

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

sofosbuvir 400 mg

(소발디정 400mg, 길리어드사이언스코리아(유))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 sofosbuvir 400mg

☐ **효능 효과 :**

- 다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1, 2, 3, 4형 만성 C형 간염 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2016년 제4차 약제급여평가위원회 : 2016년 3월 24일

- 약제급여기준 소위원회 심의일 : 2015년 10월 7일

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1, 2, 3, 4형 만성 C형 간염 치료”에 허가받은 약제로, “유전자형 1b형을 제외한 1형” 및 “유전자형 2형”에 대하여 비교약제인 peg interferon α-2a + ribavirin 병합요법과 비교시 지속바이러스반응(SVR) 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되며, 경제성평가 결과 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.
- 다만, 유전자형 1b형에 대하여 비교약제인 daclatasvir + asunaprevir 병합요법과 비교시 임상적 유용성 개선이 불분명하며, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하므로 약값전액본인부담하는 것으로 함.
- 아울러, 유전자형 3, 4형에 대하여 비교약제인 peg interferon α(-2a, -2b) + ribavirin 병합요법과 비교시 임상적 유용성 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 경제성이 소명되지 아니하여 비용효과성이 불분명하므로 약값전액본인부담하는 것으로 함.

○ 급여 기준(안)¹⁾

구 분	세부인정기준 및 방법(안)
Sofosbuvir 경구제 (품명: 소발디정)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 대상 환자 1) 성인의 유전자형 1b형을 제외한 1형 만성 C형 간염 환자 - 단, 이전 치료에 실패한 환자의 경우 인정하지 아니함. 2) 성인의 유전자형 2형 만성 C형 간염 환자 - 이전 치료 경험이 없는 환자 또는 - 다른 HCV 프로테아제 저해제 치료 경험이 없고, 이전 페그인터페론 알파 치료에 실패한 환자 또는 - 간이식 대기 중인 환자 나. 투여 방법 및 기간 1) 성인의 유전자형 1b형을 제외한 1형 만성 C형 간염 환자 - Ribavirin + Peginterferon alfa 제제와 병용하여 12주까지 인정 2) 성인의 유전자형 2형 만성 C형 간염 환자 - Ribavirin과 병용하여 12주까지 인정 다. 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.
--	---

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1, 2, 3, 4형 만성 C형 간염 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 해당 적응증에 허가받은 peg interferon α-2a, peg interferon α-2b 등이 등재되어 있어 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 NS5B 뉴클레오시드 중합효소 억제제로서 간에서 human cathepsin A (CatA), carboxylesterase 1 (CES1), histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) 및 pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway를 통하여 활성화되며, 다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1, 2, 3, 4형 만성 C형 간염 치료에 허가받은 경구제임.
- 신청품은 교과서²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾ 및 임상진료지침⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾에서 만성 C형간염 치료에 사용하도록 추천되고 있음.
- **(ATOMIC)** 성인의 만성 C형간염 유전자형 1,4,6형 초치료 환자(332명)를 대상으로 신청품과 peg interferon alfa-2a, ribavirin 병합요법(12주, 24주)의 효과 및 안전성을 평가한 2상, 무작위 개방표지 임상시험에서¹¹⁾, 유효성 평가결과 모두 높은 SVR12 및 SVR24 도달률(90%, 93%, 91%)을 나타냈으며, 12주 이상의 치료 기간에 대한 추가적인 이득은 없을 것으로 판단됨.
- **(NEUTRINO)** 성인의 만성 C형간염 초치료 환자를 대상으로 유전자형 1,4,5,6형에서 신청품, peg interferon alfa-2a, ribavirin 병합요법을 평가한 다기관, 개방표지 임상시험 및 **(FISSION)** 유전자형 2,3형에서 신청품, ribavirin 병합요법과 peg interferon alfa-2a, ribavirin 병합요법을 비교한 무작위, 개방표지, 활성대조군 임상시험에서¹²⁾,
 - **NEUTRINO:** 유효성 평가결과 전체 SVR12 90%로 유전자형에 따라 1형 89%, 4형 96%, 5형 및 6형 100%로 나타남.
 - **FISSION:** 유효성 평가결과 양군간 SVR12 ■■■로 동일한 결과를 보임.

- (VALENCE) 만성 C형간염 유전자형 2,3형 환자(419명)를 대상으로 신청품과 ribavirin 병합요법의 효과 및 안전성을 평가한 3상, 다기관, 무작위배정 임상시험에서¹³⁾, 유효성 평가결과 SVR12는 유전자형에 따라 2형 93%, 3형 85%로 나타남.
- (POSITRON & FUSION) 만성 C형간염 유전자형 2,3형 환자에서 이전에 interferon 치료 중단 환자(278명) 및 interferon 무반응 환자(201명)를 대상으로 신청품과 ribavirin 병합요법 및 위약의 효과 및 안전성을 평가한 3상 임상시험에서¹⁴⁾,
 - POSITRON: 유효성 평가결과 SVR12는 위약군 0%, 신청품군 78%로 나타남.
 - FUSION: 유효성 평가결과 SVR12는 투약기간에 따라 12주 50%, 16주 73%로 나타남.
- 성인의 만성 C형간염 유전자형 1,2,3형 및 HIV 동시 감염 환자(223명)를 대상으로 신청품과 ribavirin 병합요법의 효과 및 안전성을 평가한 3상, 개방표지, 다기관, 비무작위, 단일군 임상시험에서¹⁵⁾,
 - 유효성 평가결과 SVR12는 유전자형 및 치료 경험에 따라 1형 초치료 76%, 2형 초치료 88%, 3형 초치료 67%, 2형 재치료 92%, 3형 재치료 94%로 나타남.
- (PHOTON-2) 성인의 만성 C형간염 및 HIV 동시 감염 환자(274명)를 대상으로 신청품과 ribavirin 병합요법의 효과와 안전성을 평가한 3상, 개방표지, 다기관, 비무작위, 단일군 임상시험에서¹⁶⁾, 유효성 평가결과 SVR12는 유전자형에 따라 1형 85%, 2형 88%, 3형 89%, 4형 84%로 나타남.
- 성인의 만성 C형간염 유전자형 2형 일본인 환자(153명)를 대상으로 12주간 신청품과 ribavirin 병합요법의 효과 및 안전성을 평가한 3상, 다기관, 개방표지, 단일군 임상시험에서¹⁷⁾, 유효성 평가결과 전체 SVR12는 97%였으며, 초치료 환자 98%, 재치료 환자 95%로 관찰됨.
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]¹⁸⁾,
 - [REDACTED]
[REDACTED]
- 간이식 대기 중인 환자 및 간암을 동반한 성인의 만성 C형간염 환자(43명)를 대상으로 최대 48주 또는 간이식 시점까지 신청품과 ribavirin 병합요법 투여 시 간이식 이후 HCV 감염의 재발을 예방할 수 있는지 평가한 2상, 개방표지, pilot 임상시험에서¹⁹⁾, 유효성 평가결과 간이식 후 12주째 반응률(pTVR12, post-transplantation virologic response)은 70%로 나타남.

○ 비용 효과성

- 신청품은 “다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1, 2, 3, 4형 만성 C형 간염 치료”에 허가 받은 약제로, 단독으로 투여될 수 없으며, ribavirin 혹은 ribavirin 및 peg interferon α와 병용해야 함.
- 신청품의 허가사항, 관련 급여기준, 가이드라인 등을 고려 시 유전자형에 따라 유전자형 1형에서 “daclatasvir + asunaprevir 병합요법(1b형), peg interferon α(-2a, -2b) + ribavirin 병합요법”, 유전자형 2, 3형에서 “peg interferon α(-2a, -2b) + ribavirin 병합요법” 유전자형 4형에서 “peg interferon α-2b + ribavirin 병합요법”을 대체약제로 선정함.
- 신청품 포함요법의 치료기간당 소요비용은 [REDACTED]원으로, 대체약제의 치료기간당 소요비용인 [REDACTED]원보다 고가임.
- 경제성평가 결과(비용-효용분석),
 - 유전자형 1형 중 유전자형 1b형을 제외한 1형에서 신청품은 비교약제인 peg interferon α-2a + ribavirin 병합요법 대비 ICER는 [REDACTED]원/QALY임.
 - ✓ 유전자형 1b형에서 신청품은 비교약제인 daclatasvir + asunaprevir 병합요법 대비 임상적 유용성 개선이 불분명하며, 제약사가 제출한 ICER는 [REDACTED]원/QALY임.
 - 유전자형 2형에서 신청품은 비교약제인 peg interferon α-2a + ribavirin 병합요법 대비 ICER는 [REDACTED]원/QALY임.
 - 유전자형 3, 4형에서 신청품은 대체약제 대비 지속바이러스반응(SVR)에서 임상적 유용성 개선이 인정되고, 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당하나, 이에 상응하는 경제성이 소명되지 아니하여 비용효과성이 불분명함.

○ 재정 영향²⁰⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수²¹⁾는 [REDACTED]명이며, 제약사 제출 예상사용량²²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 [REDACTED]억원, 3차년도에 약 [REDACTED]억원이 되고²³⁾, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [REDACTED]억원, 3차년도에 약 [REDACTED]억원으로 증가될 것으로 예상됨²⁴⁾.

※ 신청품의 대상환자수 및 시장점유율 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국에 등재되어 있음.

Reference

- 1) 전문가 자문회의(2016년 3월 28일), 약제급여기준 소위원회 위원 자문(2016년 3월 30일)
- 2) Goldman-Cecil Medicine, 12e, Antivirals for Hepatitis C Virus Infections (2016)
- 3) Harrison's Online(19th)
- 4) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease(2016)
- 5) Basic & Clinical Pharmacology, 13e(2015)
- 6) Current Medical Diagnosis & Treatment(2015)
- 7) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8ed(2015)
- 8) 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인(2015)
- 9) EASL(European Association for the Study of the Liver) Recommendations on Treatment of Hepatitis C (2015)
- 10) AASLD-IDSA(American association for the study of liver diseases)guideline, Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus
- 11) Kris V Kowdley et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection(ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2013;381:2100-07
- 12) Eric Lawitz et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. NEJM 2013 May; 368:1878-87
- 13) Sterfan Zeuzem, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. NEJM 2014 May; 370:1993-2001
- 14) Ira M. Jacobson, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. NEJM 2013 May;368:1867-77
- 15) Mark S. Sulkowski et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection JAMA 2014;312(4):353-361
- 16) Jean-Michel Molina et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients c-infected with HIV(PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. Lancet 2015;385:1098-106
- 17) Masao Omata et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. Journal of Viral Hepatitis 2014;21:762-768
- 18) [REDACTED]
- 19) Michael P. Curry et al. Sofosbuvir and Ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: An open-label study. Gastroenterology 2015;148:100-107
- 20) 동 제정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 21) [REDACTED]

22) 제약사 제출 예상사용량(1차 년도 ■■■정, 2차 년도 ■■■정, 3차 년도 ■■■정)

- ■■■
■■■

23) 절대제정소요금액 = 신청약가 × 제약사 제출 예상사용량

24) 재정증감액 = (신청약가 기준 신청품 소요비용-대체약제 소요비용) × 제약사 제출 예상환자수(1차 년도 ■■■명, 2차 년도 ■■■명, 3차 년도 ■■■명)

- ■■■
■■■

- ■■■
■■■