베르쿠보정 2.5, 5, 10밀리그램(베리시구앗(미분화))(바이엘코리아(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 vericiguat(micronized) 2.5, 5, 10㎎
제형 및 성상	양면이 볼록한 흰색(2.5mg), 갈적색(5mg), 노랑-주황색(10mg)의 원형 필름코팅정
효능·효과	만성 심부전 : 최근에 심부전으로 인한 입원 또는 외래 정맥용 이뇨제 투여를 경험한 좌심실 박출률이 45% 미만으로 저하된 증상성 만성 심부전 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험 감소 이 약은 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다.
용법·용량	1. 성인 이 약의 권장 초기 용량은 1일 1회, 1회 2.5mg이다. 식사와 함께 복용한다. 환자의 내약성에 따라 이 약을 약 2주 간격으로 두 배씩 증량하여 목표 유지용량인 1일 1회, 1회 10mg에 도달하도록 한다. 환자가 내약성이 좋지 않은 경우(수축기 혈압이 90 mmHg 미만이거나, 증상성 저혈압이 있는 경우), 이 약의 용량을 감량하거나, 투여를 중단한다. 수축기 혈압이 100 mmHg 미만인 경우 이 약 투여를 시작하지 않는다. (생 략)
의약품 분류	219(기타의 순환계용약) / 전문의약품
품목허가일	2021년 11월 30일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성[1)2)]

▢ 만성 심부전(Chronic heart failure)의 정의

○ 심부전은 심장의 기능적 혹은 구조적 이상으로 심실의 혈액 박출 혹은 충만에 이상이 발생하여 호흡곤란, 다리 부종, 피로 등의 증상이 생기고 폐의 수포음, 경정맥압 상승 등의 신체 징후가 동반될 수 있는 임상 증후군으로서, 심부전 진단 후 경과가 안정적이나 서서히 질병이 진행되는 경우 만성 심부전으로 부름.

- 만성 심부전이 갑자기 또는 서서히 악화되는 경우 모두 '비대상성'으로 부르며 이 경우 입원하거나 입원하지 않아도 이뇨제 정맥주사가 필요할 수 있음
- 좌심실 박출률(LVEF)은 좌심실의 수축기능을 측정하는 지표로 심부전을 분류하는데 이용됨.
  - 좌심실 박출률이 40% 이하: 박출률 감소 심부전
  - 좌심실 박출률이 41-49% 사이: 박출률 경도 감소 심부전
  - 좌심실 박출률이 50% 이상: 박출률 보존 심부전

▢ 유병율 및 사망률

○ 심부전의 유병률은 전세계적으로 빠르게 증가하고 있는데, 국내 심부전의 보통 유병률은 2002년 0.77%에서 2018년 2.24%로 증가하는 추세를 보임. 연령이 증가할수록 유병률이 급격히 증가하는데 50세 미만에서 0.1~0.7% 정도인 유병률이 50대 1.88%, 80대 16.9%로 80세 이상에서 유병률이 전체 유병률의 약 15배 이상 높아짐.

○ 심부전 환자의 보통 사망률 및 연령표준화 사망률은 모두 증가 추세이며 2002~2018년 사이 10만 명당 심부전 환자의 남성 사망률은 보통 사망률 320%(39명 → 231명), 연령표준화 사망률 131%(97명 → 292명) 증가하였으며 여성에서는 보통 사망률 355%(39명 → 259명), 연령표준화 사망률 140%(61명 → 194명) 증가하였음.

---

1) 대한심부전학회, 심부전 진료지침, 2022

2) 대한심부전학회, 만성 심부전 진료지침 2018 업데이트.

▢ 진단 및 평가

○ 만성 심부전의 진단을 위하여 병력 청취와 신체검진, 심전도검사를 시행하며, 의심되는 특징적인 증상이 있는 경우 심전도, 나트륨이뇨 펩티드(BNP 및 NT-proBNP) 측정과 경흉부 심초음파, 흉부방사선촬영 등을 실시함.

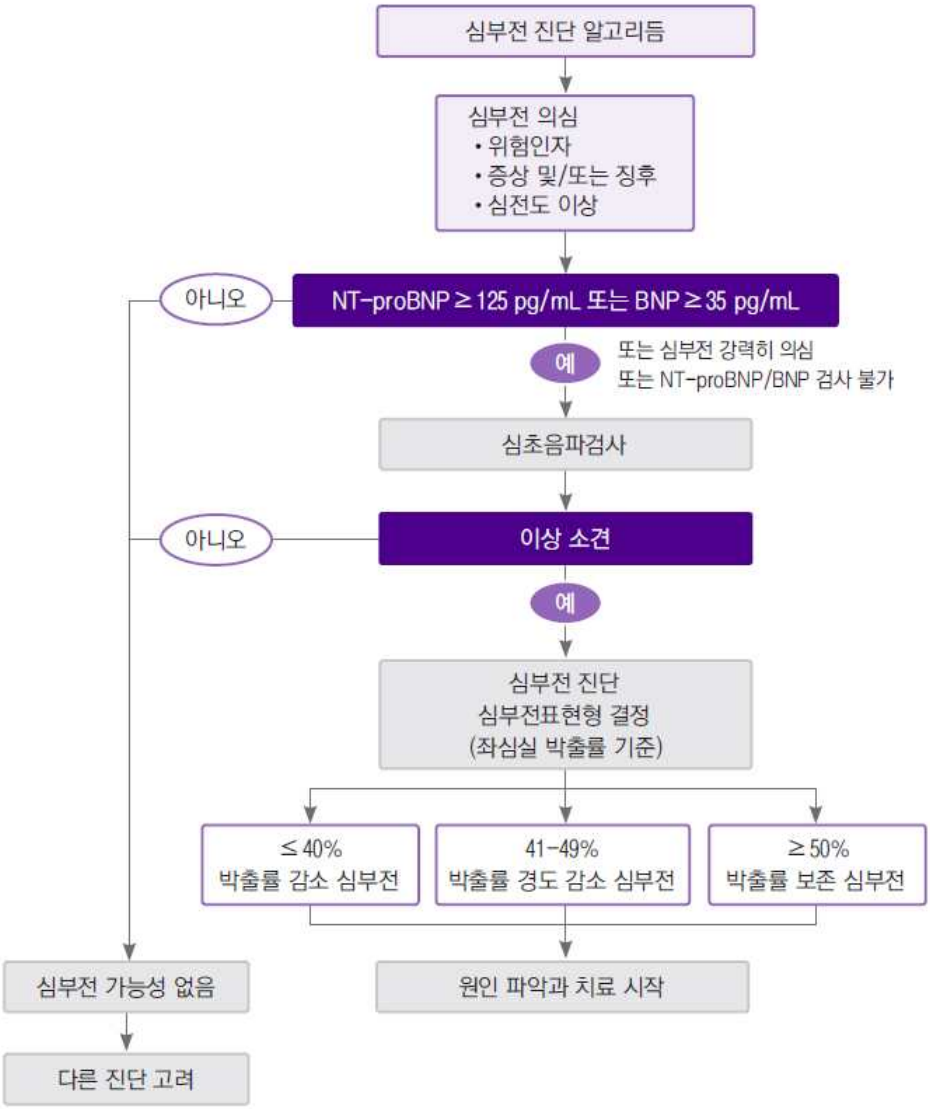


그림 1. 심부전 진단 알고리듬

○ 호흡곤란과 같은 심부전의 증상은 발현에 필요한 활동의 정도에 따라 중증도를 NYHA(New York Heart Association) 기능 등급 Ⅰ~Ⅳ로 구분함.

표 2. 뉴욕심장학회(New York Heart Association, NYHA) 기능등급

Ⅰ	신체 활동에 제한이 없음. 일상 활동에서 증상이 없음
Ⅱ	신체 활동에 약간의 제한이 있음. 안정 시에는 증상이 없으나, 일상 활동에는 증상이 있음
Ⅲ	신체 활동에 심한 제한이 있음. 안정 시에는 증상이 없으나, 일상 활동보다 낮은 활동 시에도 증상이 있음
Ⅳ	안정 시에도 증상이 있으며, 신체 활동으로 증상이 심해짐

▢ 만성심부전의 현행치료

○ 생존율 개선을 위한 약물로서, 박출률 감소 심부전(Heart failure with reduced Ejection fraction, HFrEF) 환자에서 금기가 없거나 환자의 수용성이 없는 경우를 제외하고 생존율 개선과 심부전 재입원율 감소를 증명한 주요 약제로서 다음과 같은 약제들을 표준치료로 권고하고 있음(Class I, Level of Evidence A)

- 안지오텐신전환효소억제제(ACEi)[3)]
- 안지오텐신수용체차단제(ARB)[4)]
- 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI)[5)]
- 베타차단제(BB)[6)]
- 염류 코르티코이드 수용체 길항제(MRAs)[7)]
- SGLT2 억제제(SGLT2I)[8)9)]

○ 표준약물 치료 후 심부전 증상이 개선되고 좌심실이 박출률이 40%이상으로 향상된 경우에도 표준약물 치료를 유지하는 것을 권고함. (Class I, Level of Evidence B)

○ 적절한 일차치료 약제에도 좌심실 수축기능이 35% 이하면서 심부전 증상[뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 II]이 지속되는 경우 심율동 전환 제세동기(ICD) 또는 심장재동기화치료(CRT-D/P)를 시행하며 증상이 지속되는 경우 2차 약제를 환자의 임상적 특징에 따라 ivabradine, vericiguat 등을 추가할 수 있음

3) 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEi)

4) 안지오텐신수용체차단제(angiotensin receptor blocker, ARB)

5) 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)

6) 베타차단제(beta-blocker, BB)

7) 염류 코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제, mineralocorticoid receptor antagonists)

8) SGLT2 억제제(Sodium Glucose Co-Transporter2 inhibitor, SGLT2I)

9) dapagliflozin, empagliflozin은 제2형 당뇨병 치료제로 등재된 약제로 국내 식약처에서 만성 심부전에 효능효과를 득하였으나(dapagliflozin 2020.12.22., empagliflozin 2021.11.23.), 현재 만성 심부전에 급여 인정되지 않음(전액본인부담)

○ 박출률 감소 심부전(HFrEF)환자에서의 치료 알고리즘

– 국내 심부전 가이드라인(2022)

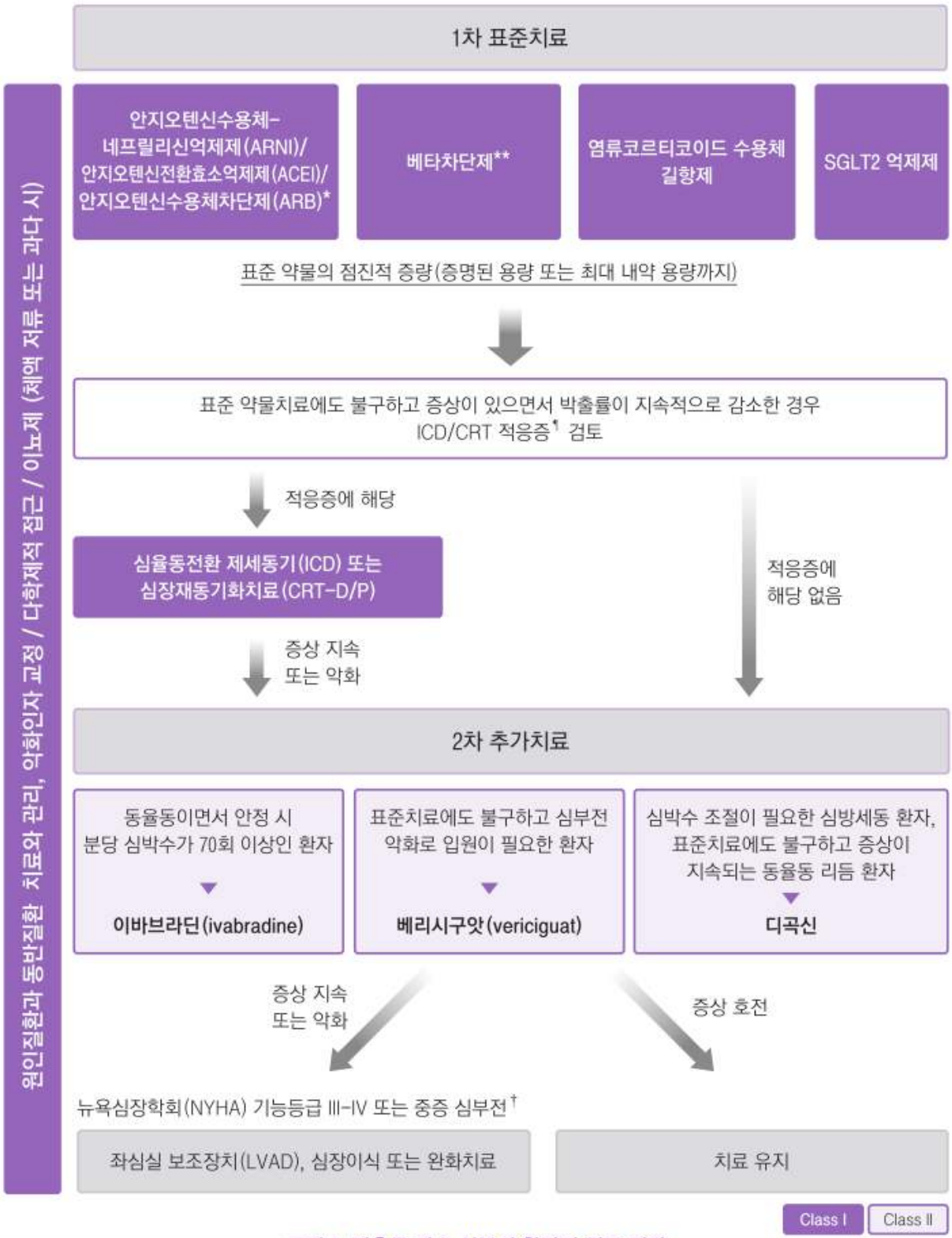


그림 1. 박출률 감소 심부전 환자의 치료 전략

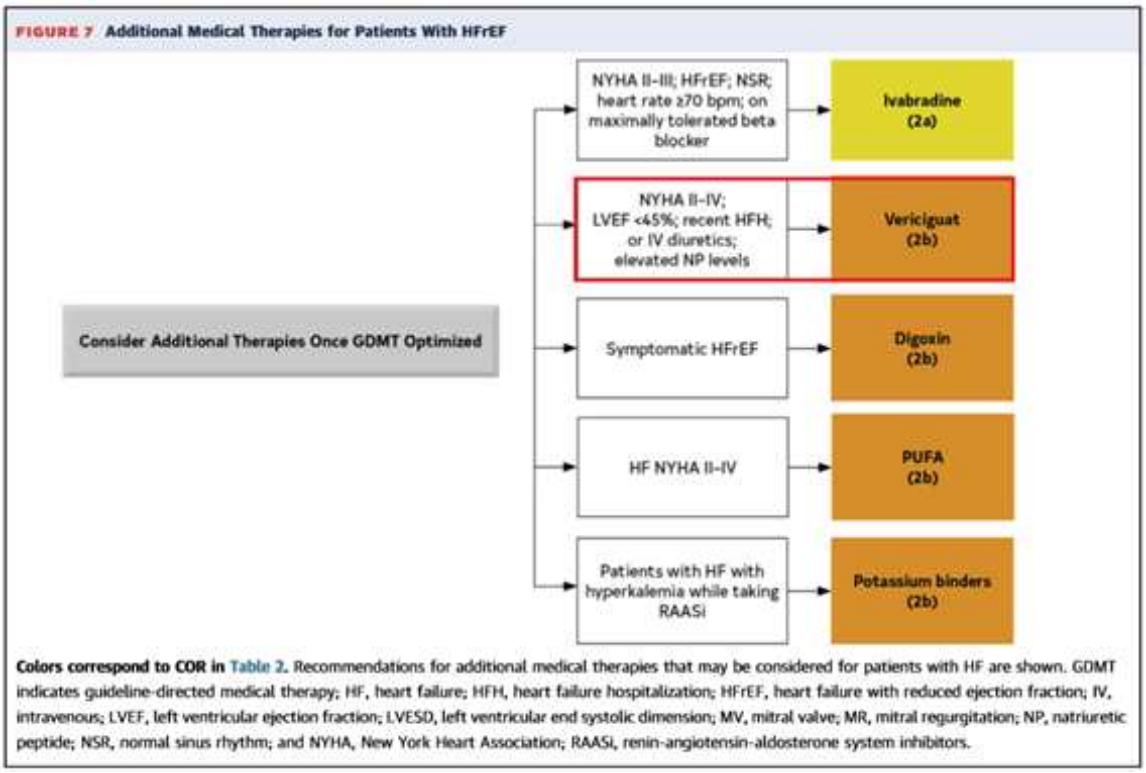
* ARNI 또는 ACEI에 대한 내약성이 없는 경우 ARB를 대체제로 권고한다.

** 박출률 감소 심부전 환자에서 임상적 이득이 확인된 베타차단제(본문 참조).

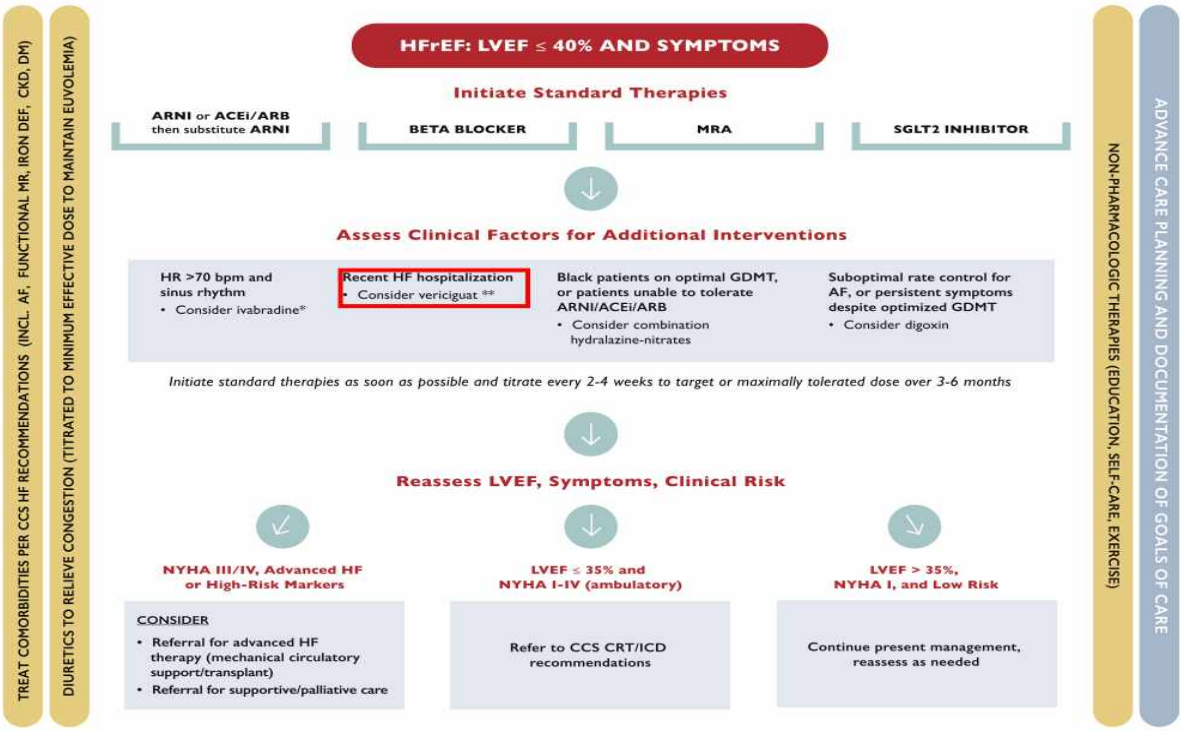
¶ 부록 21, 22장 참조.

† 중증 심부전의 정의: 53장 참조.

– 미국 심부전 임상진료지침(AHA/ACC/HFSA guideline, 2022)[10]



– 캐나다 심부전 가이드라인(CCS/CHFS guideline, 2021)[11]



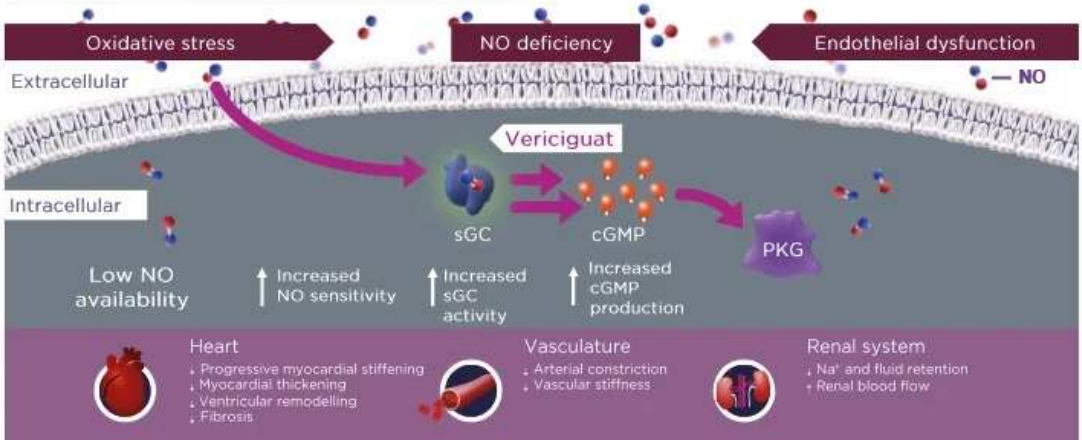
10) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure.

11) CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction 2021.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “만성 심부전(최근에 심부전으로 인한 입원 또는 외래 정맥용 이뇨제 투여를 경험한 좌심실 박출률이 45% 미만으로 저하된 증상성 만성 심부전 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험 감소) 환자에 다른 심부전 치료제와 병용투여”에 허가받은 경구제로 가용성 구아닐레이트 시클라제(soluble guanylate cyclase, sGC) 자극제임

- 신청품은 NO와 독립적으로 그리고 상승 작용을 일으켜서 sGC를 직접적으로 자극하여 신호전달물질인 cGMP의 세포내 수치를 높여 심근 및 혈관 기능을 개선함



(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[12)13)14)15)]에서 신청품의 임상시험 결과를 언급하고 있으며 임상진료지침[16)17)18)]에서는 표준치료에도 불구하고 심부전 악화 또는 입원한 환자에서 신청품의 투여를 권고함

- 국내 심부전 가이드라인[19)]에서 기존 심부전 약물치료를 충분히 받았음에도 불구하고, 심부전 악화를 경험한 좌심실 박출률 45% 미만 심부전 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망률 또는 심부전 재입원을 감소시키기 위해 신청품 사용을 권고함(Class IIa, Level of Evidence B)

12) Harrison's Principles of Internal Medicine 21e (2022)

13) Current Medical Diagnosis & Treatment (2022)

14) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e (2022)

15) Fuster and Hurst's The Heart, 15e (2022)

16) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure

17) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

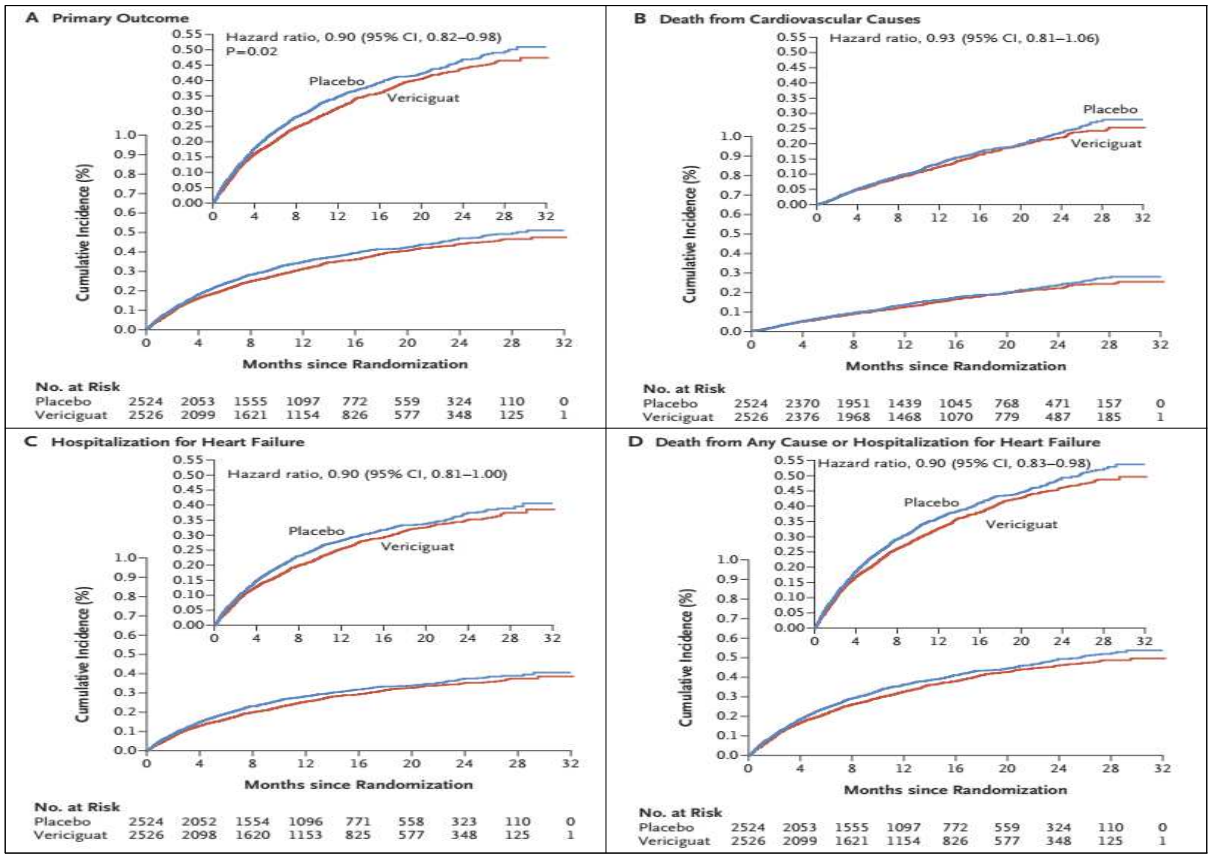
18) CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction 2021

19) 대한심부전학회, 심부전 진료지침, 2022.

(4) 임상시험 결과

○ [VICTORIA][20] 최근 심부전 악화[21]가 있고 표준요법[22]으로 치료받은 만성 심부전(NYHA class II-IV, 좌심실 박출률 45% 미만) 성인 환자(n=5,050)를 대상으로 위약 대비 신청품의 효과를 평가한 다국적, 다기관, 이중맹검, 1:1 무작위 배정, 3상 임상시험 결과,

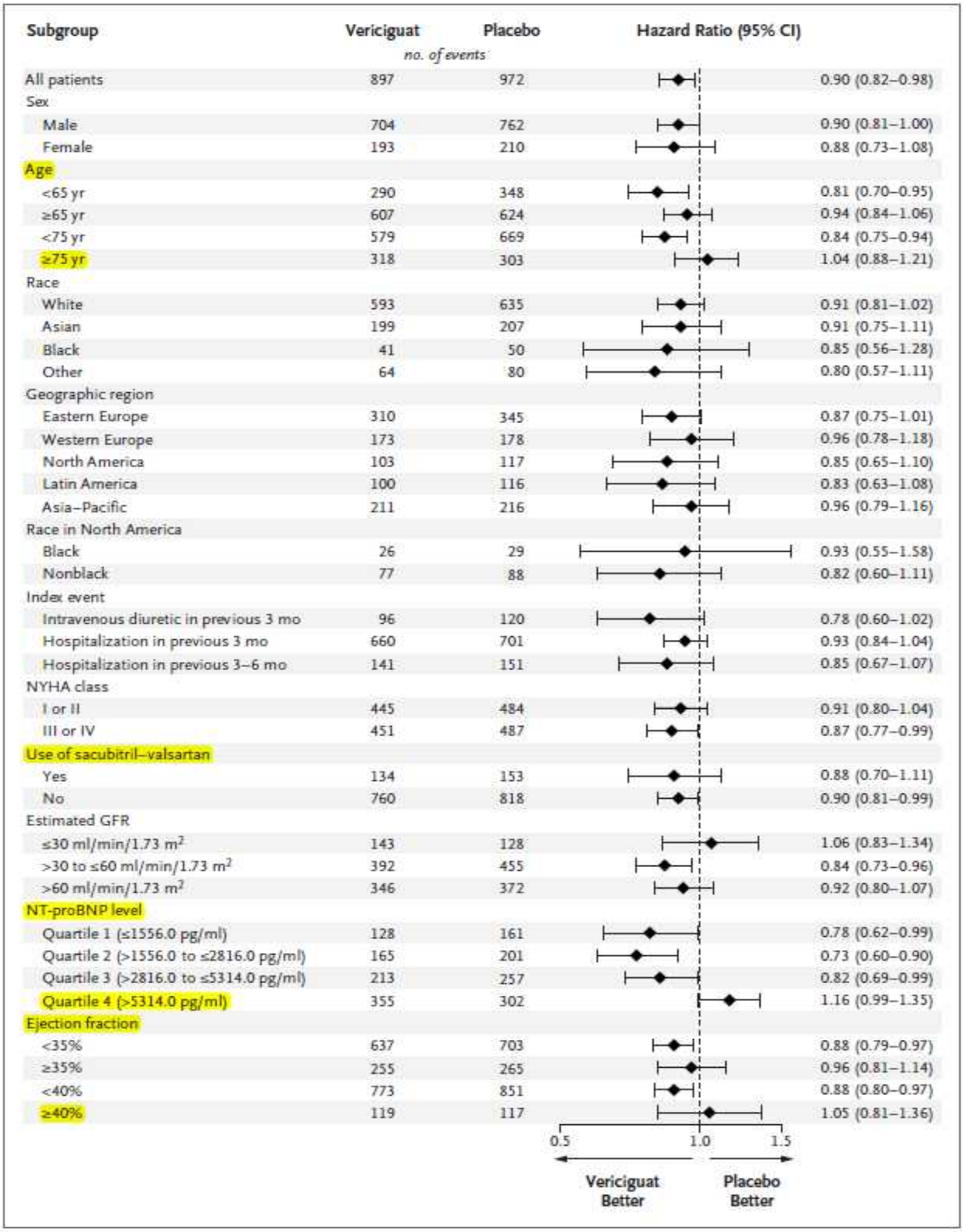
- 1차 복합평가지표인 심혈관계 질환에 의한 사망, 심부전으로 인한 입원의 위험은 신청품군에서 위약군 대비 10% 감소함(신청품군 35.5% vs. 위약군 38.5%, HR 0.90; 95%CI 0.82-0.98, p=0.02).
  - 하위군 분석 결과, 연령과 NT-proBNP 수치를 제외하고 신청품군에서 위약군 대비 일관된 감소 효과를 보임(ARNI 투여 여부 포함).
- 2차 평가지표인 심혈관계 질환에 의한 사망은 신청품군 16.4%, 위약군 17.5%로 나타났고(HR 0.93; 95% CI 0.81-1.06),
  심부전으로 인한 입원은 신청품군 27.4%, 위약군 29.6%로 나타났으며(HR 0.90; 95%CI 0.81-1.00),
  복합평가지표인 모든 원인으로 인한 사망, 심부전으로 인한 입원은 신청품군 37.9%, 위약군 40.9%로 나타남(HR 0.90; 95%CI 0.83-0.98).



20) Paul W et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Engl Jr of Med 2020;382:1883-1893

21) 무작위배정 전 6개월 내 심부전으로 인한 입원 또는 3개월 내 입원 없이 정맥 이뇨제 치료를 받은 경우

22) 모든 환자들은 가이드라인 기반 표준요법(ACEi, ARB, β-blocker, MRA, ARNI)을 투여함



<1차 평가지표 하위군 분석 결과>

- 안전성 평가 결과, 심각한 부작용은 신청품군 32.8%, 위약군 34.8%에서 나타났으며, 주요 부작용인 증상성 저혈압은 신청품군 9.1%, 위약군 7.9%에서 발생하며 발생률 간 유의한 차이는 없었음(p=0.12)

○ **[체계적 문헌고찰-메타분석]**[23] 심박출률이 저하된 만성심부전 환자에 대해 신청품, sacubitril/valsartan(SAC/VAL), SGLT2억제제[24][25]를 시험군으로 대조군 대비 연구된 총 6편[26](n=39,582)에 대해 메타분석한 결과,

- 심혈관계 질환에 의한 사망 또는 심부전으로 인한 입원의 위험은 모든 시험군이 생존에 이득을 주었고, SGLT2억제제가 가장 좋은 위험 감소 효과를 보였으며[27] 신청품군의 효과는 SAC/VAL 대비 유의한 차이가 없었음(HR 1.12, 95%CI 0.98-1.27)
- 심혈관계 질환에 의한 사망 및 심부전으로 인한 입원에서 신청품의 효과는 SAC/VAL 대비 유의한 차이가 없었음(CV death: HR 1.16, 95%CI 0.98-1.39, HF hospitalization: HR 1.14, 95%CI 0.98-1.33)

(5) 학회의견

○ 관련 학회[28]는 심부전은 질환 특성상 완치가 어렵고 입원을 반복하다가 결국 사망에 이르는, 불량한 예후를 보이는 질환으로 신청품은 표준치료에도 불구하고 급성 악화를 경험한 만성 심부전 환자군에서 입원/사망의 위험도 감소 효과를 입증하여 미충족 의료 수요군의 예후를 개선할 수 있을 것으로 기대된다는 의견을 제시함.

---

23) Aimo A et al. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis.Cardiovasc Drugs Ther. 2021;35(5):1067-1076

24) dapagliflozin, empagliflozin

25) dapagliflozin, empagliflozin은 제2형 당뇨병 치료제로 등재된 약제로 국내 식약처에서 만성 심부전에 효능효과를 득하였으며(dapagliflozin 2020.12.22., empagliflozin 2021.11.23.), 현재 전액본인부담으로 사용 가능함.

26) 2상 임상시험 1건, 3상 임상시험 5건

27) SGLT2 억제제와 심혈관계 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 등 위험비 비교

	신청품(vericiguat)	sacubitril/valsartan
CV death or HF hospitlization	0.83 (95% CI 0.73 to 0.94)	0.92 (95% CI 0.81 to 1.05)
CV mortality	0.88 (95% CI 0.63 to 1.22)	1.04 (95% CI 0.88 to 1.24)

28) 대한심부전학회( ), 대한심장학회( )

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “만성 심부전(최근에 심부전으로 인한 입원 또는 외래 정맥용 이뇨제 투여를 경험한 좌심실 박출률이 45% 미만으로 저하된 증상성 만성 심부전 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험 감소) 환자에 다른 심부전 치료제와 병용투여”에 허가 받은 약제로, 현재 만성 심부전에 허가받은 sacubitril/valsartan 등이 등재되어 있으므로 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(2022년 7월 29일, 9월 21일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[219] Vericiguat 경구제 (품명: 베르쿠보정 2.5mg 등)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - ○ 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자(NYHA class Ⅱ~ Ⅳ) 중, 좌심실 박출률(Left Ventricular Ejection Fraction)이 45% 미만인 환자로서 4주 이상의 표준치료*에도 불구하고 다음 조건을 모두 만족하는 경우 다른 심부전 표준치료와 병용하여 투여함. - 다 음 - 1) 6개월 이내 심부전으로 인한 입원 또는 3개월 이내 심부전 악화로 외래에서 정맥 내 이뇨제를 투여한 경우 (단, 정맥 내 이뇨제 투여는 충분한 내약 용량의 경구 이뇨제 사용 후 투여하는 경우에 한함) 2) 동리듬(sinus rhythm)인 경우 BNP≥ 300 pg/mL 또는 NT-proBNP≥ 1,000 pg/mL, 심방세동(atrial fibrillation)인 경우 BNP≥ 500 pg/mL 또는 NT-proBNP≥ 1,600 pg/mL * 표준치료: ACE 억제제 또는 Angiotensin Ⅱ 수용체 차단제 또는 Sacubitril·Valsartan를 베타차단제, aldosterone antagonist 등과 병용 (단, 부작용 또는 금기 등으로 상기 약제를 투여할 수 없는 경우에는 투여소견서 첨부 시 사례별로 인정함.)

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 5개국(미국, 일본, 독일, 스위스, 영국) 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- PBAC(2022.7.): Recommended
  - 좌심실 박출률 45% 미만이고, 입원 또는 정맥 이뇨 요법이 필요한 최근의 대상부전(decompensation) 사건 이후 안정화된 증상성(NYHA class II, III 또는 IV) 만성 심부전 환자에 급여 권고함
  - 예상 환자수에 대한 불확실성에 대해 위험분담제 계약을 적용함

※ NICE, SMC: 제약사 자료 미제출로 평가 결과 없음