

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100mg/
voxilaprevir 100mg

(보세비 정, 길리어드사이언스코리아(유))

제형, 성분·함량:

- 1정 중 sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100mg/voxilaprevir 100mg

효능 효과:

- 간경변이 없거나 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 만성 C형 간염 바이러스 (Hepatitis C virus, HCV) 감염 성인 환자 중
 - NS5A 억제제가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 형 만성 HCV 감염 환자의 치료,
 - NS5A 억제제 없이 소포스부비르가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1a 또는 3형 만성 HCV 감염 환자의 치료

약제급여평가위원회 심의일

2022년 제7차 약제급여평가위원회: 2022년 7월 7일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2022년 6월 17일

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

가. 평가 결과

최종 결과

제약사가 [] 원 이하를 수용하여 급여의 적정성이 있음

* 2022년 제7차 약제급여평가위원회 심의 결과: 평가 금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 만성 C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus, HCV) 감염 성인 환자 중 NS5A 억제제가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1-6 형 만성 HCV 감염 환자의 치료, NS5A 억제제 없이 소포스부비르가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1a 또는 3형 만성 HCV 감염 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과가 유사하나 소요비용이 대체약제보다 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([]원/정) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며 약가협상생략기준금액([]) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 만성 C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus, HCV) 감염 성인 환자 중 NS5A 억제제가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1-6 형 만성 HCV 감염 환자의 치료, NS5A 억제제 없이 소포스부비르가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1a 또는 3형 만성 HCV 감염 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 관련 적응증에 사용할 수 있는 직접 작용 항바이러스제인 glecaprevir/pibrentasvir가 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 직접 작용 항바이러스제(direct-acting antivirals, DAA)로, HCV NS5B polymerase 억제제인 sofosbuvir와 NS5A 단백질 저해제인 velpatasvir, NS3/4A protease 억제제인 voxilaprevir의 복합제임¹⁾.
- 교과서²⁾³⁾와 임상진료지침⁴⁾⁵⁾⁶⁾에서 만성 C형 간염 유전자형 1~6형의 이전 DAA 치료 실패 후 재치료 요법으로 신청품을 권고하고 있음.
 - 2017년 대한간학회 임상진료지침에 따르면 신청품은 NS5A 억제제를 포함한 DAA 치료 실패인 유전자형 1-6형 환자에 권고(A1)되며, sofosbuvir 기반 치료 실패인 유전자형 1, 3형 환자에게 권고(A1)됨.
- [Polaris-1]⁷⁾ 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 이전에 NS5A 억제제를 포함한 치료 경험⁸⁾이 있는 만성 C형 간염 성인 환자 대상으로 신청품(n=263)과 위약(n=152) 12주 투여 후 신청품의 유효성과 안전성을 평가한 다기관, 3상 임상시험⁹⁾ 결과,
 - 1차 평가지표인 SVR¹²⁾¹⁰⁾는 신청품군에서 96%(253/263)(95% CI, 93 to 98)로 사전에 명시된 목표치 85% 대비 우월하였으며 간경변이 없는 환자에서 SVR은 99%(95% CI, 95 to 100)였고, 간경변이 있는 환자에서는 93%(95% CI, 87 to 97)를 보였음.

| HCV 유전자형 | SVR rate (%) | 95% CI |
|----------|---------------|--------|
| 모든 유전자형 | 96% (253/263) | 93-98 |
| 1a형 | 96% (97/101) | 90-99 |
| 1b형 | 100% (45/45) | 92-100 |
| 2형 | 100% (5/5) | 48-100 |
| 3형 | 95% (74/78) | 87-99 |
| 4형 | 91% (20/22) | 71-99 |
| 5형 | 100% (1/1) | - |
| 6형 | 100% (6/6) | 54-100 |

- 안전성 평가 결과, 신청품군과 위약군에서 이상반응 발생률은 각각 78%, 70% 였으며 신청품군에서 두통, 피로, 설사, 오심 순으로 흔하게 발생하였고, 중대한 이상반응은 신청품군에서 5명(2%) 환자에게 발생하였음.
- [Polaris-4]¹¹⁾ 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 이전에 NS5A 억제제를 포함하지 않은 DAA 치료요법에 대한 치료 경험¹²⁾이 있는 만성 C형 간염 성인 환자¹³⁾ 대상으로 신청품(n=182)과 sofosbuvir/velpatasvir(n=151) 12주 치료요법의 유효성과 안전성을 평가한 다기관, open label, 3상 임상시험¹⁴⁾ 결과,
- 1차 평가지표인 SVR^{12,15)}는 신청품군에서 98%(178/182)(95% CI, 95 to 99)로 사전에 명시된 목표치 85% 대비 우월하였으며 간경변이 없는 환자에서 SVR은 98%, 간경변이 있는 환자에서는 98%를 보였음.

| HCV 유전자형 | SVR rate (%) | 95% CI |
|----------|---------------|--------|
| 모든 유전자형 | 98% (178/182) | 95-99 |
| 1a형 | 98% (53/54) | |
| 1b형 | 96% (23/24) | |
| 2형 | 100% (31/31) | |
| 3형 | 96% (52/54) | |
| 4형 | 100% (19/19) | |

- 안전성 평가 결과, 신청품군에서 77%의 환자가 이상반응을 경험하였으며 흔한 이상반응은 두통, 피로, 설사 순이었고 중대한 이상반응은 신청품군에서 4명(2%) 환자에게 발생하였음.
- 관련 학회에서는 신청품은 가이드라인 및 3상 임상, real world 연구 결과 등을 고려 시 12주의 단일 치료기간으로 유전자형, 대상성 간경변 유무, RAS(내성 관련 치환, resistance-associated substitution)와 무관하게 DAA 치료 실패한 환자들의 재치료로 적합한 약제라는 의견을 제시함¹⁶⁾.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회 의견 등을 고려하여 glecaprevir/pibrentasvir를 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 효과가 유사하나 신청품의 치료기간당 소요비용은 █ 원으로 대체약제 치료기간당 소요비용 █ 원 대비 고가로 비용 효과적이지 않음.
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 █ 정/원임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액¹⁷⁾은 █ 원/정임.

○ 재정 영향¹⁸⁾

(가) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량¹⁹⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액²⁰⁾은 1차년도 약 █ 억원, 3차년도에 약 █ 억원이 되고, glecaprevir/pibrentasvir의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 █ 억원, 3차년도에 약 █ 억원이 증가될 것으로 예상됨²¹⁾.

(나) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량²²⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액²³⁾은 1차년도 약 █ 억원, 3차년도에 약 █ 억원이 되며, glecaprevir/pibrentasvir의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 신청품의 대상 환자수, 투여기간, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

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

References

- 1) 식약처 허가사항 사용상의 주의사항 중 작용기전
- 2) Harrison's principle of internal medicine 21e. 2022.
- 3) Current Mediacaal Diagnosis & Treatment 61e. 2022.
- 4) 2017 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인
- 5) AASLD-IDSA, Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2021
- 6) EASL recommendations on treatment of hepatitis C:Final update of the series 2020
- 7) Bourlière M et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. N Engl J Med. 2017;376(22):2134-2146.
- 8) 이전에 치료 실패 경험이 있는 NS5A 억제제로 ledipasvir(55%), daclatasvir (23%), ombitasvir (13%) 순이었으며, 이상반응으로 인해 치료 중단한 환자와 낮은 순응도로 인해 바이러스 실패를 경험했던 환자는 제외함.
- 9) 유전자형 1형 환자는 신청품군과 위약군에 1:1 무작위 배정되었고 이중맹검 하였으며 그 외 유전자형은 신청품군에 배정되었음.
- 10) 치료 종료 후 12주째에 HCV RNA가 정량 하한 미만(<15IU/mL)으로 정의된 지속 바이러스 반응(SVR, sustained virologic response)을 나타냄.
- 11) Bourlière M et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. N Engl J Med. 2017;376(22):2134-2146.
- 12) 대상 환자의 85%가 이전에 sofosbuvir 치료 경험이 있으며, 이상반응으로 인해 치료 중단한 환자와 낮은 순응도로 인해 바이러스 실패를 경험했던 환자는 제외함.
- 13) 대상성 간경변 환자는 46% 포함되었음.
- 14) 유전자형 1, 2, 3형 환자는 신청품군과 sofosbuvir/velpatasvir군에 1:1 무작위 배정되었고 그 외 유전자형은 신청품군에 배정되었음.
- 15) 치료 종료 후 12주째에 HCV RNA가 정량 하한 미만(<15IU/mL)으로 정의된 지속 바이러스 반응(SVR, sustained virologic response)을 나타냄.
- 16) 대한간학회()
- 17) [REDACTED]
- 18) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 19) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: [REDACTED]정, 2차년도: [REDACTED]정, 3차년도: [REDACTED]정)
- 20) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 21) 재정증감액 = (신청약가 - 신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량
- 22) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: [REDACTED]정, 2차년도: [REDACTED]정, 3차년도: [REDACTED]정)
- 23) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가