



항암치료를 받는 미만성거대비세포 림프종 환자에서 페그필그라스티미에 대한 효용성 평가

정희원^{1,2} · 김정미² · 민명숙² · 이영미² · 방준석^{1*}

¹숙명여자대학교 임상약학대학원

²삼성서울병원 약제부

(2015년 7월 17일 접수 · 2015년 9월 1일 수정 · 2015년 9월 2일 승인)

Utility Analysis for Pegfilgrastim in DLBCL Patients on R-CHOP Regimen

Hee Won Jung^{1,2}, Jeong Mee Kim², Myung Sook Min², Young Mee Lee², and Joon Seok Bang^{1*}

¹Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 04310, South Korea

²Department of Pharmacy, Samsung Medical Center, Seoul 06351, South Korea

(Received July 17, 2015 · Revised September 1, 2015 · Accepted September 2, 2015)

ABSTRACT

Objective: This study was designed to compare pegfilgrastim and filgrastim in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients treated with a rituximab with cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, and prednisone (R-CHOP) regimen in terms of clinical efficacy and cost-effectiveness. **Method:** Clinical efficacy was measured by trough level of absolute neutrophil count (ANC), days of ANC under 50% of baseline value, days of ANC under 90% of baseline value, duration of ANC recovery to baseline value, days of ANC less than 0.5×10^9 cells/L, and difference of peak and trough level of ANC during 1 cycle of R-CHOP regimen. To evaluate cost-effectiveness, total prices of used filgrastim and pegfilgrastim within 1 cycle of R-CHOP were analyzed. **Results:** In terms of clinical efficacy, trough level of ANC and days to ANC recovery showed statistical significance. The median trough levels of ANC with administration of filgrastim and pegfilgrastim were 0.18 and 1.94 ($p = 0.021$), respectively, and the median durations of ANC recovery to baseline value were 5.5 days and 2 days ($p = 0.023$), respectively. For the median days of ANC under 50% of baseline value, days of ANC under 90% of baseline value, days of ANC less than 0.5×10^9 cells/L, and difference of peak and trough level of ANC during 1 cycle of R-CHOP, the pegfilgrastim group performed better than the filgrastim group. However the difference was not statistically significant. In terms of overall expense during 1 cycle of R-CHOP, pegfilgrastim is about 3.43 times more expensive than filgrastim. **Conclusion:** Pegfilgrastim is more efficient than filgrastim in terms of clinical efficacy. In terms of prices, pegfilgrastim is more expensive than filgrastim for patients, but it is more convenient in clinical use. Therefore, pegfilgrastim should be the preferred choice of G-CSF for neutropenic patients. Further comparative study of pegfilgrastim and filgrastim is needed.

KEY WORDS: pegfilgrastim, filgrastim, DLBCL, R-CHOP, neutropenia, ANC, efficacy, price

미만성거대비세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL 또는 DLBL)은 항체생성에 관여하는 백혈구 중에서도 B-cell과 관련된 암종이며, 성인 NHL (non-hodgkin lymphoma) 중 가장 흔한 유형이다.¹⁾ 미국에서 해마다 10만명 중 7~8명의 환자가 발생하되 70세 전후의 환자가 많다.^{2,3)} DLBCL은 신체의 다양한 곳에서 발현가능한 암종이며, 열감, 체중감소, 식은땀 등이 나타난다.⁴⁾ 질병의 정확한 원인은 알 수 없지만 B-cell에서 유래하는 것뿐만 아니라 다른 lymphoma나 leukemia의 악성변형이 원인이기도 하고, 면역력 약화가 위험인자가 되기

도 한다. DLBCL 진단 시 조직생검을 이용하며, 때때로 아형(subtype)들은 다른 임상증상과 예후를 나타낸다. 그러나 이들 치료 시 다수의 암세포에 선택적으로 작용하는 항체를 활용한 항암치료를 실시하며, 이로써 50% 이상 치료율, 60세 이상 환자에서 5년 생존률을 58%까지 달성했다.⁵⁾

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 진료지침에 따르면, DLBCL 환자군에게 대표적인 1차 치료법으로 R-CHOP을 제시한다. R-CHOP은 rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), oncovine (vincristine),

*Correspondence to: Joon Seok Bang, Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 04310, South Korea
Tel: +82-2-2077-7526, Fax: +82-2-710-9799
E-mail: jsbang@sm.ac.kr

prednisolone을 2~3주 주기로 투약하는 치료법으로서 각각 RCHOP-14, RCHOP-21이라 칭한다. R-CHOP의 일반적 용량은 3주 치료시 rituximab 375 mg/m² 1 day, cyclophosphamide 750 mg/m² 1 day, doxorubicin 50 mg/m² 1 day, vincristine 1.4 mg/m² 1 day, prednisolone 40 mg/m² 5 days이며, rituximab의 경우 최대 400 mg/m²까지 증량 가능하다.⁶⁾

R-CHOP의 대표적인 부작용은 호중구감소, 골수이형성증후군, 재생불량성 빈혈 등이며, 호중구 수가 500/mm³ 이하 ($0.5 \times 10^9/L$ 이하)로 감소하면 심각한 감염증 발생빈도가 증가하여 환자의 생명이 위협하다.⁷⁾ 감염은 투약환자 중 15.3%에서 발생하며, 미국의 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI)자료에 의하면 사망률 6.8%, R-CHOP의 호중구감소증(neutropenia) 발생위험성은 20% 이상이다.⁸⁾ R-CHOP 약제 중 neutropenia와 관련된 것은 cyclophosphamide와 doxorubicin이며 한 cycle에서 neutrophil nadir 발생 시기는 cyclophosphamide의 경우 투약후 8~15일이며, doxorubicin의 경우 10~14일이다.⁹⁾ NCI에서는 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC)에 따라 neutropenia를 grade 1~4로 분류하는데, ANC가 $1.5 \times 10^9/L$ 이상~정상하한치(lower limit of normal, LLN)미만인 경우를 grade 1, $1.0 \times 10^9/L$ 이상~ $1.5 \times 10^9/L$ 미만인 경우를 grade 2, $0.5 \times 10^9/L$ 이상~ $1.0 \times 10^9/L$ 미만인 경우를 grade 3, $0.5 \times 10^9/L$ 미만인 경우를 grade 4로 정의한다. FN (febrile neutropenia)은 grade 3의 호중구 감소증과 함께 38.3도 이상 고열이 동반되는 경우, 혹은 grade 3의 호중구 감소증과 함께 38도 이상의 고열이 한 시간 이상 지속되는 경우이다.¹⁰⁾ 이에 대한 예방 및 치료 약제로서 ANC값을 높이기 위해 G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor)가 선택되는데 이는 조혈성장인자로서 과립구의 분화, 증식, 성숙 및 활성화에 관여한다.

NCCN, ASCO (American Society of Clinical Oncology), EORTC (European Organization for Research and Treatment of cancer) 세 guideline 모두 FN의 위험성이 20% 이상인 경우 CSF prophylaxis를 권고한다.⁸⁾ 사용되는 약제로는 G-CSF (filgrastim, lenograstim), pegylate G-CSF (pegfilgrastim), GM-CSF 제제가 있으며, 현재 최빈도 선택 약제는 1991년에 FDA로부터 승인받은 filgrastim과 2002년에 승인받고 최근에 증가세인 pegfilgrastim이 있다.⁵⁾ Filgrastim은 호중구 전구세포에 작용하여 분화증식을 촉진시키고 동시에 골수로부터 성숙 호중구의 방출을 촉진시키고 기능을 향진시키는데 주로 신장으로 제거된다. Pegfilgrastim은 filgrastim에 폴리에틸렌글리콜(PEG)분자를 첨가시킨 약물이며, 이 약물은 분자크기가 커서 신장을 통해 제거되지 않고 호중구에 의해 제거되므로 filgrastim에 비해 연장된 반감기와 작용시간을 가진다. 그 결과, 호중구 감소증이 있는 기간 내내 혈류에 머무르며 호중구가 회복됨에 따라 함께 제거된다. 이러한 자가조절 메커니즘 때문에 pegfilgrastim은 화학요법 주기 당 1회 투여만으로 충

분하다. Filgrastim의 onset은 24시간 이내이며, filgrastim과 pegfilgrastim 각각의 반감기는 1.8~3.5hr, 15~80hr이다.

Filgrastim의 적응증은 고형암 또는 혈액종양에 대해 화학요법을 받는 환자의 호중구 감소증, 골수이형성 증후군에 따른 호중구 감소증, 재생불량성 빈혈에 따른 호중구 감소증, 선천성·특발성 호중구 감소증, 사람 면역결핍바이러스(HIV) 감염증 치료에 지장을 초래하는 호중구 감소증, 조혈모세포의 말초혈액내로의 이동, 조혈모세포 이식 시의 호중구수 증가촉진이 있으며, pegfilgrastim의 경우 악성종양에 대한 화학요법을 받는 환자의 발열성 호중구 감소증의 발생과 호중구 감소증의 기간감소(만성골수성 백혈병과 골수이형성증후군은 제외)로 항암제를 투여할 때로 제한한다.

건강보험심사평가원(이하 심평원)의 급여기준¹¹⁾에 따르면, 각각의 보험인정기준은 filgrastim이 호중구 수가 1000/mm³ 미만($1.0 \times 10^9/L$ 미만)일 때 투여를 시작하여 3000/mm³ ($3.0 \times 10^9/L$ 미만)까지 지속하는 경우이며, 암환자의 경우에는 혈액종양, 고형암, 골수이형성 증후군, 조혈모세포 이식의 경우에는 호중구 수가 1000/mm³ 미만일 때 투여를 시작하여 3000/mm³까지 지속하는 경우로 명시되어 있다. 이와 비교하여 pegfilgrastim의 경우, neutropenia의 예방목적으로 호중구 수에 상관없이 cycle 3주 이상의 특정 항암치료(유방암, 비호지킨 림프종, 생식세포종양, 고환암)를 시행하는 경우 보험급여가 인정된다.

특정 제약회사의 제3상 임상시험 연구결과에 따르면, cyclophosphamide와 doxorubicin을 사용하는 항암치료에서 filgrastim의 일반적 용량은 항암치료 후 4~17일까지 4~8 mcg/kg을 투여하도록 되어있으나¹²⁾ 일반적으로 사용되는 용법은 화학요법 개시 다음날 투여를 시작하여 ANC수치가 10,000/mm³ ($10.0 \times 10^9/L$)에 도달할 때 까지 3주마다 5~7일간 매일 5 mcg/kg을 투여하도록 하며, 목표 ANC수치에 도달하지 못할 경우 5 mcg/kg 증량 투여한다.¹³⁾ 이는 filgrastim 과용량 투여시 WBC수치가 100,000 mm³ 이상으로 증가할 수 있기 때문에 최소용량을 사용하며 ANC값을 모니터링해야 한다.¹²⁾ 하지만 이 경우 매 투약 마다 용량조절이 필요하며 이는 결국 ANC 수치에 따라 투약여부가 결정되어 환자가 병원에 직접 내원하지 않는 이상 스스로 관리하기 어렵다. 반면 pegfilgrastim은 피하투여, 6 mg/EA로 특정 몸무게(45 kg) 이상에서는 별도의 용량조절이 필요 없으며 1 cycle에 한번 항암주사 24시간 후 예방의 목적으로 투여하므로 항암환자의 순응도 및 편의성을 증가시킨다.

이미 오래 전부터 국내에서 사용되어온 filgrastim에 대한 연구는 어느 정도 진행되고 있으나, 보험급여문제로 인해 2014년 1월 국내에 시판되기 시작한 pegfilgrastim에 대한 국내의 연구결과는 많지 않으며 해외에서도 특정 질병에 대한 pegfilgrastim과 filgrastim의 비교평가에 대한 자료는 많지 않

은 편이다. 따라서 본 연구는 R-CHOP치료를 받는 DLBCL군에서 filgrastim과 pegfilgrastim를 사용함으로써 얻는 예방효과를 ANC수치를 비교함으로써 neutropenia의 duration과 severity를 비교하여 분석하고, filgrastim과 pegfilgrastim의 1 cycle당 평균사용 용량을 측정하여 그 약가를 비교해 봄으로써 항암치료를 받는 환자들이 더욱 효과적이고 편리하게 건강관리를 받도록 하고자 실시하였다.

연구 방법

대상 환자 및 제품

서울에 소재한 제3차 의료기관에서 2014년 4~8월까지 5개월간 R-CHOP 처치를 받은 DLBCL환자군 중 filgrastim이나 pegfilgrastim을 사용한 환자에 대하여 EMR (Electronic Medical Record) data를 활용하여 후향적으로 조사하였다. 4월부터 8월 사이 골수이식을 받은 환자는 제외하였고, ANC값 비교 시 각 군의 cycle에서 측정된 ANC값이 3개 미만인 경우는 제외했다. 원내 filgrastim의 종류로 프리필드 시린지 제형의 상품명 그라신 300, 150, 75 mcg, 바이알 제형의 상품명 류코스팀 300, 150, 75 mcg이 있으며 각 환자의 투여용량을 제형과 상관없이 filgrastim 성분만을 가지고 측정하였고, 약가비교 시 원내에서 빈번하게 사용하고 있는 피하주사제형을 기준으로 측정하였다.

자료의 수집과 분석

본 연구는 대상병원 IRB의 승인을 얻어 진행되었다(No. SMC 2014-11-010). 환자의 성별, 나이, 키, 몸무게, BSA, 1차 항암치료 시 측정된 혈액검사치(Hb, Hct, WBC, ANC, Seg. neutrophile, Plt, BUN, Cr, Ccr, uric acid, Ca, P, Protein, Albumin, PT, aPTT, glucose, T.bilirubin, AST, ALT, ALP, Na, K, Cl, LDH), PS (Performance Status), Stage, IPI (International Prognostic Index), R-CHOP 용량을 EMR에서 수집하였고, ANC값은 4~8월 사이 측정된 모든 수치를 수집하였다. R-CHOP 용량은 각 차수의 평균치를 고려하여 계산하였으나 매 차수가 거의 같은 용량으로 투약되어 오차의 범위가 크지 않았다.

첫 번째 목표로 ANC에 대한 효과를 비교하기 위해 각 약물을 사용한 환자군 각각의 ANC수치를 여러 방식으로 비교하고자 하였다. Filgrastim 종류의 ANC에 대한 영향평가를 위한 지표로 네 가지가 있다. 최저치 비교로 인한 호중구 감소증의 정도평가, 기저치의 50% 미만에 해당하는 기간을 측정함으로써 중증의 호중구 감소증 기간평가, 기저치의 90% 미만에 해당하는 기간을 측정함으로써 경증의 호중구 감소증의 기간평가, 기저치 ANC값으로 회복되기까지의 일수 평가 등이다. 본 연구에서 '기저치'라 함은 1차 R-CHOP 항암치료 받는 날의

ANC수치 값으로 정하였고, 본 논문에서는 추가적으로 ANC값이 500 이하인 경우, 1 cycle에서 ANC값의 최대-최저값을 평가하였다. 두 번째 목표인 각 군의 약가를 평가하기 위해 각 약물사용 시 한 환자의 한 cycle당 평균비용을 비교하였다.

통계분석

SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)를 사용하여 자료를 분석하였다. 두 군의 비교시 범주형 변수는 카이제곱검정(chi-square test)을, 연속형 변수는 Kolmogorov-Smirnov의 방법으로 정규성을 검정한 후 정규분포를 따르는 경우 독립표본 t-검정(independent t-test)으로, 정규분포를 가정할 수 없는 경우 맨휘트니 검정(Mann-Whitney test)으로 분석하였다. 또한, 정규분포를 따르지 않는 자료는 중위수(median)와 범위로써 표시하였다. 통계적 유의성은 5%미만($p < 0.05$)으로 하였다.

연구 결과

대상 환자의 특성

2014년 4월부터 8월까지 연구대상 병원의 암센터에서 R-CHOP을 투여 받은 DLBCL 환자 중 figrastim과 pegfilgrastim을 사용한 환자는 각각 20명, 56명이었다. 이 중 선정기준을 충족한 환자는 각각 17명, 14명이었고, 제외된 환자 중 높은 비율의 이유는 1 cycle당 ANC 측정값이 3개 미만인 경우였고, 대부분 외래환자가 많아서 치료개시 때 ANC값, 다음 차수 치료 시작 전 ANC값만을 측정된 경우가 많았다(Fig. 1).

선택환자 모두 RT (radiation therapy)시행 전 혹은 시행계획이 없는 환자였으며, 평균 stage는 3이었고, 항암치료 평균주기는 filgrastim과 pegfilgrastim 각각 23.6일, 26.9일이었다. 각 투여시점은 filgrastim이 항암제 투여 후 9.5일(중위수, median)이었으며, 범위는 7~13일이었다. Pegfilgrastim은 모두 항암제 투

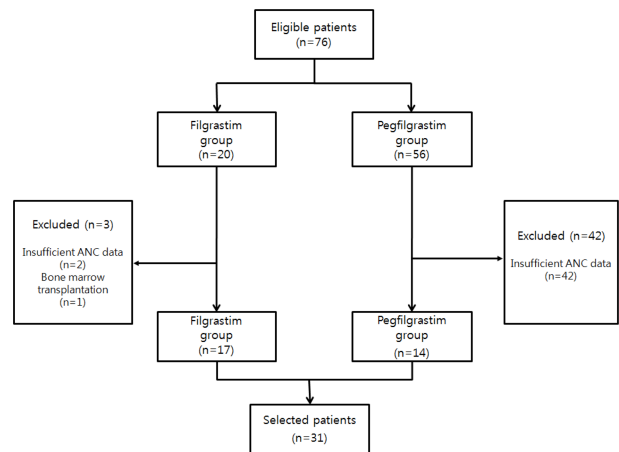


Fig. 1. Selection process of the study patients.

Table 1. General characteristics of the study patients in two treatment groups.

	Total (n = 31)	Filgrastim (n = 17)	Pegfilgrastim (n = 14)	p-value
Sex, n(%)				
Male	16 (51.61)	10 (58.82)	6 (42.86)	0.376 ^a
Female	15 (48.39)	7 (41.18)	8 (57.14)	
Age (yr)	60.81 (16.10)	60.18 (17.99)	61.57 (14.10)	0.815 ^b
Height (cm)	160.20 (9.70)	160.34 (10.39)	160.03 (9.18)	0.932 ^b
Weight (kg)	57.47 (10.61)	55.11 (8.82)	60.34 (12.17)	0.176 ^b
BS (median, range)	1.58 (1.25-7.73)	1.60 (1.25-7.73)	1.58 (1.33-2.00)	0.617 ^c
PS (median, range)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)	0.350 ^c
Stage (median, range)	3.5 (1-4)	3 (2-4)	4 (1-4)	1.000 ^c
LDH (median, range)	492 (267-1583)	492 (267-1583)	584.5 (268-1583)	0.747 ^c
IPI	2.94 (1.71)	2.80 (1.32)	3.14 (2.27)	0.698 ^b
Hb (g/dL)	11.89 (2.51)	11.96 (2.09)	11.79 (3.06)	0.856 ^b
Hct (%)	35.13 (6.94)	35.51 (5.89)	34.64 (8.35)	0.741 ^b
WBC (10 ³ /mm ³) (median, range)	5.40 (2.74-20.34)	5.43 (3.79-20.34)	5.39 (2.74-12.58)	0.486 ^c
ANC (10 ⁹ cells/L) (median, range)	3.75 (1.14-18.49)	3.75 (1.96-18.49)	3.66 (1.14-10.71)	0.415 ^c
Seg.Neutrophil (%)	64.23 (15.01)	66.42 (15.20)	61.57 (14.88)	0.379 ^b
Plt (10 ³ /mm ³)	226.12 (148.99)	258.53 (165.46)	186.77 (120.38)	0.187 ^b
BUN (mg/dL)	14.84 (7.61)	13.50 (7.28)	16.47 (7.95)	0.287 ^b
Cr (mg/dL) (median, range)	0.70 (0.41-1.47)	0.73 (0.53-1.47)	0.69 (0.41-1.47)	0.645 ^c
Ccr (mL/min)	81.96 (32.55)	79.02 (28.11)	85.52 (38.06)	0.589 ^b
Uric acid (mg/dL)	4.04 (1.53)	3.99 (1.49)	4.10 (1.65)	0.858 ^b
Ca (mg/dL)	8.93 (0.76)	9.01 (0.72)	8.83 (0.82)	0.540 ^b
P (mg/dL)	3.34 (0.53)	3.32 (0.53)	3.36 (0.56)	0.850 ^b
Protein (g/dL)	6.28 (.92)	6.36 (0.84)	6.19 (1.04)	0.612 ^b
Albumin (g/dL)	3.66 (0.65)	3.67 (0.54)	3.64 (0.79)	0.895 ^b
PT (median, range)	1.01 (0.93-2.23)	1.03 (0.94-2.23)	0.99 (0.93-2.23)	0.182 ^c
aPTT (sec) (median, range)	34.1 (26.9-92.6)	35.1 (26.9-92.6)	34.0 (28.8-92.6)	0.674 ^c
Glucose (mg/dL) (median, range)	115.5 (75-340)	119.5 (75-340)	113 (92-340)	0.735 ^c
T.bilirubin (mg/dL) (median, range)	0.5 (0.2-30.3)	0.5 (0.2-4.5)	0.55 (0.3-30.3)	0.359 ^c
AST (IU/L) (median, range)	22 (10-354)	21 (15-354)	26.5 (10-147)	0.673 ^c
ALT (IU/L) (median, range)	27 (6-368)	19 (8-368)	32 (6-76)	0.311 ^c
ALP (IU/L) (median, range)	74 (34-1890)	74 (34-726)	79 (36-1890)	0.930 ^c
Na (mEq/L)	137.71 (4.36)	137.13 (3.96)	138.50 (4.91)	0.419 ^b
K (mEq/L)	4.17 (0.44)	4.21 (0.42)	4.12 (0.49)	0.581 ^b
Cl (mEq/L) (median, range)	102 (89-108)	101 (91-108)	103.5 (89-107)	0.401 ^c
Medication Dosage				
Rituximab	595.13 (53.72)	592.06 (55.75)	598.86 (52.97)	0.732 ^b
Cyclophosphamide (median, range)	1200 (470-1500)	1200 (470-1340)	1214 (815-1500)	0.426 ^c
Doxorubicin (median, range)	80 (30-100)	80 (30-90)	78 (40-100)	0.776 ^c
Vincristine (median, range)	2.0 (0.9-2.0)	2.0 (0.9-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	1.000 ^c

Values are expressed as mean (standard deviation) unless otherwise indicated.

^aChi-square test; ^bIndependent t-test; ^cMann-Whitney test

여당일 혹은 다음날에 투여하였다. Filgrastim과 pegfilgrastim의 1 cycle당 평균 투여량은 각각 712.5 mcg, 6 mg이었다. 각 환자군의 성별, 나이, 키, 몸무게, BSA, 1차 항암치료 시 측정된 혈액검사(Hb, Hct, WBC, ANC, Seg.neutrophile, Plt, BUN,

Cr, Ccr, uric acid, Ca, P, Protein, Albumin, PT, aPTT, glucose, T.bilirubin, AST, ALT, ALP, Na, K, Cl, LDH)에서 filgrastim 투여군과 pegfilgrastim 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 2. Comparison of efficacy between two treatment groups.

	Total (n = 31)	Filgrastim (n = 17)	Pegfilgrastim (n = 14)	p-value
Days of ANC under 50% of baseline value	1 (0-6)	2 (1-6)	1 (0-6)	0.05
Days of ANC under 90% of baseline value	3 (0-7)	3 (1-7)	2 (0-7)	0.227
Trough ANC value ($\times 10^9$ cells/L)	0.52 (0.0-5.74)	0.18 (0.00-1.85)	1.94 (0.01-5.74)	0.021
Days to ANC recovery	3 (1-16)	5.5 (2-16)	2 (1-5)	0.023
Days of ANC less than 0.5×10^9 cells/L	1 (0-6)	1 (0-4)	0 (0-6)	0.151
ANC range during 1 treatment cycle ($\times 10^9$ cells/L)	5.96 (1.87-38.87)	6.08 (2.13-16.69)	5.54 (1.87-38.87)	0.604

Values are expressed as median (range).

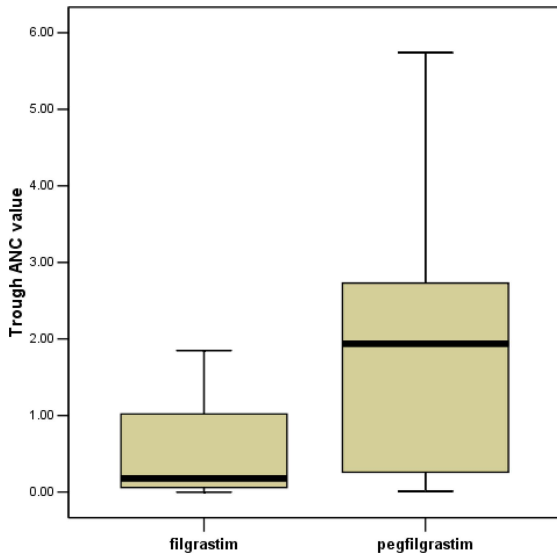


Fig. 2. Comparison of the trough values of ANC.

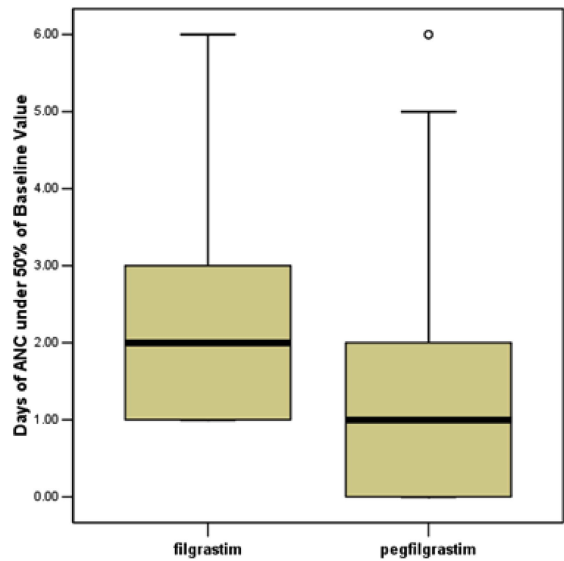


Fig. 3. Days of ANC values under 50% of baseline.

혈중 ANC 수치 비교

최저치 비교를 통한 호중구 감소증 정도 평가

Filgrastim 군이 pegfilgrastim 군에 비해 유의수준 5%에서 유의하게 낮았다($p = 0.021$). Filgrastim과 pegfilgrastim 각각의 중위수 값은 0.18, 1.94로 pegfilgrastim이 더 높았으며, 범위는 각각 0.00~1.85, 0.01~5.74이었으며, 최대값, 최소값 모두 pegfilgrastim이 더 높았다(Table 2) (Fig. 2).

중증의 호중구 감소증 기간 평가

이 항목에서는 특정 환자 ANC 기저치의 50%미만에 해당하는 기간을 측정하였다. 유의성 비교에서 pegfilgrastim에 비해 filgrastim군에서 측정목표 일수가 약간 더 긴 경향이 있었다($p = 0.050$). 1 cycle에서 ANC가 기저치의 50% 미만이 되는 일수를 중위수로 나타내었을 때 filgrastim과 pegfilgrastim 각각 2일, 1일이었고, 각 군의 범위는 1~6일, 0~6일이었다(Table 2) (Fig. 3).

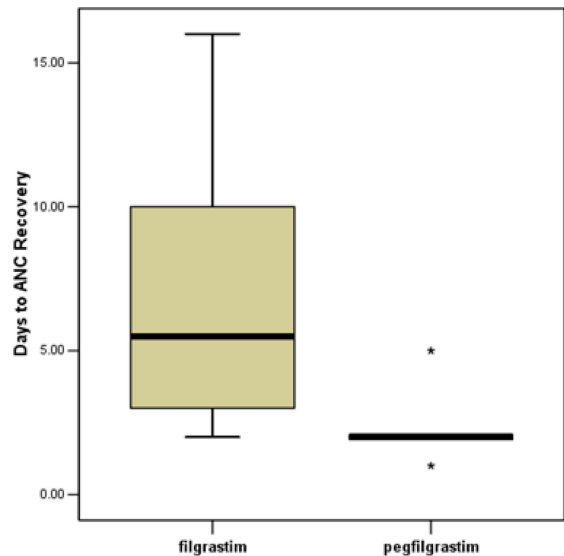


Fig. 4. Days to ANC recovery.

경증의 호중구 감소증 기간 평가

이 항목에서는 특정 환자 ANC 기저치의 90%미만에 해당하

는 기간을 측정하고자 하였다. 그러나 두 군간 비교에서 p-value가 0.227로 유의성이 없었다(Table 2).

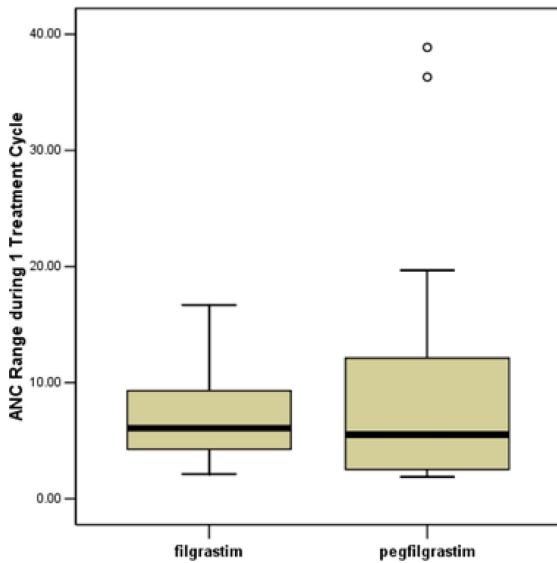


Fig. 5. ANC range during 1 treatment cycle.

ANC 최저치로부터 기저치로 회복되기까지의 일수 평가

이 항목에서는 특정 환자군의 기저치 ANC값으로 회복되기까지의 일수를 평가하였다. ANC가 기저치로 회복되는 기간은 pegfilgrastim 군이 filgrastim군에 비해 유의하게 낮았다(p = 0.023). Filgrastim과 pegfilgrastim 각각의 중위수는 5.5일, 2일이었고, 각 군의 범위는 2~16일, 1~5일이었다(Table 2) (Fig. 4).

절대값 ANC 수치 0.5 이하인 기간 평가

이 항목에서는 특정 환자의 ANC 수치가 0.5이하인 기간을 비교, 평가하고자 하였다. 그러나 두 군간 비교에서 p-value가 0.151로 두 군간 유의성이 없었다. Filgrastim과 pegfilgrastim 각각의 중위수값은 1일, 0일로 pegfilgrastim이 더 짧은 것으로 나타났으나 filgrastim에 비해 전체적으로 수치의 폭이 컸다.

최대값과 최소값의 차이

1 cycle 중 ANC 값의 최대값과 최소값 차 측, 범위는 두 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 다만, pegfilgrastim 군에서 이 값의 산포(dispersion)가 더 큰 경향이 있었다(Table 2) (Fig. 5).

약가비교

원래 filgrastim 300 mcg의 프리필드시린지 제형의 보험수가 108,864원, Pegfilgrastim의 보험수가의 경우 1EA당 888,030원이다. 한 환자가 1cycle당 본 성분을 투여 받는데 드는 비용을 계산했을 때 filgrastim은 259,459원, Pegfilgrastim은 항암제 투여날짜와 Pegfilgrastim 투여날짜를 비교해 보았을 때, 항암제 1cycle당 1EA씩 투여했으므로 888,030원이다. 그러므로 filgrastim을 투여하는 것보다 Pegfilgrastim을 투여

Table 3. Price differences between filgrastim and pegfilgrastim by comparison-cost per 1 cycle.

Filgrastim		Charge for a medicine of 1 cycle
1 Prefiled syringe		
108,864 KRW	259,459 KRW	
(insurance price)	(insurance price)	
Pegfilgrastim		Charge for a medicine of 1 cycle
1 Prefiled syringe		
888,030 KRW	888,030 KRW	
(insurance price)	(insurance price)	

KRW : Korean Won

하는 것이 1 cycle당 약 3.43배 정도 비싸다(Table 3).

고 찰

본 연구에서는 R-CHOP을 투여 받는 DLBCL 환자군을 대상으로 ANC값 통해 filgrastim과 pegfilgrastim의 약효를 비교하고, 한 환자가 1 cycle당 소요된 약가를 비교함으로써 pegfilgrastim의 효용성을 살펴보았다. 연구대상 환자의 특성에서 성별, 나이, 키, 몸무게, BSA, 1차 항암치료 시 측정된 혈액검사를 비교하였을 때, 모든 항목이 각 환자군에 대해 유의하지 않았고, 특히 ANC측정값, 즉, 기저 ANC의 두 군간 비교에서도 통계적으로 유의하지 않아 각 혈중 ANC수치비교 시 나온 결과값과 기저ANC와의 상관관계는 따로 분석하지 않았다. 두 약제를 모두 사용한 환자 수는 10명이었으며 항암치료 특정 차수에서 다음 차수로 filgrastim에서 pegfilgrastim으로 약제를 변경한 환자들이었다. 한 cycle에서 pegfilgrastim과 filgrastim을 모두 투여한 경우는 없었고, ANC수치 비교시 1 cycle 단위로 각 약물 투여기간 시기가 다르므로 효과를 비교할 수 없었다. 항암화학요법 regimen별로 호중구 감소증이 나타나는 시기가 다르므로 G-CSF제제의 투여시점이 다양할 필요성이 있으며 본 연구결과에서 R-CHOP치료시 G-CSF 종류별 각각의 투여시점은 filgrastim의 경우 항암제 투여 후 범위는 7~13일(median 9.5일)이었으며, pegfilgrastim의 경우 항암제치료 당일 혹은 다음날이었다. 이에 덧붙여 2014년 4월부터 8월까지 5개월 동안 연구대상 병원에서 R-CHOP투여 중인 DLBCL환자 중 filgrastim과 pegfilgrastim을 사용한 모든 환자군의 data를 정리했을 때, filgrastim과 pegfilgrastim 각각 N수는 20, 56이었고, 2cycle 이상 R-CHOP을 시행하고 있는 경우가 많았다. 평균 cycle은 각각 4.5, 4.0이었고, 항암제 투여 cycle이 지연된 경우의 수는 filgrastim 25%, pegfilgrastim 23%, 각각의 1 cycle당 평균은 23.6일, 22.7일로 두 군이 비슷한 수치를 보였다. 효과평가 중 최대값과 최소값의 차이를 비교하는데 있어 환자마다 항암치료로 인한 ANC증감에 대한 민감도(sensitivity)가 다른 점을 보정할 수 없었지만 항암치료

용량은 서론에 명시된 일반적으로 사용되는 용량을 기준으로 했을 때 모든 환자군이 90-110%를 넘지 않았다.

1차 목표인 ANC 수치비교에서는 6가지 방법을 이용하여 분석하였다. 분석방법의 근거자료로 pegfilgrastim 및 filgrastim의 효력시험에 관한 임상시험자료를 활용하였다. 최저치 비교, 기저치 ANC값으로 회복되기까지의 일수 평가에서 두 군 간 유의한 차이가 있었고, 모두 pegfilgrastim이 filgrastim에 비해 효과가 우수하였다. 기저치 50%미만이 되는 일수 비교, 기저치 90%미만이 되는 일수 비교, 절대값 ANC수치 0.5이하인 기간 평가, 최대-최소값 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 각각의 중위수 비교시 모든 평가에서 pegfilgrastim이 효과가 더 좋은 것으로 보인다. 다만 최대-최소값 비교에서 pegfilgrastim이 filgrastim에 비해 산포가 더 큰 경향이 있으며, 이 범위가 정상범위를 넘어서는 것으로 볼 때 부작용의 위험성을 간과할 수 없음이 보였다.

다른 regimen 연구를 보면, CHOP 항암치료를 받는 NHL (non-hodgkin lymphoma)노인 환자를 대상으로 pegfilgrastim과 filgrastim의 효과를 비교한 결과 filgrastim을 5 mcg/kg 6 cycle동안 61.8번 투여한 경우에 비해 pegfilgrastim을 100 mcg/kg으로 6 cycle 동안 6번 투여한 경우에 grade 4 neutropenia의 발현기간이 1일 더 짧게 나타나 상대적으로 pegfilgrastim의 효과를 더 좋게 평가하고 있다. 같은 연구논문에서 pegfilgrastim을 1 cycle에 50 mcg/kg 투여한 경우에 비해 100 mcg/kg 투여한 경우 FN 발생일수가 훨씬 줄어들었으며, 50 mcg/kg 투여한 경우 오히려 filgrastim을 5 mcg/kg 투여한 경우보다 FN 발생일수가 높은 것으로 나타났다. 현재 우리나라에서 사용 중인 pegfilgrastim의 6 mg/EA의 기준은 60 kg 정도의 성인환자를 대상으로 하고 있다고 조심스럽게 사료된다.¹⁴⁾ 또한 다른 암종에 대한 연구결과를 보면, doxorubicin과 docetaxel (각각 60 mg/m², 75 mg/m²)을 투여한 유방암 환자에서는 1 cycle당 11번 투여한 filgrastim에 비해 1번 투여한 pegfilgrastim에서 FN 발생률이 약 7% 낮았으며, 입원률 13%, 항생제사용은 4% 감소시킨다고 보고하였다.¹⁵⁾ Pegfilgrastim의 예방적 효과에 관한 논문에 따르면, 65세 이상의 NHL환자에게 R-CHOP투여 시 두 번째 이상 cycle보다 첫 번째 cycle에서의 FN의 발생률이 12% 더 낮으며, pegfilgrastim을 치료적 판단 하에 투여하는 것 보다 주기적으로 투여하는 것이 첫 번째 cycle에서 72%, 두 번째 이상 cycle에서 59%로 평균 65.5% FN의 발생률을 감소시키며, 입원률을 20% 감소, 항생제 사용은 2% 증가시킨다고 보고하였다.¹⁶⁾

한 환자의 1 cycle당 일반적인 regimen의 보험수가로 계산했을 때 filgrastim의 경우 1 cycle당 5~7일 투여하고, 두 군 모두의 평균몸무게 측정 시 57.47 kg이므로 1회 투여 시 300 mcg을 투여하게 된다. 그러므로 1 cycle당 pre-filled syringe제형을 중간 값인 6일 투여 시 소요되는 총 비용을 계산하면 653,184원

이다. Pegfilgrastim의 경우 1 cycle당 1EA투여하는 것이 표준이므로 888,030원이 소요된다. 연구대상 병원에서 측정된 값은 filgrastim군에서 보험수가기준 259,459원, pegfilgrastim군에서 888,030원으로 pegfilgrastim은 표준과 동일하나 filgrastim의 경우 1 cycle당 평균용량 715 mcg로 prefiled syringe제형을 기준으로 1 cycle당 300 mcg 용량을 약 2.4일 투여하는 것으로 볼 수 있었고, 이로 인해 pegfilgrastim이 filgrastim에 비해 약 3.43배 비용이 더 소요되는 것으로 나타났다. Filgrastim을 일반적인 치료법으로 투약하지 않는 이유는 보험인정기준 때문이라고 사료된다. Pegfilgrastim의 경우 특정 치료를 받는 암환자의 ANC 수치가 낮아지는 것을 예방하기 위해 매 항암치료 cycle시작 시 투여하기 때문에 1 cycle당 1번 투여하지만, filgrastim의 경우 호중구 수가 1000/mm³ 미만일 경우 투여를 시작하여 3000/mm³ 까지 투여하는 경우 보험이 적용되기 때문에 이 기준을 맞추어 투약하려면 표준치료와 다르게 투약될 수 있기 때문이다. Lymphoma 환자를 대상으로 한 연구 중 filgrastim과 pegfilgrastim의 예방적 치료요법에 대한 cost-effectiveness 연구에서 예방요법을 하지 않은 군, filgrastim을 10일간 투여한 환자군, pegfilgrastim을 투여한 환자군의 cost (1 cycle당 소비된 약가, FN에 대한 hospitalization), QALYs (Quality-Adjusted Life Years), ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)을 분석하였을 때, cost는 각각 미화로 7,314달러, 13,947달러, 16,290달러였으나, QALY는 0.2004, 0.2015, 0.2024년으로 각 군당 큰 차이는 없었다. 그러나 예방요법을 하지 않은 군 대비 filgrastim 투여군에 대한 ICER은 미화로 5,796,000달러, 예방요법을 하지 않은 군 대비 pegfilgrastim 투여군에 대한 ICER은 4,396,000달러로 1년의 QALY를 얻는 데 드는 비용을 비교하면 pegfilgrastim이 더 높은 효율을 가졌다고 볼 수 있다. 그러나 관련 연구에서는 예방요법으로 filgrastim과 pegfilgrastim을 투여 시 예방요법을 하지 않은 군에 비해서는 덜 효율적이며 동등한 cost-effectiveness를 가지기 위해 filgrastim의 경우 기존 약가보다 60%감소, pegfilgrastim의 경우 63%감소시켜야 한다고 제시하고 있다.¹⁷⁾

본 연구에서는 pegfilgrastim이 우리나라에 도입된 지 얼마 안 되었기 때문에 두 군 비교 시 투약기간이 5개월 정도이므로 많은 수의 data를 확보할 수 없었고, filgrastim에 비해 pegfilgrastim의 외래환자 처방이 많아 특정 환자에게 이상이 있지 않은 한 ANC값을 3주에 한번만 기록한 경우가 많았다. 이 같은 이유로 pegfilgrastim을 사용한 환자 56명 중 분석대상 인원은 불과 14명이었다. 관련 자료에 따르면, filgrastim투여 시 ANC값이 적어도 2,000~3,000이 유지되는지 주 2회 모니터링 하도록 권고하지만, pegfilgrastim 투여 시 ANC수치에 따라 투여하지 않고, 외래환자가 많아 면밀히 모니터링 하는 것이 어렵다고 설명하였다.⁸⁾ 또한 환자들은 발열 등의 문제가 없었기 때문에 병원에 내원하지 않았을 것으로 사료된다. Neutro-

penia에 대해 filgrastim의 경우 모두 치료목적으로 투여한 환자였으며, pegfilgrastim의 경우 모두 예방목적으로 투여한 환자였지만 두 군 각각에서 1 cycle당 neutropenia의 정도를 평가함으로써 특정 약물이 항암치료 시 ANC관리를 얼마나 효과적으로 할 수 있는지에 대한 대안을 제시할 수 있다는 점에 그 의미를 부여하였다.

사회적으로 활동이 많은 DLBCL 혹은 NHL환자들에게 항암화학요법 후 삶의 질을 유지하기 위하여 G-CSF와 같은 보조약제의 사용은 필수적이라고 생각된다. 항암제 투여로 인한 호중구 감소증은 감염의 위험인자이고 호중구 감소의 정도, 감소속도 및 기간 또한 주요한 위험인자로 작용한다. 호중구 감소의 정도는 항암제의 종류 및 용량에 따라 좌우되고 환자 예후에도 영향을 미친다. 호중구 감소증이 나타나면 감염을 예방하기 위해 ANC가 회복될 때까지 광범위 항생제를 사용하게 되고 이로 인해 입원을 하게 된다. 그러나 이는 항생제 내성 증가 등의 많은 문제점을 안고 있으며 또한 그에 따른 사회적 비용을 증가시킬 수 있다.¹⁸⁾ 암 발생비율이 높아지고 치료율도 상승하는 만큼 항암치료에 있어서 예방적 치료도 중요해지고 있으며 그 만큼 약제의 안전성을 확인하는 것도 중요해지고 있다. Colony stimulating factor (CSF)의 사용여부를 결정할 때 우선 환자 개개인이 가지고 있는 위험인자를 확인하고 화학요법의 종류와 치료 의도를 고려하는 것이 필요하며 향후 이에 대한 연구가 다각적으로 이루어져야 할 것이다. 또한 약가 평가에 추가적으로 항암치료비, 입원비, 감염예방을 위한 항생제 투약비 등 다른 요소에 대한 가격을 함께 측정해 봄으로써 전체적인 의료비 절감을 위한 연구가 진행되어야 할 것이다.

결 론

본 연구에서 항암치료로 인한 호중구 감소증 예방 및 치료를 하기 위한 filgrastim 및 pegfilgrastim 두 약제의 효과 및 약가를 측정해 본 결과 최근 보험인정기준을 받은 pegfilgrastim 사용 시 항암제 1 cycle당 약가는 더 소모되지만 치료효과는 더 좋은 것으로 나타났다. 호중구 감소증 치료를 위한 약제 종류 및 사용은 점차 증가세이며 향후에는 국내 실정에 맞춘 safety 연구와 수년동안 약제사용 후 quality-adjusted life years (QALYs), incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) 등을 이용한 cost effectiveness에 대한 다요인적 분석연구가 필요하다.

감사의 말씀

본 연구는 숙명여자대학교 교내연구비 지원에 의해 수행되었음(과제번호: 1-1403-0093).

참고문헌

1. Author affiliations from The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89(11):3909-18.
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, *et al.* Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States 1992-2001. *Blood* 2006;107(1):265-76.
3. Smith A, Howell D, Patmore R, *et al.* Incidence of haematological malignancy by sub-type: A report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011;105(11):1684-92.
4. Freeman AS, Aster JC. (2012) Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. In basow, Denise S. UpToDate. (<http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma>)
5. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4117-26.
6. Coiffier B, Lepage E, Briere J, *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(4):235-42.
7. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, *et al.* Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993;29(3):319-24.
8. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, *et al.* Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med* 2013;368(12):1131-9.
9. McEvoy G. AHFS Drug Information. 2012.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 Published May 28, 2009 by National Cancer Institute (<http://www.hrc.govt.nz/sites/default/files/CTCAE%20manual%20-%20DMCC.pdf>)
11. Health Insurance Review & Assessment Service www.hira.or.kr; (Accessed on October 2014).
12. Amgen. NEUPOGEN (filgrastim) Prescribing Information. <http://www.amgen.com>; (Accessed on October 2014).
13. Hollingshead LM, Goa KL. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF): a review of its pharmacological properties and prospective role in neutropenic conditions. *Drugs* 1991;42:300-30.
14. Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, *et al.* Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44(9):1503-8.
15. Green MD, Koelbl H, Baselga J, *et al.* A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14(1):29-35.
16. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, *et al.* Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007;12(12):1416-24.
17. Lathia N, Isogai PK, De Angelis C, *et al.* Cost-effectiveness of filgrastim and pegfilgrastim as primary prophylaxis against febrile neutropenia in lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(15):1078-85.
18. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004;100(2):228-37.