

RESEARCH UPDATE

기존 치료에 실패한 유전자 1형 만성C형 간경변 환자에서의 새로운 치료 희망

권정현

가톨릭대학교 인천성모병원 소화기내과

Hope for Cirrhosis Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus Who Failed the Previous Treatment

Jung Hyun Kwon

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon St. Mary's Hospital, Incheon, Korea

Article: Ledipasvir-sofosbuvir with or without Ribavirin to Treat Patients with HCV Genotype 1 Infection and Cirrhosis Non-responsive to Previous Protease-inhibitor Therapy: A Randomised, Double-blind, Phase 2 Trial (SIRIUS) (*Lancet Infect Dis* 2015;15:397-404)

요약: HCV로 인한 간경변 환자는 여전히 비대상성 간경변 중 합병증이나 간암의 발생 위험이 많은 상태이다. 현재까지는 바이러스 치료를 통한 sustained virological response (SVR)만이 환자의 장기간 임상결과를 향상시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다. 하지만 간경변 환자의 경우 높은 부작용 발생으로 치료를 중단하는 경우가 많고, 간경변이 없는 환자에 비하여 SVR이 낮으며,¹⁻⁴ 특히 인터페론과 리바비린 병합 치료나 1세대 protease inhibitor에 실패한 경우에는 다른 대안이 뚜렷하지 않다. 최근 genotype 1형 환자를 대상으로 NS5B inhibitor인 ledipasvir와 NS5B polymerase inhibitor인 sofosbuvir 병합요법을 시행했던 2상 임상에서 기존 치료 실패군에서도 초치료군과 유사한 95-100%의 SVR12를 보였다.⁵

이번 연구⁶에서는 genotype 1형 만성C형간염 환자 중에서도 간경변 환자를 대상으로, 일차적으로 인터페론과 리바비린 병합요법에 실패하고 2차적으로 인터페론과 리바비린, protease inhibitor 병합요법으로도 SVR을 이루지 못한, 치료가 어려운 환자군을 선정하여 sofosbuvir와 ledipasvir 2제 병합요법 혹은 리바비린 병합의 3제요법을 시행하고 SVR12와 부

작용 등을 분석하였다. 프랑스 20개 기관에서 시행하였고, 무작위 배정으로 2제요법 24주 치료군 77명과, 3제요법 치료를 시행한 78명으로 구분하였으며, 3제요법군은 12주는 위약, 후반 12주에 실제 투약을 하였다. 무작위 군배정 시 genotype 1a에 대한 1b나 기타 1, 기존 치료에 HCV RNA가 lower limit of quantification (LLOQ)에 도달한 군과 그렇지 않은 군으로 층화 배정하였다. 간경변증의 기준으로는 1) 간생검으로 확진된 경우 또는 2) transient elastography 12.5 kPa 이상 또는 3) fibrotest score 0.75 이상, 그리고 4) AST:platelet ratio index (APRI) 2 이상을 만족하는 경우로 정의하였다. Transient elastography 20 kPa 이상인 경우에는 내시경 검사를 통하여 정맥류에 대한 평가를 하도록 하였다. 혈청검사에서는 1) 적어도 platelet $>50 \times 10^9/L$, 2) hemoglobin >11.0 g/dL, 3) albumin >3.0 g/dL, 4) prothrombin time <1.5 배 정상 상한치, 5) direct bilirubin <1.5 배 정상 상한치를 만족하는 것으로 하였다. 그 밖에 비대상성 증상인 임상적 복수, 간성혼수 또는 정맥류 출혈이 있는 경우나 간세포암을 동반한 경우는 제외하였다. 155명 중 114명(74%)은 남자

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 권정현, 21431, 인천시 부평구 동수로 56, 가톨릭대학교 인천성모병원 소화기내과

Correspondence to: Jung Hyun Kwon, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea Incheon St. Mary's Hospital, 56 Dongso-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea. Tel: +82-32-280-5886, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: doctorkwon@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

였고 151명(97%)이 백인이었다. 98명(63%)의 환자가 genotype 1a였으며 145명(94%)의 환자는 IL28B non-CC형이었다.

결과적으로 SVR12는 2제요법 24주군에서 97% (95% CI, 91-99), 3제요법 12주군에서 96% (95% CI, 89-99)로 두 군에서 차이 없이 높은 반응을 보였다. 치료 4주 시점에서의 rapid virological response는 2제요법 24주군에서 97%, 3제요법 12주군에서 97%으로 거의 모든 환자에서 보였으며, 치료 12주엔 모든 환자들에서 바이러스가 음전되었다. 또한 SVR12를 기존 치료에 HCV RNA 값이 LLOQ에 도달한 군과 그렇지 않은 군에 따른 차이에서도 2제요법 24주군에서는 100%와 94%, 3제요법 12주군에서는 96%와 97%로 차이를 보이지 않았다. 또한 치료 전 platelet count ($100 \times 10^9/L$ 기준)나 albumin 수치(기준 3.5 g/dL)에 따른 SVR12도 차이를 보이지 않았다.

총 155명의 환자 중 5명(3%)에서 virological failure를 보였다. 이 중 3명은 3제요법 12주군, 2명은 2제요법 24주군이였다. 5명 모두 남성환자이고 IL28B non-CC 유전자형을 가지고 있었지만 전체 환자군에서도 높은 비율을 보였던 기본 인자였다. 내성변이와 관련하여 치료 전 검사에서 이미 54%의 환자가 NS3A 내성변이를, 16%의 환자에서 NS5A 내성변이를 가지고 있었다. 치료 실패한 5명의 환자 중 2명만이 치료 전 검사에서 NS5A 내성관련 양성이었으나 바이러스 치료 실패 시점에서는 5명의 환자 모두 NS5A 내성 변이를 보였다. 그러나 sofosbuvir 감수성 저하로 알려진 NS5B Ser282Thr 변이를 보인 환자는 없었다.

부작용 관련하여 두 군 모두에서 대부분의 환자들이 하나 이상의 증상을 호소하였고 무기력감, 소양감, 두통 순으로 흔하였다. 증상 부작용으로 인한 치료 중단은 3제요법군에서 1명 있었으며, 세균성 관절염과 비대상성 간경변증으로 중단하였지만 이는 초반 위약 투여 시기에 발생하여 치료와 직접적인 연관을 보이지는 않았다. 나머지 심각한 부작용은 각각 5-10%로 발생하였으며 한 가지 이상의 심각한 부작용을 동시에 호소한 환자는 없었다. 검사실 검사에서는 12명의 환자의 간수치가 정상 상한치의 5-10배 이상 증가를 보였고, 대부분 3제요법군에서 리바비린 관련 hemoglobin 감소나 total bilirubin 증가와 관련이 있었다.

치료 후 간기능 검사 지표인 albumin과 platelet의 수치가 두 군 모두에서 치료 전과 비교하여 각각 1.0 g/dL, $14-23 \times 10^9/L$ 씩 호전되었다.

해설: 이번 연구⁶는 치료가 어려운 genotype 1형 환자들 중 이미 페그인터페론과 리바비린 병합요법에 실패하고 protease inhibitor를 추가한 3제요법에서도 실패한 환자들 중에서 간경변증을 동반한 환자들만을 다시 선정하여 진행한 “difficult to

treat” 환자군에서의 치료 반응 연구로 그 의미가 크다고 하겠다.

2013년 대한간학회에서 발표한 가이드라인에 따르면 genotype 1형 C형간염의 표준치료로 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 48주를 표준치료로 삼고 있지만,⁷ 미국과 유럽에서는 2011년부터 2013년까지 페그인터페론 알파와 리바비린에 protease inhibitor인 boceprevir나 telaprevir를 병합한 3제요법을 표준 치료로 인정하였다. 이들 3제요법으로 기존 2제요법보다 초치료에서는 25-30%, 재치료에서는 25-60%의 추가적인 치료성적의 향상을 보여 경구용 항바이러스 제제로의 전환을 예견하긴 했으나 2제요법보다는 부작용이 더 많았다.⁸⁻¹² 이후 sofosbuvir, ledipasvir, paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, dasabuvir, simeprevir 등 새로운 direct acting antiviral agents (DAA)가 허가를 받았고, 얼마 전 한국에서도 daclatasvir, asunaprevir가 허가되었고 sofosbuvir와 ledipasvir의 허가도 기다리고 있는 상태이다. 다행히 우리나라에서는 치료가 어려운 genotype 1형 환자에서도 SVR은 53.6-69.5%,¹³⁻¹⁵ pooled analysis¹⁶에서도 62.7%로, 40-50%로 보고되는 서구에 비해 상대적으로 좋은 치료성적을 보였다. 이는 치료에 좋은 반응을 보이는 IL28B CC 유전자형이 우리나라 사람에서 유의하게 높다는 사실과 관련이 있다.^{17,18} 그러나 대부분 간경변 환자에서의 SVR은 그렇지 않은 환자에 비하여 열등하며 부작용이 더 심하게 나타나고, 비대상성 간경변 환자에서의 인터페론 사용을 금지하고 있어 임상가 입장에서는 활발히 치료를 할 수 없는 상태였다.

이번 sofosbuvir와 ledipasvir, 리바비린 병합 연구는 다음과 같은 점을 시사하고 있다.

첫째, “difficult to treat” 환자군으로 분류되는 genotype 1형, 간경변, 기존 치료에 실패한 환자군에서도 96-97%라는 높은 SVR12를 보였다. 이러한 성적은 2014년 발표되었던 ION-2 연구¹⁹보다 월등한 성적이다. ION-2 역시 genotype 1에서 ledipasvir-sofosbuvir 단독 혹은 리바비린 병합치료 연구로 이전 치료경험이나 치료반응 정도, 리바비린의 병합 유무에 상관없이 모든 군에서 유사한 SVR을 보였지만 간경변 유무가 SVR에 영향을 미치는 유일한 인자였다.¹⁹ 간경변 환자군의 경우 12주 치료(82-86%)에서는 24주 치료(95-100%)와 비교하여 의미있게 낮은 SVR12를 보여 아직까지는 미국 가이드라인에서도 이전 치료에 실패한 간경변 환자의 경우 ledipasvir-sofosbuvir 2제요법의 경우 24주 치료를 권하고 있다.²⁰ 이 연구⁶에서는 2제요법 24주와 3제요법 12주에서도 유사한 SVR12를 보여 리바비린에 순응도만 있다면 단기치료가 가능해졌다는 점이 의미가 있겠다. 두 번째로 예측인자로 알려진 기존 치료의 반응 정도와 IL28B 유전자형뿐만 아니라 간기능을 대변하는 albumin이나 platelet 농도에 따른 분석에서도 SVR12는 차이를 보이지 않았다. Protease inhibitor를

이용한 genotype 1형 간경변 환자에서의 연구³를 보면 albumin이나 platelet의 낮은 농도가 poor factor로 작용하였으나 이번 연구에서는 차이를 보이지 않아 향후 비대상성 간경변 환자에서의 연구결과도 기대가 된다. 세 번째로 바이러스의 성공적 치료 후 간기능을 대변하는 platelet과 albumin 농도가 증가하여 SVR의 성취라는 목표 외에도 장기적인 임상경과의 호전을 기대해 볼 수 있다. 네 번째로 치료에 실패한 5명의 환자에서도 sofosbuvir에 대한 약제 내성은 발견되지 않았다. 또한 치료 전 시행한 NS5A 내성양성이 16%임에도 불구하고 최종적으로는 96-97%의 SVR12를 보여 결과가 고무적이었으며, baseline에서의 NS5A testing에 대한 연구 필요성을 제시하였다.

그러나 이 연구에서는 비대상성 간경변증 환자가 피험자 등록에서 제외되어 이들 환자군에 대한 uncertain issue가 남아 있다. 현재 간이식 후 환자와 비대상성 간경변증 환자를 대상으로 하는 연구가 진행 중으로 그 결과가 주목된다 (Clinicaltrials.gov NCT01938430). 또한 대상성 간경변증 환자들의 단기적, 그리고 장기적 관점에서의 Child-Pugh score와 Model for End-stage Liver Disease (MELD) score, 나아가 간암 발생과 생존율의 향상에 기여하는지에 대한 관찰과 연구가 필요하다.

결론으로 이번 SIRIUS 연구결과는 만성C형간염으로 인한 간경변 환자에서의 새로운 희망을 제시하고 있다. 가장 치료가 어려운 그룹에서도 96-97%의 높은 SVR12를 보여 바이러스 eradication이라는 목표에 한층 더 가까워졌다. 향후 가까운 시일에 한국에서도 인터페론 없는 DAA 제제로 C형간염의 표준치료 패러다임이 바뀔 것으로 생각하며, 따라서 고위험 환자군에서도 치료 기회가 높아지리라 기대한다.

REFERENCES

1. Fried MW, Buti M, Dore GJ, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013;58:1918-1929.
2. Colombo M, Strasser S, Moreno C, et al. Sustained virological response with telaprevir in 1,078 patients with advanced hepatitis C: the international telaprevir access program. *J Hepatol* 2014; 61:976-983.
3. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al; CUPIC Study Group. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;147:132-142. e4.
4. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhosis: meta-analysis of 5 trials. *J Hepatol* 2014;61:200-209.
5. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014;383:515-523.
6. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015;15:397-404.
7. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:89-136.
8. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
9. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
10. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al; ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-1024.
11. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
12. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364: 2417-2428.
13. Park SH, Park CK, Lee JW, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Korea: a multi-center, retrospective observational study. *Gut Liver* 2012;6:98-106.
14. Kwon JH, Bae SH, Choi JY, et al. Assessment of the efficacy of reducing peginterferon alpha-2a and ribavirin dose on virologic response in Koreans with chronic hepatitis C. *Korean J Intern Med* 2009;24:203-211.
15. Sinn DH, Kim YJ, Lee ST, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in Asian patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1374-1379.
16. Park SY, Rim MY, Yo IK, et al. Efficacy of peginterferon and ribavirin combination therapy of chronic hepatitis C: a pooled analysis. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:306-314.
17. Kwon JH, Bae SH, Lee YJ, et al. The virological response in Koreans infected with HCV genotype 1 did not differ between groups treated with a full dose or reduced dose ($\geq 80\%$ full dose) of peginterferon alfa-2a: a prospective randomized multicenter trial. *Hepatol Int* 2013;7:1000-1009.
18. Jung YK, Kim JH, Ahn SM, et al. Role of interleukin 28B-related gene polymorphisms in chronic hepatitis C and the response to antiviral therapy in Koreans. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:644-650.
19. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al; ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-1493.
20. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with Hepatitis C virus. *Hepatology* 2015. doi: 10.1002/hep.27950. [Epub ahead of print]