

마비렛정(한국애브비(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용			
심의 대상 구분	결정신청			
주성분 함량	Glecaprevir/Pibrentasvir 각각 100/40mg			
제형 및 성상	한 면에 NXT가 새겨진 분홍색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정			
효능·효과	만성 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus; HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6형에 감염된 성인 환자의 치료			
용법·용량	이 약은 글레카프레비르와 피브렌타스비르가 함유된 고정 용량 복합 정제이다. 이 약의 권장 경구 투여 용량은 1일 1회, 3정을 음식과 함께 복용하는 것이다. 이 약은 씹거나, 부수거나, 자르지 말고 통째로 삼켜야 한다.			
	표 1과 2에 (대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않은) 대상성 간질환이 있고 신장애(혈액투석 환자 포함)가 있거나 없는 HCV 단독 감염 환자 집단 및 HCV/HIV-1 동시 감염 환자 집단에 근거한 이 약에 대한 권장 치료 기간이 제시되어 있다.			
	표 1. 치료 경험이 없는 환자들에 대한 권장 치료 기간			
	유전자형	권장 치료 기간		
		간경변 없는 경우	대상성 간경변 있는 경우	
1, 2, 3, 4, 5, 6형	8주	12주		
용법·용량	표 2. 치료 경험이 있는 환자들에 대한 권장 치료 기간			
	유전자형	이전 치료 경험	권장 치료 기간	
			간경변 없는 경우	대상성 간경변 있는 경우
	1,2,4, 5,6형	인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르	8주	12주
	1형	이전 NS5A 저해제 치료경험이 없고, NS3/4A 단백분해효소 저해제1 치료경험이 있을 경우	12주	
이전 NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료경험이 없고, NS5A 저해제2 치료경험이 있을 경우		16주		
3형	인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르	16주		
1. 임상시험에서, 시메프레비르 및 소포스부비르 또는 시메프레비르, 보세				

	프레비르 또는 텔라프레비르와 페그인터페론 및 리바비린의 병용요법으로 투여받음 2. 임상시험에서, 레디파스비르 및 소포스부비르 또는 다클라타스비르와 페그인터페론 및 리바비린의 병용요법으로 투여받음 간장애 환자에 대한 투여 경증 간장애(Child-Pugh A)가 있는 환자들의 경우, 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중등증 간장애(Child-Pugh B) 환자에 권장되지 않으며 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에게는 투여 금기이다. 신장애 환자에 대한 투여 경증, 중등증 또는 투석을 받고 있는 환자를 포함한 중증 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 약물 복용을 놓친 경우 약물 복용을 놓치고: • 일반적으로 이 약을 복용하는 시간으로부터 18시간 미만이 경과한 경우 - 환자에게 해당 용량을 즉시 복용하고, 다음 용량을 원래 복용하던 시간에 복용하도록 조언한다. • 일반적으로 이 약을 복용하는 시간으로부터 18시간 이상 경과한 경우 - 환자에게 놓친 용량을 복용하지 말고 다음 용량을 원래 복용하던 시간에 복용하도록 조언한다.
의약품 분류	629 (기타의 화학요법제): 전문의약품
품목허가일	2018년 1월 12일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ C형 간염¹⁾

- C형 간염은 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)에 감염되었을 때 이에 대응하기 위한 신체의 면역반응으로 인해 간에 염증이 생기는 질환임.
- C형 간염 바이러스는 급성 간염, 만성 간염, 간경변증 및 간세포암종 등의 다양한 양상의 질병을 유발하는 바이러스로서, 법정감염병 분류에서 지정감염병에 속하며 표본감시대상임.
- 국내에서는 인구의 약 1% 정도에서 감염되어 있는 것으로 추정되고 있다. C형 간염에 일단 감염이 되면 75-85%에서 만성화되고 10-20%에서 간경변으로 진행하며 간경변증 환자의 약 1-4%에서 매년 간암이 발생함.

(2) 약제 특성

- 마비렛정은 성인의 유전자형 1형~6형 만성 C형 간염 치료에 허가받은 직접 작용 항바이러스제(DAAs, direct-acting antivirals)로, HCV NS5A 저해제와 NS3/4A 프로테아제 저해 작용을 지닌 Glecaprevir/Pibrentasvir의 복합제임. 기존의 DAA약제인 제파티어(1,4형), 소발디(1,2,3,4형), 비키라정(1,4형)등과 달리 모든 유전자형에 적용 가능하며, 기존 DAA 치료제의 실패 대안으로도 권고됨.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 마비렛정은 교과서²⁾³⁾⁴⁾와 임상진료지침⁵⁾⁶⁾에서 C형 간염 유전자형 1~6형의 치료 및 기존 DAA 치료제의 실패 대안으로 HCV NS5A 저해제와 NS3/4A 프로테아제 저해제가 병합되어 있는 Glecaprevir/Pibrentasvir의 복합제를 기술하고 있음.

1) 2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인

2) Harrison's Infectious Diseases, 3rd

3) Current Medical Diagnosis & Treatment 2018

4) The APRN's Complete Guide to Prescribing Drug Therapy 2018

5) 2017 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인

6) AASLD guideline, Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (2016)

- 직접 작용 항바이러스제는 기존 치료제(인터페론 포함 요법 등) 대비 내성 발현, 이상반응, 약물 상호작용이 적고 대부분 SVR 달성률이 우수한 특징을 가져 더 선호되고 있으며, 신청품 포함 요법은 asunaprevir+daclatasvir, sofosbuvir+ribavirin, sofosbuvir+ledipasvir 등과 함께 추천되고 있음.

(4) 임상시험 결과

- [Chayama et al.]⁷⁾ 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN/pegIFN±RBV 요법) 유전자형 1형 C형 간염 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주(간경변 없음) 또는 12주(대상성 간경변) 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,
 - 1차 평가지표인 SVR12⁸⁾는 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 투여군에서 99.2%(128/129)로 Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12주 투여군의 100%(52/52) 대비 비열등성을 입증하였으며, Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 투여군에서는 100%(38/38)였음.
 - 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 비인두염, 권태감이었음.
- [Toyoda et al.]⁹⁾ 간경변이 없으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN/pegIFN±RBV 요법) 유전자형 2형 C형 간염 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,
 - 1차 평가지표인 SVR12는 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 투여군에서 97.8%(88/90)로 Sofosbuvir+Ribavirin 12주 투여군의 93.5%(43/46) 대비 비열등성을 입증하였음.
 - 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 신청품의 8주 투여군에서 SOF+RBV 12주 투여군 대비 모든 이상반응 및 약물 관련 이상반응이 통계적으로 유의하게 적었음.
- [Zeuzem et al.]¹⁰⁾ 간경변이 없으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN/pegIFN+RBV 요법 또는 SOF+RBV+pegIFN 요법) 유전자형 1, 3형 C형 간염 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 또는 12주 용법의 유효성

7) Chayama et al. J Gastroenterol 2017 Sep 25. doi: 10.1007/s00535-017-1391-5.

8) SVR12는 치료 종료 후 12주차에서 HCV RNA를 정량할 수 없거나 불검출 되는 것을 의미함

9) Toyoda et al. Hepatology. 2018;67:505-513

10) Zeuzem et al. N Engl J Med. 2018;378:354-69.

과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 SVR12는 유전자형 1형의 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 또는 12주 투여군에서 각각 99.1%(332/335), 99.7%(331/332)로 과거 대조군 대비 비열등 하였고, 유전자형 3형(초치료)의 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 또는 12주 투여군에서 각각 94.9%(149/157), 95.3%(222/233)로 Sofosbuvir+Daclatasvir 12주 투여군의 96.5%(111/115) 대비 비열등성을 입증하였음.
- 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 두통, 피로, 메스꺼움이었음.

○ [Gane et al.]¹¹⁾ 중증 신장장애를 겪고 있는 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN/pegIFN±RBV 요법 또는 SOF+RBV±pegIFN 요법) 유전자형 1~6형 C형 간염 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 SVR12는 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 투여군에서 98.1%(102/104)였음.
- 환자의 총 24%는 최소한 하나 이상의 중대한 이상반응을 경험했고, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 가려움증, 피로, 메스꺼움이었음.

○ [Asselah et al.]¹²⁾ 간경변이 없으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN/pegIFN±RBV 요법 또는 SOF+RBV±pegIFN 요법) 유전자형 2, 4, 5, 6형 C형 간염 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 또는 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 SVR12는 유전자형 2형의 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 또는 12주 투여군에서 각각 97.9%(142/145), 99.5%(195/196)였으며, 유전자형 4~6형의 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 또는 12주 투여군에서 각각 93.1%(54/58), 99.2%(120/121)였음.
- 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 피로, 두통, 가려움이었음.

○ [Forns et al.]¹³⁾ 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN/pegIFN±RBV 요법 또는 SOF+RBV±pegIFN 요법) 유전자형

11) Gane et al. N Engl J Med 2017;377:1448-55.

12) Asselah et al. Clinical Gastroenterology Hepatology 2018;16(3):417-426.

13) Forns et al. Lancet Infect Dis. 2017;1062-1068

1, 2, 4, 5, 6형 C형 간염 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 SVR12는 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형의 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 투여군에서 99%(145/146)였음. (1형 99%, 2형 100%, 4형 100%, 5형 100%, 6형 100%)
- 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 두통, 피로이었음.

○ [Poordad et al.]¹⁴⁾ 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 있는 (Sofosbuvir/Ledipasvir 또는 Sofosbuvir+Simeprevir 또는 Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±Dasabuvir±RBV 등의 요법) 유전자형 1, 4, 5, 6형 C형 간염 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 또는 16주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가지표인 SVR12는 유전자형 1, 4형(5형, 6형 환자는 없음)의 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 또는 16주 투여군에서 각각 88.6%(39/44), 91.4%(43/47)였음.
- 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 두통이었음.

○ [Wyles et al.]¹⁵⁾ 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN/pegIFN±RBV 또는 SOF+RBV±pegIFN 요법) 유전자형 3형 C형 간염 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주(치료 경험이 없음) 또는 16주(치료 경험이 있음) 용법의 유효성과 안전성을 평가한 결과, 1차 평가지표인 SVR12는 대상성 간경변이 있는 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 투여군(치료 경험이 없음)에서 97.5%(39/40), 16주 투여군(치료 경험이 있음)에서 95.7%(45/47)이었음.

- 간경변이 없으며, 치료 경험이 있는(IFN/pegIFN±RBV 또는 SOF+RBV±pegIFN 요법) 유전자형 3형 C형 간염 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 또는 16주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 SVR12는 간경변이 없으며, 치료경험이 있는 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 또는 16주 투여군에서 각각 90.9%(20/22), 95.5%(21/22)였음.
- 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 피로와 두통이었음.

14) Poordad et al. Hepatology 2017 Nov 20. doi: 10.1002/hep.29671.

15) Wyles et al. Hepatology. 2018;67:514-523.

- [Kumada et al.]¹⁶⁾ 1)간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, DAA 치료 경험이 있는(DCV+ASV 또는 PegIFN+RBV+SMV 또는 SOF+RBV 요법) 유전자형 1, 2형 C형 간염 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가, 2)중증 신장애를 겪고 있는 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN 기반요법) 유전자형 1, 2형 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 또는 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가, 3)간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는(IFN 기반요법) 유전자형 3형 환자에게 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 용법의 유효성과 안전성을 평가한 3상 임상시험 결과,
 - 1차 평가지표인 SVR12는 DAA 치료 경험이 있는 유전자형 1, 2형 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 투여군에서 93.9%(31/33)였고, 중증 신장애를 겪는 유전자형 1, 2형 Glecaprevir/Pibrentasvir 8주 또는 12주 투여군에서 100%(12/12)였고, 유전자형 3형 Glecaprevir/Pibrentasvir 12주 투여군에서 83.3%(10/12)였음.
 - 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 비인두염, 두통, 가려움증, 복부 팽만, 발진, 혈중 크레아티닌 증가 및 관절통이었음.

(5) 학회의견

- 관련 학회에서는, 신청품은 높은 SVR12 비율을 달성하는 치료 효과를 보이며, 국내에 최초로 도입되는 모든 유전자형에 사용이 가능한 DAA 제제라는 특성을 가지고 있음. 특히 우리나라의 C형 간염 환자 중 절반 가까이 차지하는 유전자형 2형 환자 중, 신장기능이상인 환자의 유일한 치료제이며 간경변증이 없는 환자의 경우 8주의 치료기간이 적용되어 빠른 치료 효과를 기대할 수 있다는 의견을 제시하였음.¹⁷⁾¹⁸⁾

(6) 진료상 필수여부

- 신청품은 “만성 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus; HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6형에 감염된 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용할 수 있는 직접 작용 항바이러스제인 ombitasvir /paritaprevir/ritonavir, daclatasvir, sofosbuvir, asunaprevir, ledipasvir,

16) Kumada et al. J Gastroenterol 2017 Oct 20. doi: 10.1007/s00535-017-1396-0.

17) 대한간학회(())

18) 대한내과학회(())

elbasvir/grazoprevir가 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시 약제의
요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반
드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(2018년 3월 21일)

구분	세부인정기준 및 방법			
Glecaprevir + Pibrentasvir 경구제 (품명: 마비렛정)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정 하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.			
	- 아 래 -			
	가. 대상 환자 및 투여 방법·기간			
	대상 환자: 성인 만성 C형 간염 환자 중			투여 방법·기간
	유전자형 1,2,3,4, 5,6형	이전 치료 경험이 없는 환자	간경변 없음	이 약 8주
			대상성 간경변 있음	이 약 12주
	유전자형 1형	인터페론, 페그인터페론, 리바 비린 및/또는 소포스부비르 치 료에 실패한 환자	간경변 없음	이 약 8주
			대상성 간경변 있음	이 약 12주
		이전 NS5A 저해제 치료경험이 없고, NS3/4A 단백질분해효소 저해제 ^{주1} 치료에 실패한 환자	간경변이 없거나 대상성 간경변 있음	이 약 12주
		이전 NS3/4A 단백질분해효소 저해제 치료경험이 없고, NS5A 저해제 ^{주2} 치료에 실패 한 환자	간경변이 없거나 대상성 간경변 있음	이 약 16주
	유전자형 2,4,5,6 형	인터페론, 페그인터페론, 리바 비린 및/또는 소포스부비르 치 료에 실패한 환자	간경변이 없음	이 약 8주
			대상성 간경변 있음	이 약 12주
유전자형 3형	인터페론, 페그인터페론, 리바 비린 및/또는 소포스부비르 치 료에 실패한 환자	간경변이 없거나 대상성 간경변 있음	이 약 16주	
주1: 시메프레비르 및 소포스부비르 또는 시메프레비르, 보세프레비르 또는 텔라프 레비르와 페그인터페론 및 리바비린의 병용요법				
주2: 레디파스비르 및 소포스부비르 또는 다클라타스비르와 페그인터페론 및 리바비 린의 병용요법				
※ 이전 치료에 실패: 부작용이나 낮은 순응도로 인한 사용중지, 치료 무반 응 또는 부분반응, 재발바이러스 돌파현상				
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.
--	---

※ [일반원칙] 간장용제

구분	변경 전	변경 후
[일반원칙] 간장용제	1. ~ 2. 생략 3. 항바이러스제(Lamivudine, Cl evudine, Telbivudine, Entec avir, Adefovir, Tenofovir, A sunaprevir, Daclatasvir, Sof osbuvir, Ledipasvir+Sofosbu vir, Elbasvir+Grazoprevir, O mbitasvir+ Paritaprevir+Rito navir, Dasabuvir 경구제, 인 터페론제제, 페그인터페론제 제)와 병용투여시 1종은 약 값 전액을 환자가 부담토록 함	1. ~ 2. 현행과 같음 3. 항바이러스제(Lamivudine, Cl evudine, Telbivudine, Entec avir, Adefovir, Tenofovir, A sunaprevir, Daclatasvir, Sof osbuvir, Ledipasvir+Sofosbu vir, Elbasvir+Grazoprevir, O mbitasvir+ Paritaprevir+Rito navir, Dasabuvir, <u>Glecaprevi r+Pibrentasvir</u> 경구제, 인터 페론제제, 페그인터페론제제) 와 병용투여시 1종은 약값 전액을 환자가 부담토록 함

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 미국 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- NICE, PBAC, CADTH, SMC에서는 Glecaprevir-pibrentasvir를 만성 C형 간염 바이러스 (HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6형 감염이 있는 성인 환자의 치료를 위해 권고하고 있음.