

RESEARCH UPDATE

표준치료가 힘든 2형 혹은 3형 만성 C형간염에서 Sofosbuvir (Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor) 병합요법의 효과

정영걸, 김주현

가천대 길병원 소화기내과

Efficacy of Sofosbuvir Combination Therapy for Hepatitis C Genotype 2 or 3 That Are Difficult to Manage with Standard Treatment

Young Kul Jung and Ju Hyun Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Article: Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options (N Engl J Med 2013;368:1867-1877)

요약: HCV의 non-structure protein 중 NS5B polymerase를 억제하는 항바이러스제인 sofosbuvir는 최근 2상 임상시험에서 HCV genotype 1형 환자에서 초치료로 페그인터페론과 리바비린 병합요법으로 12주 혹은 24주 치료시 sustained virological response (SVR)가 87% 혹은 89%라는 뛰어난 치료반응을 보여주었다.¹ 또한 HCV genotype 2형 혹은 3형 환자에서 sofosbuvir와 리바비린 병합요법 12주 치료시에는 100%의 SVR을 보여주었다.² 이번에 Jacobson 등³은 sofosbuvir의 3상 연구인 POSITRON 연구(여러가지 이유로 기존의 페그인터페론 리바비린 병합요법 치료가 힘든 HCV genotype 2, 3형 환자에서 sofosbuvir와 리바비린의 병합요법) 와 FUSION 연구(기존 인터페론 리바비린 병합요법에서 실패한 HCV genotype 2, 3형 환자에서 sofosbuvir와 리바비린 병합요법 12주 치료와 16주 치료의 비교연구)를 분석하고, sofosbuvir 병합 치료 종료 12주째에 SVR (SVR12) 및 부작용 등을 분석하였다.³

결과를 보면, POSITRON 연구의 경우 기존의 페그인터페

론 치료에 부작용이 심하거나 다른 동반 질환으로 인해서 치료가 어려운 전체 280명의 HCV genotype 2, 3형 환자들을 이중 맹검으로 위약군과 치료군을 1 : 3 비율로 나누어서 12주간 치료를 시행하였다. 연구에 포함된 환자들은 주로 정신과적 질환(57%)과 자가면역성 질환(19%) 등으로 인한 경우가 대다수였다. 치료 중 대부분 환자들이 치료 4주에 HCV RNA가 음전되었고(serum HCV-RNA level < 25 IU/mL by real time PCR), 치료 12주에 모든 환자가 HCV RNA가 음전되었으며, 치료 중 무반응 환자는 전혀 없었다. 하지만, 일부 환자가 치료 후 재발하여 치료 종료 12주째 78%의 SVR12를 보였다. 단변량 분석에서 보면 나이나 인종 간에 치료반응 차이가 없었지만, 남성보다 여성이 좀 더 좋은 치료 반응을 보였다(odds ratio [OR], 2.044; 95% confidential interval [CI], 1.015-4.116; p=0.045). IL28B, 치료 전 HCV RNA 농도, 그리고 치료 전 ALT 수치 등은 치료반응 차이가 없었지만, 간경변증이 없거나(OR, 2.638; 95% CI, 1.168-5.952; p=0.019), HCV genotype 2인 경우(OR, 7.996; 95% CI, 3.498-18,275;

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김주현, 405-760, 인천시 남동구 남동대로 774번길 21, 가천대 길병원 소화기내과

Correspondence to: Ju Hyun Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea. Tel: +82-32-460-8201, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: jhkim@gilhospital.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

$p < 0.001$) 치료반응이 좋았다. HCV genotype과 성별은 다변량 분석에서도 독립적인 인자임을 확인시켜 주었다. 간경변증이 있는 경우 SVR12가 낮았는데, HCV genotype 3형의 경우 간경변증이 없는 환자 SVR12는 68%, 간경변증이 있는 환자는 21%로 치료반응이 좋지 않았다.

FUSION 연구 결과를 보면, 기존 페그인터페론 리바비린 병합요법에서 치료 실패를 경험한 195명 환자 중 한 군은 sofosbuvir 리바비린 12주를 투여하고, 다른 군은 16주를 투여하였다. 각 군에 간경변증 환자를 각각 30%씩 배정하였다. 그 결과 sofosbuvir 리바비린 12주군의 SVR12는 50%로, 16주군은 73%로 두 군 간에 통계적 차이가 있었다($p < 0.001$). 다변량 분석에서 보면 POSITRON 연구와 마찬가지로 나이, 인종과의 연관성은 없었으나, 여자에서 남자보다 치료효과가 높아(OR, 3.036; 95% CI, 1.214-7.594; $p = 0.018$) 성별과의 연관성을 시사하였다. IL28B와 치료 전 HCV RNA 농도는 연관성이 없었지만, HCV genotype 2형인 경우(OR, 14.684; 95% CI, 4.956-43.508; $p < 0.001$)와 간경변증이 없는 경우(OR, 3.545; 95% CI, 1.487-8.454; $p = 0.004$) 치료효과가 높았다. 다변량 연구를 시행하였을 때는 12주 치료군의 경우에는 HCV genotype과 간경변증 유무가, 16주 치료군의 경우 HCV genotype과 성별이 각각 독립적인 인자로 작용하였다. 두 연구 모두에서 sofosbuvir 치료 후 재발한 환자들을 대상으로 내성 유전자 검사를 추가로 시행하였으나, sofosbuvir 내성 변이는 관찰되지 않았다.

부작용 및 안정성 측면에서는 두 연구 모두에서 부작용으로 약을 끊은 경우는 거의 없었음을 알 수 있는데, 특히 POSITRON 연구의 위약군과 실험군을 비교해보면 각각 4%와 2%로 거의 차이가 없었으며, 발생한 부작용의 내용에서도 위약과 비교해서 피로감과 불면증이 더 잦은 빈도로 발생하였고, 혈액학적 부작용에서는 적혈구 감소증 이외에는 백혈구나 혈소판의 감소는 관찰되지 않았다. FUSION 연구의 12주와 16주의 기간 동안 심각한 부작용 발생 빈도도 각각 5%와 3%로 거의 차이가 없었으며, 간경변증 유무에 따른 비교에서도 차이가 없어서 복용기간의 연장이 부작용의 빈도를 늘리는 등의 일은 없었다.

결론으로, 과거에 치료를 받았거나 혹은 여러가지 이유로 기존의 치료가 힘들었던 genotype 2형 혹은 3형 환자에게 sofosbuvir 리바비린 병합요법은 매우 효과적이었다. 특히 간경변증이 없는 genotype 2형 만성 C형간염 환자에게 특히 치료효과가 우월하였다. 과거에 기존치료에 실패하였던 genotype 3형 환자에게는 16주 치료가 훨씬 더 효과적이었다.

해설: 만성 C형간염의 표준 치료는 현재 우리나라에서는 페그인터페론과 리바비린의 병합요법을 권고하고 있으며, 페

그인터페론과 리바비린 병합요법으로 치료할 때에 서양인에서의 SVR은 HCV genotype 1형의 경우 45-55%, genotype 2, 3형의 경우 70-80%로 보고하고 있고, 우리나라의 경우 HCV genotype 1형의 경우 58-68%, genotype 2, 3형의 경우 80-90% 정도를 보고하고 있다.^{4,5} 최근 항바이러스 제제에 대한 연구가 활발해지면서 C형간염 바이러스의 복제 및 활성화에 직접 작용하는 항바이러스 약제들이 개발되어서 치료에 이용되기 시작하였는데 이들을 direct antiviral agent (DAA) 제제라고 한다. 처음 개발된 약으로는 boceprevir와 telaprevir가 있고, HCV NS3/4A protease를 억제하여 항바이러스 기능을 하였다. 하지만, 단독 사용시 빠른 약제 내성 획득 및 효과가 있는 유전자형이 매우 제한적이어서 페그인터페론과 리바비린 병합 3제 요법을 HCV genotype 1형에서만 사용하여, 그 결과 SVR 63-75% 정도로 치료효과가 높아졌다.^{6,7} 하지만 두 약제들은 백혈구 감소 및 심한 혈색소 감소, 피부 발진, 그리고 입맛 변화 등의 부작용들이 매우 흔하게 보고되고, 다른 약제들과의 교차 반응을 보여서 사용에 어려움이 많았다.⁴

최근에 DAA 제제로서 HCV non-structure protein인 NS4A, NS5A, 그리고 NS5B 등을 억제하는 많은 약들이 2상 혹은 3상 임상연구 시행 중에 있다. 이중에서 NS5B polymerase를 억제하는 항바이러스 제제인 sofosbuvir는 최근 2상 임상시험에서 뛰어난 임상 결과를 보여주었다. HCV genotype 1형 환자에서 초치료로 페그인터페론과 리바비린에 병합요법을 12주 혹은 24주 치료시 SVR12가 87% 혹은 92%의 뛰어난 치료반응을 보여준과 동시에 다른 genotype 4 혹은 6형 환자에서도 좋은 치료반응을 보여주었다.⁸ 또한 12주와 24주 치료효과에 큰 차이가 없어서 단기치료의 가능성도 같이 제시하였다.¹ 또한, genotype 2 혹은 3형 환자 40명 임상연구에서는 12주 단기 치료시 sofosbuvir 단독 치료시 SVR 60%, 페그인터페론 리바비린 sofosbuvir 3제 요법 혹은 리바비린 sofosbuvir 2제 요법시 SVR 100%를 보여주어서 여러 가지 다양한 치료조합과 단기치료의 가능성 모두를 제시하였다.³

이번 sofosbuvir 리바비린 병합 3상 연구는 많은 점을 시사하고 있다.³ 첫째, 과거에 치료효과와 관련이 있었던 나이, 인종, 체질량지수, 치료 전 ALT값, 치료 전 HCV RNA 농도, IL28B 등의 의미가 많이 희미해졌다는 점이다.^{5,9} 이런 여러 가지 상황들을 고려하지 않아도 일정 정도의 치료효과는 예측할 수 있다는 것이다. 하지만, 성별, HCV genotype과 간경변증의 유무는 치료효과에 여전히 영향을 미치고 있음을 보여주었다. 둘째, 치료중 영향을 미치는 인자들 중에는 rapid virological response (RVR)와 early virological response (EVR)가 대표적인데, sofosbuvir를 병합한 경우 99% 이상에서 RVR을 보여서 EVR은 의미가 퇴색해 버렸음을 알 수 있었다.

셋째, 인터페론 없는 단기 치료가 가능해졌다는 점이다. 특히 기존의 인터페론 치료에 실패하거나 부작용 등으로 치료가 어려웠던 환자들에게 sofosbuvir 리바비린 병합요법을 통해서 12주만의 단기치료로도 기존의 치료효과와 비슷하였다. 또한 위약과 비교하여도 치명적인 부작용은 거의 발생하지 않아서 매우 고무적이었다. 넷째, 치료에 실패한 환자를 대상으로 sofosbuvir의 약제 내성을 확인하였으나, 약제 내성 바이러스가 발견되지는 않았다. 이는 재치료시에도 약제를 다시 사용하거나 보호할 수 있음을 시사한다고 하겠다. 그럼에도 불구하고 아쉬운 점은 HCV genotype 2형과 달리 genotype 3형에서 치료효과가 매우 감소하였다는 것이다. 또한 간경변증이 있는 경우에 더욱더 치료효과가 감소하였다. 따라서, 이런 치료효과를 높이기 위해 치료기간을 늘리거나 다른 기전의 DAA 제제의 추가 병합요법 등을 앞으로 고려해야 할 것이다.

최근 C형간염은 다양한 DAA 제재들의 발전과 더불어서 점점 치료기회가 높아지고 있다. 특히 sofosbuvir는 이러한 DAA 제재들 중에서 좀더 눈에 띄는 효과를 보여주고 있으며, 인터페론없는 치료 방법은 매우 매력적이다. 향후 우리나라에서 sofosbuvir를 기반으로 하는 C형간염 치료에 대한 전향적인 3상 임상연구가 기대된다.

REFERENCES

1. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100-2107.
2. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34-44.
3. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al; POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-1877.
4. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401-408.
9. 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.