕紀念醫院及基隆長庚紀念醫院暨情人湖院區。

^l 包括組織型態、癌細胞轉移部位、更年期狀態、細胞型態。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

後、(3)完成 6 劑治療後。

2. 療效指標

- (1) 主要療效指標：VAS 改善程度，測量方式為詢問病人基期、完成本品第 4 劑及第 6 劑的過去 24 小時內最疲憊情形，與最近一次接受抗癌治療（或過去 4 週內）最疲憊情形。
- (2) 次要療效指標：本品治療滿意度，包括以下三個面向：
 - A. 完成本品第 4 劑及第 6 劑後病人自評之疲憊 CGI-I^m分數
 - B. 完成本品第 6 劑後病人繼續接受本品治療之意願ⁿ
 - C. 完成本品第 6 劑後醫師對本品之整體臨床結果評估^o
- (3) 納入的病人特徵與療效指標摘要

考量廠商提供之國內病人用藥效益研究的相關資料尚未公開，本報告不在此揭露詳細數據。此研究納入九家醫學中心符合健保給付規定的第四期因疾病進展導致中重度疲憊之乳癌成人病人，可評估個案為 204 位，其中 162 位已完成 3 次訪視（visits），另外 42 位在研究期間未能完成 3 次訪視，並未報告具體原因^p。病人皆為女性、年齡平均約為 59 歲。將近 9 成病人的組織學型態為乳腺管癌（ductal），細胞學型態以管狀 B 型（Luminal B）居多（約佔 5 成），依序分別為 HER-2 過度表現及三陰性乳癌。轉移位置主要在骨、肺、肝、淋巴結，絕大多數病人已停經。接受 PG2 Lyo.治療期間，所有病人都同時接受抗癌藥物治療，且約有 7 成病人接受 PG2 Lyo.同時併用化學治療。

在主要療效指標方面，完成本品第 4 劑及第 6 劑相較於基期之 VAS 分數改變量，無論在過去 24 小時內或最近一次接受抗癌治療（或過去 4 週內），均達統計上顯著差異；完成第 6 劑者相較於僅完成第 4 劑者有較高比例的病人 VAS 分數自基期改變比例超過 30%，或 VAS 分數改變超過 3 分。在次要療效指標方面，病人接受第 4 劑及第 6 劑後之 CGI-I 分數顯示近 9 成病人認為使用本品治療後有改善疲憊（CGI-I 1 至 3 分），且完成第 6 劑後半數以上病人有意願繼續接受本品

^m 分數範圍 1 至 7 分，越接近 1 分代表改善程度越大，1 至 3 分表示病人自評疲憊有改善；4 分為沒有改善，4 至 7 分表示病人自評疲憊沒改善或惡化（1: very much improved; 2: much improved; 3: minimally improved; 4: no change; 5: minimally worse; 6: much worse; 7: very much worse）。

ⁿ 分為有/無意願。研究提及無意願接受本品治療的原因包括經濟或自費因素、病人意願、由本品治療改為接受非藥物治療、無需治療也不會感到疲憊、未知原因。

^o 研究分為四種等級呈現，包括 excellent、good、fair、poor，並未具體說明不同醫師評分時，是否有一致的評估依據或各等級的詳細定義。

^p 根據台灣癌症安寧緩和醫學會於 2024 年 6 月上傳的簡報[18]，招募的 260 多位病人分別約有 13.4%和 10.7%在本品 4 劑和 6 劑治療完成前死亡；然而，由於缺乏相關資訊，本報告無法得知實際招募的 261 位病人中，「無法評估的個案」以及可評估個案中「未能完成 6 劑治療」的具體原因。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

之治療。醫師對本品完成第 6 劑後之整體臨床結果評估方面，絕大多數病人經醫師評估為正面結果⁹[17]。

⁹ 該研究將醫師對本品之整體臨床結果評估為 excellent 及 good 視為正面結果。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表一、臨床試驗及國內病人臨床使用效益報告整理

	第 2/3 期臨床試驗(Chen et al., 2012) [5]	第 4 期臨床試驗(Wang et al., 2019) [14]	國內病人臨床使用效益報告[15-19]
研究設計	單中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照之第 2/3 期臨床試驗。第 1 階段為 4 週的盲性作業期，接續的第 2 階段為 4 週開放性作業期，自第 4 週起安慰劑組的病人全部改為接受 PG2 治療。	多中心、雙盲、隨機分派、高低劑量比較之第 4 期臨床試驗。一個治療週期為 4 週，共給予 2 個治療週期，每週施打 3 劑。	單臂、多中心之回溯性病例觀察性研究。分析 9 家醫學中心於 2021 年 3 月至 2023 年 12 月接受健保給付 PG2 的病人病歷紀錄。
納入條件	1. 晚期癌症病人； 2. BFI-T 至少 4 分； 3. 預期剩餘壽命至少 3 個月以上。	1. 局部晚期、轉移性或無法手術切除的晚期癌症； 2. BFI-T 至少 4 分； 3. 在安寧療護機構接受安寧療護，且沒有其他治癒性治療選擇。	符合健保給付條件，如： 1. 第四期因疾病進展導致中重度疲憊之乳癌成人(不含住院安寧療護)； 2. BFI-T 或 VAS 至少 4 分； 3. ECOG 0 至 2 分； 4. 經其他處置無效。
排除條件	1. 懷孕或哺乳者； 2. KPS^r小於 30 分； 3. 控制不佳的全身性疾病，如活動性感染症、嚴重心臟病、高血壓或糖尿病； 4. 進入試驗前 30 天，曾接受任何的中樞神經系統興奮劑或標準癌症化學治療。	1. KPS 小於 30 分； 2. 控制不佳的全身性疾病，如感染症、嚴重心臟病、高血壓或糖尿病； 3. 進入試驗前 30 天，曾接受中樞神經系統興奮劑。	同健保給付條件，如： ECOG 大於 2 分。 (研究未額外說明是否有其他排除條件)
主要療效指標	第 4 週具疲憊改善治療反應的受試者比例(FIRR)，定義為 BFI-T 分數相較於基期有至少 10%的改善。	第 4 週具疲憊改善治療反應的受試者比例(FIRR)，定義為 BFI-T 分數相較於基期有至少 10%的改善。	完成第 4 劑及第 6 劑相較於基期的疲憊視覺類比量表(VAS)改善程度。

^r Karnofsky 體能狀態分數 (Karnofsky performance status)，評分範圍 0 至 100 分，分數越大體能狀態越好。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

第 2/3 期臨床試驗(Chen et al., 2012) [5]				第 4 期臨床試驗(Wang et al., 2019) [14]		國內病人臨床使用效益報告[15-19]
治療 方式	組別	第一階段 4 週 (盲性作業期)	第二階段 4 週 (開放式作業期)	高劑量組 (111 人)	PG2 500 mg TIW	PG2 500 mg 4 至 6 劑
	PG2 (45 人)	PG2 500 mg TIW	PG2 500 mg TIW	低劑量組 (103 人)	PG2 250 mg TIW	
	安慰劑 (45 人)	NS 500 mg TIW	PG2 500 mg TIW			
主要 研究 結果	PG2 組及安慰劑組各納入 45 人，兩組分別有 35 人及 30 人完成第一階段。完成第一階段者的平均年齡分別為 64 及 57 歲，以女性乳癌佔多數，兩組各佔 29%和 27%。			高劑量組共 111 人，低劑量組共 103 人，最常見之癌症依次為肺癌、大腸癌、乳癌，其中乳癌病人對 PG2 的治療反應 (FIRR)最佳；整體而言，具治療反應的受試者其平均基期 KPS 顯著高於無治療反應的受試者。		共納入 261 人，可評估個案為 204 位，其中 162 位已完成 6 劑治療。病人皆為女性、年齡平均約為 59 歲，轉移位置主要在骨、肺、肝、淋巴結，絕大多數病人已停經。
	組別	第一階段 4 週， FIRR (可評估數)	第二階段 4 週， FIRR (可評估數)	組別	第 4 週之 FIRR	
	PG2	60.00% (35 人)	58.60% (31 人)	高劑量組	65.77%	
	安慰劑	40.00% (30 人)	66.67% (27 人)	低劑量組	65.05%	
	<i>p-value</i>	0.108	0.501	組間差值	0.72 (-0.12 to 0.13)	完成 PG2 第 4 劑及第 6 劑相較於基期的 VAS 分數，無論在過去 24 小時內或最近一次接受抗癌治療(或過去 4 週內)，均達統計顯著差異。完成 6 劑相較於僅完成 4 劑者有較高比例的病人 VAS 分數自基期改變比例超過 30%，或 VAS 分數改變超過 3 分。

縮寫全稱：BFI-T: Brief Fatigue Inventory-Taiwanese version，台灣版簡明疲憊量表；ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status，美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數；FIRR: fatigue-improvement responder rate，具疲憊改善治療反應的反應者比例；KPS: Karnofsky performance status，Karnofsky 體能狀態分數；NS: normal saline，生理食鹽水；TIW: 3 times a week，每週 3 次；VAS: visual analog scale，視覺類比量表。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(四) 針對廠商提供的國內病人用藥效益研究之評論

1. 研究方法

本報告依據廠商提供之資訊與回溯性研究所需具備之重點項目進行分項評論，評論條列如後：

(1) 納入條件 (Eligibility)

根據廠商所提交的資料指出，研究的納入條件為符合健保給付條件之病人，並未具體說明是否為合作的九家醫學中心所有符合健保給付條件之病人。根據我國 2021 年至 2023 年的健保特約醫療院所申報藥品醫令數情形[20]，本品分別於 2021 年、2022 年及 2023 年的申報數量為 778 支、1,151 支及 1,206 支，若以健保每位病人終生給付 6 支為上限計算，截至 2023 年 12 月我國應至少已有 523 位病人使用，與研究實際招募人數 261 人不符。

因為是回溯性病例研究，並非隨機選取樣本進行評估，因此並無法避免選樣偏差 (selection bias) 發生的可能性，研究人員也可能傾向選擇邀請某特定條件的病人進行評估，或是某特定條件的病人選擇不回答問卷，導致結果的代表性有限，而造成最終結果解讀偏差的可能性[21]。若研究納入研究期間合作的九家醫學中心「所有符合健保給付條件之病人」，得出的結果應代表九家醫學中心於研究期間的結果；然而，本報告亦無法從廠商提交的資料得知這九家醫學中心是否有符合健保給付條件之病人，但實際上未被納入評估。建議廠商於報告中明確描述九家醫學中心接受健保給付本品治療之病人，實際被納入評估的人數[22]，以及九家醫學中心的結果是否可代表「所有符合健保給付條件之病人」，以確保結果的完整性及代表性。若此研究的可評估個案數與實際招募人數確實有異，建議廠商額外分析完整（實際招募）的病人特徵與可評估個案的病人特徵比較表，確認是否有耗損性偏差 (attrition bias) 的風險^s。

(2) 臨床環境 (Setting)

臨床環境層面著重於比較真實世界研究與整體常規照護環境的差異；但由於該研究未說明納入評估個案為門診或住院病人，且僅於醫學中心執行，其追蹤方式、追蹤持續時間、病人遵醫囑性、其他合併用藥等可能會因不同醫療院所或門診／住院等臨床環境不同，進而影響研究結果的外推性。建議廠商若預計將研究投稿至國際期刊，以增加國際能見度及國外衛生主管機關在新藥核定上做為重要之上市後臨床療效及安全數據時，呈現的病人特徵可考慮加入臨床環境等相關敘

^s 呈現方式可參考 Schadt, F., et. al.於 2020 年發表有關德國乳癌住院病人接受中西醫結合治療的癌因性疲憊變化分析[23]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

述，幫助國外相關單位評估此研究結果使用於國外臨床環境的外推性。

(3) 研究設計與資料變項

由於研究為非隨機抽樣、無對照組、非盲性作業的回溯性病例研究，故無法排除安慰劑效應與減少其他可能的干擾因子。然而，受限於回溯性病例研究性質通常不會有對照組[22]，此時應盡可能描述是否有其他可能改善疲憊狀態的原因，例如：根據「台灣癌因性疲憊症之臨床治療指引」[3]，除了本品可作為癌因性疲憊之治療藥物外，還包含其他藥物（如：methylphenidate、類固醇藥物、麥類）及非藥物處置（如：心理支持、營養處置、輔助療法）；又根據本品第 4 期臨床試驗（Wang et al., 2019）[14]，具治療反應的受試者其平均基期體能狀態顯著優於無治療反應的受試者，這些可能的干擾因子並未於研究中描述。另外，研究雖有簡單描述病人在接受本品治療期間接受抗癌治療之情形，惟由於不同抗癌治療組合療程進行方式不同，其引起之病人不良反應與疲憊情形或有不同。因此，本報告建議若有收集相關資訊（如試驗登錄網站提及之 ECOG、癌症治療用藥資訊等），應進一步依基期體能狀態或不同抗癌治療類別等可能的干擾因子進行分層分析，以利輔助證明本品的治療效益。

(4) 療效指標定義及說明

研究僅說明是在接受第 4 劑與第 6 劑本品後測量 VAS 及 CGI-I 分數，但並未說明具體測量時間點；亦未說明改善程度是否具有臨床意義。VAS 及 CGI-I 為病人報告結果（patient reported outcome），但研究僅呈現接受第 4 劑與第 6 劑本品後此病人主觀報告指標之變化，未控制其他可能之干擾因子；另根據目前健保給付規定之疲憊衡量標準有台灣版簡明疲憊量表（BFI-T）或疲憊視覺類比量表（VAS）兩種方式，其中 BFI-T 於第 2/3 期[5]及第 4 期臨床試驗[14]中有明確定義具疲憊改善的治療反應為 BFI-T 分數相較於基期值有至少 10% 的改善，但研究並未選擇此指標，且亦未事先定義 VAS 具臨床意義的最小變化值。考量 VAS 可能為臨床實務中病歷紀錄較齊全的疲憊量尺，建議廠商於療效指標定義及說明處應具體描述 VAS 具臨床意義的最小變化值，以利結果判讀。

另外，醫師對本品之整體臨床結果評估方面，研究中未具體說明不同醫師評分時，是否有一致的評估依據或各等級較詳細的定義。建議若有事先制定的一致評估標準，應於療效指標定義及說明處具體描述。

(5) 統計分析方法

於統計方法中，廠商並未說明是否以及如何控制可能之干擾因子，例如以多變量線性迴歸分析或分層分析等，亦未描述資料缺漏時的處理方式。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 研究結果呈現部分

(1) 實際招募及可評估的病人數呈現

研究雖說明資料收集區間（2021 年 3 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日止），但未說明是否有符合健保給付條件但遭排除的病人。建議廠商明確描述是否納入研究期間合作的九家醫學中心均納入「符合健保給付條件之病人」，並可考慮呈現整體研究病人之流程圖（flow diagram），詳細說明各階段的原始數據到最終分析個案的數量，以及各階段的排除原因，以確保結果的完整性及代表性。

(2) 描述性資料呈現

研究未能呈現病人追蹤時間，以及前述方法部分提及之可能干擾因子資訊；此外，對於試驗登錄網站提及之關於本研究應收集的資料，如癌症治療資訊、癌因性疲憊藥物治療紀錄、血液學數據、ECOG、癌症用藥遵從性（compliance）等，應完整呈現[19]。

(3) 療效指標結果呈現

研究在接受第 4 劑與第 6 劑本品後與基期相比的主要療效指標 VAS 改變量的呈現上，有 10 種不同呈現形式，分別為：

- A. 每次訪視的 VAS 分數：
 - (a) 過去 24 小時內 VAS 分數；
 - (b) 最近一次接受抗癌治療（或過去 4 週內）VAS 分數；
- B. 與基期相比的 VAS 分數改變：
 - (a) 過去 24 小時內 VAS 分數與基期相比；
 - (b) 最近一次接受抗癌治療（或過去 4 週內）VAS 分數與基期相比；
- C. VAS 分數改變比例（ $\geq 10\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 40\%$ ）的具疲憊改善治療反應：
 - (a) 過去 24 小時內 VAS 分數改變比例人數占比；
 - (b) 最近一次接受抗癌治療（或過去 4 週內）VAS 分數改變比例人數占比；
- D. VAS 分數改變（ ≥ 1 分、 ≥ 2 分、 ≥ 3 分、 ≥ 4 分）的具疲憊改善治療反應：
 - (a) 過去 24 小時內 VAS 分數改變的人數占比；
 - (b) 最近一次接受抗癌治療（或過去 4 週內）VAS 分數改變的人數占比；
- E. VAS 嚴重程度分類（輕度[<4 分]、中度[4 至 6 分]、重度[7 至 10 分])：
 - (a) 過去 24 小時內疲憊分類的人數占比；
 - (b) 最近一次接受抗癌治療（或過去 4 週內）疲憊分類的人數占比。

上述 10 種呈現方式於研究方法部分未特別論述是以何種為準，以至於不易

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

解讀以上結果之臨床效益，且基期人數、第 4 劑及第 6 劑的人數在前述 A 的(a)、(b)跟 B 的(b)中略有不同，研究中亦未說明為何針對 VAS 及其他次要療效指標的分析人數有異；前述完成第 6 劑的人數亦非研究描述完成 3 次訪視的人數（162 人）。建議廠商於研究方法處明確定義何種呈現方式為主要療效指標，並具體描述 VAS 具臨床意義的最小變化值，以及每項療效指標在不同次訪視缺漏的原因，以利結果的判讀。

3. 廠商提供研究評估結論

綜整上述，廠商提供之資料顯示本品在使用過後在統計上可顯著減少 VAS 疲憊量尺分數；而根據病人主觀感受及醫生對於病人用藥反應之評估，皆顯示大部分病人有疲憊改善及繼續接受本品之治療意願。

然而，對於上述結果，可能受限於此研究為非隨機抽樣、無對照組、非盲性作業的回溯性病例研究，且主要療效指標性質為病人主觀結果，因此所有納入的病人都有可能選擇性回答問卷，導致結果的代表性受限，而造成最終結果解讀偏差的可能。此外，除了研究設計先天性限制外，亦未探討結果是否可能受到干擾因子影響，因此本報告認為無法僅透過廠商提出之本土資料評估本品實際的臨床效益。

建議在評估本品之真實世界效益時，仍需搭配本品之第 2/3 期樞紐試驗及第 4 期臨床試驗的結果進行綜整探討（如內文表一），以全盤了解本品可能的臨床效益。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 47 次 (109 年 12 月)會議紀錄(110.01.12 新增). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-3838-85e18-2492-1.html>. Published 2021. Accessed September 13, 2024.
2. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 59 次會議紀錄 (112.01.13 新增). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-3811-22243-2490-1.html>. Published 2023. Accessed September 13, 2024.
3. 癌因性疲憊症之臨床治療指引. 台灣癌症安寧緩和醫學會. <https://www.wecare.org.tw/wp-content/uploads/2017/11/Cancer-Fatigue-%E7%AC%AC%E4%BA%8C%E5%88%B7%E6%89%8B%E5%86%8A.pdf>. Published 2017. Accessed September 23, 2024.
4. Lin C-C, Chang A-P, Chen M-L, Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS. Validation of the Taiwanese version of the Brief Fatigue Inventory. *Journal of Pain and Symptom Management* 2006; 32(1): 52-59.
5. Chen HW, Lin IH, Chen YJ, et al. A novel infusible botanically-derived drug, PG2, for cancer-related fatigue: a phase II double-blind, randomized placebo-controlled study. *Clin Invest Med* 2012; 35(1): E1-11.
6. Rau K-M, Shun S-C, Hung S-H, et al. Management of cancer-related fatigue in Taiwan: an evidence-based consensus for screening, assessment and treatment. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2023; 53(1): 46-56.
7. Cancer-Related Fatigue (Version 2.2024). National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf. Published 2024. Accessed September 19, 2024.
8. Canada's Drug Agency | CDA-AMC. Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/>. Accessed September 16, 2024.
9. Public Summary Documents by Product. Australian Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed September 16, 2024.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Accessed September 16, 2024.
11. Drug Product Database online query. Health Canada. [13/16](https://health-

</div>
<div data-bbox=)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- products.canada.ca/dpd-bdpp/search. Accessed September 16, 2024.
12. Information about therapeutic goods in Australia. Therapeutic Goods Administration. <https://www.ebs.tga.gov.au/>. Accessed September 16, 2024.
 13. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. <https://products.mhra.gov.uk/>. Accessed September 16, 2024.
 14. Wang CH, Lin CY, Chen JS, et al. Karnofsky Performance Status as A Predictive Factor for Cancer-Related Fatigue Treatment with Astragalus Polysaccharides (PG2) Injection-A Double Blind, Multi-Center, Randomized Phase IV Study. *Cancers (Basel)* 2019; 11(2).
 15. 乳癌病人癌因性疲憊症治療經驗分享. 台灣癌症安寧緩和醫學會. <https://www.wecare.org.tw/wp-content/uploads/2022/07/2022082703-%E6%96%BD%E6%98%87%E8%89%AF%E4%B8%BB%E4%BB%BB.pdf>. Published 2022. Accessed September 16, 2024.
 16. Breast Cancer Patients with Cancer-related Fatigue Management 台灣癌症安寧緩和醫學會. <https://www.wecare.org.tw/wp-content/uploads/2023/07/5.%E6%88%B4%E6%98%8E%E7%87%8A%E4%B8%BB%E4%BB%BB.pdf>. Published 2023. Accessed September 16, 2024.
 17. Real World Evidence: Astragalus polysaccharides Injection and Breast Cancer Patients with Cancer-related Fatigue. Taiwan Breast Cancer Society. <https://www.tibcs.org.tw/upload/program/20240904/5cc1cee7ad7b43f397907e6caca98f3d/5cc1cee7ad7b43f397907e6caca98f3d.pdf>. Published 2024. Accessed September 16, 2024.
 18. 癌因性疲憊症臨床治療指引之實務應用. 台灣癌症安寧緩和醫學會. <https://www.wecare.org.tw/wp-content/uploads/2024/06/113081703-%E9%80%A3%E9%9D%96%E5%A9%B7%E8%80%81%E5%B8%AB.pdf>. Published 2024. Accessed September 16, 2024.
 19. Real-world Clinical Benefit Evaluation in Breast Cancer Patients With Pharmaceutical Interventions for Cancer-related Fatigue (Last Update Posted: 2024-07-03). National Library of Medicine and National Center for Biotechnology Information. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05428527>. Accessed September 19, 2024.
 20. 藥品申報量. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-2297-94173-2514-1.html>. Accessed September 20, 2024.
 21. NICE real-world evidence framework. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ecd9/resources/nice-realworld-evidence-framework-pdf-1124020816837>. Published 2022. Accessed

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

September 20, 2024.

22. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ evidence-based medicine* 2018.
23. Schad F, Thronicke A, von Trott P, Oei SL. Analysis of changes in cancer-related fatigue of breast cancer patients receiving an integrative medicine program. *Integrative Cancer Therapies* 2020; 19: 1534735420963780.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、療效評估文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 9 月 11 日)		
#1	pg2	475
#2	astragalus membranaceus	2,117
#3	cancer related fatigue	12,979
#4	(#1 OR #2) AND #3	11
EMBASE (搜尋日期：2024 年 9 月 11 日)		
#1	pg2'/exp OR 'pg2'	566
#2	astragalus membranaceus'/exp OR 'astragalus membranaceus'	3,123
#3	astragalus propinquus'/exp OR 'astragalus propinquus'	100
#4	cancer related fatigue'/exp OR 'cancer related fatigue'	5,883
#5	(#1 OR #2 OR #3) AND #4	17
Cochrane (搜尋日期：2024 年 9 月 11 日)		
#1	pg2	45
#2	astragalus membranaceus	155
#3	astragalus propinquus	89
#4	cancer-related fatigue	1623
#5	(#1 OR #2 OR #3) AND #4	6