

## 롤론티스프리필드시린지주(에플라페그라스티)(한미약품(주))

### 가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	에플라페그라스티 13.2 mg / 0.6 mL (rh G-CSF <sup>1)</sup> 유사체로서 3.6 mg)
제형 및 성상	무색투명한 용액이 주사침이 달린 무색투명한 유리프리필드시린지에 든 주사제
효능·효과	고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 중증 호중구 감소증 기간 감소
용법·용량	이 약 13.2 mg(rh-GCSF 유사체로서 3.6 mg)을 항암화학요법 이후 약 24 시간 후에 피하주사한다.
의약품 분류	339 (기타의 혈액 및 체액용약)
품목허가일	2021년 3월 18일

1) Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor

## 나. 주요 내용

### (1) 대상 질환의 특성

#### ○ 호중구 감소증의 정의, 분류

- 호중구 감소증이란, 호중구수가 500-1,000 cells/mm<sup>3</sup>로 감소되어 있는 것을 의미함. 발열성 호중구 감소증은 세포 독성 물질로 치료 받는 환자에서 열(한번 측정 시 38.5°C 이상 또는 24시간 내에 세 번 측정시 38 ~ 38.5°C 이하)이 있는 임상적 현상을 의미함<sup>2)3)</sup>.
- 호중구 감소증은 그 중등도에 따라 NCI 기준<sup>4)</sup>에 의해, 1,500cells/mm<sup>3</sup> 이상인 경우 grade 1, 1,000cells/mm<sup>3</sup> ~1,500cells/mm<sup>3</sup>인 경우 grade 2, 500cells/mm<sup>3</sup> ~1,000cells/mm<sup>3</sup>인 경우 grade 3, 500cells/mm<sup>3</sup>이하인 경우 grade 4로 분류됨.
  - 혈액검사를 통해 호중구 감소증을 진단할 수 있음.

#### ○ 호중구 감소증의 치료<sup>5)</sup>

- 호중구 감소증이 발생하는 경우, 즉각적인 경험적 전신 항생제 치료가 필수적이며, 중증 합병증 발생의 위험도를 평가해야 함.
- 매우 불량한 예후가 예측되는 경우<sup>6)</sup> G-CSF 사용을 대체적으로 권장하며, 예방적 및 치료적으로 사용할 수 있음.
  - 국내에서 항암치료를 받는 환자에서 호중구감소증 위험이 높은 항암요법을 사용하는 경우, 현행치료로 호중구 감소성 발열 예방 목적으로 pegfilgrastim, pegteograstim, lipegfilgrastim 또는 tripegfilgrastim 등이 예방적으로 투여되고 있음.

2) Hoffman Hematology : Basic Principles and Practice. 7th ed(2018). Chapter 46. NEUTROPHILIC LEUKOCYTOSIS, NEUTROPENIA, MONOCYTOSIS, AND MONOCYTOPENIA

3) Rosen's Emergency Medicine, 8th ed(2014). Chapter 183. The immunocompromised Patient

4) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute, NOVEMBER 27,2017

5) Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology, 6th ed.(2019) Chapter 34.Disorders of Blood Cell Production in Clinical Oncology DISORDERS OF WHITE CELLS - Neutropenia

6) 1) 매우 심한 중성구 감소증(100/uL)이나, 2)10일 이상 지속될 것으로 예측되는 중성구 감소증 환자, 3) 65세 이상인 환자, 4) 폐렴 등 임상적으로 확인된 감염이 있는 경우, 5) 폐혈증후군, 6) 침습성 곰팡이 감염, 7) 이전 열성 호중구감소증의 병력, 8) 발열 시 입원해 있는 경우

## (2) 약제 특성

- 신청품은 “고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 중증 호중구감소증 기간 감소”에 허가받은 주사제로, 재조합 G-CSF에 지속형 단백질 Lap carrier 라는 바이오 캐리어를 단백질에 접합하여 short-acting 제제 대비 반감기를 늘린 제제이며, 기등재된 pegfilgrastim과 동일한 약리기전<sup>7)</sup>의 long-acting 제제로 저용량 (pegfilgrastim=6mg vs 신청품=3.6mg)으로 비열등함을 입증한 생물학적 품임.

## (3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서 및 가이드라인 등에 수재되어 있지 않음. 다만, pegfilgrastim은 교과서<sup>8)9)</sup> 및 임상진료지침<sup>10)11)12)</sup>에서 항암치료의 성공여부, 환자의 사망률 등에 영향을 미치는 주요한 위험인자인 호중구 감소증의 예방을 위해 투약하는 제제로서 수재되어 있음.
  - (일차예방목적) 발열성 호중구감소증 발생 위험 20% 초과 요법을 시행한 고위험군<sup>13)</sup>에서는 G-CSF 투여를 category1으로 강력히 권고하고 있음. 그 외 발생 위험 10-20%의 중간위험군에서는 환자의 개별 위험 요인(이전에 항암화학요법 투여 여부, 지속적인 호중구감소증 발생 여부, 종양의 골수 침범, 최근 수술 시행 또는 상처, 간기능 이상, 신기능 이상, 65세 이상의 노인 등)이 있는 경우에 G-CSF 투여를 권고하고 있음.
  - (이차예방목적) 이전 주기의 항암화학요법에서 발열성 호중구감소증이 발생하였거나 용량을 제한하는 호중구감소증이 있었고 이전에 G-CSF 투여를 하지 않았던 경우에 G-CSF 투여를 권고하고 있음.
  - (투여 방법) 항암화학요법 1주기 당 pegfilgrastim 6mg 1회 주사 (항암화학요법

7) colony stimulating growth factor는 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

8) Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology. 4e. (2013) Chapter 59: Hematologic Support of the Cancer Patient

9) CURRENT Medical Diagnosis & Treatment 2021 Chapter 39-31: Toxicity & Dose Modification of Chemotherapeutic Agents

10) NCCN Clinical Practice guidelines in oncology, Myeloid Growth Factors version 2.2021.

11) The American Society of Clinical Oncology(ASCO) J Clin Oncol. 2015 July 13. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Thomas J, Smith et al.

12) 2016 Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. J. Klastersky et al. definition of febrile neutropaenia

13) 발열성 호중구 감소증 발생 위험 20% 초과인 각 항암화학요법이 「암환자에게 처방,투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항 IV 기타약제 나.」에 기재되어 있음

다음날)를 동등하게 category 1로 권고하고 있음 biosimilar도 동등하게 사용 가능함.

#### (4) 임상 연구 논문

- [ADVANCE]<sup>14)</sup> 18세 이상, 조기 유방암 환자 중 docetaxel + cyclophosphamide를 4주기 동안 받은 환자(n=406)를 대상으로 다기관, 이중맹검, 1:1 무작위배정, 활성 대조(pegfilgrastim) 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표는 cycle 1에서의 DSN(days of severe neutropenia<sup>15)</sup>)로 평가함.
  - cycle 1에서 severe neutropenia 발생률은 신청품군 15.8%(31/196명), 대조군 24.3%(51/210명) 발생하여(RR 35%, p=0.034) 통계적인 우월성을 보였고, 1차 평가지표인 평균 DSN는 신청품군 0.20일 ( $\pm 0.503$ ) 비교군 0.35일( $\pm 0.683$ )로 나타났고, 그 평균 차는  $-0.148(p < 0.0001, 95\% \text{ CI: } -0.264, 0.032)$ 으로 1 cycle에서 비열등성 입증함(비열등성 마진  $< 0.62$ ).
    - 비열등성은 치료기간동안 유지되었고, 모든 주기 DSN의 평균차는 통계적으로 유의한 차이( $P < 0.0001$ )를 나타냄.
  - 2차 평가지표 결과 중, 주기별 절대 호중구 수 (ANC)의 회복 시간은 모든 cycle에서 유의한 차이가 없었음.
  - 안전성 평가결과, 3등급 이상의 부작용 발생률은 대조군 11%(22/208명), 신청품군 18%(36/197명)으로 나타났으며, G-CSF와 관련된 이상반응 (musculoskeletal, injection site reactions, hypersensitivity-type event)은 양군 모두 유사하게 나타남. 양군에서 가장 흔하게 발생한 모든 등급의 이상반응은 Bone pain으로 신청품군 32% (63명), 대조군 32% (67명)으로 유사하였음. 다만, 신청품군에서 bone pain, lymphopenia는 3등급 이상이면서 5% 이상 발생하였음.
- [RECOVER]<sup>16)</sup> 18세 이상, 조기 유방암 환자 중 docetaxel + cyclophosphamide를 4주기 동안 받은 환자(n=237)를 대상으로 다기관, 이중맹검, 1:1 무작위배정, 활성 대조(pegfilgrastim) 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표는 cycle 1에서의 DSN(days of severe

14) Lee S. Schwartzberg et al. Eflapegrastim, a Long-Acting Granulocyte-Colony Stimulating Factor for the Management of Chemotherapy-Induced Neutropenia: Results of a Phase III Trial, *Oncologist*. 2020 Aug;25(8):e1233-e1241.

15) ANC  $< 0.5 \times 10^9/L$ ; grade 4 / NCO CTCAE, v 4.03

16) Patrucj Wayne Cobb et al. A comparison of eflapegrastim to pegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia in patients with early-stage breast cancer undergoing cytotoxic chemotherapy (RECOVER): A Phase 3 study. *Cancer Med*. 2020 Sep;9(17):6234-6243.

neutropenia<sup>17)</sup>)로 평가함.

- 1차 평가지표인 cycle 1 severe neutropenia 발생 일수의 평균은 신청품군 0.31일 ( $\pm 0.688$ ), 대조군 0.39일( $\pm 0.949$ )로 그 평균 차이는  $-0.074(p < 0.0001, 95\% \text{ CI: } -0.292, 0.129)$ 으로 1 cycle에서 비열등성을 입증하였음.(비열등성 마진  $< 0.62$ ).
- 비열등성은 치료기간동안 유지되었고, 모든 주기 DSN의 평균차는 통계적으로 유의한 차이( $P < 0.0001$ )를 나타냄.
- 2차 평가지표 결과 중, 주기별 절대 호중구 수 (ANC)의 회복 시간은 모든 cycle에서 유의한 차이가 없었음.
- 안전성 평가결과, 3등급 이상의 부작용 발생률은 대조군 7%(8/118명), 신청품군 14%(16/117명)로 나타났으며, 양군에서 가장 흔하게 발생한 모든 등급의 이상반응은 Bone pain으로 신청품군 34% (40명), 대조군 38%(45명)로 유사하였음. 대조군에서 lymphocyte count decreased/lymphopenia가 3등급 이상이면서 5% 이상 발생하였음.

## (5) 학회 의견

- 관련 학회<sup>18)</sup>에서는 신청품이 기존 대체약제(long acting) 대비 저용량의 G-CSF로 비열등함을 입증하였고, 현재 G-CSF 제제에 대한 국내 급여기준과 국외 가이드라인 명확하기 때문에 대체약제는 Pegfilgrastim 외 3개의 성분(lipegfilgrastim, pegteograstim, tripegfilgrastim)으로 정의할 수 있고, 임상시험 결과 효과에서 비열등함을 입증하였고 부작용이 유사한바, 신청품의 보험급여가 필요하다는 의견임.

## (6) 진료상 필수여부

- 신청품은 “고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 중증 호중구 감소증 기간 감소”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 pegfilgrastim, lipegfilgrastim, pegteograstim, tripegfilgrastim가 등재되어 있으므로, 대체 가능성등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

17) ANC  $< 0.5 \times 10^9/L$ ; grade 4 / NCO CTCAE, v 4.03

18) 대한혈액학회( ),  
대한항암요법연구회( ),  
대한암학회( ),  
대한종양내과학회( )

## (7) 급여기준 검토결과

### IV. 기타 약제

#### 1. G-CSF 주사제

나. pegfilgrastim(품명: 뉴라스타프리필드시린지주), pegteograstim(품명: 뉴라펙프리필드시린지주), tripegfilgrastim(품명: 듀라스틴주사액프리필드시린지), lipegfilgrastim(품명: 롱퀵스프리필드주), eflapegrastim(품명: 톨론티스프리필드시린지주)

나. pegfilgrastim(품명: 뉴라스타프리필드시린지주), pegteograstim(품명: 뉴라펙프리필드시린지주), tripegfilgrastim(품명: 듀라스틴주사액프리필드시린지), lipegfilgrastim(품명: 롱퀵스프리필드주), eflapegrastim(품명: 톨론티스프리필드시린지주)

만 19세 이상 암환자에게 1cycle이 3주 이상이거나 2주 요법으로써 ‘dose dense, intensified’가 명시된 아래 요법에 한하여, 아래와 같이 투여하는 경우에 요양급여를 인정함

(제2013-209호: 2014.1.1, 개정 제2015-25호: 2015.3.1, 개정 제2016-22호:2016.2.1, 개정 제2016-242호: 2016.9.1, 개정 제2017-41호: 2017.3.1, 개정 제2018-68호: 2018.4.1, 개정 제2019-158호: 2019.5.20, 개정 제2021-88호: 2021.4.1, 개정 제2021-164호: 2021.6.7)

- 아 래 -

1) 발열성 호중구감소증의 위험성이 20% 초과인 다음의 요법을 시행하는 경우

#### ○ 유방암

- adjuvant TAC(docetaxel + doxorubicin + cyclophosphamide)
- neoadjuvant DA(doxorubicin + docetaxel)<sup>주1</sup>
- adjuvant TCH(trastuzumab+ docetaxel + carboplatin) ± pertuzumab
- neoadjuvant pertuzumab + TCH(trastuzumab+ docetaxel + carboplatin)
- adjuvant TC(docetaxel + cyclophosphamide) ± trastuzumab

주1. 선행화학요법(DA)에 효과가 있어 수술후보조요법 연장하여 사용하는 경우 급여 인정함

#### ○ 방광암

- neoadjuvant/adjuvant dose dense MVAC(methotrexate + vinblastine + doxorubicin + cisplatin)

#### ○ 골암

- VIDE(doxorubicin + etoposide + ifosfamide + vincristine)
- ICE(ifosfamide + carboplatin + etoposide)
- MAP(high-dose methotrexate + cisplatin + doxorubicin)

- MAP/IE(high-dose methotrexate + cisplatin + doxorubicin + etoposide + ifosfamide)
- VDC/IE(vincristine + doxorubicin + cyclophosphamide + ifosfamide + etoposide)
- intensified VDC/IE(vincristine + doxorubicin + cyclophosphamide + ifosfamide + etoposide)

○ 중추신경계암

- VICE(vincristine + etoposide + carboplatin + ifosfamide)
- cisplatin + cyclophosphamide + vincristine

○ 연조직육종

- IA(ifosfamide + doxorubicin)
- ICE(ifosfamide + carboplatin + etoposide)
- VDC/IE(vincristine + doxorubicin + cyclophosphamide + ifosfamide + etoposide)
- intensified VDC/IE(vincristine + doxorubicin + cyclophosphamide + ifosfamide + etoposide)

○ 횡문근육종

- VAC(vincristine + dactinomycin + cyclophosphamide)
- ICE(ifosfamide + carboplatin + etoposide)

○ 신경모세포종

- ICE(ifosfamide + carboplatin + etoposide)

○ 비호지킨림프종

- CHOP(cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone or dexamethasone)
- R-CHOP(rituximab - CHOP)
- ICE(ifosfamide + carboplatin + etoposide)
- DHAP(cisplatin + cytarabine + dexamethasone)
- ESHAP(etoposide + methylprednisolone + cisplatin + cytarabine)
- DECAL(dexamethasone + cytarabine + etoposide + L-asparaginase + cisplatin + ifosfamide)
- VR-CAP(bortezomib + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + prednisolone)
- A-CHP(brentuximab + cyclophosphamide + doxorubicin + prednisolone)

○ 호지킨림프종

- BEACOPP(bleomycin + etoposide + doxorubicin + cyclophosphamide + vincristine + procarbazine + prednisolone)
- DECAL(dexamethasone + cytarabine + etoposide + L-asparaginase + cisplatin + ifosfamide)

- A-AVD(brentuximab + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)

○ 생식세포종양

- VellP(vinblastine + ifosfamide + cisplatin)
- VIP(etoposide + ifosfamide + cisplatin)
- BEP(bleomycin + etoposide + cisplatin)

2) 발열성 호중구감소증의 위험성이 10~20%인 다음의 요법을 시행하는 경우로, 65세 이상 또는 G-CSF 예방적 투여 하지 않았던 이전 주기에서 발열성 호중구 감소증이 있었거나 용량제한을 초래한 호중구감소증(ANC 500미만)이 있었던 경우

○ 유방암

- neoadjuvant/adjuvant AC(doxorubicin + cyclophosphamide)
  - neoadjuvant/adjuvant AC(doxorubicin + cyclophosphamide) → docetaxel
  - neoadjuvant/adjuvant AC(doxorubicin + cyclophosphamide) → paclitaxel<sup>주2</sup>
  - neoadjuvant AC(doxorubicin + cyclophosphamide) → trastuzumab + docetaxel
  - neoadjuvant AC(doxorubicin + cyclophosphamide) → trastuzumab + paclitaxel<sup>주2</sup>
  - adjuvant AC(doxorubicin + cyclophosphamide) → trastuzumab + docetaxel ± pertuzumab
  - adjuvant AC(doxorubicin + cyclophosphamide) → trastuzumab + paclitaxel<sup>주2</sup> ± pertuzumab
- 주2. AC 투여 부분만 급여 인정함

○ 방광암

- neoadjuvant/adjuvant CMV(cisplatin + methotrexate + vinblastine)

○ 비호지킨림프종

- EPOCH(etoposide + prednisone + vincristine + cyclophosphamide + doxorubicin)
- FND(fludarabine + mitoxantrone + dexamethasone)

○ 호지킨림프종

- ABVD(doxorubicin + bleomycin + vinblastine + dacarbazine)

○ 생식세포종양

- etoposide + cisplatin

※ 허가사항 범위이지만 상기 인정기준 이외에 투여하는 경우의 비용부담은 보건복지부 고시 【개정 제2018-120호:2018.7.1. 시행】에 따라 약값 전액을 본인이 부담토록 함

## (8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 국내 개발 신약으로, 제외국 허가 및 약가집 수재 현황 없음.