엡클루사정(소포스부비르/벨파타스비르)(길리어드사이언스코리아(유))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 소포스부비르 400밀리그램 1정 중 벨파타스비르 100밀리그램
제형 및 성상	한 면에 “GSI”, 다른 한 면에 “7916”이 새겨진 분홍색의 마름모형 필름코팅정
효능·효과	이 약 또는 이 약을 리바비린과 병용하여 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 만성 C형 간염 바이러스(HCV)에 감염된 성인 및 만 12세 이상이고 체중이 30kg 이상인 소아 환자의 치료
용법·용량	1. 권장 치료 요법 및 기간 이 약으로 HCV 치료를 시작하기 전에 모든 환자에서 HBsAg 및 anti-HBc를 측정하여야 한다 (중략) 표 1. 만 12세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 HCV 환자 대상 권장 치료 요법 및 기간

환자 모집단	치료 요법 및 기간
간경변이 없거나 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 이전 치료 경험이 없는 환자 및 치료 경험이 있는 환자[a]	이 약 12주
비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C)이 있는 이전 치료 경험이 없는 환자 및 치료 경험이 있는 환자[a]	이 약 + 리바비린[b] 12주

a. 성인 대상 임상시험에서, HCV NS3/4A 단백분해효소 억제제(보세프레비르, 시메프레비르 또는 텔라프레비르)를 병용하거나 병용하지 않은 페그인터페론 알파/리바비린이 요법에 포함되었음.
b. 리바비린 용량 권장사항은 ‘용법용량’을 참조.

(중략)

2. 성인 대상 권장 용량
성인 대상 이 약의 권장 용량은 식사와 관계없이 1일 1회 1정(소포스부비르 400mg 및 벨파타스비르 100mg) 경구 투여이다.

이 약과 함께 투여 시, 리바비린의 권장 용량은 체중을 기준으로 (식사와 함께 투여), 75 kg 미만 환자의 경우 1일 1,000mg, 75kg 이상 환자의 경우 1,200mg이며, 1일 2회 나누어 투여한다. 리바

	비린 시작 용량 및 치료 중 용량은 헤모글로빈 및 크레아티닌 청소율을 기준으로 감량할 수 있다. 리바비린 용량 조절은 리바비린 허가사항을 참조한다. 3. 만 12세 이상이고 체중이 30kg 이상인 소아 환자 대상 권장 용량 만 12세 이상이고 체중이 30kg 이상인 소아 환자 대상 이 약의 권장 용량은 식사와 관계없이 1일 1회 1정(소포스부비르 400mg 및 벨파타스비르 100mg) 경구 투여이다. 표 2는 소아 환자에서 이 약과 병용 시 리바비린의 체중 기반 용량을 제시한다 표 2 만 12세 이상 소아 환자에서 이 약과 병용 시 리바비린 권장 용량 체중(kg) / 경구 리바비린 일일 용량a 30-47 / 1일 15 mg/kg (분할 용량 오전 및 오후) 47-49 / 1일 600 mg (1 x 200 mg 오전, 2 x 200 mg 오후) 50-65 / 1일 800 mg (2 x 200 mg 오전, 2 x 200 mg 오후) 66-80 / 1일 1,000 mg (2 x 200 mg 오전, 3 x 200 mg 오후) 80 초과 / 1일 1,200 mg (3 x 200 mg 오전, 3 x 200 mg 오후) (후략)
의약품 분류	629, 기타의 화학요법제 / 전문의약품
품목허가일	2022년 2월 17일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

▢ 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인[1)]

○ 역학

1. 성인 검진자의 HCV 유병률

HCV가 발견된 직후인 1990년 초반에 국내 성인 검진자들을 대상으로 주로 1세대 효소면역검사법(enzyme immuno assay, EIA)으로 측정한 HCV 유병률은 1.7%로 보고됨. 1995년부터 2000년까지 건강 검진자들을 대상으로 서울, 울산, 전남, 대구에서 보고된 HCV 유병률 결과들을 모아 당시 우리나라 인구의 연령을 보정하여 산출하면 국내 40세 이상 성인의 HCV 유병률은 1.29% (95% confidence interval 1.12-1.48)로 약 193,000명의 HCV 항체 양성자가 있을 것으로 추산됨.

2. HCV 유전자형 분포

HCV 유전자형은 세계적으로 볼 때 1, 2, 3형이 광범위하게 흔하며 4, 5, 6형은 일부 지역에 국한되어 있음. 유전자형 1a형은 북유럽과 북미에 가장 흔하며 1b형은 극동아시아, 유럽에 흔하며, 유전자형 2형은 일반적으로 1형보다 적게 발견됨. 3형은 동남아시아에 흔하며 4형은 중동지역, 이집트, 중앙아프리카, 5형은 남아프리카, 6형은 홍콩, 마카오, 베트남에서 주로 발견됨.

우리나라에서 흔한 HCV 유전자형은 1b형(45-59%)과 2a형(26-51%)이고 기타 1a형, 2b형, 3형, 4형, 6형 등이 보고됨. HCV 유전자형은 항바이러스 치료결정에 우선적으로 고려해야 함.

○ 만성 HCV 감염의 자연경과

- HCV에 감염된 환자들의 약 50-80%가 만성감염 상태로 이행하며 일단 만성화되면 HCV의 자연회복은 드물고 지속적인 간손상을 유발하여 간경변증과 간세포암종을 초래할 수 있음. 대부분(60-80%) 증상이 없으나 일부 복부 불편감, 피로, 오심, 근육통, 관절통, 체중감소를 나타내기도 함. 만성 HCV 감염자들의 60-70%는 지속적으로 또는 간헐적으로 혈청 ALT의 상승을 동반하는 만성 간염 소견을 나타냄. 만성 C형간염 환자들 중 15-56%는 20-25년의 기간을 거치면서 간경변증으로 진행하게 됨. 간경변증 환자의 경우 연간 1-4.9%에서 간세포암종이 발생하고, 연간 3-6%에서 비대상 간경변증으로 진행하며, 전체적

1) 2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인, 2017 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인(만성 C형 간염의 치료)

인 사망률은 연간 2-4%임.

- 만성 C형간염의 진행에 영향을 주는 요인들로는 감염기간, 감염될 당시 나이(40세 이상), 남자, 알코올 섭취, 다른 바이러스 중복감염(HBV, HIV), 인슐린 저항성, 비만, 면역 억제자, 장기이식 수혜자, ALT 상승, 유전적인 요인 등이 알려져 있음.

○ **진단**

- HCV 유전자형 검사는 역학연구에도 유용하지만 항바이러스 치료반응을 예측하는 가장 중요한 인자로 최적의 치료 기간과 약물 용량을 결정하기 위해 항바이러스 치료 전에 반드시 시행해야 함. 1형부터 6형까지 6개의 HCV 유전자형이 있으며 유전자아형(subtype)은 소문자로 1a, 1b 등으로 표시함. 인터페론 제제와 리바비린을 투여하는 병합요법에서는 유전자아형에 따라 치료의 선택이 달라지지 않으나 바이러스에 직접 작용하는 DAA의 투여 시에는 유전자아형(1a/1b)을 정확하게 판별할 수 있는 검사가 필요함.

○ **치료 목표**

- 만성 C형간염 치료의 목표는 HCV를 박멸하여 HCV 감염으로 인한 간경변증의 합병증, 간세포암종, 간외 합병증의 발생 및 이로 인한 사망을 예방하는 것임. 실제 항바이러스 치료의 구체적 목표는 치료 종료 12주 또는 24주에 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태인 지속바이러스반응(sustained virological response, SVR)에 도달하는 것임.

○ **치료 반응의 정의**

- 치료 종료 12주 또는 24주째 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태를 SVR로 정의함. 최근 연구에서 치료 종료 12주째 평가한 SVR과 치료 종료 24주에 평가한 SVR의 일치율이 치료 약제와 관계없이 98% 정도로 알려짐. 치료 중 소실되었던 혈중 HCV RNA가 재출현하면 바이러스 돌파현상(breakthrough), 치료 종료 후 소실되었던 혈중 HCV RNA가 재출현하면 재발(relapse)로 정의함.

○ 치료 권고사항

– 유전자형 1b형

치료 경험이 없는 유전자형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 없고, HIV 중복 감염이 없으며, 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만인 경우 8주 치료할 수 있다(B1).
2. Elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1).
3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나 리비바린 없이 24주 치료할 수 있다(B1).
5. 치료 전 NS5A RAS가 검출되지 않으면 daclatasvir와 asunaprevir를 병합하여 24주 치료하고(A2), NS5A RAS가 검출되면 다른 약제로 치료한다(A1).
6. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
7. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

치료 경험이 있는 유전자형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. 간경변증이 없으면 ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나, 리바비린 없이 24주 치료할 수 있다(B1).
2. Elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1).
3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나 리비바린 없이 24주 치료할 수 있다(B1).
5. 치료 전 NS5A RAS가 검출되지 않으면 daclatasvir와 asunaprevir를 병합하여 24주 치료하고(A2), NS5A RAS가 검출되면 다른 약제로 치료한다(A1).
6. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
7. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

– 유전자형 1a형

치료 경험이 없는 유전자형 1a형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 없고, HIV 중복 감염이 없으며, 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만인 경우 8주 치료할 수 있다(B1).
2. 치료 전 elbasvir에 대한 RAS가 검출되지 않으면 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1). RAS가 검출되면 리바비린을 추가하여 16주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 24주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 치료 기간을 24주로 연장하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).
5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료한다(A1).
6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

치료 경험이 있는 유전자형 1a형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나, ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료한다(A1).
2. 치료 전 elbasvir에 대한 RAS가 검출되지 않으면 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1). RAS가 검출되면 리바비린을 추가하여 16주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 24주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우는 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 24주 치료하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).
5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료한다(A1).
6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

– 유전자형 2형

치료 경험이 없는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. 간경변증이 없으면 sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 16주 치료할 수 있다(B1).
2. Daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).
5. 페그인터페론 알파 및 리바비린을 병합하여 24주 치료할 수 있다(A2).

치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. 간경변증이 없으면 sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 16-24주 치료할 수 있다(B1).
2. Daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

– 유전자형 3형

치료 경험이 없는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우에는 리바비린을 추가하여 24주 병합치료할 수 있다(B1).
2. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우에는 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우에는 리바비린을 추가하여 12주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 동반된 경우 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 8주 치료한다(A1).
5. 페그인터페론 알파 및 리바비린을 병합하여 24주 치료할 수 있다(A2).

치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. 간경변증이 없으면 daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우에는 24주 치료할 수 있다(B1).
2. 간경변증이 동반된 경우 elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
3. Glecaprevir/pibrentasvir로 16주 치료할 수 있다(B1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1).
5. 간경변증이 동반된 경우 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 8주 치료한다(A1).

– 유전자형 4형

치료 경험이 없는 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1).
2. Elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1).
3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우는 daclatasvir와 sofosbuvir로 24주 치료하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).
5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

치료 경험이 있는 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 리바비린을 추가하여 12주 치료한다(A1).
2. Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나 ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
3. Elbasvir/grazoprevir로 치료시 이전 페그인터페론 알파와 리바비린 치료 반응이 재발이었던 경우 12주 치료하고, 치료 중 실패(무반응, 부분 반응 및 바이러스 돌파)였던 경우 리바비린을 추가하여 16주 치료할 수 있다(B1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우는 daclatasvir와 sofosbuvir로 24주 치료하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).
5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

– 유전자형 5, 6형

치료 경험이 없는 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1).
2. Daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).
5. 페그인터페론 알파와 리바비린으로 24주 치료할 수 있다(A2).

치료 경험이 있는 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나 ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
2. Daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나 daclatasvir와 sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

– 비대상성 간경변

1. 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증 환자의 치료

(1) Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).

(2) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).

(3) Sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린(체중 ≥75 kg이면 1,200 mg, 체중 <75kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), sofosbuvir/velpatasvir로 24주 치료할 수 있다(B1).

2. 유전자형 2, 3형 비대상성 간경변증 환자의 치료

(1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).

(2) Sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린(체중 ≥75 kg이면 1,200 mg, 체중 <75kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), sofosbuvir/velpatasvir로 24주 치료할 수 있다(B1).

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “성인 및 만 12세 이상이고 체중이 30kg 이상인 소아의 유전자형 1~6형 만성 C형 간염 치료”에 허가받은 직접 작용 항바이러스제(direct-acting antivirals, DAA)로, HCV NS5B polymerase 억제제인 sofosbuvir와 NS5A 저해제인 velpatasvir의 복합제임[2].

- 신청품은 모든 유전자형에 사용할 수 있는 범유전자형 약제로 또 다른 범유전자형 약제인 glecaprevir/pibrentasvir와 달리 신청품은 protease 억제제를 포함하지 않아 비대상성 간경변을 가진 환자의 치료에도 유전자형에 관계없이 사용할 수 있음.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[3][4][5]와 임상진료지침[6][7][8]에서 C형 간염 유전자형 1~6형 환자의 치료로 신청품 단독요법, 비대상성 간경변을 가진 C형 간염 유전자형 1~6형 환자의 치료로 신청품과 ribavirin 병용요법을 권고하고 있음.

---

2) 식약처 허가사항 사용상의 주의사항 중 작용기전

3) Harrison’s principle of internal medicine 21e. 2022.

4) Goodman & Gilman’s: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th. 2018.

5) Current Mediacal Diagnosis&Treatment 61e. 2022.

6) 2017 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인

7) AASLD-IDSA, Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2021

8) EASL recommendations on treatment of hepatitis C:Final update of the series 2020

(4) 임상 연구 논문

▢ 신청품의 임상문헌으로 무작위 대조군 시험 3편과 제약사에서 제출한 중간 임상시험결과보고서 1편을 분석함.

○ [Astral-1][9] 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험[10]이 있는 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 C형 간염 성인 환자에게 신청품(n=624) 또는 위약(n=116) 12주 투여 후 신청품의 유효성과 안전성을 평가한 다기관, 이중맹검, 무작위 배정[11] 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 SVR12[12]는 신청품군에서 99%(618/624)로 사전에 명시된 목표치 85% 대비 우월하였으며 SVR 비율은 유전자형에 관계없이 비슷하였음.

HCV 유전자형	SVR rate (%)	95% CI
모든 유전자형	99%(618/624)	98 to >99
1a형	98%(206/210)	95 to >99
1b형	99%(117/118)	95 to 100
2형	100%(104/104)	97 to 100
4형	100%(116/116)	97 to 100
5형	97%(34/35)	85 to >99
6형	100%(41/41)	91 to 100
대상성 간경변	99%(120/121)	95 to >99
치료경험이 있음	100%(200/201)	97 to >99

- 신청품군과 위약군에서 이상반응 발생률은 비슷하였으며 두통, 피로, 비인두염, 오심 순으로 흔하게 발생하였고, 중대한 이상반응은 신청품군에서 15명(2%) 환자에게 발생하였음.

○ [Astral-2,3][13] 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험[14]이 있는 유전자형 2형 또는 3형 C형 간염 성인 환자[15]대상으로 신청품 12주 치료요법의 유효성과 안전성을 평가한 2개의

9) Feld JJ, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med. 2015;373(27):2599-2607.

10) 이전에 Protease inhibitor+peginterferon+ribavirin 또는 peginterferon+ribavirin 또는 interferon±ribavirin으로 치료했으며 이상반응으로 인해 치료 중단한 환자는 제외함.

11) 유전자형 1, 2, 4, 6형 환자와 위약군 환자는 무작위로 5:1로 배정되었으며 임상시험 지역에서 유병률이 낮은 유전자형 5형은 무작위 배정 없이 모두 치료군에 포함됨.

12) 치료 종료 후 12주째에 HCV RNA가 정량 하한 미만(<15IU/mL)으로 정의된 지속 바이러스 반응(SVR, sustained virologic response)을 나타냄.

13) Foster GR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med. 2015;373(27):2608-2617.

14) 이전에 interferon 포함 치료요법으로 치료했으며 이상반응으로 인해 치료 중단한 환자는 제외함.

15) Astral-2(유전자형 2형) 연구에서 대상성 간경변 환자는 14%, 이전에 HCV 치료 실패 환자는 14~15% 포함되었으며 Astral-3(유전자

다기관, open label, 무작위배정, 활성약 대조 3상 임상 2개의 시험 결과,

- (유전자형 2형) 대조군은 sofosbuvir+ribavirin을 12주 투여하였으며, 1차 평가지표인 SVR12[16]는 신청품군에서 99%(133/134)(95% CI, 96 to 100)로 대조군 94%(124/132)(95% CI, 88 to 97) 대비 우월하였음(계층 보정된 절대값 차이: 5.2%[95% CI, 0.2 to 10.3;p=0.02]).
- (유전자형 3형) 대조군은 sofosbuvir+ribavirin을 24주 투여하였으며, 1차 평가지표인 SVR12[17]는 신청품군에서 95%(264/277)(95% CI, 92 to 98)로 대조군 80%(221/275)(95% CI, 75 to 85) 대비 우월하였음(계층 보정된 절대값 차이: 14.8%[95% CI, 9.6 to 20.0;p<0.001]).
- (안전성) 2개의 연구에서 이상반응 발생률은 신청품군에서 대조군 대비 낮았음(유전자형 2형 69% vs. 77%, 유전자형 3형 88% vs. 95%).

○ [Astral-4][18] 비대상성 간경변[19]이 있는, 치료 경험이 없거나 치료 경험[20]이 있는 유전자형 1-6형 C형 간염 성인 환자[21]에게 신청품 12주 투여군, 신청품 24주 투여군, 신청품과 ribavirin 병용 12주 투여군으로 1:1:1 무작위 배정한 미국, 다기관, open label, 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 SVR12[22]는 신청품 12주 투여군에서 83%(75/90), 24주 투여군 86%(77/90), ribavirin 병용 12주 투여군 94%(82/87)임.
- 가장 흔하게 발생한 이상반응은 피로, 오심, 두통 순이었고 중대한 이상반응은 신청품 12주 투여군에서 19%, 24주 투여군 18%, ribavirin 병용 12주 투여군에서 16% 발생하였음.

형 3형) 연구에서는 대상성 간경변 환자는 29-30%, 이전에 HCV 치료 실패 환자는 26% 포함되었음.

16) 치료 종료 후 12주째에 HCV RNA가 정량 하한 미만(<15IU/mL)으로 정의된 지속 바이러스 반응(SVR, sustained virologic response)을 나타냄.

17) 치료 종료 후 12주째에 HCV RNA가 정량 하한 미만(<15IU/mL)으로 정의된 지속 바이러스 반응(SVR, sustained virologic response)을 나타냄.

18) Curry MP, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. N Engl J Med. 2015;373(27):2618-2628.

19) baseline에서의 Child.Pugh.Turcotte(CPT) score 중앙값은 8이며(범위 5~10) 90% 환자가 CPT class B에 속함.

20) 이전에 Protease inhibitor+ peginterferon+ ribavirin 또는 peginterferon+ ribavirin으로 치료함, NS5A와 NS5B 억제제로 치료받은 환자는 제외되었음.

21) HCV 유전자형 1a형 60%, 1b형 18%, 2형 4%, 3형 15%, 4형 3%, 5형 0%, 6형 <1%

22) 치료 종료 후 12주째에 HCV RNA가 정량 하한 미만(<15IU/mL)으로 정의된 지속 바이러스 반응(SVR, sustained virologic response)을 나타냄.

○ **[12세 이상 소아]**[23] 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는 유전자형 1-6형 만성 C형 간염 소아 환자[24]에게 신청품을 12주 투여한 다기관, open label, 단일군 2상 임상시험 결과,

- 12세 이상 소아 환자의 SVR12[25]는 ■%(■/■)였음.

HCV 유전자형	SVR rate (%)	비고
모든 유전자형	■	
1형	■	치료 중단 후 재발 ■명, 추적 실패 ■명
2형	■	
3형	■	
4형	■	
6형	■	

- 이상반응은 ■명(■%) 환자에게 발생하였으며 두통, 피로, 오심 순이었으며 치료와 관련된 중대한 이상반응은 없었음.

(5) 학회의견

○ 관련 학회에서는, 신청품은 가이드라인에서 높은 수준으로 모든 유전자형에 1차 치료제로 권고되고 있으며 간기능이 저하되어 치료가 어려운 환자군인 비대상성 간경변 환자에 대해서도 유전자형에 상관없이 모두 치료할 수 있는 약제라는 의견을 제시하였음[26].

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “성인 및 만 12세 이상이고 체중이 30kg 이상인 소아의 유전자형 1~6형 만성 C형 간염 치료”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용할 수 있는 직접 작용 항바이러스제인 glecaprevir/pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

---

23) ■

24) ■

25) 치료 종료 후 12주째에 HCV RNA가 정량 하한 미만(<15IU/mL)으로 정의된 지속 바이러스 반응(SVR, sustained virologic response)을 나타냄.

26) 대한간학회(■)

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(2022년 6월 17일)

<table>
<tr><th>구 분</th><th>세부인정기준 및 방법</th></tr>
<tr><td>[629]
Sofosbuvir + Velpatasvir 경구제
(품명:
엡클루사정)</td><td>
허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.
- 아 래 -
가. 대상 환자 및 투여 방법·기간
<table>
<tr><th colspan="3">대상 환자: 성인 및 만 12세 이상이고 체중 30kg 이상인 소아 만성 C형 간염 환자 중</th><th>투여 방법·기간</th></tr>
<tr><td rowspan="4">유전자형 1,2,3,4,5,6형</td><td>이전 치료 경험이 없는 환자</td><td rowspan="2">간경변이 없거나 대상성 간경변 있음</td><td rowspan="2">이 약 12주</td></tr>
<tr><td>인터페론, 페그인터페론 및/또는 리바비린 치료에 실패한 환자</td></tr>
<tr><td>이전 치료 경험이 없는 환자</td><td rowspan="2">비대상성 간경변 있음</td><td rowspan="2">이 약 + 리바비린 12주</td></tr>
<tr><td>인터페론, 페그인터페론 및/또는 리바비린 치료에 실패한 환자</td></tr>
<tr><td colspan="4">※ 이전 치료에 실패: 부작용이나 낮은 순응도로 인한 사용중지, 치료 무반응 또는 부분반응, 재발, 바이러스 돌파현상</td></tr>
</table>
나. 혈중 ALT(Alanine Transaminase) 수치 증가 등 환자상태에 따라 Hepatotonics(Carduus marianus ext., Ursodeoxycholic acid, DDB 함유 제제 등)와의 병용투여는 인정 가능하나, 동 약제와 Hepatotonics 중 1종의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.
</td></tr>
</table>

※ [일반원칙] 간장용제

구 분	변경 전	변경 후
[일반원칙] 간장용제	1. ~ 2. 현행과 같음 3. 항바이러스제(...Asunaprevir, Daclatasvir, Sofosbuvir, Ledipasvir+Sofosbuvir, Elbasvir+Grazoprevir, Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir+Pibrentasvir 경구제, 인터페론제제, 페그인터페론제제)와 병용투여 시 1종은 약값 전액을 환자가 부담토록 함	1. ~ 2. 현행과 같음 3. 항바이러스제(...Asunaprevir, Daclatasvir, Sofosbuvir, Ledipasvir+Sofosbuvir, Elbasvir+Grazoprevir, Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir+Pibrentasvir, Sofosbuvir+Velpatasvir 경구제, 인터페론제제, 페그인터페론제제)와 병용투여 시 1종은 약값 전액을 환자가 부담토록 함

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가(미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국) 약가집 모두에 수재되어 있음

○ 제외국 평가결과

- 신청품은 CADTH, PBAC, SMC, NICE에서 권고됨.