

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

pegfilgrastim, 6mg

(뉴라스타프리필드시린지주, 한국교와하코기린(주))

**제형, 성분·함량 :**

- 1 시린지 중 pegfilgrastim 6mg

**효능 효과 :**

- 악성 종양에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 발열성 호중구감소증의 발생과 호중구감소증의 기간 감소 (만성 골수성 백혈병과 골수이형성증후군은 제외함)

**약제 급여 평가 위원회 심의일**

**2013년 제9차 약제급여평가위원회 : 2013년 09월 05일**

- 암질환심의위원회 심의일: 2012년 12월 21일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

## 가. 평가 결과

### □ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “악성 종양에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 발열성 호중구감소증의 발생과 호중구감소증의 기간 감소 (만성 골수성 백혈병과 골수이형성증후군은 제외함)”에 허가받은 약제로 경제성 평가결과 불확실성이 있으나, 이는 국내 G-CSF 제제의 급여기준이 외국과 다른 점으로 인해 발생된 점이 인정되고 비용 효과성이 수용가능하므로 급여의 적정성이 있음.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “악성 종양에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 발열성 호중구감소증의 발생과 호중구감소증의 기간 감소 (만성 골수성 백혈병과 골수이형성증후군은 제외함)”에 허가받은 약제로, 희귀질환 등 소수의 환자집단을 대상으로 사용되는 경우에 해당되지 않는다는 점 등을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 colony stimulating growth factor 제제로서 myeloid progenitor에 작용하여 호중구 분화 및 기능적 성숙을 가능하게 하며, 골수로부터 말초혈액 및 조직으로의 이동 시간을 감소시키고 chemotaxis, phagocytosis, antibody-dependent cellular toxicity 반응을 증가시킴<sup>1)2)</sup>.
- 신청품은 교과서<sup>1)3)4)</sup> 및 임상진료지침<sup>5)6)7)8)9)</sup>에서 항암치료의 성패, 환자의 사망률 등에 영향을 미치는 주요한 위험인자인 호중구 감소증의 예방 등을 위해 투약하는 제제로서 filgrastim, lenograstim 과 함께 colony stimulating growth factor의 일종으로 수재되어 있음.
- 신청품은 단시간 지속형 G-CSF 제제(filgrastim, lenograstim)와 달리 표준 물질 N 말단에 20kDa polyethylene glycol 분자가 부착된 재조합 G-CSF의 변형으로서 신장으로 배설되기에는 분자량이 크며(총분자량이 18,800-39,000kDa), 반감기가 33시간 가량인 long-acting filgrastim 제제임<sup>1)2)</sup>.
- 신청품은 항암화학요법 완료 후 1-3일째에 6mg을 주기당 단회 투여하는 것으로 충분하며, 치료적 사용에 대한 근거는 부재한 바, 예방적 사용 후 치료적 목적으로는 사용되지 말아야 함<sup>5)</sup>.
- 항암화학요법을 투약받고 있는 환자를 대상으로 pegfilgrastim 예방적 투여의 효과에

대한 체계적 문헌 고찰 결과<sup>10)11)</sup> 모든 주기에서의 발열성 호중구 감소증의 발생비율 및 febrile neutropenia 발생 관련 상대 위험도가 예방적 투여군에서 비예방군 대비 낮게 나타남.(Odds ratio: 0.124[95% CI, 0.08-0.194],  $p < 0.0001$ ), (Relative risk: 0.51[95% CI, 0.41-0.62]).

- Docetaxel(100mg/m<sup>2</sup>, 각 주기당 21일 요법)을 투약받고 있는 유방암 환자를 대상으로 다기관, 3상, 이중맹검, 위약대조 임상시험을 수행한 결과<sup>12)</sup> 일차 평가 변수인 모든 주기에서의 발열성 호중구 감소증의 발생 비율이 pegfilgrastim 투여군에서 위약투여군<sup>13)</sup>에 비해 유의하게 낮았음(1% vs. 17%;  $p < 0.001$ ).
- 3개월 이상의 기대 여명을 가진 65세 이상의 폐암, 유방암 또는 난소암, 비호지킨림프종 환자를 대상으로 4상, 다기관, 무작위, 공개 임상 시험을 수행한 결과<sup>14)</sup> 일차평가변수인 발열성 호중구 감소증<sup>15)</sup>을 경험하는 환자의 비율이 일차 예방요법군에서 physician-discretion군 대비 유의하게 낮았음(the solid tumor,  $p = 0.001$ ; NHL,  $p = 0.004$ ).
- Stage II 또는 III/IV의 유방암 환자를 대상으로 pegfilgrastim 100µg/kg/day(fixed dose s.c pegfilgrastim 6mg) 단회요법과 daily filgrastim 5µg/kg/day 요법 간 다기관, 무작위, 이중 맹검, 직접비교 비열등 임상 시험을 수행한 결과<sup>16)17)</sup> 첫 번째 주기의 duration of grade 4 neutropenia은 양 군간 유사하거나 비열등했음(1.8 days vs. 1.6 days; the mean difference=0.23 days(-0.15~0.63); noninferiority margin=1 day), (1.7 days vs. 1.8 days; the mean difference=0.03 days(-0.36~0.30)).
- 신청품 투여로 인한 주요한 부작용은 비장 파열, 급성 호흡곤란 증후군, 아나필락시스를 포함한 알러지 반응임<sup>18)</sup>.

## ○ 비용 효과성

- '악성 종양에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 발열성 호중구감소증의 발생과 호중구감소증의 기간 감소'에 허가받은 약제는 없으며, 현행 급여 기준상 발열성 호중구 감소증 발생 후에 치료적으로 투여할 수 있는 약제와의 투약비용을 비교함.
- 신청품의 주기당 투약비용은 ■■■ 원이고, 참고약제의 주기당 투약비용은 ■■■-■■■ 원임.
- 비교 대안인 ■■■(■■■)<sup>19)</sup> 대비 신청품의 비용-효용 분석 결과, ■■■ 원으로 비용 효과비가 수용 가능함.
  - 비용, 효과 및 효용 등에 대한 불확실성을 고려한 민감도 분석 결과 ■■■ 였음.

## ○ 재정 영향<sup>20)</sup>

- 신청품의 대상 환자수는 약 ■■■ 명이고<sup>21)</sup>, 제약사 제출 예상사용량<sup>22)</sup>을 기준으로 신청

품의 도입 후 절대재정 소요금액<sup>23)</sup>은 1차년도 ■■■■ 원, 3차년도 약 ■■■■ 원이 예상됨.

- 다만, 급여기준(안) 대상 레지멘의 투여 환자수 비중<sup>24)</sup> 및 신청품의 점유율<sup>25)</sup> 등에 따라 실제 재정 영향은 변동할 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 미국, 프랑스, 스위스, 독일, 이태리, 영국 등에 등재되어 있음.

## Reference

- 1) Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology, 4e. Chapter 59: Hematologic Support of the Cancer Patient
- 2) Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice, 5e. Chapter 38: Hematopoietic Growth Factors
- 3) Hoffman Hematology : Basic Principles and Practice. 6th ed. Chapter 46. NEUTROPHILIC LEUKOCYTOSIS, NEUTROPENIA, MONOCYTOSIS, AND MONOCYTOPENIA
- 4) Marx Rosens Emergency Medicine 7th ed. Section Four. The Patient with Compromised Immune Function Chapter 181. The immunocompromised Patient
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology–Myeloid Growth Factors(version I. 2012)
- 6) M.S. Aapro. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocytecolony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy–induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 47(2011) 8–32.
- 7) J. de Naurois. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v252–v256, 2010.
- 8) J. Crawford. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v248–v251, 2010.
- 9) Thomas J. Smith. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence–Based Clinical Practice Guideline J Clin Oncol 24:3187–3205.
- 10) G. von Minckwitz. et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropaenia management: Results from an integrated analysis. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45(2009) 608–617.
- 11) Katy L Cooper. Granulocyte colony–stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta–analysis. BMC Cancer 2011, 11:404.
- 12) Charles L. Vogel. 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. Clin Oncol 23:1178–1184.
- 13) initially received placebo 투여군: 발열성 호중구 감소증 발생 후에는 open label로 임상시험을 수행 하였음.
- 14) LODOVICO BALDUCCI. et al. Elderly Cancer Patients Receiving Chemotherapy Benefit from First–Cycle Pegfilgrastim The Oncologist 2007;12:1416–1424.
- 15) defined as ANC <  $1 \times 10^9/l$  and temperature  $\geq 38^\circ C$  occurring on the same day
- 16) M. D. Green. et al. A randomized double–blind multicenter phase III study of fixed–dose single–administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Annals of Oncology 14: 29–35, 2003.
- 17) F.A. Holmes, J.A. et al. Blinded, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Single Administration Pegfilgrastim Once per Cycle Versus Daily Filgrastim as an Adjunct to Chemotherapy in Patients With High–Risk Stage II or Stage III/IV Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 3 (February 1), 2002: pp 727–731.
- 18) 뉴라스타프리필드 시린지주 품목허가증, 식품의약품안전처(사용상의주의사항)
- 19) [REDACTED]
- 20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

21) EDI 청구 환자수( )에 신청약의 예상 점유율을 반영하여 산출

※ 제약사 제출 예상 점유율

	1차년도(%)	2차년도(%)	3차년도(%)

22) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: , 2차년도: , 3차년도: )

23) 절대재정소요금액 = 제약사제출 예상사용량 x 신청약가

24) 제약사는 급여기준(안) 대상 레지멘의 투여 환자수 하였음.

25) 제약사 제출 예상 점유율

	1차년도(%)	2차년도(%)	3차년도(%)