

# Valutazione dei costi associati alla terapia con taxani nel trattamento adiuvante del carcinoma della mammella in Italia



Simona Ravera <sup>(1)</sup>, Lorenzo G. Mantovani <sup>(2)</sup>

## ABSTRACT

Breast cancer (BC) is one of the leading cause of death in developed Countries and every year more than a million new cases are diagnosed worldwide. In Italy the prevalence of BC was estimated to be 1,070 per 100,000 at 31 December 1992. Nevertheless, despite the increase in incidence, mortality rate for BC are decreased in the last decades probably due to several factors such as implementation of screening programs, early diagnosis and new adjuvant therapies.

Important types of adjuvant chemotherapy include anthracyclines and taxanes and these treatments continue to be evaluated to determine optimal combinations and dosing regimens. The efficacy of paclitaxel and docetaxel in adjuvant setting for the treatment of early BC has been assessed in different trials where the two taxanes showed a significant increase in both Disease Free Survival (DFS) and Overall Survival (OS) in comparison with nontaxane therapy. In particular results from one of the last studies comparing paclitaxel and docetaxel show equivalent efficacy for both drugs. At the light of the recent findings, the objective of this work is to perform a cost minimization analysis of paclitaxel vs docetaxel in the adjuvant setting for treatment of early BC in Italy. The analysis was conducted from the National Health Service's point of view, assuming equivalent efficacy in terms of DFS and OS for both taxanes. Costs were evaluated on the basis of therapeutic schemes used in the analyzed trials.

Results show that paclitaxel, administered every 3 weeks for 4 cycles after doxorubicin and cyclophosphamide, represents the less costly therapy.

This is a conservative costs estimate based on data from literature that does not take into account possible additional costs associated to the treatment of febrile neutropenia (FN) as adverse event related to chemotherapy. Since, on the basis of scientific literature data, FN seems to be more related with docetaxel than with paclitaxel administration, it is likely that in clinical practice the Growth-Colony Stimulating Factor is often prescribed as a preventive therapy when Docetaxel is administered, giving rise to treatment costs.

**Keywords:** paclitaxel, docetaxel, taxanes, breast cancer, cost minimization analysis  
*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7 (1): 63-69*

## INTRODUZIONE

Il tumore della mammella rappresenta la forma più comune di neoplasia che colpisce le donne in Nord America e in Europa, ed è la seconda causa di morte per cancro dopo il carcinoma al polmone [1,2].

Più di un milione di nuovi casi vengono diagnosticati ogni anno in tutto il mondo e dai registri italiani sui tumori risulta che, al 31 dicembre 1992, la prevalenza del carcinoma della mammella era di 1.070,7 casi su 100.000 [3]. Tuttavia, nonostante l'elevato aumento dell'incidenza di questa malattia nelle ultime decadi, a partire dagli anni '90 si è assistito a una graduale diminuzione nella mortalità per

cancro della mammella. Questa riduzione è probabilmente correlata a diversi fattori che comprendono diagnosi tempestive, implementazione di programmi di screening e utilizzo di varie terapie adiuvanti [4].

Generalmente la gestione primaria del tumore della mammella allo stadio iniziale consiste nella rimozione chirurgica combinata a terapia adiuvante.

La somministrazione delle terapie adiuvanti o preventive ha il duplice obiettivo di ritardare o impedire la progressione delle lesioni sistemiche eventualmente presenti al momento dell'esordio clinico della malattia, e di diminuire il rischio di recidiva loco-regionale.

<sup>(1)</sup>Centro di Farmacoeconomia, Università degli Studi di Milano

<sup>(2)</sup>CIRF - Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi di Napoli Federico II

Il regime originale di chemioterapia adiuvante usato nel trattamento del tumore della mammella allo stadio iniziale comprendeva 5-fluoruracile, ciclofosfamide e metotrexato. In seguito, l'inserimento delle antracicline negli schemi convenzionali ha portato a una riduzione del rischio di recidiva rispetto alle terapie che non le contenevano (CMF).

Recentemente, l'introduzione in fase adiuvante di nuovi agenti chemioterapici come i taxani e di terapie endocrine (es. inibitori dell'aromatasi), ha determinato un'ulteriore riduzione del rischio di ripresa di malattia.

I taxani sono agenti citotossici che agiscono legandosi alla betatubulina, inibendo la normale riorganizzazione dinamica della rete di microtubuli richiesta per la mitosi e la proliferazione cellulare e inducendo così l'arresto del ciclo della cellula e l'apoptosi [1,4].

I due composti disponibili sul mercato e considerati tra gli agenti chemioterapici più attivi nel trattamento del tumore metastatico della mammella sono paclitaxel e docetaxel.

Estratto dalla corteccia del tasso del pacifico, paclitaxel fu isolato per la prima volta nel 1971. Ricerche successive mostrarono che tale composto era attivo contro numerosi tumori umani compreso il carcinoma della mammella.

Docetaxel è un analogo semisintetico di paclitaxel, sintetizzato nel 1986 usando un precursore estratto dal tasso europeo.

Il diverso profilo clinico e le differenti interazioni farmacologiche con le antracicline hanno influenzato la determinazione dei dosaggi e degli schemi terapeutici ottimali per i due taxani.

Per paclitaxel il programma terapeutico e il dosaggio sembrano giocare un ruolo combinato nella definizione del rapporto efficacia: tossicità. Quando somministrato ad alte dosi (250 mg/m<sup>2</sup>) per periodi lunghi di infusione (24 ore), paclitaxel è risultato molto efficace, ma presenta anche una tossicità elevata (neutropenia e fatica). Dosaggi più bassi (175-200 mg/m<sup>2</sup>) somministrati secondo infusioni brevi (3 ore) si sono dimostrati meno tossici e di più facile somministrazione [4].

Per quanto riguarda docetaxel non ci sono state particolari controversie relativamente ai dosaggi e ai programmi terapeutici raccomandati anche se, in termini di sicurezza, la neutropenia e la neutropenia febbrile sono effetti collaterali piuttosto frequenti [4-11]. Attualmente paclitaxel e docetaxel sono indicati nel trattamento adiuvante di pazienti con carcinoma della mammella con linfonodi positivi dopo terapia con antraciclina e ciclofosfamide (AC) (paclitaxel), e in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamide (docetaxel).

L'efficacia dei taxani nella terapia adiuvante del tumore della mammella, espressa in termini di sopravvivenza libera da malattia (Disease Free Survival - DFS), definita come assenza

di recidiva locale, regionale e/o distale, e di sopravvivenza globale (Overall Survival - OS), è stata studiata in diversi trial clinici di prima e di seconda generazione. Gli studi di prima generazione valutano se l'aggiunta sequenziale di taxani o la loro combinazione con chemioterapia adiuvante basata sulle antracicline migliora l'esito in termini di sopravvivenza per i pazienti con tumore allo stadio iniziale. I trial di seconda generazione hanno invece l'obiettivo di ottimizzare il beneficio dei taxani nella terapia adiuvante confrontando differenti regimi di dosaggio e/o i taxani tra loro.

Gli studi di prima generazione CALGB-9344 [12] e NSABP B-28 [13] si basano sul confronto tra 4 cicli del regime standard doxorubicina-ciclofosfamide (AC), seguiti o meno da 4 cicli addizionali di paclitaxel. Per entrambi i trial l'aggiunta sequenziale di paclitaxel ha determinato un aumento significativo della DFS, considerando un follow-up mediano di 5 anni. Nello studio NSABP B-28, tuttavia, non si è ottenuta una differenza significativa nella sopravvivenza globale. I risultati non del tutto positivi di questo studio dovrebbero in realtà essere interpretati con cautela tenendo conto del fatto che, in generale, il campione sembrava avere una miglior prognosi rispetto a quello dello studio CALGB e che era stato somministrato tamoxifene in concomitanza alla chemioterapia: tali fattori potrebbero aver determinato l'impossibilità di registrare una differenza significativa tra i 2 bracci di trattamento a un follow-up di 5 anni. Probabilmente è necessario un periodo di osservazione più lungo per rendere statisticamente significativo il trend favorevole che inizia ad evidenziarsi.

Gli studi BCIRG 001 [7,8] e PACS 01 [9] hanno valutato l'efficacia di docetaxel in combinazione o in sequenza con le terapie adiuvanti standard, dimostrando l'effetto positivo dell'introduzione di docetaxel sulla gestione della malattia con un miglioramento significativo in termini di DFS e OS a 5 anni di follow-up.

Per quanto riguarda gli studi di seconda generazione, lo studio CALGB-9741 [14], strutturato secondo un disegno fattoriale 2x2, ha confrontato alcuni agenti utilizzati sequenzialmente in monochemioterapia (doxorubicina seguita da paclitaxel seguito da ciclofosfamide) con la classica combinazione doxorubicina-ciclofosfamide seguita da paclitaxel. I risultati hanno mostrato l'assenza di una differenza significativa in termini di DFS tra i due schemi terapeutici confrontati.

Un altro studio di seconda generazione di cui sono disponibili al momento solo i risultati preliminari è il BCIRG 005 [15], che confronta docetaxel somministrato in combinazione con le antracicline (TAC) con docetaxel somministrato successivamente a un regime basato su antraciclina (AC-T). Da tale studio è emerso che il profilo di sicurezza dei due regimi chemioterapici

basati su docetaxel è confrontabile, ad eccezione della maggiore incidenza di neutropenia febbrile nel regime TAC.

Infine lo studio E1199 condotto da Sparano e colleghi [16] è un trial molto importante che confronta i profili di efficacia e sicurezza di paclitaxel vs docetaxel così come la somministrazione effettuata ogni 3 settimane vs quella effettuata settimanalmente per ciascun taxano nel contesto della chemioterapia sequenziale. Da tale studio è emerso che non ci sono differenze significative in termini di DFS tra paclitaxel e docetaxel.

Alla luce dei dati di efficacia, l'obiettivo del presente lavoro è stato quello di effettuare una valutazione dei costi associati alla terapia con paclitaxel vs docetaxel nel trattamento adiuvante del carcinoma della mammella in Italia.

## MATERIALI E METODI

È stata condotta un'analisi di minimizzazione dei costi in cui è stata adottata la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), assumendo, sulla base dei dati di efficacia, equivalenza clinica, in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale, tra paclitaxel e docetaxel.

Allo scopo di identificare dati relativi agli schemi terapeutici principalmente utilizzati nella terapia adiuvante per i due taxani oggetto di studio, è stata effettuata un'accurata ricerca in letteratura, utilizzando le principali banche dati quali PubMed, Medline ed Embase.

La valutazione dei costi è stata fatta sulla base degli schemi terapeutici riportati in letteratura, considerando una coorte ipotetica di 100 pazienti.

Sono stati considerati solo i costi diretti sanitari riferiti alle due terapie confrontate e somministrate in regime ambulatoriale, evitando i costi comuni (visite di controllo ed esami di laboratorio, costi di preparazione e somministrazione della chemioterapia), uguali per i due trattamenti.

I costi delle terapie sono stati calcolati a partire dal prezzo al SSN, secondo quanto disposto

dalla Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 30 dicembre 2005 [17].

Per gli agenti chemioterapici utilizzati è stato calcolato un prezzo per mg e, in caso di prodotti con ugual confezione ma aventi prezzo diverso, è stato scelto un prezzo medio per mg. Si è quindi calcolato un costo medio per linea di chemioterapia. Ogni costo è stato espresso in euro 2006.

## RISULTATI

Alla luce di quanto emerso, in termini di efficacia, dagli studi di prima generazione CALGB-9344 per paclitaxel e BCIRG 001 e PACS01 per docetaxel, oltre che dai più recenti risultati riportati nello studio E1199 di confronto tra i due taxani, sono stati calcolati i costi per ciascuna terapia, secondo gli schemi terapeutici riportati nei suddetti studi.

I risultati dell'analisi sono presentati nelle tabelle successive, suddivise per taxano e per studio considerato. Tutti i costi sono stati calcolati su una coorte ipotetica di 100 pazienti.

### Paclitaxel

La Tabella I riporta i risultati dei costi per 4 cicli di trattamento sulla base di quanto indicato negli studi CALGB-9344 [12] e E1199 [16].

### Docetaxel

La Tabella II riporta i risultati dei costi per 6 cicli di trattamento con docetaxel sulla base di quanto indicato nello studio BCIRG 001 [7,8].

Nella Tabella III si presentano invece i risultati dei costi di 3 cicli di terapia con 5-fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide (FEC) seguiti da 3 cicli di trattamento con il solo docetaxel, sulla base di quanto indicato nello studio PACS 01 [9].

La Tabella IV riporta i costi di trattamento sulla base di quanto indicato nello studio E1199 [16], e in particolare considerando l'ipotesi che docetaxel venga somministrato ogni 3 settimane.

FARMACI	Sup. corp. (m <sup>2</sup> )	mg/m <sup>2</sup>	Prezzo/mg	Prezzo farmaco x ciclo	N. pz	Cicli	Costo farmaci
A Doxorubicina	1,7	60	1,03	105,06	100	4	42.024
C Ciclofosfamide	1,7	600	0,004	4,08	100	4	1.632
T Paclitaxel	1,7	175	2,98	886,55	100	4	354.620
TOTALE							398.276

**Tabella I**

Costo di 4 cicli di terapia con paclitaxel (secondo schema AC → T) per una coorte ipotetica di 100 pazienti. Studi CALGB-9344 [12] ed E1199 [16] - Costi in euro 2006

Sup.corp. = superficie corporea (è stata considerata una superficie corporea media di 1,7 m<sup>2</sup>)

**Tabella II**

Costo di sei cicli di terapia con docetaxel (secondo schema TAC) per una coorte ipotetica di 100 pazienti. Studio BCIRG 001 [7,8] - Costi in euro 2006

Sup.corp. = superficie corporea (è stata considerata una superficie corporea media di 1,7 m<sup>2</sup>)

FARMACI	Sup. corp. (m <sup>2</sup> )	mg/m <sup>2</sup>	Prezzo/mg	Prezzo farmaco x ciclo	N. pz	Cicli	Costo farmaci
T Docetaxel	1,7	75	6,5	828,75	100	6	497.250
A Doxorubicina	1,7	50	1,03	87,55	100	6	52.530
C Ciclofosfamide	1,7	500	0,004	3,40	100	6	2.040
TOTALE							551.820

**Tabella III**

Costo di 3+3 cicli di terapia (primi 3 cicli FEC, ultimi 3 cicli docetaxel) per una coorte ipotetica di 100 pazienti. Studio PACS 01 [9] - Costi in euro 2006

Sup.corp. = superficie corporea (è stata considerata una superficie corporea media di 1,7 m<sup>2</sup>)

FARMACI	Sup. corp. (m <sup>2</sup> )	mg/m <sup>2</sup>	Prezzo/mg	Prezzo farmaco x ciclo	N. pz	Cicli	Costo farmaci
F Fluorouracile	1,7	500	0,003	2,55	100	3	765
E Epirubicina	1,7	100	1,48	251,60	100	3	75.480
C Ciclofosfamide	1,7	500	0,004	3,40	100	3	1.020
T Docetaxel	1,7	100	6,5	1.105,00	100	3	331.500
TOTALE							408.765

**Tabella IV**

Costo di 4 cicli di terapia con docetaxel (secondo schema AC → T ogni 3 settimane) per una coorte ipotetica di 100 pazienti. Studio E1199 [16] - Costi in euro 2006

Sup.corp. = superficie corporea (è stata considerata una superficie corporea media di 1,7 m<sup>2</sup>)

FARMACI	Sup. corp. (m <sup>2</sup> )	mg/m <sup>2</sup>	Prezzo/mg	Prezzo farmaco x ciclo	N. pz	Cicli	Costo farmaci
A Doxorubicina	1,7	60	1,03	105,06	100	4	42.024
C Ciclofosfamide	1,7	600	0,004	4,08	100	4	1.632
T Docetaxel	1,7	100	6,5	1.105,00	100	4	442.000
TOTALE							485.656

Infine la Figura 1 illustra i costi totali di ogni terapia (secondo lo studio considerato), suddivisi per le singole voci di costo.

## DISCUSSIONE

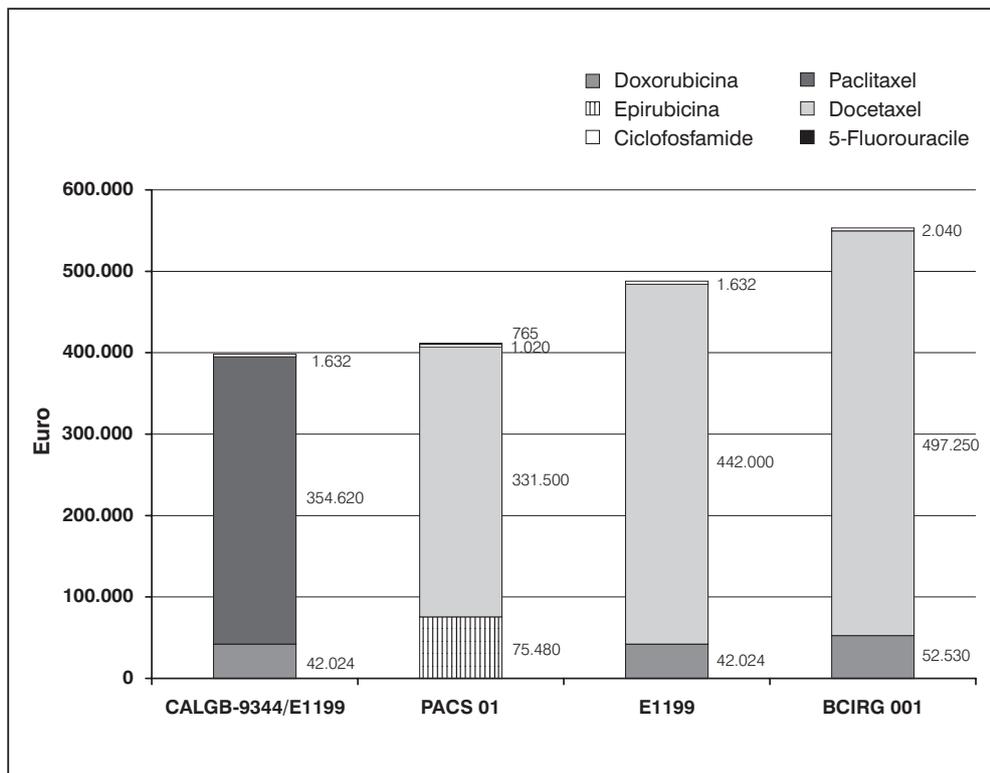
Dall'analisi dei costi delle terapie adiuvanti per il trattamento del carcinoma della mammella allo stadio iniziale è emerso che paclitaxel, somministrato ogni tre settimane per 4 cicli subito dopo doxorubicina e ciclofosfamide (studi CALGB-9344 ed E1199), rappresenta un'alternativa equivalente dal punto di vista clinico ma meno costosa rispetto alle terapie con docetaxel.

Considerando questa alternativa si assiste infatti a un risparmio di 10.489 euro, 87.380

euro e 153.544 euro per 100 pazienti trattati, rispetto alla terapia con docetaxel usato secondo gli schemi degli studi PACS 01, E1199 e BCIRG 001.

I costi dei trattamenti fanno riferimento soltanto ai farmaci chemioterapici e non prendono in considerazione gli eventuali costi aggiuntivi legati alla somministrazione preventiva di antibiotico o a quella terapeutica di fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF).

Ad esclusione del trial E1199, negli altri studi considerati nell'analisi viene infatti raccomandato, secondo protocollo, l'uso di G-CSF nei soggetti in cui si sia presentata neutropenia febbrile. Nonostante la chemioterapia possa indurre l'insorgenza di tale evento, dalla let-



**Figura 1**  
Costi totali di ogni  
terapia, suddivisi per le  
singole voci di costo

teratura appare evidente che il suo sviluppo in pazienti trattati con docetaxel [5-11] è piuttosto frequente. Tale dato viene ulteriormente confermato dai recenti risultati dello studio E1199 in cui dal confronto tra docetaxel e paclitaxel si osserva che il numero di eventi di neutropenia febbrile è risultato maggiore con il primo farmaco (16% vs <0,5%).

Poiché nei trial analizzati non ci sono dati disponibili sul momento di inizio della neutropenia febbrile si può supporre, seguendo quanto suggerito da Vogel et al. [18], Repetto et al. [19] e Ozer et al. [20], che la maggior parte degli eventi che richiede l'uso di G-CSF si manifesti dopo il primo ciclo di chemioterapia e che, di conseguenza, i costi di somministrazione del fattore di stimolazione potrebbero incidere in modo particolare sul costo totale della terapia, dato che dal momento dell'insorgenza dell'evento il G-CSF continua a essere somministrato per tutti i cicli successivi. È verosimile che, data l'elevata frequenza di neutropenia febbrile associata all'uso di docetaxel, l'impiego di G-CSF nella comune pratica clinica venga fatto a partire dal

primo ciclo di chemioterapia, come del resto suggerito nel foglio illustrativo del Taxotere® e dalle diverse evidenze scientifiche [18-20] sull'efficacia di G-CSF nella riduzione degli eventi di neutropenia febbrile quando utilizzato come terapia preventiva. La presente analisi dei costi fa comunque riferimento agli schemi terapeutici utilizzati in letteratura, valutati in modo conservativo.

In questa analisi i costi sono stati calcolati a partire dal presupposto che la chemioterapia venisse somministrata in regime ambulatoriale, considerando quindi i costi di tutti i farmaci somministrati. Nel caso in cui la terapia farmacologica venisse somministrata in regime di Day Hospital, non vi sarebbero differenze tra i costi sostenuti dal SSN per la chemioterapia effettuata rispettivamente con paclitaxel o con docetaxel. La sola differenza di costo tra le due alternative verrebbe quindi a essere rappresentata dai costi legati alla somministrazione di antibiotico e di G-CSF che, data la maggiore frequenza di eventi che ne richiedono l'impiego, nei pazienti trattati con docetaxel, risulta ancora a favore della terapia con paclitaxel.

## BIBLIOGRAFIA

1. Doggrell SA. Recent Findings with docetaxel in postoperative treatment for breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2903-2906
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481-488
3. Micheli A, Mugno E, Krogh V, Quinn MJ, Coleman M, et al. Cancer prevalence in European registry areas. *Ann Oncol* 2002; 13: 840-865
4. Nabholz JM, Gligorov J. Taxane therapy for early stage breast cancer. *Women's Health* 2006; 2: 99-114
5. Brain EGC, Bachelot T, Serin D, Kirscher S, Graic Y, et al. Life-threatening sepsis associated with adjuvant doxorubicin plus docetaxel for intermediate – risk breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 2367-2371
6. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-2313
7. Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 141a
8. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 months follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: 43a
9. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 versus 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83: 27a
10. Goldstein L, O'Neill A, Sparano J, Perez E, Shulman L, Martino ., Davidson N. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. Abstract 512, Annual ASCO Meeting 2005
11. Brain EG, Bachelot T, Serin D, Graic Y, Eymard JC, et al. Phase III trial comparing doxorubicin docetaxel (AT) with doxorubicin cyclophosphamide (AC) in the adjuvant treatment of high-risk node negative (pN0) and limited node positive (pN+≤3) breast cancer (BC) patients (pts): First analysis of toxicity. *J Clin Oncol* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition); 22 (14S): 617
12. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1-9
13. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686-3696
14. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Clifford H, et al. randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1-9
15. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al. Phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) in Her-2/neu negative early breast cancer patients with positive axillary lymph nodes: Interim analysis of the BCIRG 005 study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005, Abstract 1069
16. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or highrisk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005, Abstract 48
17. Determinazione AIFA 30 dicembre 2005. Misure di ripiano della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata per l'anno 2005. G.U. n. 2, 3 gennaio 2006.
18. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1178-1184

19. Repetto L, Accettura C. The importance of prophylactic management of chemotherapy-induced neutropenia. *Anti-Cancer Drugs* 2003; 14: 725730
20. Ozer H, Mirtsching B, Rader M, Ding B, Dansey R. Impact of first and subsequent cycle pegfilgrastim on neutropenic events in patients receiving myelosuppressive chemotherapy: preliminary results of FIRST, a prospective community-based study. Selected Abstracts from ASCO 2005. Abstract 8118