



# 만성C형간염 치료제 ‘소발디’

H-SIGHT-2015-004 | October 2015



# Horizon Scanning

• October 2015

## 만성C형간염 치료제 ‘소발디’

기본정보	
Identification No.	H-SIGHT 2015- 300
보고서 No.	H-SIGHT 2015- 004
의료기술 유형	의약품
의료기술명	Sofosbuvir
상품명	Sovaldi®
적용대상	만성 C형간염(HCV) 유전자 1,2,3,4형 환자 (HCV 치료경험 여부와 관계 없으며, 간이식술을 기다리고 있는 간염 환자, HCV/HIV-1 동시감염 환자, 대상성 간병변증 환자를 포함함)
의료기술 사용목적	병용약물과 함께 성인의 만성 C형 간염을 치료하기 위한 목적
혁신성	치료 종료 후 바이러스 반응을(sustained virologic response, SVR)증가 - 기존 peginterferon+ribavirin병합요법의 SVR은 약 54-56%, boceprevir/ telaprevir를 추가한 3제요법의 SVR은 약 75%, 일부 임상연구들에서 sofosbuvir를 추가한 경우 90%이상의 SVR를 보고하고 있음
국내 시장진입 예상 시점	<p>예측할 수 없음   5년 이상   3~5년   1~3년   1년 이내</p> <p style="text-align: right;">↓ 시장진입</p>
개발단계	개발 완료됨
국내·외 이용현황	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 미국 FDA 승인 (*13. 12. 6.)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1, 4형: sofosbuvir와 peginterferon+ribavirin12주 병합</li> <li>• 2형: sofosbuvir와 ribavirin12주 병합</li> <li>• 3형: sofosbuvir와 ribavirin24주 병합치료 승인</li> </ul> </li> <li>※ HCV/HIV 동시감염환자의 경우               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 치료경험이 없는 1형: sofosbuvir와 ribavirin12주 병합</li> <li>• 2형: sofosbuvir와 ribavirin12주 병합</li> <li>• 3형: sofosbuvir와 ribavirin24주 병합치료 승인</li> </ul> </li> <li>- 유럽: EU 판매 승인 (*14. 1. 17)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• ribavirin병합 또는 peginterferon+ribavirin과 병합</li> </ul> </li> <li>- 국내: 2015년 9월 9일 식품의약품안전처의 허가 획득</li> </ul>
이용가능 의료기관	개인병원을 포함한 전 의료기관

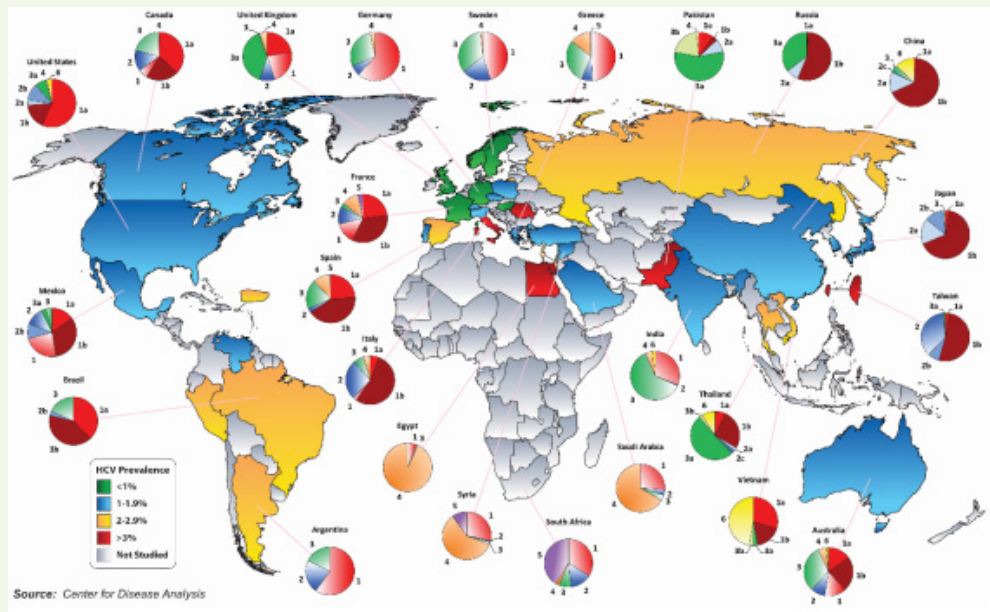
### 요약

C형 간염 바이러스(Hepatitis C Virus, HCV)가 초래하는 질병이 C형 간염이다. Sofosbuvir는 NS5B polymerase 억제제에 간 내에서 인산화되어 뉴클레오타이드와 경쟁적으로 NS5B 중합효소 부위에 결합하여 HCV RNA 복제를 중단시키는 약물로, 기존 치료제와 비교하여 월등하게 바이러스 제거율이 높은 것으로 다양한 임상연구 결과에서 보고되었다. 적용 대상은 C형간염 환자들이 치료 대상이며 간염으로 간이식을 기다리고 있는 경우, HIV에 동시 감염된 경우에 이용할 수 있으며, 경구 복용 치료제이다. Sofosbuvir는 미국, 유럽 및 일본에서 판매승인을 받아 판매중이며, 2015년 9월 국내 식약처 허가를 득한 상태이다.

## 1. 질병배경 및 질병부담

### 1.1. C형간염의 정의 및 원인

C형 간염 바이러스(Hepatitis C Virus, HCV)가 초래하는 전염성 질병이 C형 간염이다. C형 간염 바이러스에는 1-6형의 다른 유전자형(genotype)이 있다. HCV 유전자형은 세계적으로 1,2,3형이 광범위하게 흔하며, 4,5,6형은 일부 지역에 국한되어있다. 유전자형 2형은 일반적으로 1형보다 적게 발견된다. 3형은 동남아시아에 흔하며 4형은 중동지역, 이집트, 중앙아프리카, 5형은 남아프리카, 6형은 홍콩, 마카오, 베트남에서 주로 발견된다. 우리나라에서 흔한 HCV 유전자형은 1b형(45-59%)과 2a형(26-51%)이다.



<그림 1> C형간염 유전자형에 따른 세계 유행률

\*source: <http://www.centerforda.com/Maps/World%20P.jpg>

바이러스에 감염되면 간에 염증이 생기게 되며, 이로 인해 간 기능이 저하된다. C형 간염 바이러스에 감염된 사람의 10-20%가 감염 후 2주에서 6개월(보통은 6-9주)사이에 증상을 보인다. 이런 증상들의 예는 피로감, 식욕상실, 복부의 불쾌감, 오심, 구토, 황달과 짙은색 소변 등이다.

C형 간염이 있는 사람은 체내에서 감염된 바이러스를 제거하지 않는 한 타인에게 전염시킬 수 있으며, HCV 전염은 비경구적으로 이루어지며 주요 전염경로는 HCV에 오염된 혈액 또는 혈액제제의 수혈이나 장기이식, 정맥주사 약물남용, 불안정한 주사나 의료시술, 오염된 주사기나 바늘에 찔리는 경우, HCV 감염자와의 성접촉, HCV에 감염된 산모로부터 신생아로의 수직감염 등이다. 현재까지 효과적인 HCV 백신이 개발되지 않은 실정으므로 HCV 예방이 가장 중요하다.

HCV 감염 후 1-3주 후 혈중에서 HCV RNA가 검출되기 시작하여 급격한 상승을 보이며, 4-12주 사이 간세포 손상에 따른 혈청 간효소 수치, alanine aminotransferase(ALT) 증가가 나타난다. 대부분(70-80%) 무증상이나 일부 환자들에서 2-12주 사이에 인플루엔자 유사 증상, 피로, 구역, 구토, 우상복부 통증, 식욕감소, 근육통, 가려움증 등의 비특이적 증상이 나타난다. 급성 HCV감염 후 54-86% 환자들은 만성간염으로 이행하지만 20-50%에서는 3-4개월 이내에 바이러스가 자연적으로 제거되면서 회복된다. 일단 만성화되면 HCV의 자연회복은 드물고 지속적인 간의 손상을 유발하여 간경변증과 간암종을 초래할 수 있다.

## 1.2. 질병부담

세계적인 HCV항체 유병률은 2.8%로 약 1억8천5백만 명이 HCV항체 양성으로 추정된다. HCV 유병률은 지역에 따라 다양한데 유병률이 3.5% 이상으로 높은 지역은 몽골을 포함하는 중앙아시아와 중국, 파키스탄, 태국 등지의 동남아시아와 북아프리카 등이다. HCV유병률이 1.5% 미만인 지역은 우리나라와 일본을 포함하는 아시아, 미국을 포함하는 북미 국가, 그리고 남미지역이다. 우리나라의 경우 2000년 표본감시 감염병으로 지정된 이후 표본의료기관으로부터 매년 보고 건수가 증가하여, 2008년 12월 31일을 기준으로 2008년 한해 발생 건수는 6,407건으로 보고된바 있다.

<표 1> 만성 C형 간염(B182) 환자 수 및 진료비 (단위: 명, 천원)

구분	2014년		2013년		2012년	
	환자수	진료비	환자수	진료비	환자수	진료비
전체	42,691	28,724,460	43,500	32,769,339	43,436	31,338,367

\* 출처: 건강보험심사평가원 질병 행위 통계(<http://www.hira.or.kr>)

## 2. 의료기술 상세설명

### 2.1. 치료기전<sup>1),2)</sup>

HCV 감염의 치료 목표는 HCV를 제거하여 간경변증, 간암중으로의 진행을 막는데 있으며, 치료의 성공이란 치료 종료 후 24주째 HCV RNA가 음성으로 평가되는 SVR(sustained virological response, SVR)을 획득하는 것을 의미한다. 이러한 SVR을 획득하게 되면 간질환으로 인한 사망률을 70-80% 감소시킬 수 있으며, 간암종의 발생을 75% 감소시킬 수 있어서 예방 백신이 가능하지 않은 상황에서의 적절한 치료의 필요성은 더욱 중요하게 평가된다.

C형 간염바이러스는 단일나선 RNA 바이러스로 염기서열의 동일성 정도에 따라 일곱 가지의 유전형으로 분류되며 1형이 일반적으로 가장 많이 나타난다. 간 세포 내로 들어간 바이러스는 유전자로부터 약 3,000개의 아미노산으로 구성된 다단백이 형성되고 이 다단백으로부터 숙주 세포와 바이러스 자체의 단백질분해효소(proteases: NS2/3, NS3/NS4A)들에 의해 구조단백과 비구조단백들이 잘려져 나온다. 비구조단백 중 NS2단백과 NS3단백은 단백질분해효소로 작용하며 NS4A와 NS5A 단백질의 기능은 아직 명확하게 알려지지 않았으며, NS5B단백은 RNA 복제에서 가장 중요한 중합 효소이다.

Sofosbuvir는 NS5B polymerase 억제제로 간 내에서 인산화되어 뉴클레오타이드와 경쟁적으로 NS5B 중합효소 부위에 결합하여 HCV RNA 복제를 중단시키는 약물이다.

### 2.2. 치료방법<sup>3),4)</sup>

경구 복용

400mg 하루 1회

Ribavirin 병용 8주 12주 또는 24주 복용(선택적 peginterferon 병용)하며 단독요법은 권고되지 않는다.

<표 2> Sofosbuvir 용법

HCV Mono-infected and HCV/HIV-1 Co-infected	Treatment	Duration
Genotype 1 or 4	Sovaldi + peg interferon alfa + ribavirin	12 weeks
Genotype 2	Sovaldi + ribavirin	12 weeks
Genotype 3	Sovaldi + ribavirin	24 weeks

기존 peginterferon+ribavirin 병합치료의 경우 치료에 대한 반응은 치료를 종료한 24주 후의 혈중 바이러스 소실(SVR24)을 기준으로 평가하였으나, 최근 신약들은 치료 종료 12주째 혈중 HCV RNA의 소실(SVR12)을 기준으로 한다.

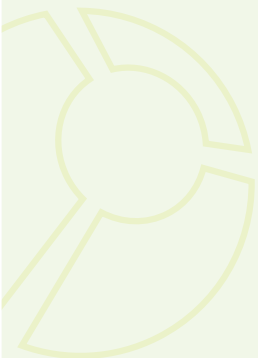
Sofosbuvir를 이용한 HCV치료에 대한 미국과 유럽의 가이드라인 권고사항은 다음 표와 같다.

<표 3> 미국 AASLD의 만성C형간염 치료 가이드라인(2015)

HCV genotyping	Regimens	Duration (wk)	Rating
1a	Ledipasvir/sofosbuvir	12	Class I , level A
	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir and RBV	12 or 24 <sup>n</sup>	Class I , level A
	Sofosbuvir/simeprevir ± RBV	12 or 24 <sup>n</sup>	Class II a, level B
1b	Ledipasvir/sofosbuvir	12	Class I , level A
	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir	12	Class I , level A
	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir + RBV(cirrhosis)	12	Class I , level A
	Sofosbuvir/simeprevir	12 or 24 <sup>n</sup>	Class II a, level B
2	Sofosbuvir/RBV	12	Class I , level A
	Sofosbuvir/RBV(cirrhosis)	16	Class II b, level C
3	Sofosbuvir/RBV	24	Class I , level B
	Sofosbuvir/RBV/peg-IFN	12	Class II a, level A
4	Ledipasvir/sofosbuvir	12	Class II b, level B
	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/RBV	12	Class I , level B
	Sofosbuvir/RBV	12	Class II a, level B
	Sofosbuvir/RBV/peg-IFN	24	Class II , level B
	Sofosbuvir/simeprevir ± RBV	12	Class II b, level B
5	Sofosbuvir/RBV/peg-IFN	12	Class II a, level B
	Peg-IFN/RBV	48	Class II b, level A
6	Ledipasvir/sofosbuvir	12	Class II a, level B
	Sofosbuvir/RBV/peg-IFN	12	Class II a, level B

AASLD, American Association for the Study of Liver Disease; HCV, hepatitis C virus; RBV, ribavirin; Peg-IFN, pegylated-interferon.

<sup>n</sup>Duration for the patient with cirrhosis



〈표 4〉 유럽 EASL의 만성 C형간염 치료 가이드라인(2015)

HCV genotyping	Regimens	Duration(wk)	Recommendation
1	Peg-IFN/RBV/sofosbuvir	12	A1
	Peg-IFN/RBV/simeprevir+additional peg-IFN/RBV	12+additional 12 <sup>n</sup> or 36 <sup>n</sup>	A1
	Sofosbuvir/ledipasvir	12	A1
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir± RBV	12 or 24 <sup>n</sup>	A1
	Sofosbuvir/simeprevir	12	A1
	Sofosbuvir/daclatasvir	12	A1
2	RBV/sofosbuvir	12	A1
	Peg-IFN/RBV/sofosbuvir	12 <sup>n</sup>	B1
	Sofosbuvir/daclatasvir	12	B1
3	Peg-IFN/RBV/sofosbuvir	12	B1
	RBV/sofosbuvir	24	A1
	Sofosbuvir/daclatasvir	12	A1
4	Peg-IFN/RBV/sofosbuvir	12	B1
	Peg-IFN/RBV/simeprevir+additional peg-IFN/RBV	12+additional 12 <sup>n</sup> or 36 <sup>n</sup>	B1
	Sofosbuvir/ledipasvir	12 or 24 <sup>n</sup>	A1/B2
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+RBV	12 or 24 <sup>n</sup>	B1
	Sofosbuvir/daclatasvir	12	B2
	Sofosbuvir/daclatasvir	12 or 24 <sup>n</sup>	B2
5 or 6	Peg-IFN/RBV/sofosbuvir	12	B1
	Sofosbuvir/ledipasvir	12 or 24 <sup>n</sup>	B1
	Sofosbuvir/daclatasvir	12	B1

EASL, European Association for the Study of the Liver; HCV, hepatitis C virus; RBV, ribivirin; Peg-IFN, pehylated-interferon

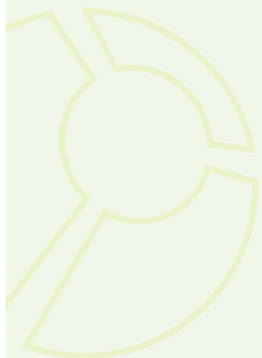
<sup>n</sup>Duration for the patient with cirrhosis

#### • Sofosbuvir 적응증

HCV 유전자 1,2,3,4형 환자들이 치료 대상이며 간염으로 간이식을 기다리고 있는 경우, HIV에 동시 감염된 경우도 치료가 가능하다.

#### • 국외 허가사항

- 2013년 12월 미국과 캐나다의 승인
- 2014년 1월 EU 집행위원회는 다른 항바이러스제들과 병용하는 용도로 승인
- 2015년 5월 일본 승인<sup>5)</sup>



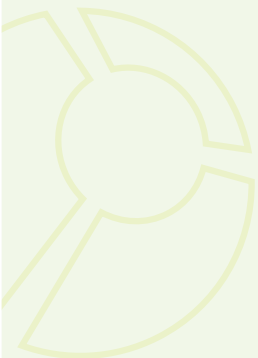
### 3. 대체치료법(현존 의료기술)

현재 우리나라의 C형 간염 표준 치료는 2013년 가이드라인에 따르면 peginterferon alfa와 ribavirin 병합요법이다. 인터페론 6개월 요법으로 SVR률이 약 10%이었던 초기 성적에 비해 peginterferon alfa와 ribavirin 병합요법으로 SVR률은 약 54-56%가 되었고 boceprevir나 telaprevir를 추가한 3제 요법으로 SVR률은 약 75%까지 증가하게 되었다. 치료 경험이 없는 유전자형 1,4형 만성 C형간염의 항바이러스 치료는 peginterferon alfa와 ribavirin을 병합하여 48주간 투여하는 것이며, 치료경험이 있는 경우는 peginterferonalfa와 ribavirin 병합요법을 고려할 수 있으나, 치료에 실패한 경우는 권장되지는 않는다. 치료 경험이 없는 유전자형 2,3형 만성 C형간염의 항바이러스 치료는 peginterferon alfa와 ribavirin을 24주간 투여하며, 치료 경험이 있는 유전자형 2,3형 만성 C형간염의 경우, peginterferon alfa와 ribavirin 병합요법을 고려할 수 있으나, 치료에 실패한 경우는 권장되지 않는다<sup>6)</sup>.

기존의 C형 간염 치료제보다 강력한 항바이러스효과와 상대적으로 부작용이 적은 다양한 경구용 치료제(direct-acting antiviral agents, DAA)가 개발되고 있다(표 6). DAA는 바이러스 생활사의 특정부위에 작용하는데 그 작용 부위에 따라 NS3/4A 단백질해효소억제제, NS5A 억제제, NS5B 중합효소억제제(sofosbuvir) 등이 있고, 숙주에 작용하는 약제(host-targeting antiviral agents)에는 cyclophyllyne A 억제제, miR-122 억제제 등 다양하며, 기존의 표준 치료에 추가하여 3제 또는 4제 요법으로 치료하거나 peginterferon alfa가 포함되지 않고 경구약제들만의 병합 요법도 가능할 것으로 예상된다.

<표 5> 만성 C형간염 치료제의 작용 기전에 따른 분류

Target structure	Drug			
NS3/4A protease	Telaprevir	Boceprevir	Simeprevir	Faldaprevir
	Asunaprevir	Vaniprevir	ABT-450	Danoprevir
	Sovaprevir	Vedroprevir	MK-5172	Neceprevir
NS4B	Clemizole			
NS5A	Daclatasvir	ABT-267	Ledipasvir	PPI-461
	ACH-3102	IDX-719	MK-8742	
NS5B polymerase	Sofosbuvir	Mercitabine	VX-135	ABT-333
	BI207127	BMS-791325	Lomibuvir	ABT-072
	Setrobuvir	PSI-7977	Tegobuvir	Filibuvir
	VX-222		ANA598	



## 4. 의료기술평가

인간을 대상으로 한 sofosbuvir 관련 임상연구는 PubMed에서 245건이 검색(2015/07/13)되었으며, sofosbuvir 종설 논문과 국외 수평탐색(Horizon Scanning)결과<sup>7)</sup>를 참고하여 안전성과 유효성 결과를 재구성하였다.

### 4.1. 안전성

Sofosbuvir 치료 중 중대한 이상반응으로 임상 연구가 지속되지 못한 경우는 흔하지 않다. 1-2% 가량이 중대한 이상반응을 보고하였으나, peginterferon+ribavirin 요법에서 11%와 비교하면 상당히 낮은 수준이다. Sofosbuvir+ribavirin군에서 가장 흔한 부작용 증상은 피로와 두통이며, sofosbuvir+peg interferon+ribavirin군에서 흔한 부작용은 피로, 두통, 오심, 불면증, 빈혈이고 각각 약 20% 정도 발생이 보고되었다. 감기 유사 증상과 발열은 peginterferon+ribavirin군에서 특징적으로 발생되었다. 혈액학적 이상반응 중 hemoglobin 감소는 peginterferon+ribavirin군에서 더 흔하게 있어, peginterferon+ribavirin군은 Hb 10g/dl 미만 감소는 14%, sofosbuvir+ribavirin군에서는 9% 보고되었다.

〈표 6〉 Sofosbuvir 치료시 부작용

Event	NEUTRINO Study	FISSION Study	
	SOF+PEG+RBV for 12 weeks	SOF+RBV for 12Wk	PEG+RBV for 24Wk
Discontinuation-no.(%)	5(2)	3(1)	26(11)
Any serious adverse event during treatment-no.(%)	4(1)	7(3)	3(1)
Any adverse event during treatment-no.(%)	310(95)	220(86)	233(96)
Hematologic event-no.(%)			
Decreased Hb level			
<10g/dl	74(23)	23(9)	35(14)
<8.5gdl	8(2)	1(<1)	4(2)

### 4.2. 유효성

Sofosbuvir는 interferon 또는 다른 경구약제와 병합요법으로 연구 되었으며, HCV 유전자 1,2,3,4,6형 모두를 포함한 2상 임상시험에서 87% 이상의 좋은 SVR12를 나타냈다<sup>8),9)</sup>. Sofosbuvir+peginterferon+ribavirin 병합치료를 연구한 대표적인 연구로는 NEUTRINO 연구가 있다. 이 연구는 HCV genotype 1,4,5,6형의 초치료 환자 327명을 대상으로 3제 치료를 12주간 시행했다. 유전자형에 따라 1a형은 92%, 1b형은 82%, 4형은 96%, 5형과 6형은 100%로 나타났고, 간경변증이 동반된 환자에서는 80%의 SVR12를 보였다.

FISSION 연구에서는 HCV 유전자 2,3형 환자에서 12주간 sofosbuvir+ribavirin 병합 치료와 24주간 peginterferon + ribavirin 치료 성적을 비교했다. 양 치료군 모두 67%의 SVR12를 보였으나 유전자형에 따라 다른 SVR12를 보여 HCV 유전자 2형의 경우 sofosbuvir+ ribavirin 병합 치료가 peginterferon+ribavirin 치료보다 SVR12이 높았으며, HCV 3형에서는 더 낮았다.

Interferon 치료 경험자 혹은 불응자에 대한 sofosbuvir+ribavirin 병합 치료의 효능에 대한 연구도 진행되었는데, POSITRON연구, FUSION연구, VALENCE 연구가 있다. 인터페론 투여가 불가능한 환자를 대상으로 한 위약 대조군 임상연구(POSITRON)연구에서 sofosbuvir+ ribavirin



SVR12 는 78%, FUSION 연구에서는 치료경험이 있는 HCV 유전자 2,3형 환자를 대상으로 sofosbuvir+ribavirin 12주 또는 16주간 치료하였다. HCV 유전자 2형 환자에서 12주간 치료 시간경변증이 없는 경우는 SVR12이 96%였고 간경변증이 있는 경우는 60%였다. 16주 치료한 경우에는 각각 100%, 78%의 SVR을 보여 치료 기간이 길수록 높은 완치율을 보였다.

<표 7> Sofosbuvir 제 3상 임상시험 연구결과 요약표

연구	연구대상자	연구목적	SVR12		
NEUTRINO <sup>10)</sup>	1,4,5,6형 HCV 환자	12wk SOF와 PEG-INF/RBV 병합치료	genotype 1a	92%	
			genotype 1b	84%	
			genotype 4	96%	
			genotype 5,6	100%	
			with cirrhosis	80%	
FISSION <sup>11)</sup>	치료경험이 없는 2,3형 HCV	12wk SOF/RBV vs. 24wk PEG-INF/RBV 비교	두 군 모두 overall SVR: 67% SVR12로 차이 없음. SOF/RBV의 경우 2형: 97%, 3형: 56%		
POSITION <sup>12)</sup>	Interferon 투여가 불가능한 환자 대상 (기존 PEG-INF부작용이 심하거나 다른 동반질환으로 인해 치료 어려운 환자)	sofosbuvir/RBV vs placebo	12wk SOF/RBV: 78% SVR12 (2형 93%, 3형 61%)		
FUSION <sup>13)</sup>	기존 PEG-INF/RBV 병합요법 치료 실패 환자 대상	SOF/RBV 12wk vs. 16wk 투여 비교		12wk	16wk
			Overall SVR	50%	71%
			2형	82%	89%
			3형	30%	62%
VALENCE <sup>14)</sup>	2,3형 HCV환자	SOF/RBV 치료		2형(12wk) Sovladi+RBV	3형(24wk) Sovladi+RBV
			Overall SVR	93%	84%
			초 치료	97%	93%
			치료 유경험	90%	77%

### 4.3. 국내외 의료기술평가 결과

#### 4.3.1. 의료기술평가 보고서(Health Technology Assessment Reports)

C형간염 치료에 있어서 sofosbuvir에 대한 보고서는 영국의 NICE와 캐나다의 CADTH가 보고한 바 있다.

영국의 의료기술평가 보고서(Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. 2014)는 8편의 RCTs(4: phase3, 4: phase2), 5편의 비무작위 임상시험연구(2 phase:3, 3: phase2) 총 13편의 연구를 통하여 만성 C형간염의 sofosbuvir를 이용한 치료에 대하여 안전성, 유효성, 비용효율성까지 보고하였다. 주요 결과변수는 SVR로 제시하였으며, 그 외 결과 변수로 HRQoL(Health Related Quality of Life) 및 부작용을 제시했다.

〈표 8〉 영국 NICE 보고서의 sofosbuvir 치료 후 SVR12

HCV genotype	SVR12 range(%)
genotype (treatment naïve)	52-93
genotype2/3 combined	50-100
genotype 2(treatment experienced and naïve)	86-100
genotype 3(treatment experienced and naïve)	100
genotype 1/2/3, treatment experienced and naïve, with HCV and HIV co infection	67-93

캐나다의 의료기술평가 보고서(Common Drug Review Clinical review report for SOVALDIL. 2014)는 5편의 임상연구 보고서(NEUTRINO, FISSION, FUSION, POSITRON, VALENCE)를 통하여 결과를 제시하였다. 이 보고서에서는 sofosbuvir와 다른 DAA약제들의 비교 임상연구가 필요하며, 간 섬유화나 간이식치료에 대한 장기 추적연구도 필요하다고 제시하고 있다.

#### 4.3.2. 유망의료기술 탐색 보고서(Horizon Scanning Technology Reports)

영국, 캐나다, 이탈리아의 유망의료기술탐색센터는 sofosbuvir에 관한 의료기술 평가 보고를 발간하여 각 HCV genotype 에 관한 결과를 제시하고 있다.

〈표 9〉 Sofosbuvir 유망의료기술탐색 보고서 목록

Agency	Title	Patient indication	Date
NIHR-HSC	Sofosbuvir for chronic hepatitis C with compensated liver disease <sup>17)</sup>	Hepatitis C (HCV) infection; genotypes 1, 2, 3, 4, 5 and 6; compensated liver disease, including cirrhosis.	2012
IHSP	SOFOSBUVIR for genotype 2 and 3 hepatitis C virus (HCV) infection	Chronic genotype 2 and 3 hepatitis C virus (HCV) infection in adults, in combination with ribavirin (oral).	2013
IHSP	SOFOSBUVIR for genotype 1, 4, 5 and 6 HCV infection	Chronic genotype 1, 4, 5, 6 hepatitis C virus (HCV) infection in treatment-naïve patients, in combination with ribavirin and pegylated interferon (oral).	2013
NIHR-HSC	Sofosbuvir with ledipasvir for hepatitis C, genotype 1 <sup>18)</sup>	Hepatitis C (HCV) infection: chronic; genotype 1 - treatment naïve and treatment experienced patients.	2013
NIHR-HSC	Daclatasvir and sofosbuvir (Sovaldi) with and without ribavirin for chronic hepatitis C infection <sup>19)</sup>	Hepatitis C (HCV) infection; chronic: genotypes 1, 2, and 3 - first line.	2014
NIHR-HSC	Sofosbuvir (Sovaldi) with GS-5816 for chronic hepatitis C <sup>20)</sup>	Hepatitis C (HCV) infection: chronic; in treatment naïve and treatment experienced patients.	2015
NIHR-HSC	Simeprevir in combination with sofosbuvir (with or without ribavirin) for chronic hepatitis C <sup>21)</sup>	Hepatitis C virus (HCV) infection: chronic; in treatment naïve and treatment experienced patients; genotype 1 and 4.	2015

Agency	Title	Patient indication	Date
CADTH	Emerging Oral, Combination, Interferon-Free Regimens for the Treatment of Chronic Hep C Genotype 1 <sup>22)</sup>	Paitents with chronic hep c infection	2015

## 5. 국내외 비용관련 정보<sup>23)</sup>

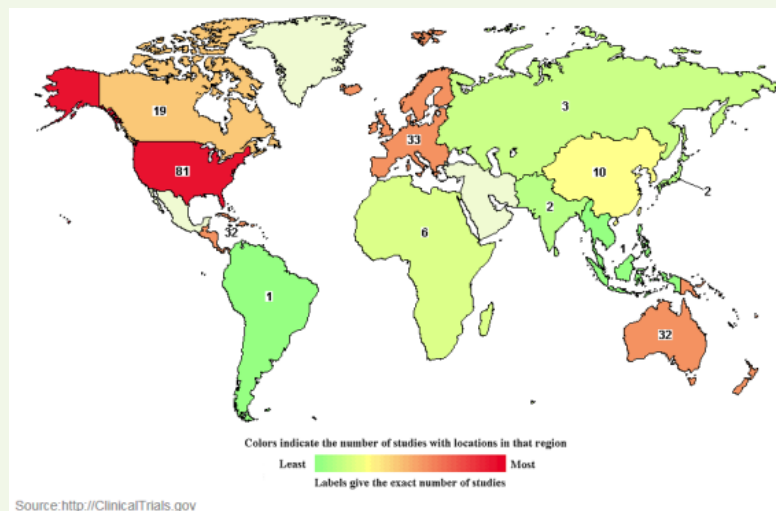
<표 10> 유럽의 C형간염 치료제 가격

Drug	Dose	12 week cost	48 week cost
Peginterferon alfa-2a	180 $\mu$ g SC/ once weekly	£ 1,492	£ 5,971
Peginterferon alfa-2b	100 $\mu$ g SC/ once weekly	£ 1,595	£ 6,380
Ribavirin	1,200mg daily	£ 1,110	£ 4,440
Telaprevir	2,250mg daily	£ 22,398	-
Boceprevir	2,400mg daily	£ 8,400	£ 22,400

이미 소발디가 판매되고 있는 미국에서는 약가가 1정에 약 119만원, 영국과 프랑스에서는 약 64만원, 일본에서는 약 56만원인 것으로 알려지고 있다<sup>24)</sup>.

## 6. 현재 진행연구

임상시험등록 웹사이트(<http://www.clinicaltrials.gov>)를 통해 관련 정보를 확인한 결과 현재 총 133건의 임상시험이 진행 중이거나 계획 중인 것으로 나타났다.



<그림 2> Sofosbuvir관련 133건의 임상시험 연구 세계 지도

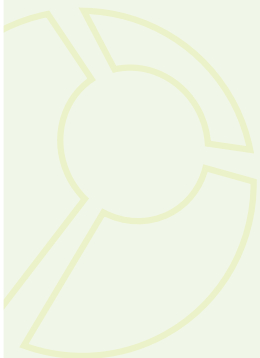
현재 우리나라에서 진행되는 연구는 2건이며 결과는 다음 표와 같다.

<표 11> 우리나라의 sofosbuvir 임상연구

제목	진행상태	연구대상자	Phase	피험자수
Efficacy and safety of sofosbuvir plus ribavirin in subject with chronic HCV infection (NCT02021643)	completed	HCV treatment-naive (HCV genotype 1, 2, 3 or 6), or HCV treatment-experienced (HCV genotype 1, 2, 3, or 6)	Phase 3	657
		Korea, China, HongKong, Taiwan, Vietnam		
Efficacy and safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose combination in participants with chronic genotype 1 HCV infection (NCT02021656)	completed	HCV treatment-naive (HCV genotype 1), HCV treatment-experienced	Phase 3	360
		Korea, Taiwan		

<표 12> 우리나라의 sofosbuvir 임상연구 결과

제목	연구대상자	피험자수	결과(SVR12)
Efficacy and safety of sofosbuvir plus ribavirin in subject with chronic HCV infection (NCT02021643)	HCV genotype 2	129	96% (treatment naive)
			100% (treatment experienced)
Efficacy and safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose combination in participants with chronic genotype 1 HCV infection (NCT02021656)	HCV genotype 1	93	100% (treatment naive)
			98% (treatment experienced)



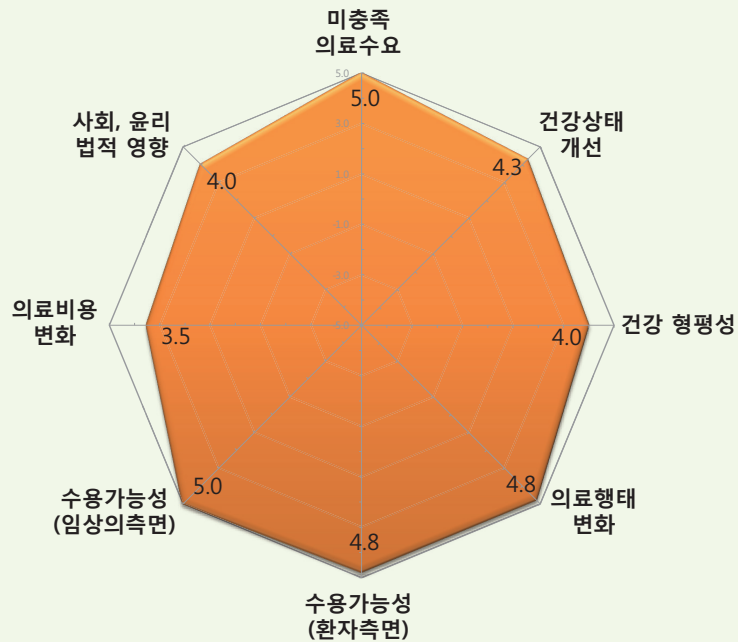
## 7. 전문가 자문을 통한 사회적 영향력

한국보건 의료연구원 의료기술평가 전문가풀 800여명 중 무작위로 선정된 해당 진료분야 전문가 4인의 의견을 알려드립니다.

만성C형간염 치료에 있어 기존 인터페론 주사에 의한 부작용을 경감시키고 효과가 인터페론치료보다 좋으며 치료기간도 단축 및 투약에 따른 순응도가 기존치료보다 매우 우월하다.

또한, 기존 치료로 치료가 불가능한 환자들의 치료가 가능(간경변증, 고령 등 인터페론 치료 불가 환자), 완치율의 획기적인 증가(SVR 최대 100%), 부작용의 획기적인 감소가 예상되며, 국내에서는 C형간염 유전자형2의 유일한 경구용 약제이다.

약제의 효능이 뛰어난 것은 여러 임상연구에서 밝혀졌으나, 국외 판매가가 매우 고가로 국내 도입 시 가격이 일반인이 감당하기에 높을 것으로 판단되어 경제적인 면에서 부정적 측면이 있을 수 있다. 따라서 향후 보험수가산정에 있어서 가격이 최우선적으로 고려되어야 할 것으로 판단된다고 전문가들은 제안하였다.



<그림 3> Sofosbuvir의 잠재적 영향력 분석<sup>㉔</sup> 결과

㉔ 본 그래프는 해당 진료분야 전문가들이 소발디에 대한 긍정적 또는 부정적 잠재적 영향력을 7가지 지표별로 ±1~5점의 강도로 평가한 결과의 평균을 제시한 것임

## 참고문헌

- 1) WJ Chung. New paradigm for treatment of chronic hepatitis C virus infection. Korean journal of gastroenterology, Vol.62No.1, July. 2013
- 2) HW Lee, KS Jung, SH Ahn. treatment of chronic hepatitis c using newly developed oral antiviral agents. Korean journal of Medicine 2015;88:635-642.
- 3) National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre. Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection with compensated liver disease. 2012 page 4-8.
- 4) Gilead Science. Full prescription information.  
[https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi\\_pi.pdf](https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf),
- 5) [https://www.bosa.co.kr/umap/sub.asp?news\\_pk=587477](https://www.bosa.co.kr/umap/sub.asp?news_pk=587477)
- 6) 대한간학회. C형간염 진료 가이드라인. 2013
- 7) Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. New England Journal of Medicine. 2013 May 16;368(20):1878-1887.
- 8) Lawaitz E et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Infectious Disease. 2013 May;13(5):401-408.
- 9) Kowdley KV et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet. 2013 Jun 15;381(9883):2100-2107.
- 10) Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013;368:1878-87.
- 11) Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013;368:1878-87.
- 12) Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013;368:1867-77.
- 13) Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013;368:1867-77.
- 14) Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med. 2014;370:1993-2001.
- 15) NICE(National Institute for Health and clinical Excellence). Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. 2014
- 16) CADTH(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Clinical Review Report: Sofosbuvir. 2014
- 17) <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/sofosbuvir-for-chronic-hepatitis-c-infection-with/>
- 18) <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/sofosbuvir-with-ledipasvir-for-hepatitis-c-genotyp/>
- 19) <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/daclatasvir-and-sofosbuvir-sovaldi-with-and-without/>
- 20) <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/sofosbuvir-sovaldi-with-gs-5816-for-chronic-hepati/>
- 21) <http://euroscan.org.uk/technologies/technology/view/2908>
- 22) <http://euroscan.org.uk/technologies/technology/view/2868>
- 23) National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre. Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection with compensated liver disease. 2012 page 9.
- 24) [https://www.bosa.co.kr/umap/sub.asp?news\\_pk=587477](https://www.bosa.co.kr/umap/sub.asp?news_pk=587477)

이 보고서는 국내·외에서 개발되는 유망의료기술에 대한 정보를 객관적으로 제공하기 위한 목적으로 제작되었습니다. 보고서의 내용은 동 기술 관련 연구문헌 및 의료기술평가 보고서를 참고하였으며 해당 의료분야의 전문가 자문을 통해 도출된 연구 결과물입니다.  
한국보건 의료연구원 및 해당 집필 연구진은 특정 회사와 이해관계가 없음을 알려드립니다.





**NECA H-SIGHT**  
한국보건의료연구원 신개발 유망의료기술 탐색

- 
- 발행인: 임태환
  - 발행처: 한국보건의료연구원 신개발 유망의료기술 탐색연구팀
  - 주소: (100-705) 서울특별시 중구 퇴계로 173(충무로 3가) 남산스퀘어 7층
  - TEL: (02) 2174-2700
  - FAX: (02) 747-4918
- <http://www.neca.re.kr/hsight/>