

보세비정(소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르)(길리어드사이언스코리아(유))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 소포스부비르 400밀리그램 1정 중 벨파타스비르 100밀리그램 1정 중 복실라프레비르 100밀리그램
제형 및 성상	한 면에 “GSI”, 다른 한 면에 “3”이 음각된 베이지색의 장방형 필름코팅정
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
용법·용량	이 약으로 HCV 치료를 시작하기 전에 모든 환자에서 HBsAg 및 anti-HBc를 측정하여 현재 또는 이전의 HBV 감염 증거를 검사해야 한다.[사용상의 주의사항 ‘1. 경고 1.1. HCV/HBV 동시감염 환자에서의 B형 간염 바이러스 재활성화 위험’ 참조] 1. 권장 용량 이 약의 권장 용량은 1정이며 음식물과 함께 1일 1회 경구 복용한다. 권장 치료기간은 12주이다. [사용상의 주의사항 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조] 복용을 놓친 경우 투여 시간을 놓친 경우 정상 투여 시점에서 18시간 이내이면 환자에게 가능한 빨리 정제를 복용하도록 안내한다. 그런 다음, 환자는 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 기다렸다가 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 환자가 2배의 용량을 복용하지 않도록 지도하여야 한다. 약물 복용 4시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 환자에게 정제를 추가 복용하도록 안내해야 한다. 투여 4시간 이상 경과 후 구토가 발생한 경우에는 추가 투여가 필요하지 않다[사용상의 주의사항 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1.약리학’ 참조].

	<p>2. 신장장애 투석 중인 환자를 포함하여 신장장애 정도와 관계없이 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다[사용상의 주의사항 ‘9. 신장장애 환자에 대한 투여’ 및 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조].</p> <p>3. 중등증 또는 중증 간장애 중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 복실라 프레비르의 노출이 더 높으므로 이 약은 이러한 환자들에게 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 ‘1. 경고’, ‘10. 간장애 환자에 대한 투여’ 및 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조].</p>
의약품 분류	629, 기타의 화학요법제 / 전문의약품
품목허가일	2022년 3월 23일

(1) 대상 질환의 특성

□ 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인¹⁾

○ 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 중동 지역, 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(DAA 치료 실패)

－ 일반적 권고사항

이전 DAA 치료에 실패한 만성 C형간염 환자는 이전에 투약한 치료제의 종류, 유전자형, 간경변증의 유무, RAS 유무 등을 고려하여 현재 사용 가능한 약제 중 효과가 확인된 치료를 시행할 수 있다(B1).

－ NS5A 억제제를 포함한 DAA 치료 실패

1. 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증

- (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
- (2) Sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir와 리바비린을 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
- (3) Sofosbuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 병합하여 유전자형 1b형에서는 12주 치료할 수 있으며(B1), 유전자형 1a형에서는 리바비린을 병합하여 간경변증이 없으면 12주, 간경변증이 동반된 경우는 24주 치료할 수 있다(B1).
- (4) Glecaprevir/pibrentasvir로 16주 치료할 수 있다(B1).

2. 유전자형 2,3,4,5,6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증

- (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).

－ NS5A 억제제를 포함하지 않은 DAA 치료 실패

1. 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증

- (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
- (2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
- (3) 유전자형 1b형에서는 sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).

2. 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증

- (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
- (2) Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).

3. 유전자형 3,4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증

- (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).

- Sofosbuvir 기반 치료(sofosbuvir, sofosbuvir와 리바비린, sofosbuvir와 페그인터페론 및 리바비린) 실패

1. 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증

- (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
- (2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
- (3) Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 간경변증이 없으면 12주 간경변증이 동반되면 24주 치료할 수 있다(B1).

2. 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증

- (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
- (2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
- (3) Daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).

3. 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증

- (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
- (2) Glecaprevir/pibrentasvir로 16주 치료할 수 있다(B1).
- (3) Elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
- (4) Daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).

4. 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증

- (1) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 12주 치료한다(A1).
- (2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).

5 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증

- (1) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).

(2) 약제 특성

- 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 허가 받은 직접 작용 항바이러스제(direct-acting antivirals, DAA)로, HCV NS5B polymerase 억제제인 sofosbuvir와 NS5A 단백질 저해제인 velpatasvir, NS3/4A protease 억제제인 voxilaprevir의 복합제임²⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 교과서³⁾⁴⁾와 임상진료지침⁵⁾⁶⁾⁷⁾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.

(4) 임상 연구 논문

- 신청품의 임상문헌으로 무작위 대조군 시험 1편이 검색되었으며 2개의 임상연구를 각각 요약함.
- [Polaris-1]⁸⁾ 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 이전에 NS5A 억제제를 포함한 치료 경험⁹⁾이 있는 만성 C형 간염 성인 환자 대상으로 신청품(n=263)과 위약(n=152) 12주 투여 후 신청품의 유효성과 안전성을 평가한 다기관, 3상 임상시험¹⁰⁾ 결과,

2) 식약처 허가사항 사용상의 주의사항 중 작용기전

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

4) Current Medical Diagnosis & Treatment 61e. 2022.

5) 2017 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인

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

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

8) Bourlière M et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. N Engl J Med. 2017;376(22):2134-2146.

9) 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.

10) 유전자형 1형 환자는 신청품군과 위약군에 1:1 무작위 배정되었고 이중맹검 하였으며 그 외 유전자형은 신청품군에 배정되었음.

- 1차 평가지표인 SVR12¹¹⁾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]¹²⁾ 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있으며, 이전에 NS5A 억제제를 포함하지 않은 DAA 치료요법에 대한 치료 경험¹³⁾이 있는 만성 C형 간염 성인 환자¹⁴⁾ 대상으로 신청품(n=182)과 sofosbuvir/velpatasvir(n=151) 12주 치료요법의 유효성과 안전성을 평가한 다기관, open label, 3상 임상시험¹⁵⁾ 결과,

- 1차 평가지표인 SVR12¹⁶⁾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.

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

12) Bourlière M et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. N Engl J Med. 2017;376(22):2134-2146.

13) 대상 환자의 85%가 이전에 sofosbuvir 치료 경험이 있으며, 이상반응으로 인해 치료 중단한 환자와 낮은 순응도로 인해 바이러스 실패를 경험했던 환자는 제외함.

14) 대상성 간경변 환자는 46% 포함되었음.

15) 유전자형 1, 2, 3형 환자는 신청품군과 sofosbuvir/velpatasvir군에 1:1 무작위 배정되었고 그 외 유전자형은 신청품군에 배정되었음.

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

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.

(5) 학회의견

- 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 제시함¹⁷⁾.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 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.

17) 대한간학회()

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(2022년 6월 17일)

구 분	세부인정기준 및 방법			
[629] Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 경구제 (품명: 보세비정)	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			
	대상 환자: 성인 만성 C형 간염 환자 중			투여 방법·기간
	유전자형 1,2,3,4, 5,6형	이전 NS5A 저해제 ^{주1} 치료에 실패한 환자	간경변이 없거나 대상성 간경변 있음	이 약 12주
	유전자형 1a,3형	이전 NS5A 저해제 ^{주1} 없이 소포스부비르가 포함된 HCV 요법으로 치료에 실패한 환자		
주1: NS5A 저해제(daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, pibrentasvir, velpatasvir) 성분을 포함한 약제 ※ 이전 치료에 실패: 부작용으로 인한 사용중지, 치료 무반응 또는 부분반응, 재발, 바이러스 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

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, <u>Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaparevir</u> 경구제, 인터페론제제, 페그인터페론제제)와 병용투여 시 1종은 약값 전액을 환자가 부담토록 함

(8) 제외국 약가집 수재 현황

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

- 제외국 평가결과
 - 신청품은 CADTH, NICE, SMC, PBAC에서 권고됨.