

약 **HEPATITIS C**

사용설명서

다시읽기



일시: 2018년 11월 29일 저녁 8시

장소: 서울 종로구 건약 사무실



건강사회를 위한 약사회

Contents



1

바이러스성 간염

2

만성 C형간염치료와 소발디

3

혁신 치료제시장과 사회

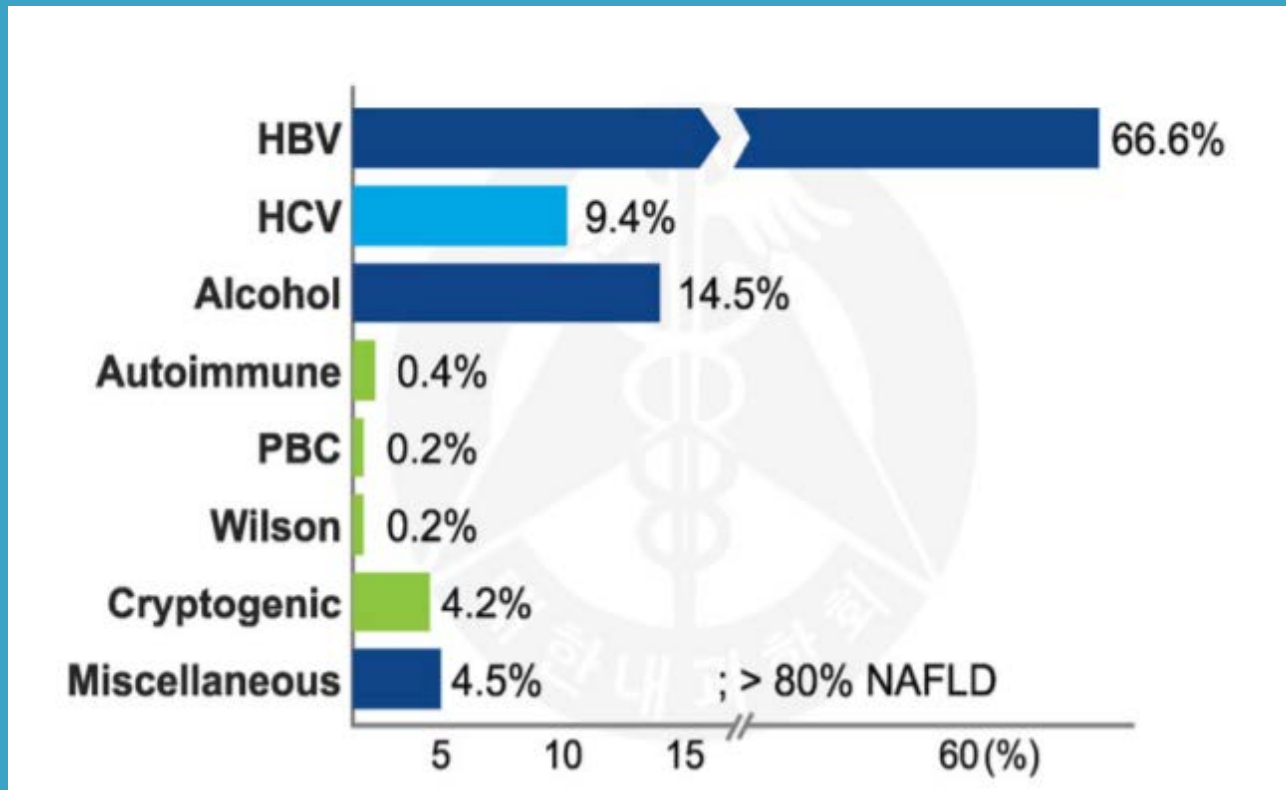


1. 바이러스성 간염

만성간염

만성간염이란 최소 6개월 이상 지속되는 간 염증성 질환임.

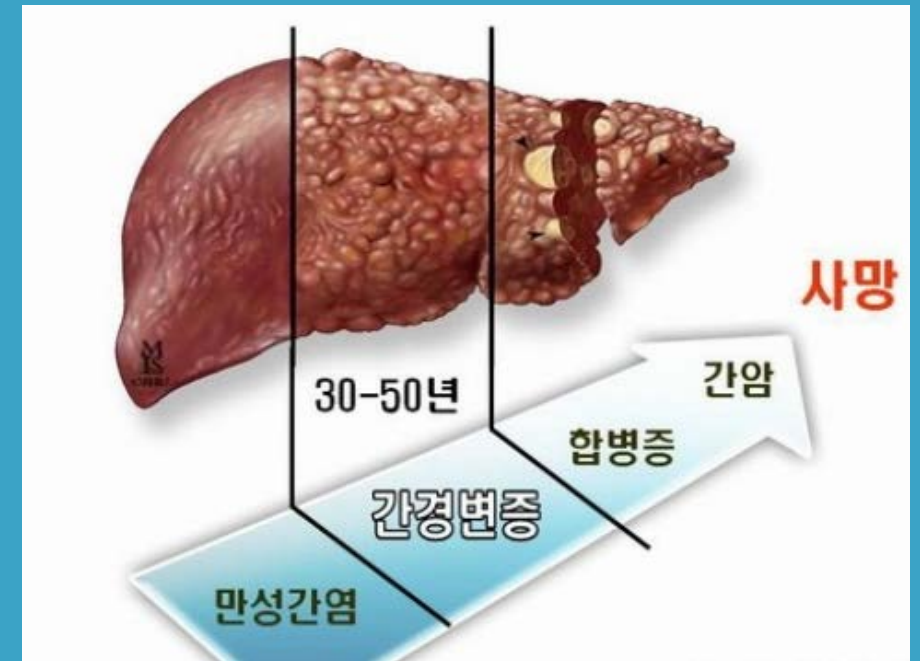
주요 원인은 간염 바이러스로 발생하며, 그 밖에 알코올성 간염, 자가면역성 간염 등이 있음.



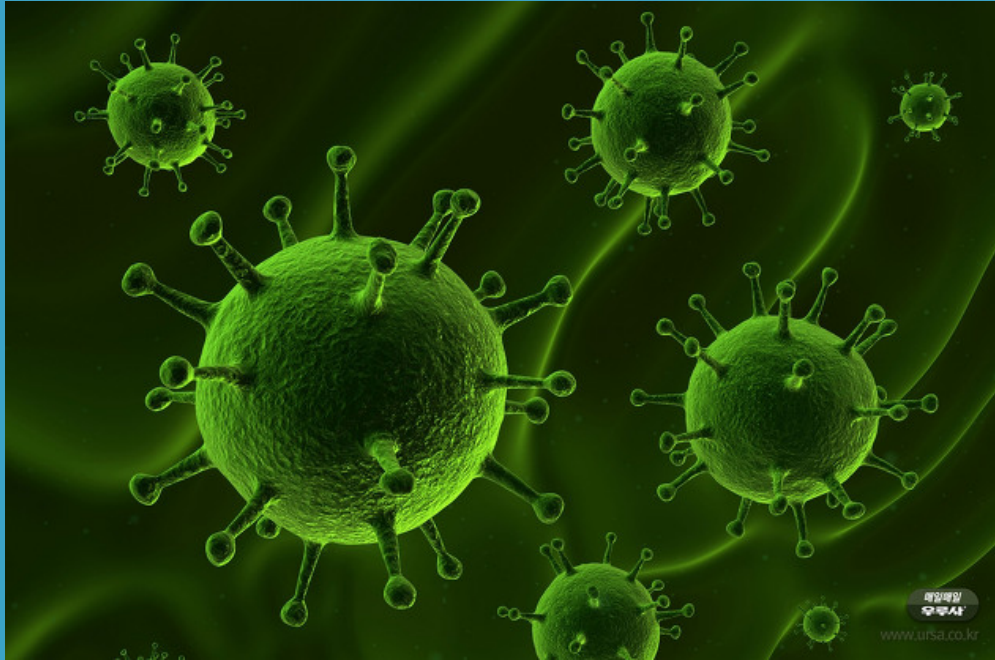
만성간염

주요한 증상으로 **피로, 식욕부진** 같은 불특정 증상이 나타나거나 팔다리가 붓거나 복수가 차기도 하지만 **증상이 없는 경우도 많음.**

보통 검진이나 불특정 증상을 판정하기 위한 혈액검사로 확인되며, 간염이 악화되면, **간경변**으로 발전하며 이는 식도정맥류, 간성뇌병증, 간신증후군 등의 합병증을 유발하며, **간암**으로 발전하게 됨.



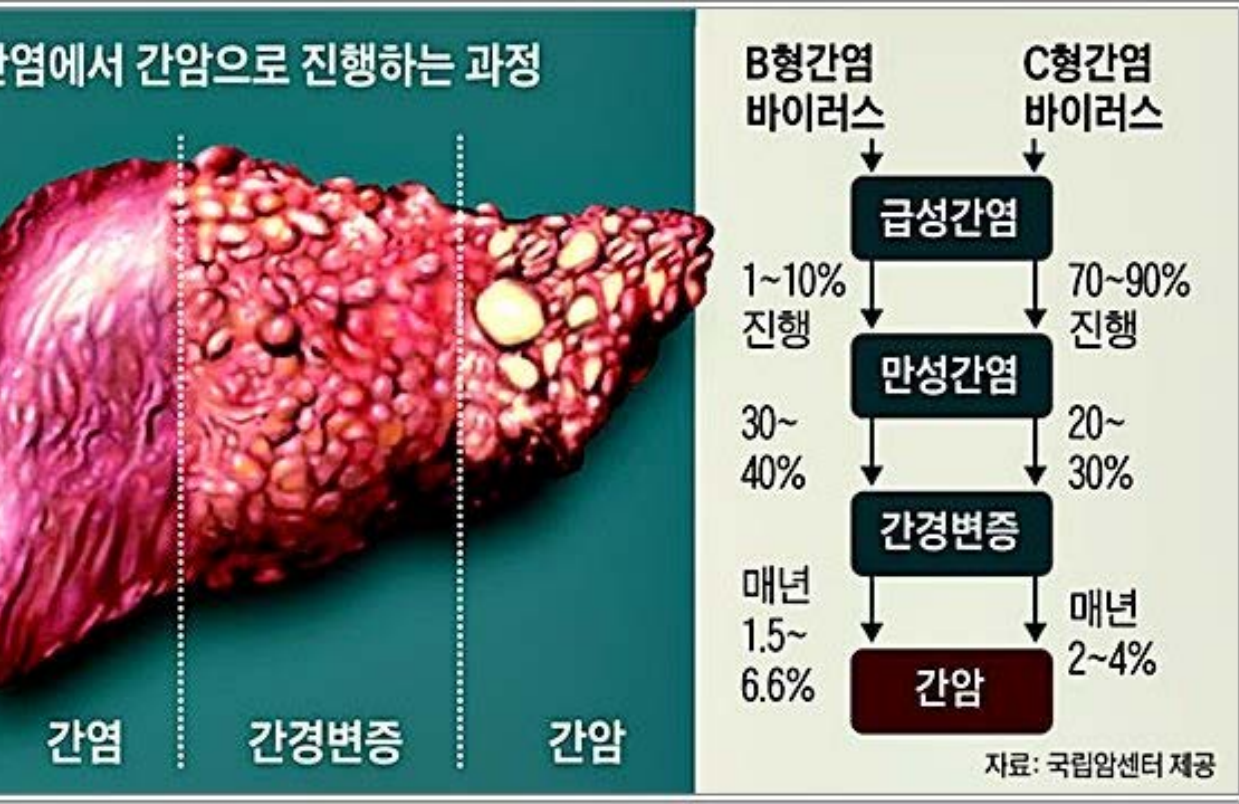
바이러스성 간염



간염 중 가장 많은 원인은 바이러스에 의한 간염임.
이러한 간염을 일으키는 바이러스는 현재까지 A, B, C, D, E, G형이 알려져 있으며 이외에도 계속 새로운 바이러스가 발견되고 있음.
이 중 B, C형이 만성 간염의 주요 원인이 되고 있다.
WHO는 B형과 C형 간염 바이러스로 2015년에 **약 89만명, 40만명**이 사망한다고 보고함.



바이러스성 간염

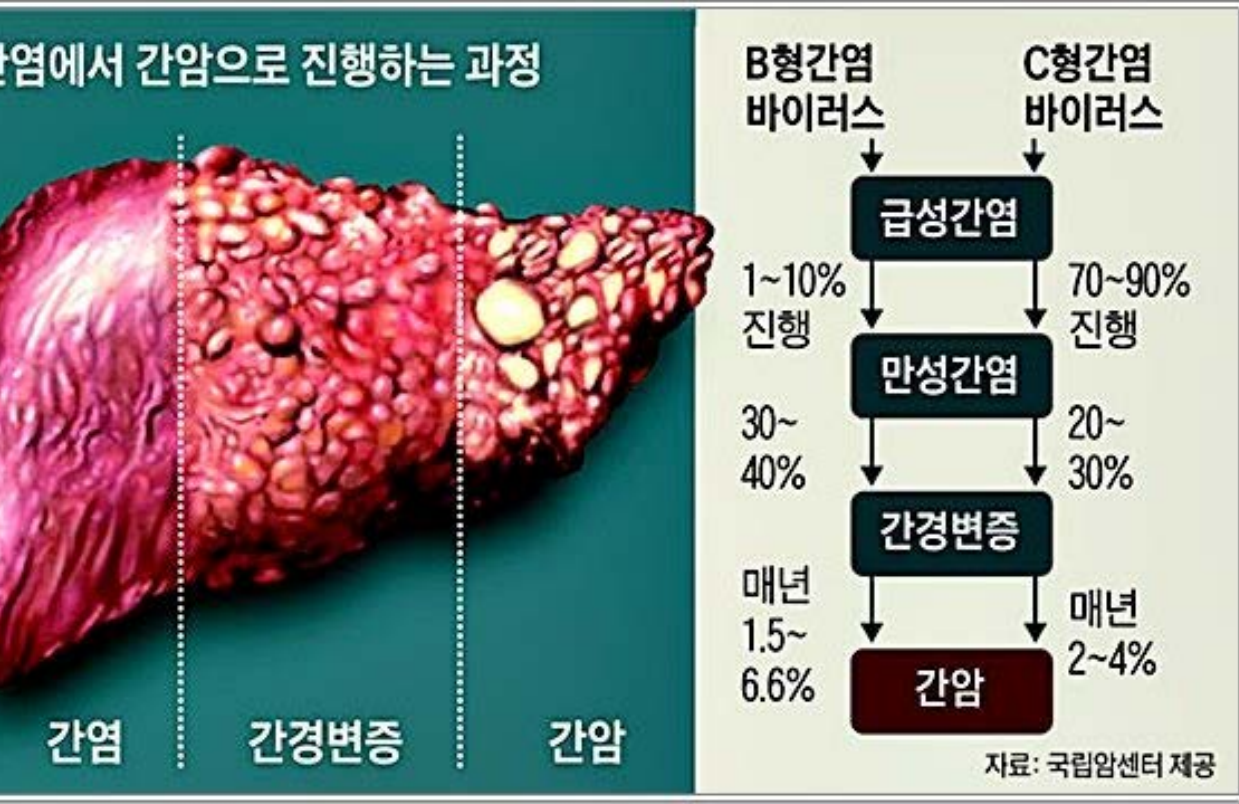


한국에서 가장 많은 바이러스성 간염은 **B형**.
한국 성인의 **3~5%**는 **HBV 보유자**로 알려져 있으며 이는 동아시아의 유전적 특징임.
2016년 심평원 자료에 따르면, 바이러스성 간염 환자 중 B형 간염은 86%, C형은 12%임.

하지만 B형 간염은 **백신이 개발**되어 있으며, 전체 감염환자의 5~10%만 만성간염으로 발전함.



바이러스성 간염



한국에서 가장 많은 바이러스성 간염은 **B형**

한국 성인의 3~5%는 HBV 보유자로 알려져 있
B형 간염은 예방백신으로 감염자 수가 감소

하지만 C형 간염 환자수는 증가하고 있으며,

환자 중 B형 간염은 86% C형은 12%임.

C형 간염은 감염되면 80%가 만성화

하지만 2000년대 까지 치료는

감염환자의 5~10%만 만성간염으로 발전한

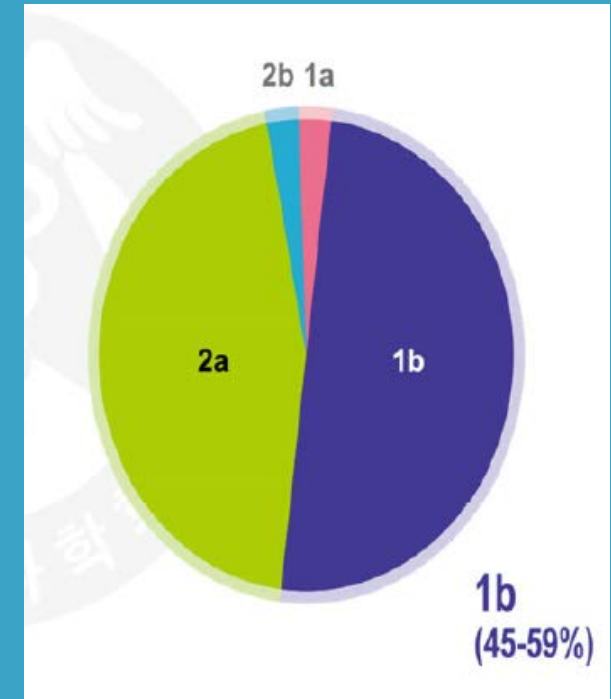
사실상 어려운 난치성 질환이었다.



C형 간염

C형 간염바이러스는 **1989년** 환자 혈청에서 처음 발견되었음.
유전자형은 1~6까지 6개의 형을 가지고 있고, 아형은 70개 이상이 존재.
전세계적으로 가장 많은 유전자형은 1b형이며,
일본과 이탈리아 북부에서 2a, 2b가 유행하고,
인도에서는 3형, 아프리카 및 중앙아시아에서는 4형이 유행함.
한국은 주로 **1b와 2a**형이 가장 많음.

대부분의 환자에서 증상은 없으나(90% 이상) **간경변이나 간암**으로
진전될 확률은 **B형간염보다 높으며**, 자연치유는 거의 없음.
가장 흔한 증상은 **피로감**이며, 본인이 감염사실을 알지 못하고 술을 많이 마시거나 하여
감염정도가 심해지면 간경변증으로의 위험이 더 커짐.



C형 간염 감염경로

주요 감염경로는 오염된 주사침이나 오염된 혈액 제제 등 피로 의한 전이이다. 성관계나 수직 감염은 가능한 전파경로이기는 하나 HBV나 HIV보다 위험이 낮음.

감염경로를 확실히 알 수 없는 경우도 많음.

최근 C형 간염의 집단 감염이 반복적으로 발생하였음. 2015년부터 양천구 다나의원, 원주시 현대정형외과, 제천시 양의원, 동작구 서울현대 의원 등에서 일회용 주사기 재사용으로 800명이 넘는 C형간염 환자가 발생했다.



C형 간염의 백신과 치료제

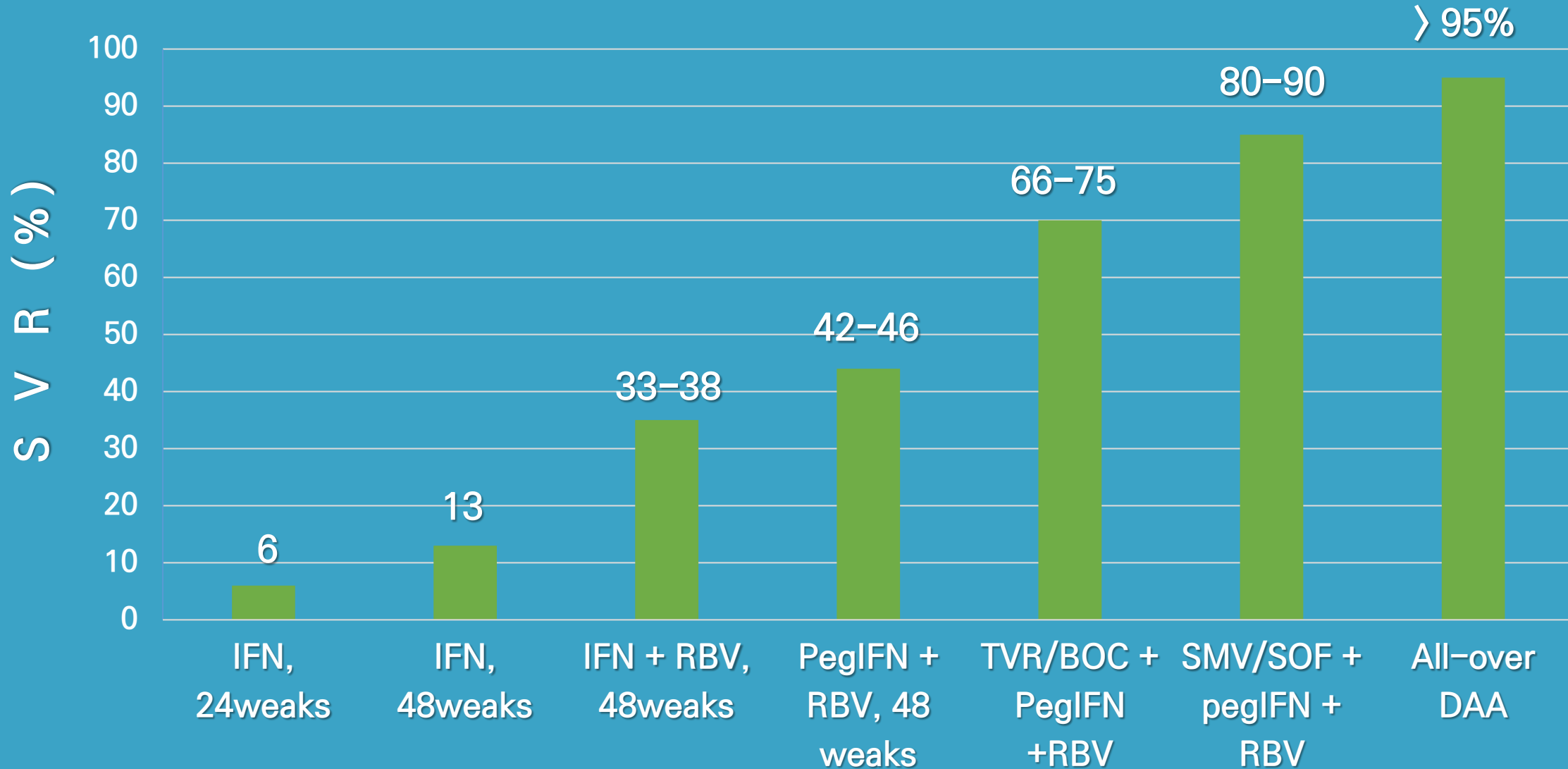
HCV는 변이율이 높아 **백신의 개발이 어려움.**

또한 감염시 만성화율이 높아 치료제의 개발이 절실했지만 기존의 인터페론과 리바비린은 부작용도 크고, 치료효과도 좋지 않아 사용의 어려움을 겪었음.

HCV 게놈지도가 밝혀지고 **DAA치료제**가 개발되면서 치료효과는 혁신적으로 개선됨. 현재는 거의 완치되는 질병이 되었으며, WHO는 2030년까지 HCV의 멸종을 목표로 하고 있음.



최근 20년간 HCV 치료제의 진화



최근 20년간 HCV 치료제의 진화





2. 만성C형 간염치료제와 소발디

만성 C형 간염 치료제

DAA치료제가 나타나기 전에 15년 이상 표준요법은 peg-interferon과 ribavirin의 병합 요법이었음.

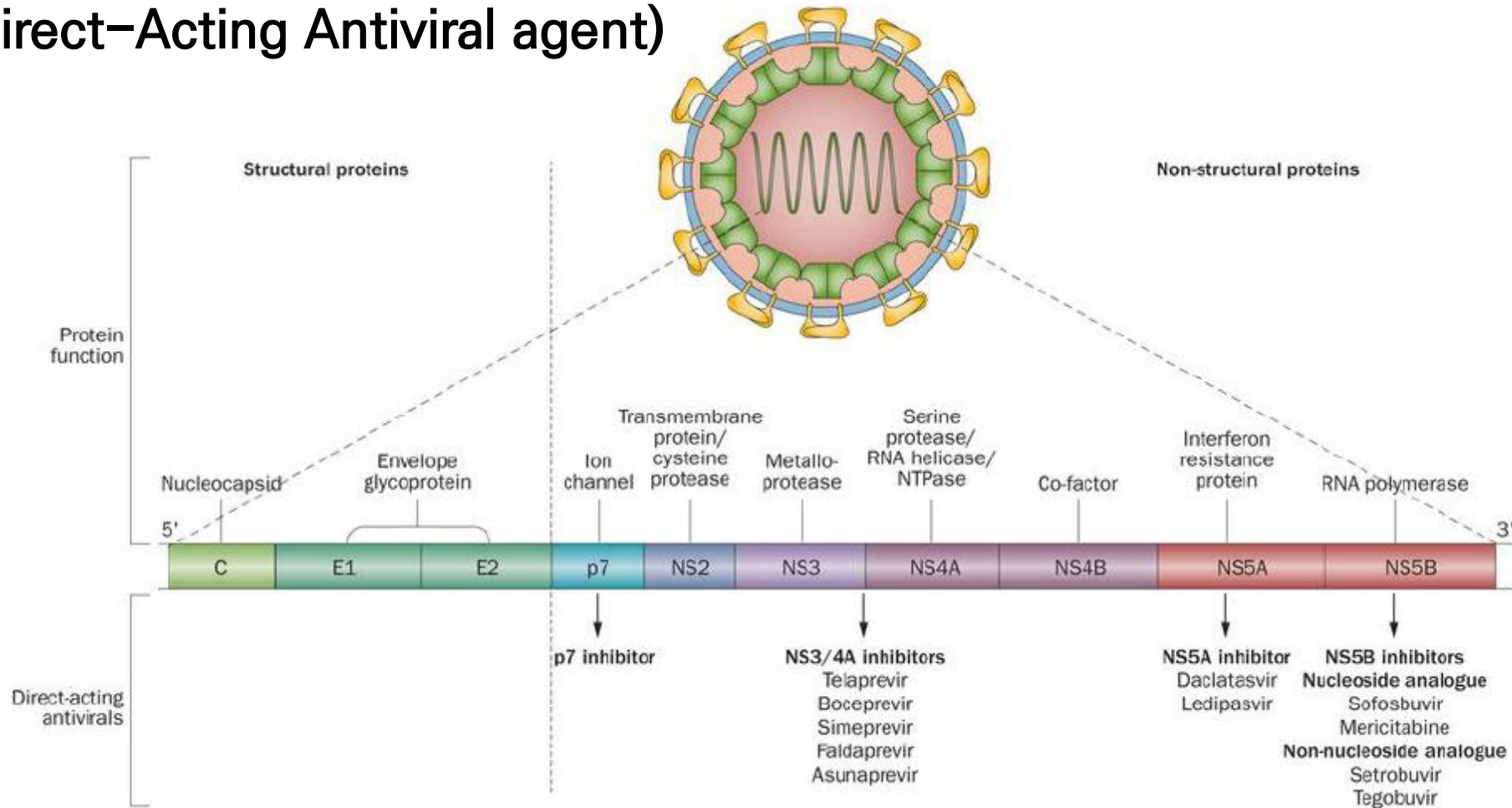
하지만 interferon의 부작용으로 독감증세, 탈모, 주사 부위의 피부소양증, 골수 억제로 인한 백혈구 감소증, 우울증 등이 있었음.

또한 제한된 환자군, 낮은 치료효과, 기 치료 후 반복치료 등의 한계를 극복하기 위한 새로운 대안이 필요하였음.



만성 C형 간염 치료제

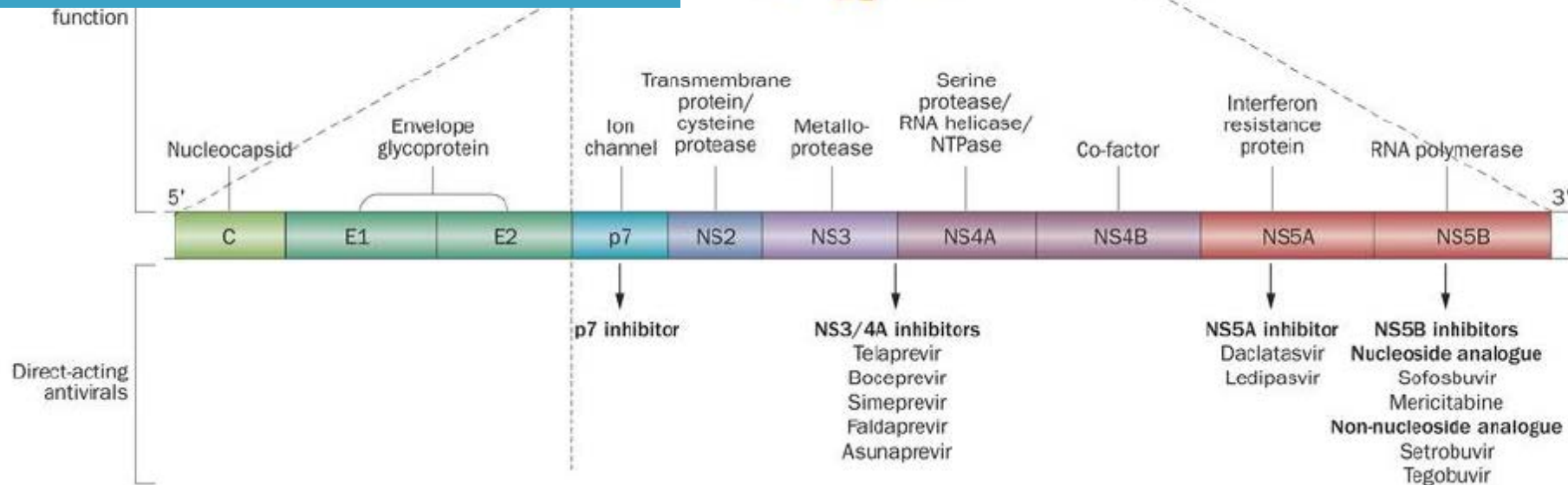
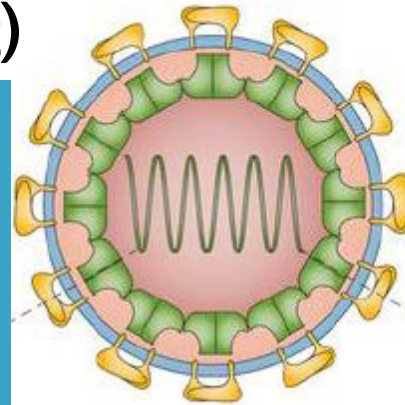
DAA(Direct-Acting Antiviral agent)



만성 C형 간염 치료제

DAA(Direct-Acting Antiviral agent)

DAA는 HCV 비구조 단백질을 직접 표적하는 항바이러스제로 페그인터페론의 효과 및 부작용을 보완하기 위해 처음 개발됨.



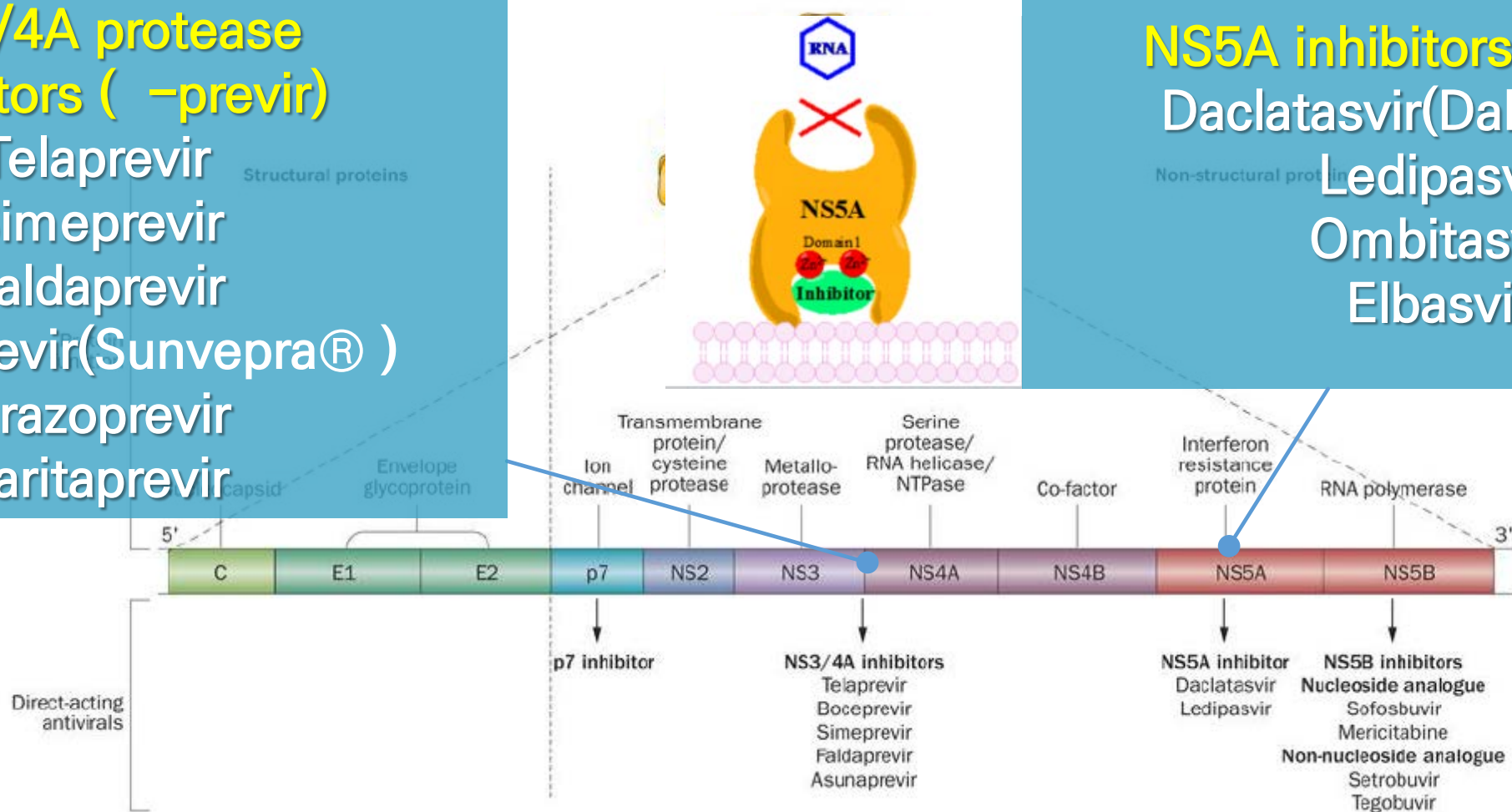
만성 C형 간염 치료제

NS3/4A protease inhibitors (-previr)

Telaprevir
Simeprevir
Faldaprevir
Asunaprevir(Sunvepra®)
Grazoprevir
paritaprevir

NS5A inhibitors (-asvir)

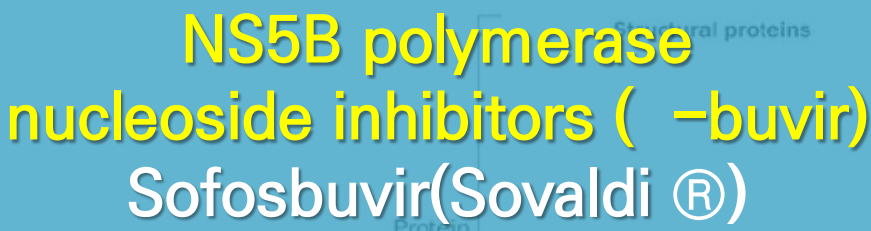
Daclatasvir(Daklinza®)
Ledipasvir
Ombitasvir
Elbasvir



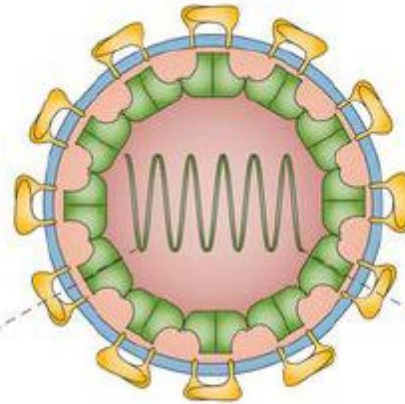
paritaprevir

Elbasvir





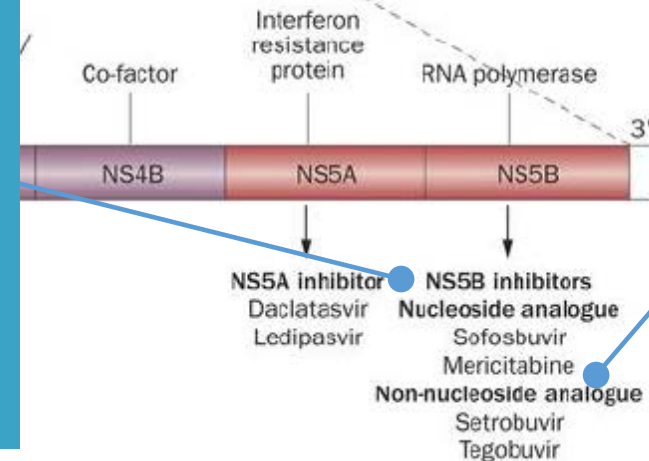
만성 C형 간염 치료제



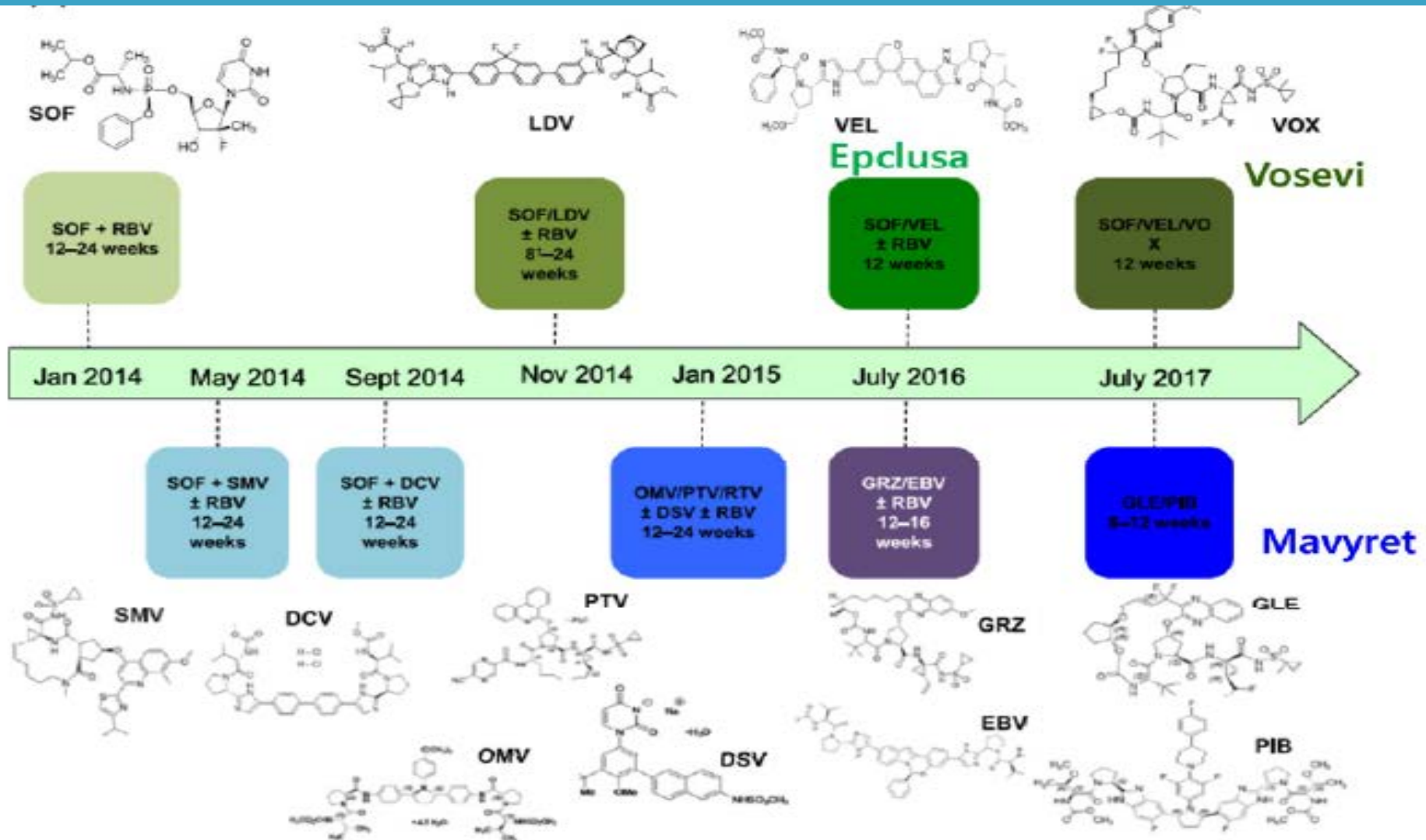
NS5B polymerase
nucleoside inhibitors (-buvir)
Sofosbuvir(Sovaldi ®)

NS5B polymerase
Non-nucleoside
inhibitors (-buvir)
Dasabuvir

소발디는 간 내에서 인산화되어 뉴클레오사이드와 경쟁적으로 NS5B중합효소 부위에 결합하여 HCV RNA 복제를 중단시킴.



만성 C형 간염 치료제



만성 C형 간염 치료제

유전자 1b형

Liver status	Treatment status	Regimen	Duration (weeks)
간경화 없는 또는 대상성 간경변	초기 진료	DCV/ASV(Daklinza/Sunvepra)	24
		GZR/EBR(Zepatier)	12
		OBV/PTV/r+DSV(Viekira)	12
		LDV/SOF(Harvoni)	8 or 12
	치료경험 있는	DCV + SOF +RBV(Daklinza/Sovaldi)	12
		GZR/EBR(Zepatier)	12
		OBV/PTV/r+DSV(Viekira)	12
		LDV/SOF +RBV (Halvoni)	12 or 24
비대상성 간경변		DCV+SOE+RBV(Daklinza/Sovaldi)	12
		LDV/SOF+RBV(Halvoni)	12

만성 C형 간염 치료제

유전자 2형

Liver status	Regimen	Duration (weeks)
간경화 없는 또는 대상성 간경변	SOF+RBV(Sovaldi)	12
비대상성 간경변	SOF+RBV(Sovaldi)	16



소발디(sovaldi)



소발디(GS-7977,PSI-7977)는 2010년 처음 Pharmasset Ltd회사에서 개발된 물질임.

이 회사는 2011년 길리어드에 인수되었는데, 주가보다 90%가 넘는 프리미엄을 주며 인수한 만큼 길리어드는 소발디에 대한 성공확신이 있었음.

임상연구 끝에 2013년 12월 최초로 미FDA에서 승인 후 2014년 1월 유럽연합 승인을 받았음.

한국에서는 2015년 9월 승인을 받게 됨.



소발디(sovaldi)



소발디(GS-7977,PSI-7977)는 2010년 처음
Pharmasset Ltd회사에서 개발된 물질임.

이 회사는 2011년 길리어드에 인수되었는데,

2015년 소발디(sofosbuvir)는 글리벡 등과 함께
WHO 필수약품 목록에 등재되었음.

임상연구 끝에 2013년 12월 최초로 미FDA에서 승인
후 2014년 1월 유럽연합 승인을 받았음.

한국에서는 2015년 9월 승인을 받게 됨.



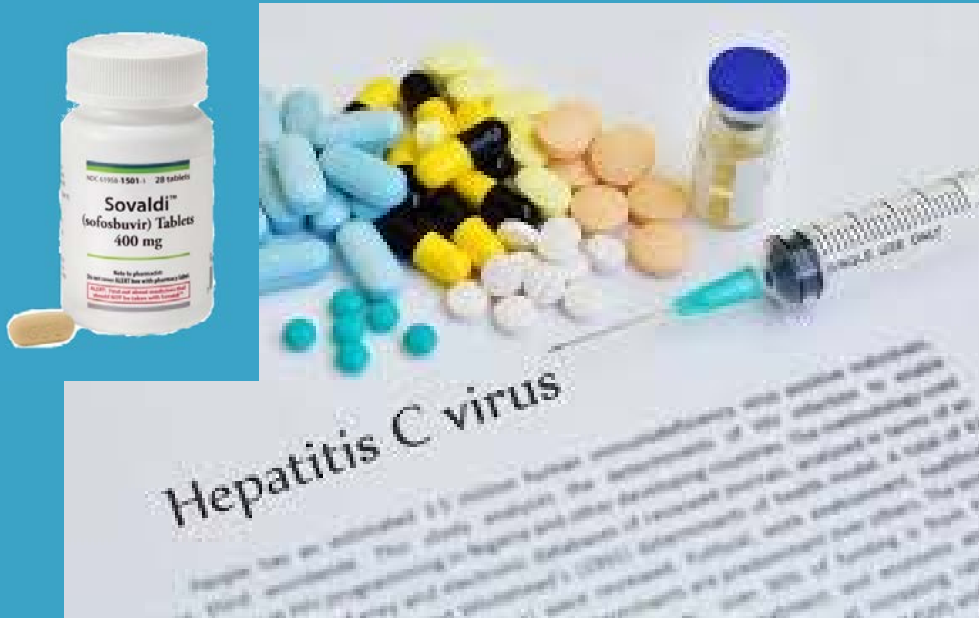
효능·효과

다른 약물과 병용하여 성인의 HCV 유전자 1, 2, 3, 4형 환자들을 치료함.

간세포암으로 간이식을 기다리고 있는 경우와 HIV에 동시 감염된 경우에도 치료가 가능함.



용법·용량(허가사항 기준)



이 약의 치료는 만성C형 간염 환자 관리 경험이 있는 의사가 시작하고 모니터링해야함.
400mg(1정)을 경구로 하루에 한번 식사와 관계없이 복용함.
이 약은 다른 약물과 병용하여 사용하며, 단독요법을 권장하지 않음.



용법·용량(허가사항 기준)

환자군	치료		기간
유전자형 1형 및 4형 만성C형 간염환자	HCV 단독감염	Sovaldi+리비비린+페그인터페론 알파	12주
		Sovaldi+리비비린 (페그인터페론은 부적격 또는 내약성 없는 환자 한해 사용)	24주
	HIV 동시감염	Sovaldi+리비비린	24주
유전자2형 만성C형 간염 환자	Sovaldi+리비비린		12주
유전자3형 만성C형 간염 환자	Sovaldi+리비비린		24주
간이식 대기 중인 만성C형 간염 환자	Sovaldi+리비비린		48주



효능·효과 - 임상시험

Clinical Trial	Patients	Treatment Regimen	기간 (주)	<u>SVR12/24</u>
BOSON	GT2(2형) treatment experienced, with or without cirrhosis GT 3 treatment naive or treatment experienced with or without cirrhosis	<u>Sovaldi + Peg-Interferon with Ribavirin (PR)</u>	12	SVR12 93% (total) GT 2 94% GT 3 93%
		<u>Sovaldi + Ribavirin (RBV)</u>	16	SVR12 72% (total) GT 2 87% GT 3 71%
			24	SVR12 85% (total) GT 2 100% GT 3 84%
NEUTRINO	GT 1, 4, 5 or 6 treatment naive	Sovaldi + PR	12	90% (295/327), GT 4-6 97%

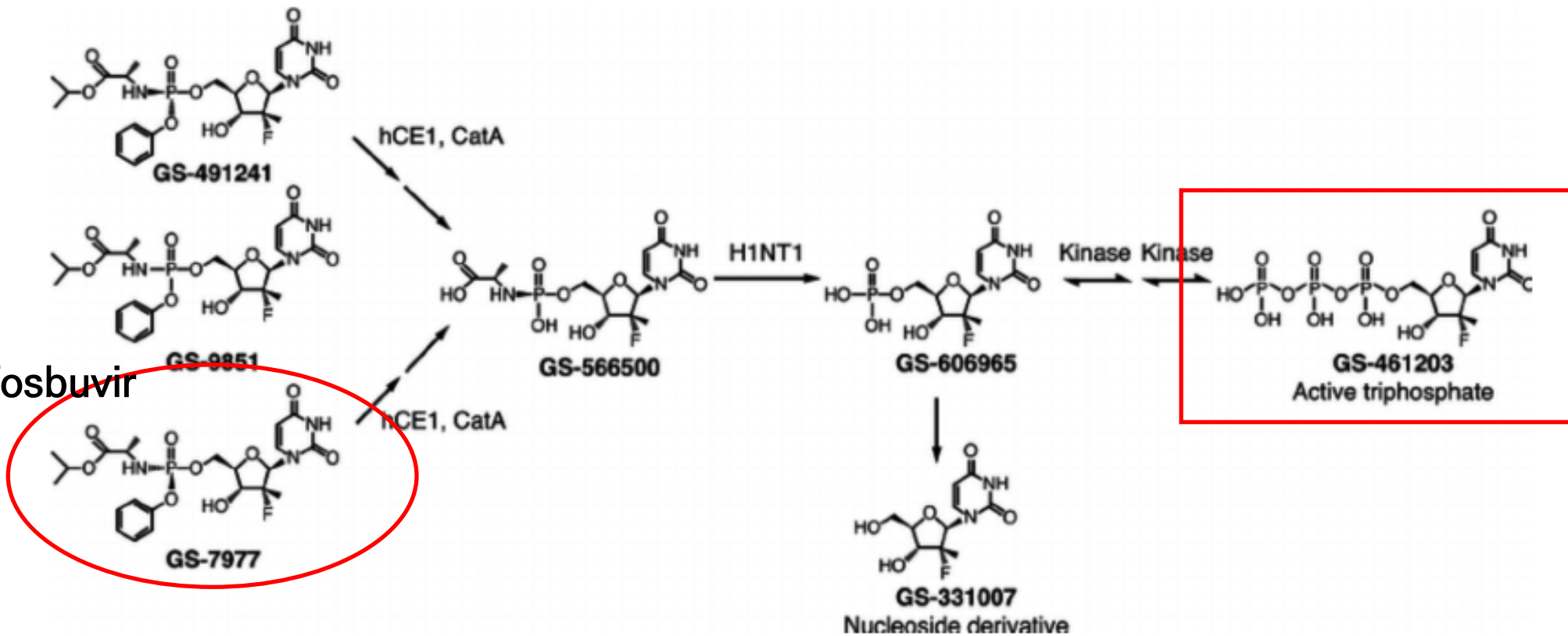


Clinical Trial	Patients`	Treatment Regimen	기간 (주)	<u>SVR12/24</u>
FISSION	GT 2 or 3 treatment naive	Sovaldi + RBV	12	GT 2 95% GT 3 56% total (cirrhosis GT 2 83%, without GT 2 97%, cirrhosis GT 3 34%, without GT 3 61%), GT 2 relapse rate 5%GT 3 r. rate 40%
		PR	24	GT 2 78%, GT 3 63% total (cirrhosis GT 2 62%, without GT 2 81%, cirrhosis GT 3 30%, without GT 3 71%)
POSITRON	GT 2 interferon intolerant, ineligible or unwilling	Sovaldi + RBV	12	93% (88%, 100%, 95%)
		Placebo	12	0%
	GT 3 interferon intolerant, ineligible or unwilling	Sovaldi + RBV	12	61% (70%, 50%, 53%)
		Placebo	12	0%
FUSION	GT 2 relapsers, non responders	Sovaldi + RBV	12	82%
			16	89%
	GT 3 relapsers, non responders		12	30%
			16	62%

Clinical Trial	Patients`	Treatment Regimen	기간 (주)	<u>SVR12/24</u>
ION-1	Genotype 1 (GT 1) treatment naïve with or without cirrhosis	Harvoni	12	97.7%
		Harvoni + RBV	12	97.2%
		Harvoni	24	NA
		Harvoni + RBV	24	NA
ION-2	GT 1 treatment experienced (including 20% percent with cirrhosis)	Harvoni	12	93.6%, 86.4% with cirrhosis
		Harvoni + RBV	12	96.4%
		Harvoni	24	99.1%
		Harvoni + RBV	24	99.1% **
ION-3	GT 1 treatment naïve	Harvoni	8	94%, 8% relapsed
		Harvoni + RBV	8	93.1%
		Harvoni	12	95.4%
ERADICATE	Coinfected HCV and HIV	Harvoni	12	98%

약의 구조

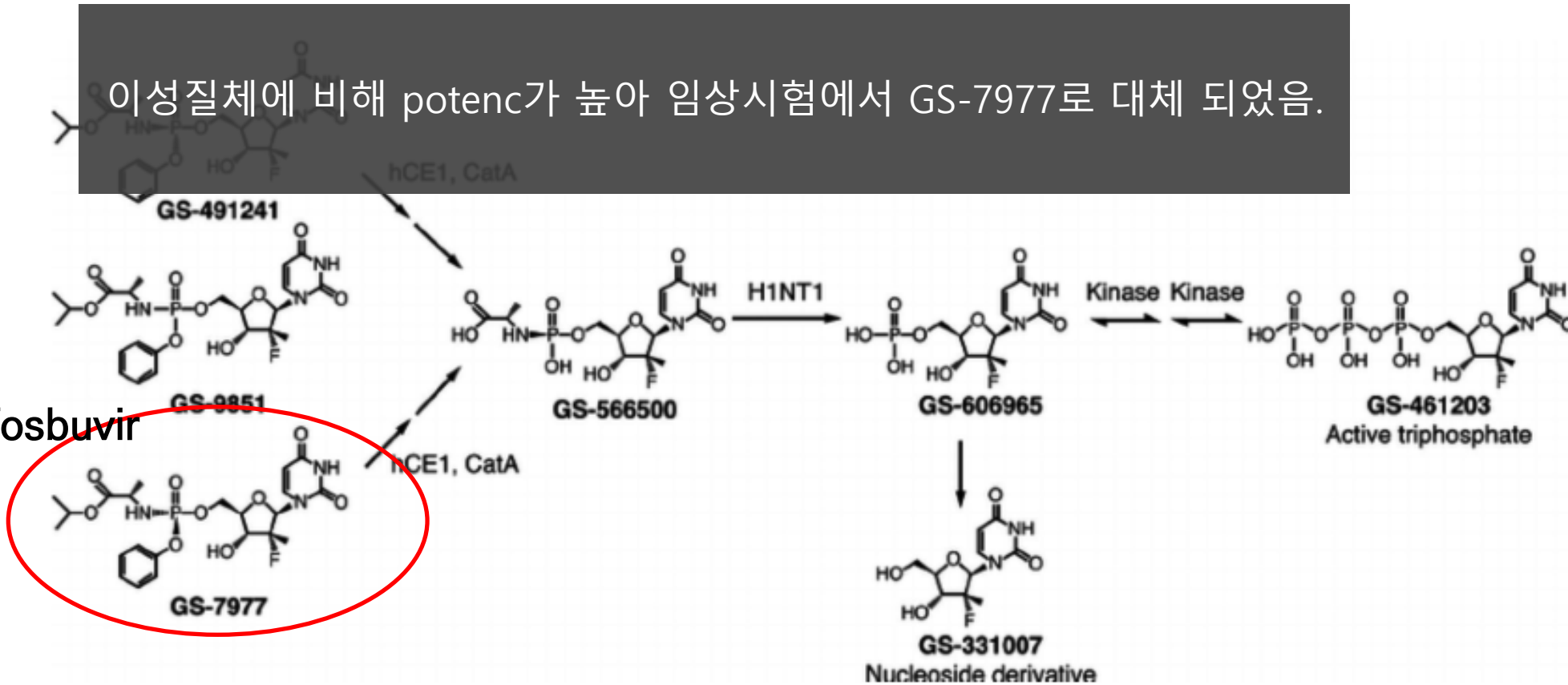
sofosbuvir



약의 구조

이성질체에 비해 potenc가 높아 임상시험에서 GS-7977로 대체 되었음.

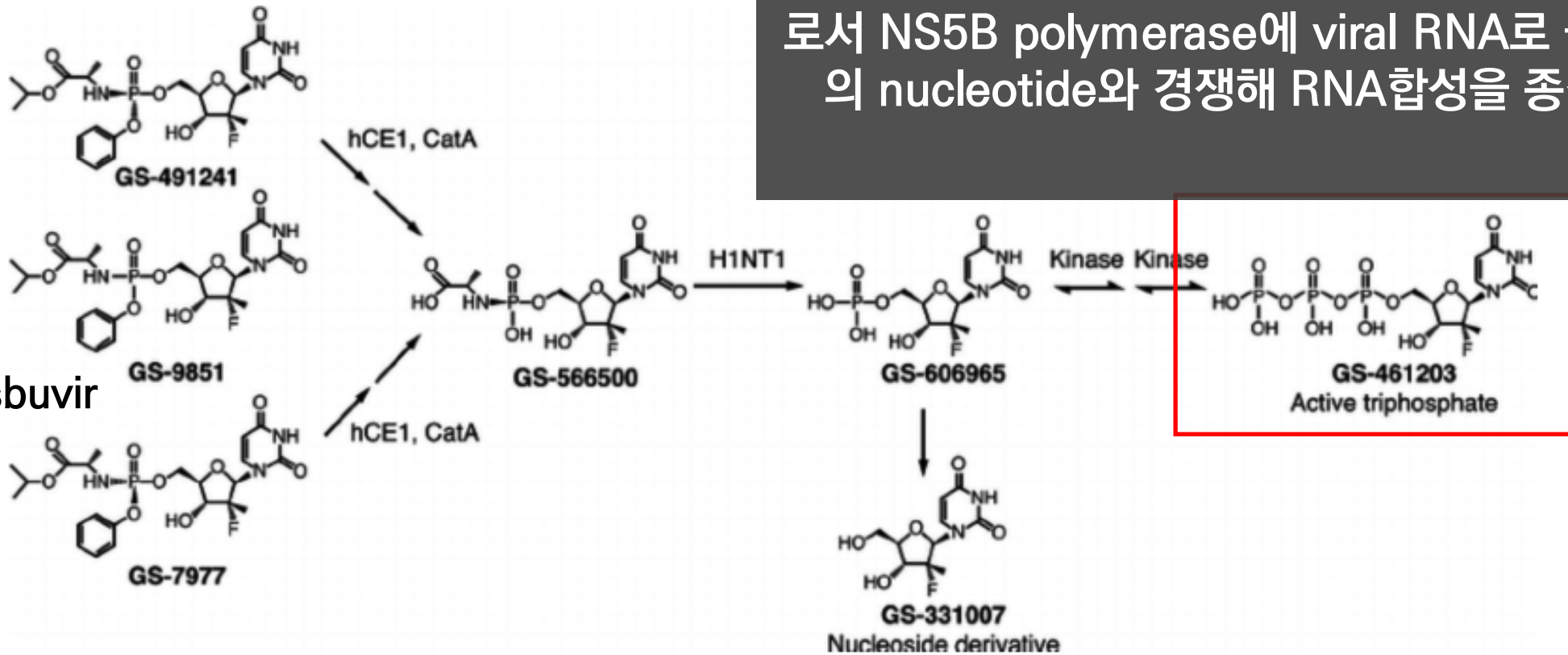
sofosbuvir



약의 구조

인산화된 GS-461203은 active한 uridine 유사체로
 NS5B polymerase에 viral RNA로 들어가 원래
 의 nucleotide와 경쟁해 RNA합성을 종결시킨다.

sofosbuvir



약리작용

NS5B 뉴클레오시드 중합효소 억제제
400mg(1정)을 경구로 하루에 한번 식사와
관계없이
약 80%는 콩팥에서 배출
사구체여과율이 30ml/min미만이거나 투석
을 요하는 말기 콩팥병 환자에서는 혈중 농도
가 최고 20배까지 증가 될수 있어 투여를 권
고하지 않는다



약리작용 및 약물동력학

Sofosbuvir는 HCV의 NS5B단백질을 억제함.
전구체로서 흡수되어 GS-461203으로 대사됨.

생체이용률: 92%

대사: 신속하게 세개의 인산기로 활성화

반감기: 30분~1시간

배설: urine(80%), feces(14%)



부작용 및 주의해야할 점

- 일반적인 부작용으로는 피로, 두통, 메스꺼움, 허리통증, 수면 장애 등이 있음. 하지만 기존의 인터페론 기반의 부작용에 비해 빈도와 정도가 적어짐.
- 동물실험에 임신 시 특별한 부작용은 발견된 바 없으나 태아결손을 줄이기 위해 사용 2개월 전에 임신테스트를 받아야 함.
- DAA치료제는 이전 B형간염 보유자의 바이러스를 재활성화 할 수 있음. 이에 대한 모니터링이 필요함.
- 사구체여과율이 30ml/min미만이거나 투석을 요하는 말기 콩팥병 환자에서는 혈중 농도가 최고 20배까지 증가 될수 있어 투여를 권고하지 않음.
- 간기능 장애는 약제의 혈중농도에 유의한 영향이 없어 용량 조절은 하지 않는다.



약물 상호작용

- P-glycoprotein(P-gp)에 의해 운반되기 때문에 P-gp를 유도하는 약제 (rifampin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort)는 sofosbuvir의 효과를 감소시킬 수 있어 병용금기임.
- Daclatasvir, simeprevir 또는 ledipasvir를 sofosbuvir 등 다른 HCV치료제와 병합하여 투여하는 상황에서 amiodarone을 추가로 투여하면 심각한 서맥이 발생할 수 있어 금기임.





3. 혁신치료제 시장과 사회

진료비용과 접근성

길리어드 사이언스가 내놓은 소발디 등 항바이러스제는 C형 간염 치료에 매우 효과적이어서 만성 C형 간염 완치시대를 열었다고 평가받았음.

하지만, 지나치게 비싼 가격때문에 세계 비영리단체들은 C형 간염치료제의 ‘가격 적정성’과 ‘접근성’을 높이기 위해 소발디 특허에 이의제기를 신청하였다. 관련 특허는 현재 미국, 유럽, 한국, 러시아, 브라질, 인도 등에 출원된 상태이며, I-MAK, 국경없는 의사회 등은 해당 특허를 무효화하기 위해 사전이의신청(pre-grant opposition)을 진행하였음.

소발디는 미국에서 12주 치료기간 약값으로 84,000달러(9,350만원)를 책정되었음. 병용 투여하는 약값까지 포함하면 총 치료비용은 1억원이 넘는 상황임.



진료비용과 접근성

국경없는 의사회 알리노어 드발리에(Aliénor Devalière)는 "소포스부비르에 대한 길리어드의 특허 독점은 유럽 국가를 비롯한 수많은 나라에서 제네릭 버전의 의약품도 포함해 적정 가격의 C형 간염치료제의 접근성을 가로막고 있다. 이러한 특허에는 마땅히 이의를 제기해야 하며, 소포스부비르 뒤에 숨겨진 제조 과정은 전혀 새로운 것이 아니다"라고 말했다.



진료비용과 접근성

미국의 비영리단체 I-MAK는 길리어드사의 C형 간염치료제 Sofosbuvir 특허에 대해 무효 심판(IPR, Inter Partes Review)을 미국 PTAB(특허심판원, Patent Trial and Appeal Board)에 청구하였음. 3개 제품(Sovaldi, Harvoni, Epclusa)의 주성분인 Sofosbuvir의 핵심 특허 6개가 신규성(novelty)과 비자명성(non-obviousness)에 대한 법적 기준을 충족시키지 못한다는 것이 이유로 설명함.

실제 길리어드는 소발디에 여러 결정구조에 관련하여 6가지 특허를 보유하고 있으며 이를 이용해 2030년까지 독점기간을 연장한 바 있음.



진료비용과 접근성

인도 및 개발도상국에서는 길리어드가 인도제약회사들이 소발디를 생산할 수 있도록 라이선싱을 협의함. 그리고 2015년 인도제약회사 Natco 등 제네릭을 출시함.

	치료기간	비용
길리어드 소발디	12주	84000\$
제네릭(인도)	12주	초기 954\$->161\$



진료비용과 접근성

인도 및 개발도상국에서는 길리어드가 인도제약회사들이 소발디를 생산할 수 있도록 라이선싱을 협의함. 그리고 2015년 인도제약회사 Natco 등 제네릭을 출시함.

	치료기간	비용
길리어드 소발디	12주	84000\$
제네릭(인도)	12주	초기 954\$->161\$



진료비용과 접근성

한국의 HCV치료제 비용(2018.11)

Regimen	1 pill	12weeks (G/P 8weeks)	Patient reimbursement (30%)	
Ombitasvir/ Paritaprevir (+ritonavir)	54,433	9,144,744	2,743,423	2,998,094
Dasabuvir	5,053	848,904	254,671	
Grecaprevir/ pibrentasvir (8 weeks)	65,020	10,923,360	3,277,008	
Elbasvir/ Grazoprevir	130,043	10,923,612	3,277,084	
Lediparvir/ Sofosbuvir	130,040	10,923,360	3,277,008	
Sofosbuvir	126,190	10,599,960	3,179,988	



진료비용과 접근성

올해 6월부터 사용범위의 확대로
소발디는 24만 4267원에서
12만 6190원(-48.3%)으로
하보니가 29만 7620원에서
13만 40원(-56.3%)으로 조정되었다.

Regimen	1 pill	12weeks (G/P 8weeks)	Patient reimbursement (30%)
Ombitasvir/ Paritaprevir (+ritonavir)	54,433	9,144,744	2,743,423
Dasabuvir	5,053	848,904	254,671
Grecaprevir/ pibrentasvir (8 weeks)	65,020	10,923,360	3,277,008
Elbasvir/ Grazoprevir	130,043	10,923,612	3,277,084
Lediparvir/ Sofosbuvir	130,040	10,923,360	3,277,008
Sofosbuvir	126,190	10,599,960	3,179,988



연구 R&G와 약가 :Delinkage model

- 새로운 의약품 개발을 위해 제안된 모델
- De-link는 의약품의 판매량에서 수익성을 분리하자는 의미임
- 연구개발 인센티브와 약가를 연계하지 말고, 개발비용을 구제적으로 분담하자
- 직접적인 보조금, 일종의 계약방식, R&D보조금은 제품을 보다 저렴한 가격으로 일반 시장에 출시할 수 있도록 확대 개척될 수 있다. 제품 독점권과 높은 가격에 의존하는 인센티브 메커니즘을 대체하기 위해 상금 등의 인센티브



효과 좋은 치료제의 양면성

골드만 삭스의 연구보고서가 화제가 되었음.

선구적인 “유전자요법 ” 와 관련된 환자들에게 “원샷 치료법”은 장기적으로 사업에 좋지 않을 수 있다.

원샷치료는 환자와 사회에 막대한 기차를 가져다 주지만 지속적인 현금흐름을 찾는 게
농의학 개발자에게는 어려운 과제가 될 수 있음.

길리어드의 C형 간염치료법은 실제 치료율을 90%이상 달성하였음. 이 C형 간염치료
제는 2015년 125억 달러까지 기록했지만 그 후로는 매출은 계속 떨어지기 시작함.

이 보고서에 따르면 2018년 미국의 판매는 40억 달러 미만이 될 것이라고 추정했다.
길리어드는 C형 간염 프랜차이즈의 성공이 치료가능한 환자군을 점차적으로 고갈시킨
사례가 된다고 설명하였음.



효과 좋은 치료제의 양면성

골드만 삭스의 연구보고서가 화제가 되었음.

선구적인 “유전자요법” 와 관련된 환자들에게 “원샷 치료법”은 장기적으로 사업에 좋지 않을 수 있었음.
길리어드는 환자군 감소 등에 의한 매출 감소문제를 해결하기 위한
또 다른 마케팅 전략을 시작함.

미국에서 1945~1965년 사이 출생한 7500만명 베이비붐세대를 대상으로
간암 예방을 위한 C형 간염 검사를 독려하는 캠페인을 시작하였음.

길리어드의 C형 간염치료법은 실제 치료율을 90%이상 달성하였음. 이 C형 간염치료
제는 2015년 125억 달러까지 기록했지만 그 후로는 매출은 계속 떨어지기 시작함.

이 보고서에 따르면 2018년 미국의 판매는 40억 달러 미만이 될 것이라고 추정했다.
길리어드는 C형 간염 프랜차이즈의 성공이 치료가능한 환자군을 점차적으로 고갈시킨
사례가 된다고 설명하였음.

