아뎀파스정0.5,1,1.5,2,2.5밀리그램(리오시구앗)(바이엘코리아(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 riociguat(micronized) 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5mg
제형 및 성상	(0.5mg) 양면이 볼록한 흰색의 원형 필름코팅정으로 한쪽에는 “0.5” 위에 “R” 이, 다른 한쪽에는 Bayer cross 가 각인되어 있다. (1mg) 양면이 볼록한 연노란색의 원형 필름코팅정으로 한쪽에는 “R 1” 이, 다른 한쪽에는 Bayer cross 가 각인되어 있다. (1.5mg) 양면이 볼록한 노란 주황색의 원형 필름코팅정으로 한쪽에는 “1.5” 위에 “R” 이, 다른 한쪽에는 Bayer cross 가 각인되어 있다. (2mg) 양면이 볼록한 연한 주황색의 원형 필름코팅정으로 한쪽에는 “R 2” 가, 다른 한쪽에는 Bayer cross 가 각인되어 있다. (2.5mg) 양면이 볼록한 빨간 주황색의 원형 필름코팅정으로 한쪽에는 “2.5” 위에 “R” 이, 다른 한쪽에는 Bayer cross 가 각인되어 있다.
효능・효과	1. WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자에서 운동능력의 개선 2. 수술이 불가능하거나 수술 후 지속 또는 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH, WHO Group 4) 성인 환자에서 운동능력의 개선
용법・용량	1) 성인 o 초기 용량 초기 용량으로 2주 동안 1회 1.0 mg을 1일 3회 투여한다. 이 약은 음식물 섭취 여부와 관계없이 약 6-8시간 간격으로 1일 3회 복용해야 한다. 잠재적인 저혈압 발생을 최소화 하기 위하여 초기용량을 1일 3회 0.5mg으로 시작할 수도 있다. o 용량적정방법 • 수축기 혈압이 95 mmHg 이상이고 저혈압의 징후나 증상이 없는 경우 1회 용량을 0.5 mg씩 증량하여 최대 2.5 mg까지 투여하고, 용량적정은 2주 간격으로 해야 한다. • 수축기 혈압이 95 mmHg 미만이고, 저혈압의 징후나 증상이 없는 경우, 용량은 유지되어야 한다. • 수축기 혈압이 95 mmHg 미만이고 저혈압의 징후나 증상이 관찰되는 경우는 어느 시점에서든 다음 3회 투여를 보류하고, 24시간 후에 임상적으로 허용된다면 1회 용량을 0.5 mg 감량하여 재투여 하도록 해야 한다. o 유지 용량

구 분	내 용
	환자 별로 확정된 유지 용량은 저혈압 징후나 증상이 발생하지 않는다면 유지되어야 한다. 이 약의 1일 최대 용량은 7.5 mg이다. 복용을 잊은 경우, 예정된 다음 복용을 계속한다. 내약성이 좋지 않은 경우, 어느 시점에서든 용량 감소를 고려할 수 있다. o 치료 중단 치료가 3일 이상 중단되어야 하는 경우, 재투여는 초기투여 용량으로 2주간 1일 3회 투여하고 위에 설명된 용량적정방법에 따라 투여를 계속한다. o 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과소스와 같은 부드러운 음식에 섞어서 경구로 투여할 수 있다.
의약품 분류	214 (혈압강하제), 전문의약품
ATC	C02KX05
약리기전[1)]	riociguat은 구아닐산 고리화효소 자극제(GCs; Guanylate cyclase stimulator)로 cGMP를 생산하는 효소를 자극해 생성을 증가시켜 혈관의 근긴장도를 약화시켜 혈관 확장 효과를 나타냄.
품목허가일	2014년 6월 11일

1) 폐고혈압 교과서, 2023. (대한폐고혈압학회)

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ **폐고혈압(PH; pulmonary hypertension)[2)3)4)]**

- **(정의)** 폐고혈압이란 여러 원인에 의해 폐동맥압이 비정상적으로 상승한 상태로, 휴지 상태에서 우심도자술(RHC; right heart catheterization)을 통해 평가된 안정시 평균 폐동맥압(mPAP; mean pulmonary arterial pressure)이 20mmHg를 초과하는 상태로 정의함. 가장 흔한 증상은 운동시 호흡곤란(exertional dyspnea)임.
- **(분류 및 세부정의)** 폐고혈압이 발생하는 원인, 임상 증상, 병리학적 결과, 혈역학적 특성 및 치료 전략에 따라 크게 5개 군으로 분류할 수 있음.
  - 폐고혈압 1군(폐동맥고혈압): 폐동맥고혈압(PAH; pulmonaryarterial hypertension)은 폐동맥쐐기압(PAWP; pulmonary arterial wedge pressure) 15mmHg 이하, 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance)[5)] 2 Wood units 초과로 진단되며, 대부분 특발성, 결합조직병, 선천심장병으로 인해 발생함. 전체 폐고혈압의 2~3%에 해당하는 희귀난치성 질환임.
  - 폐고혈압 4군(만성혈전색전폐고혈압): 만성혈전색전폐고혈압(CTEPH)은 폐혈관의 폐색 관련 질환이 원인으로 대부분 급성 폐동맥혈전증(PE; acute pulmonary embolism)의 만성화로 인해 발생하며, PE 이후 최소 3개월 이후 2년 이내에 발생하는 것으로 알려짐. 평균 폐동맥압(mPAP) 20mmHg 초과, 폐동맥쐐기압(PAWP) 15mmHg 이하, 폐혈관저항(PVR) 2 Wood units 초과로 정의함. 전체 폐고혈압 중 5% 미만의 드문 질환임.
- **(진단)** 폐고혈압의 진단은 우심도자술(RHC)을 통해 평균 폐동맥압 등 혈역학적 기준을 충족하는지 여부를 확인하는 것이 가장 중요하며, 폐고혈압의 원인과 환자의 기능적 분류, 운동능력, 심초음파소견, 혈액검사 및 혈역학적 상태를 종합하여 평가함.
  - 만성혈전색전폐고혈압의 진단은 아급(subacute) 폐색전증과의 구별을

---

2) 폐고혈압 교과서, 2023(대한폐고혈압학회)

3) 2020년 폐고혈압 진료지침(대한심장학회, 대한결핵 및 호흡기학회)

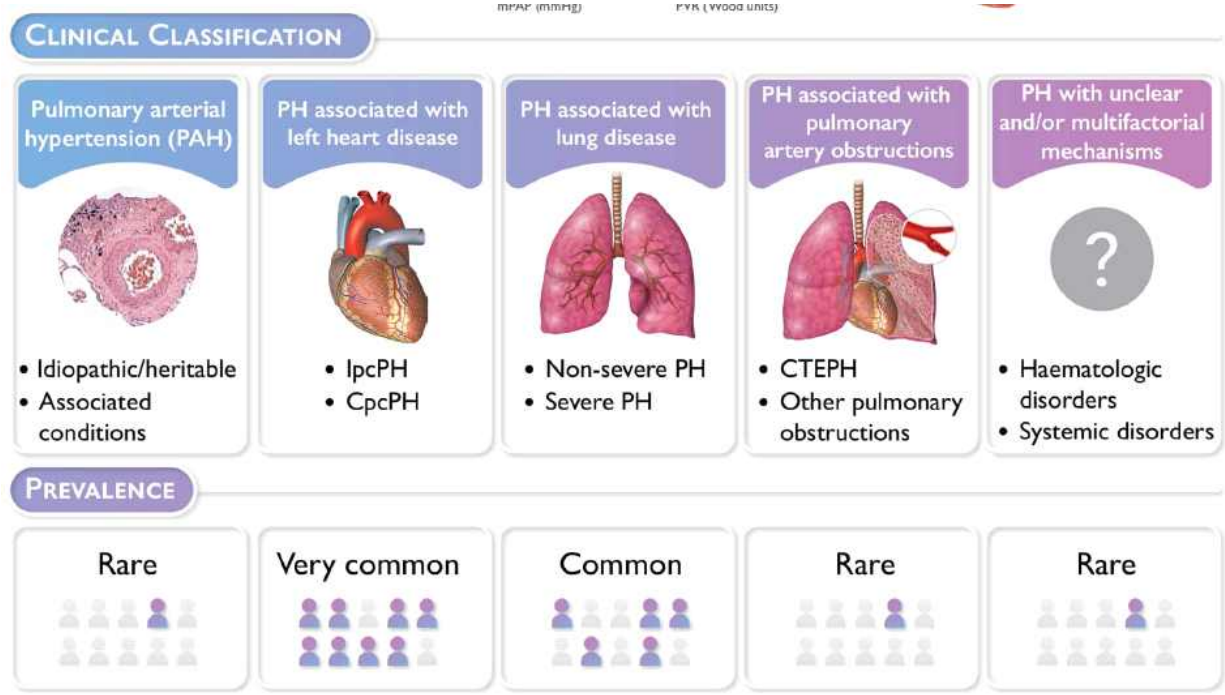
4) 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.

5) 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance): 폐혈관저항이란 우심실에서 폐동맥을 통해 혈액을 보내는 과정에서 발생하는 저항의 정도임. 단위로는 Woods unit(WU)또는 dyn·sec·cm^{-5}을 사용하며, 1WU = 80 dyn·sec·cm^{-5}을 의미함.

위해 최소 3개월의 항응고제 치료 후에 진단됨.

폐고혈압				
1군	2군	3군	4군	5군
특발성, 유전성, 약물유발, 결합조직병, 선천심장질환 등(**폐동맥고혈압/희귀질환**/약 2%)	좌심장질환으로 인해 발생(대표 질환: **심부전**/폐고혈압의 대부분, 약 65%)	폐질환과 저산소혈증에 의해 발생(대표 질환: **폐섬유화증**/약 30%)	**급성폐색전증** 후에 폐혈관이 증식되어 발생(**희귀질환**/약 3%)	불분명한 여러 기전에 의해 발생

[표] 폐고혈압의 세계보건기구(WHO) 분류(출처: 폐고혈압 교과서)



[그림] 폐고혈압의 분류(출처: 2022 ESC/ERS guideline)

- (역학) 폐동맥고혈압(PAH)은 백만명 중 5-15명에서 생기는 희귀질환으로 최근 건강보험데이터를 통한 분석[6]에 따르면, 국내 폐동맥고혈압 유병률은 백만명 당 0.4-29.9명, 발병률은 0.5-6.3명이며, 5년 생존율은 71.8%, 전체 생존기간 중앙값은 13.1년으로 보고되었음. 만성혈전색전폐고혈압(CTEPH)은 백만명당 약 5명, 급성 혈전색전증 이후 0.56~6.1%에서 발생할 수 있음이 보고되며, 유럽 레지스트리[7]에서 수술을 받지 않은 환자의 3년 생존율은 70% 정도였음.

- (치료) 폐고혈압 1군(폐동맥고혈압), 4군(만성혈전색전폐고혈압)의 약물 치료전략은 아래와 같음.
  - PAH에는 항응고제, 이뇨제 등의 지지 요법이 권장되며, 혈관반응성검

6) Albert Youngwoo Jang, et al. Epidemiology of PAH in Korea: An Analysis of the National Health Insurance Data, 2002-2018. Korean Circ J. 2023 May;53(5):313-327.

7) Marion Delcroix, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Results From an International Prospective Registry. Circulation. 2016;133:859-871.

사에서 양성의 혈관 확장 반응을 보이는 경우 칼슘통로차단제를 우선 권고함. 혈관반응검사 음성인 경우 환자의 위험도를 평가하여, 저위험 또는 중간 위험군의 환자는 폐동맥고혈압 치료 약물(ERA; Endothelin Receptor antagonist, PDE5i; Phosphodiesterase 5 inhibitor, PCA; Prostacyclin analogues, PRA; Prostacyclin receptor agonist, soluble guanylase cyclase stimulator)[8]의 단독요법 또는 병용요법으로 초기 치료하고, 초기 치료에도 임상 반응이 충분히 보이지 않는 경우 순차적으로 2제 혹은 3제 추가 병용 치료가 권고됨.

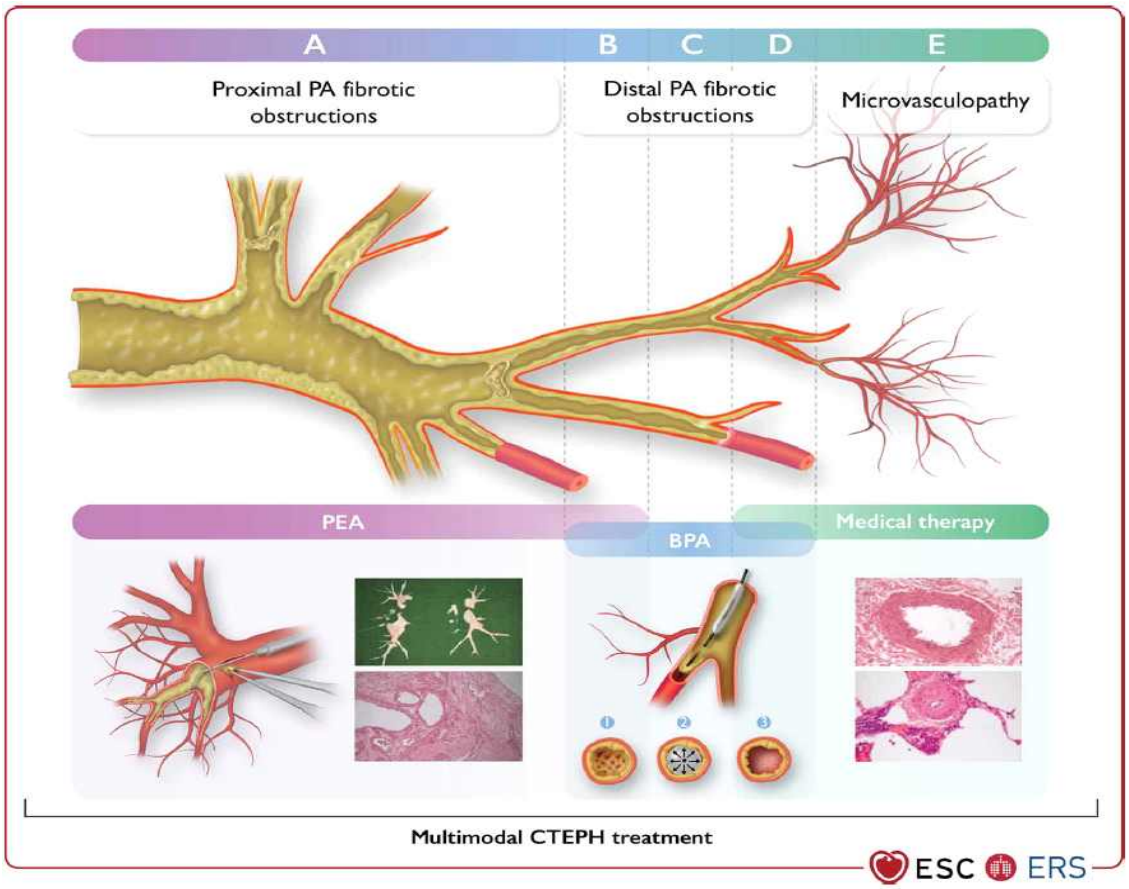
조치/치료			권고 수준 - 근거 수준					
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
칼슘통로차단제			I	C[a]	I	C[a]	-	-
엔도텔린 수용체 길항제	암브리센탄		I	A	I	A	IIb	C
	보센탄		I	A	I	A	IIb	C
	마시텐탄[b]		I	B	I	B	IIb	C
포스포디에스터라제-5억제제	실데나필		I	A	I	A	IIb	C
	타다라필		I	B	I	B	IIb	C
	바데나필[d]		IIb	B	IIb	B	IIb	C
구아닐산 고리화효소 자극제	리오시구앗		I	B	I	B	IIb	C
프로스타사이클린 유사체	에포프로스테놀	정맥주입[b]	-	-	I	A	I	A
	일로프로스트	흡입제	-	-	I	B	IIb	C
		정맥주입[d]	-	-	IIa	C	IIb	C
	트레프로스티닐	피하주입	-	-	I	B	IIb	C
		흡입제[d]	-	-	I	B	IIb	C
		정맥주입[c]	-	-	IIa	C	IIb	C
		경구제[d]	-	-	IIb	B	-	-
	베라프로스트		-	-	IIb	B	-	-
IP프로스타사이클린수용체 효능제	셀렉시팍(경구제)[d]		I	B	I	B	-	-

[그림] 폐동맥고혈압 단일 치료 권고(출처: 2020 폐고혈압 진료지침)

- CTEPH은 혈전 제거를 위한 수술적 치료인 폐동맥내막절제술(PEA;

8) ERA(Endothelin Receptor antagonist) - ambrisentan, bosentan, macitentan, PDE5i(Phosphodiesterase 5 inhibitor): sildenafil, Prostacyclin analogues: treprostinil, iloprost, , Prostacyclin receptor agonist: selexipag, soluble guanylase cyclase stimulator: riociguat

pulmonary endarterectomy)를 가장 먼저 고려해야 하며, 수술적으로 절제할 수 없거나 PEA 시행 후에도 폐고혈압 증상이 잔존하는 경우 가교 요법(bridging therapy)으로 풍선폐혈관성형술(BPA; balloon pulmonary angiography)를 포함한 시술적 치료 또는 riociguat 투여를 권고함.

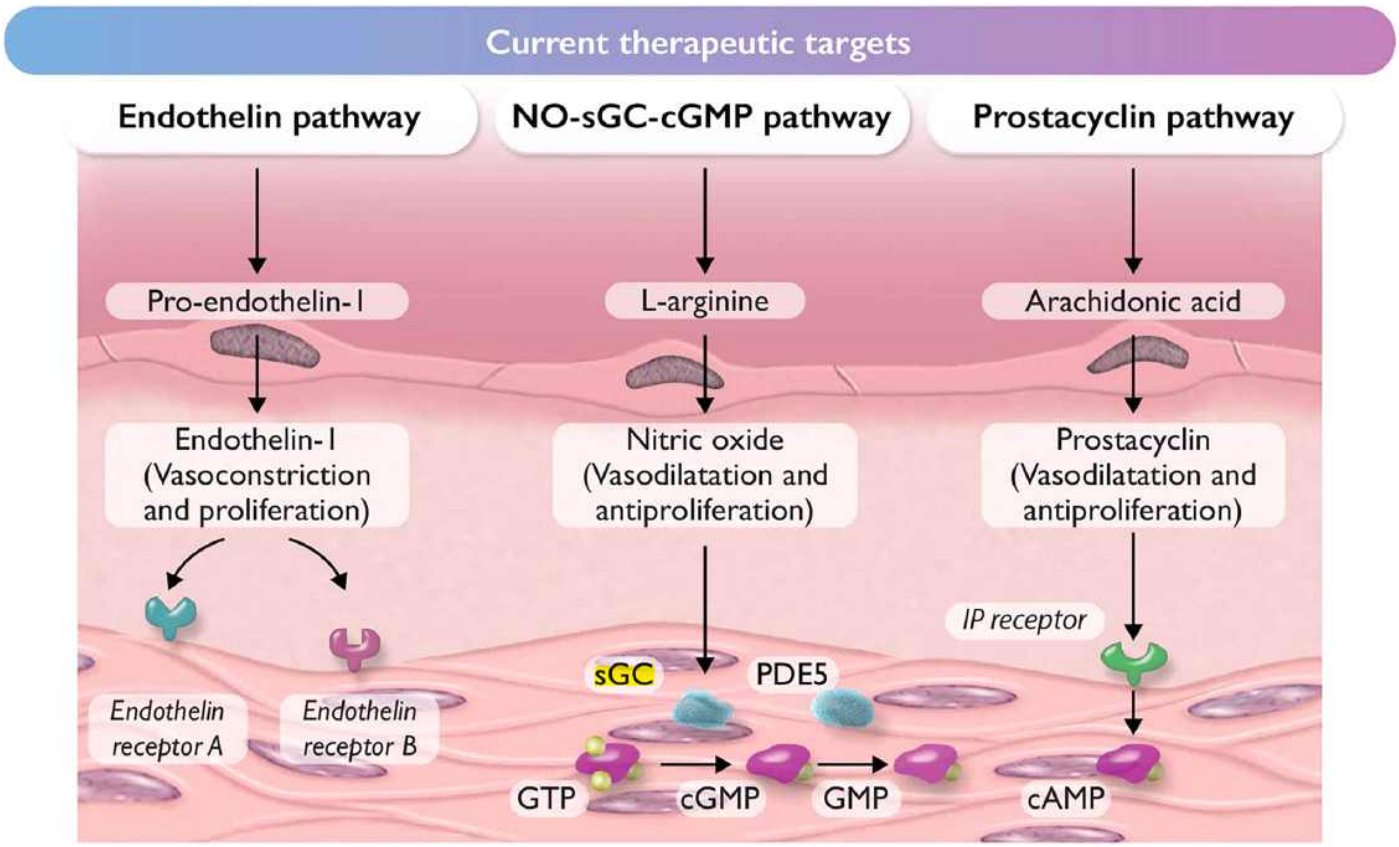


[그림] CTEPH의 치료 전략(출처: 2022 ESC/ERS guideline)

(2) 약제 특성

○ 신청품은 "❶ WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자에서 운동능력의 개선" 및 "❷ 수술이 불가능하거나 수술 후 지속 또는 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH, WHO Group 4) 성인 환자에서 운동능력의 개선"에 허가된 약제로, 혈관확장을 일으키는 cGMP의 생성을 자극하는 구아닐산 고리화효소 자극제 (Guanylate cyclase stimulatior; GCs)임.

- 신청품(riociguat)과 PDE5i는 모두 세포 내 NO-cGMP 경로에 작용하나, cyclic GMP(cGMP)의 분해를 늦춰 효과를 나타냈던 기존 치료제(PDE5i)와는 달리, riociguat은 Nitric oxide(NO)의 유무와 관계없이 효소를 직접 자극하여 작용한다는 기전적 우수성이 있음[9].



[그림] 폐동맥 고혈압 약제 기전(출처: 2022 ESC/ERS guideline)

9) 대한폐고혈압학회([redacted]), 대한결핵및호흡기학회([redacted]), 대한심장학회([redacted])

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[10)11)12)]에서 폐동맥고혈압(❶PAH) 표적치료제로 중 하나로 언급되며, 수술이 불가능한 만성혈전색전폐고혈압(❷CTEPH) 환자의 약물 치료제로서 소개되고 있음. 가이드라인[13)14)]에서는 PAH의 경우 초기 요법에서 불충분한 반응을 보인 경우 병용 요법으로 투여하도록 권고하며, 수술 후 지속·재발하거나 수술이 불가능한 증상이 있는 CTEPH에서 신청품의 투여를 권고함.

❶ PAH

- (ESC/ERS guideline, 2022) 초기 치료 후 intermediate-low risk인 환자에서 PDE5i를 riociguat으로 교체하여 투여 권고됨(Class of recommendation Ⅱb, Level of evidence B)
  - selexipag: ERA/PDE5i 병용 치료 후 intermediate-low risk인 환자에서 selexipag의 추가 투여가 권고됨.(Class Ⅱa, level B)
- (국내 폐고혈압 진료지침, 2020) 폐동맥고혈압에서 단독 치료의 임상 결과가 부적절하거나 악화하는 경우 riociguat 경구제를 추가하여 투여하는 것이 권고됨
  - [bosentan + riociguat 병용요법] 권고수준 Ⅰ, 권고등급 B(WHO FC Ⅱ,Ⅲ), 권고수준 Ⅱb, 권고등급 C (WHO FC Ⅳ)
  - [ERA(± PDE5i) + selexipag 병용요법] 권고수준 Ⅰ, 권고등급 B(WHO FC Ⅱ,Ⅲ), 권고수준 Ⅱb, 권고등급 C (WHO FC Ⅳ)

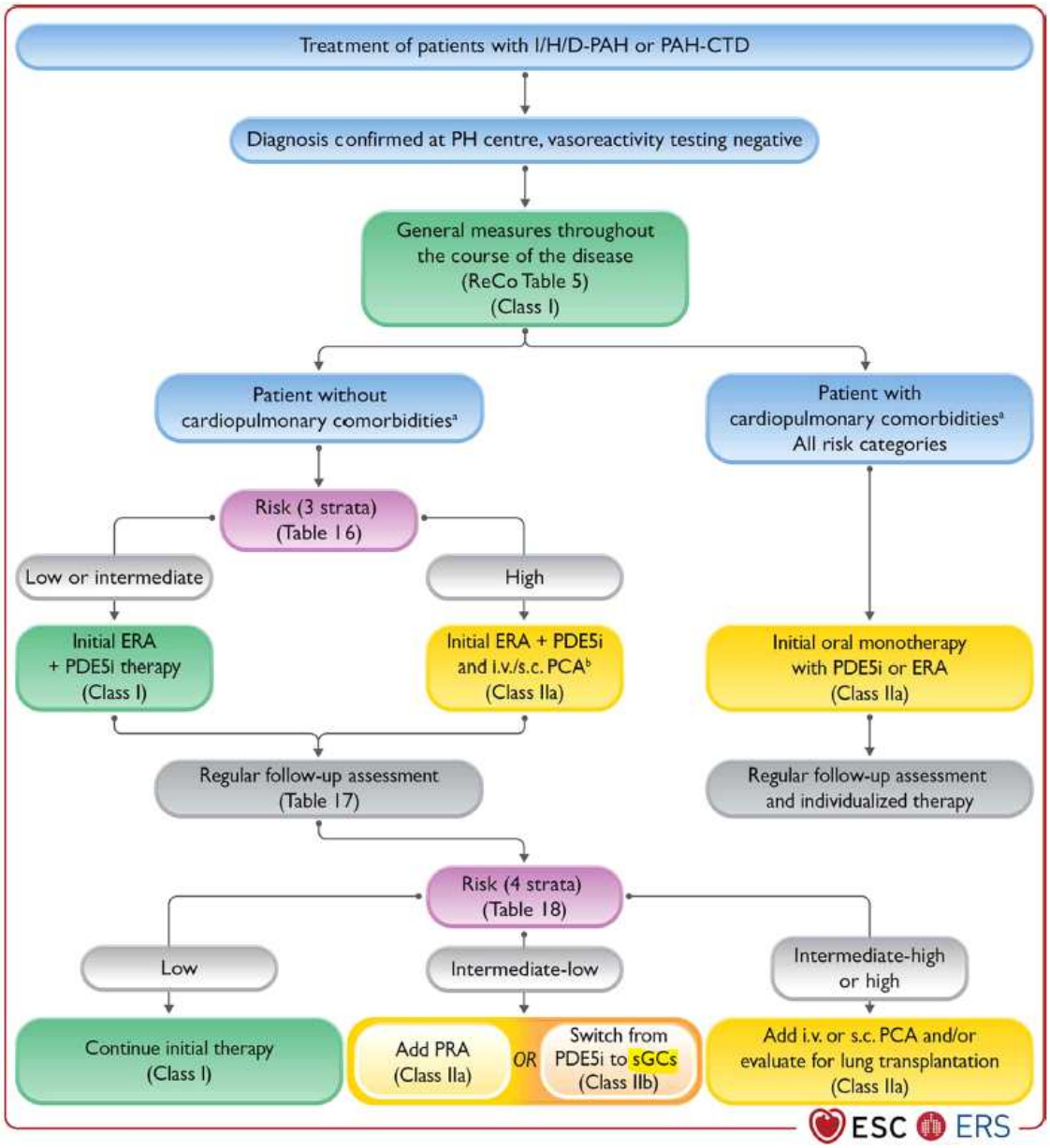
10) 폐고혈압 교과서, 2023. (대한폐고혈압학회) > PART 4. 폐고혈압의 치료 > Chapter 1. 폐동맥고혈압의 치료약제

11) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e(2023) > Chapter 283. Pulmonary hypertension

12) Rare Diseases of the Respiratory System(European Respiratory Society Monograph, 2023) > Chapter 14. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

13) 2020년 폐고혈압 진료지침(대한심장학회, 대한결핵 및 호흡기학회)

14) 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.

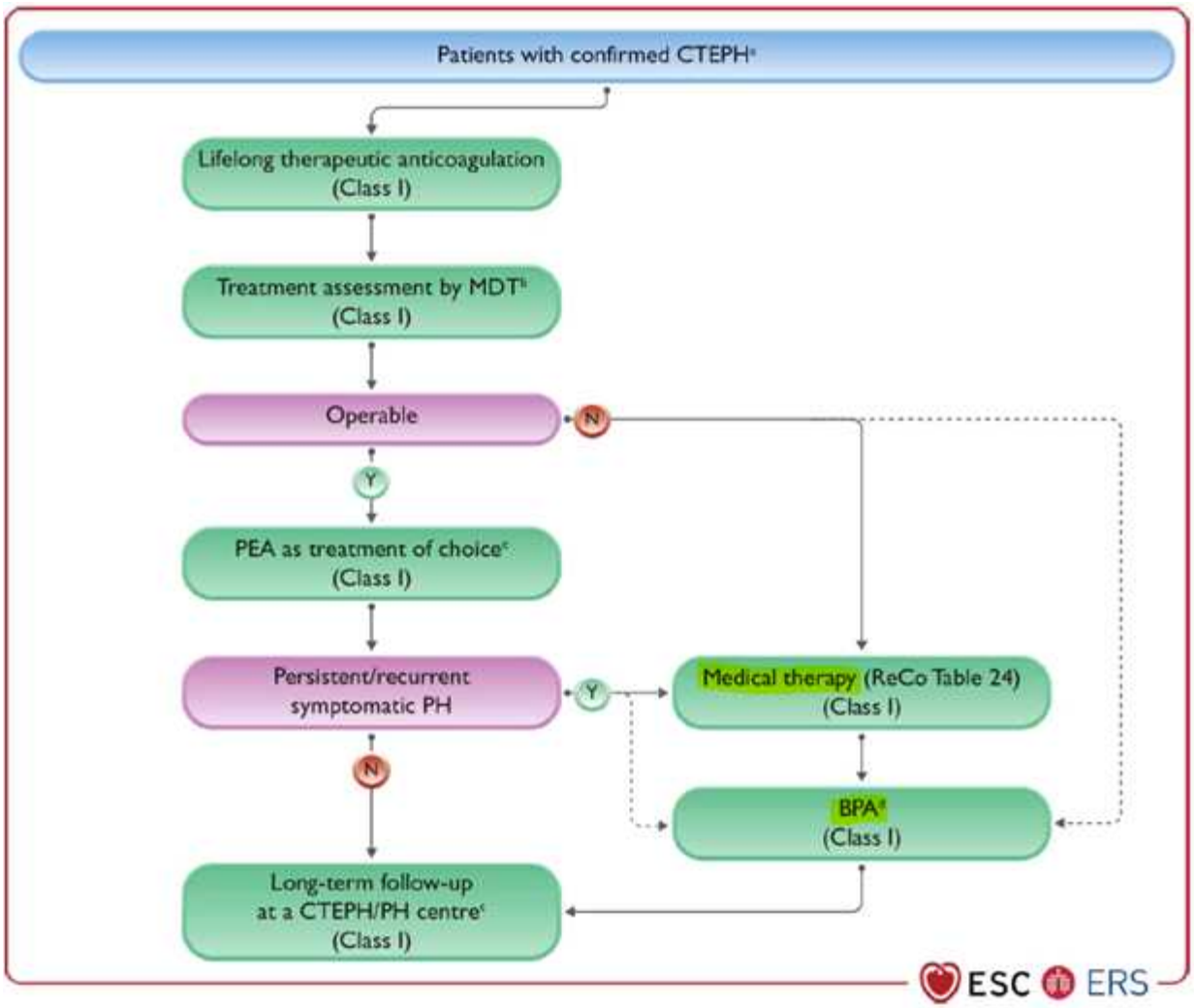


[그림] 폐동맥고혈압 치료 알고리즘(출처: 2022 ESC/ERS guideline)

❷ CTEPH

- (ESC/ERS guideline, 2022) 수술 후 지속/재발하거나 수술이 불가능한 증상이 있는 만성혈전색전폐고혈압환자에서 riociguat 투여 권고함(Class of recommendation Ⅰ, Level of evidence B)
  - 수술이 불가능하거나 PEA 이후에도 폐고혈압 증상이 있는 경우, distal obstruction으로 BPA 시술이 적절한 경우 등에 BPA를 권고함(Class of recommendation Ⅰ, Level of evidence B)
- (국내 폐고혈압 진료지침, 2020) 수술 후 지속/재발하거나 수술이 불가능한 증상이 있는 만성혈전색전폐고혈압환자에서 riociguat 투여 권고함(권고수준 Ⅰ, 권고등급 B)

- 수술이 불가능한 만성혈전색전폐고혈압환자에서 중재적 풍선폐혈관성형술(BPA)[15]를 고려할 수 있음(권고수준 IIb, 권고등급 C)



[그림] 만성혈전색전폐고혈압 치료 알고리즘(출처: 2022 ESC/ERS guideline)

15) BPA(Balloon pulmonary angioplasty): 풍선폐혈관성형술

(4) 임상 시험 결과

▢ 폐동맥고혈압(❶PAH) 관련 임상문헌 5편과 만성혈전색전성폐고혈압(❷CTEPH) 관련 임상문헌 5편을 검토함.

❶ PAH

○ **[PATENT-Ⅰ, 위약 대조 3상]**[16] 증상이 있는 폐동맥고혈압 환자를 대상[17]으로 신청품 투여군[2.5mg 투여군(n=254), 1.5mg 투여군(n=63)], 위약(n=126)으로 4:1:2 무작위 배정[18][19]하여 12주 동안 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 다기관, 활성 대조, 3상 연구 결과,

- 신청품 1.5mg 투여군(n=63)은 저용량에 대한 데이터 수집을 위해 탐색적 목적으로 포함되었으며, 효과 분석(efficacy analysis)에는 포함되지 않음.
- 1차 유효성 평가지표는 12주차의 6분 보행거리 변화로, 2.5mg 투여군은 기저치 대비 평균 30m 증가, 위약군은 6m 감소하여, 신청품군이 위약군 대비 유의미한 개선을 보임(least-squares mean difference 36m, 95% CI, 20 to 52; p<0.001)

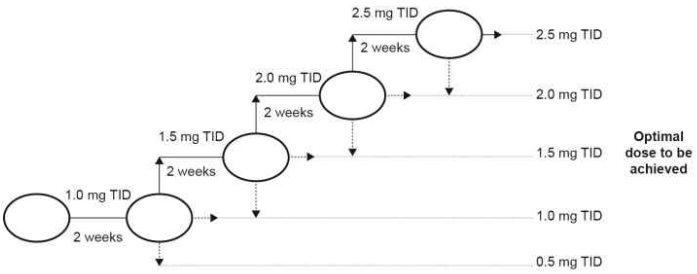
---

16) Hossein-Ardeschir Ghofrani, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2013;369:330-40.

17) 포함 대상: PAH 환자(idiopathic, familial, associated with connective-tissue disease, congenital heart disease, portal hypertension with liver cirrhosis, or anorexigen or amphetamine use), 폐혈관저항(PVR) ≥ 300 dyn·sec·cm^{-5}, 평균 폐동맥압(mPAP) ≥ 25mmHg, 6분보행거리(6MWD: 6-minute walk distance): 150-450m, ERA 또는 non-intravenous prostanoid를 최소 90일 동안, 안정된 용량으로 복용하는 환자.

18) 신청품 용량 적정: ① riociguat 2.5mg 투여군: riociguat 1.0mg TID로 시작하여 2주 마다 용량을 점차 증량하여 최대 2.5mg TID 투여. ② riociguat 1.5mg 투여군: riociguat 1.0mg TID로 시작하여 2주 마다 용량을 점차 증량하여 최대 1.5mg TID 투여.

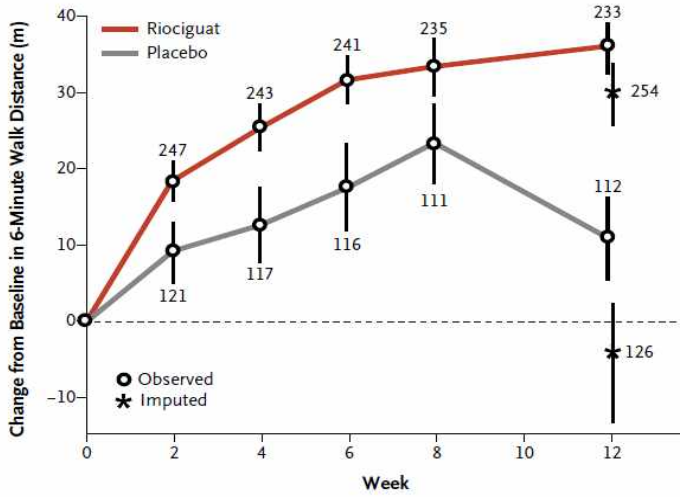
Figure S1. Riociguat Dose-Adjustment Plan Employed in the PATENT-1 Study. TID denotes three times daily.



19) 각 군별 병용약제

PATENT-Ⅰ	위약군(n=126)	riociguat 2.5mg 투여군(n=254)	riociguat 1.5mg 투여군(n=63)
riociguat 단독 투여	66명 (52%)	123명 (48%)	32명 (51%)
riociguat + ERA* 병용	54명 (43%)	113명 (44%)	27명 (43%)
riociguat + Prostanoid* 병용	6명 (5%)	18명 (7%)	4명 (6%)

* 병용 약제의 성분은 구체적으로 언급되지 않음. prostanoid 제제의 경우 주사 약제는 제외됨.



[그림] 위약군 및 2.5mg 투여군의 6분 보행거리 변화[20)]

- 2차 유효성 평가지표인 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance)[21)]은 2.5mg 투여군이 기저 대비 223 dyn·sec·cm^{-5} 감소, 위약군은 9 dyn·sec·cm^{-5} 감소하였고(p<0.001), NT-proBNP[22)] 수치는 2.5mg 투여군에서 기저 대비 198pg/ml 감소, 위약군이 232pg/ml 증가하였음(p<0.001). 이 외에 WHO 기능 분류 개선 정도, Borg dyspnea score[23)], LPH score[24)]에서 위약군 대비 유의한 개선을 보였고(p=0.002), EQ-5D 점수[25)]는 유의한 차이를 보이지 못함(p=0.07).
  - 임상적 악화(clinical worsening)[26)] 비율은 2.5mg 투여군이 위약군에 비해 유의하게 낮았음.(p = 0.005)

---

20) observed: 관찰된 수치 기준(결측치를 대체하지 않음) 결과값, imputed: 결측치를 미리 정해진 방식으로 대체*한 결과값.
* 결측치 처리 방법: 12주 동안 임상을 완료한 환자 또는 탈락한 환자는 마지막으로 기록된 값을 이후 데이터로 유지(LOCF; Last Observation Carried Forward)하며, 사망하거나 임상 악화로 종료 방문이 없거나, 방문은 했으나 측정값이 없었던 환자는 수치를 0m으로 대체(impute)함.

21) 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance): 폐혈관저항이란 우심실에서 폐동맥을 통해 혈액을 보내는 과정에서 발생하는 저항의 정도임. 단위로는 Woods unit(WU)또는 dyn·sec·cm^{-5}을 사용하며, 1WU = 80 dyn·sec·cm^{-5}을 의미함.

22) NT-proBNP(N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide): 심장에서 분비되는 심부전 및 심장 부담의 생물학적 지표로, 수치가 높을수록 심장의 부담이 크다는 것을 의미함.

23) Borg dyspnea scale: 호흡곤란(dyspnea)의 주관적인 강도를 평가하기 위해 사용하는 도구이며, 환자가 자신이 느끼는 호흡곤란의 심각도를 0에서 10까지의 숫자로 평가함. 숫자가 높을수록 호흡곤란의 강도가 심하다는 것을 의미하며 0은 호흡곤란이 전혀 없는 상태이며, 10은 최대의 호흡곤란을 의미함.

24) LPH score(Living with Pulmonary Hypertension questionnaire): 폐고혈압 환자가 경험하는 삶의 질을 평가하기 위한 도구로 폐고혈압이 일상생활, 신체적 기능, 감정 상태 등에 미치는 경향을 설문지로 측정함. 점수는 0부터 105까지이며, 숫자가 높을수록 삶의 질이 좋지 않은 것을 뜻함.

25) EQ-5D score(EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire): 건강관련 삶의 질을 측정하기 위한 설문도구로 -0.6부터 1.0까지의 scale로 측정되며 숫자가 클수록 삶의 질이 높은 것을 뜻함.

26) 임상적 악화(clinical worsening): ① 모든 원인으로 인한 사망, ② 심장/폐 이식, ③ 심방중격절개술(atrial septostomy) 시행, ④ 폐동맥고혈압의 지속적 악화로 인한 입원, ⑤ 폐동맥 고혈압 악화로 인하여 새로운 폐동맥 고혈압 약제(ERA, prostanoids, PDE5i)를 투여하거나 기존에 투여하던 prostanoid를 조절(modification)하는 경우, ⑥ 6분보행거리 감소: 기저치에서 15% 넘게 감소되어 2주 이상 유지되거나, 이전 검사보다 30% 넘게 감소한 경우, ⑦ WHO 기능 분류의 변화: WHO FC Ⅱ,Ⅲ인 경우 Ⅳ로 악화되어 2주 이상 유지된 경우

2차 평가변수	PATENT-Ⅰ	
	riociguat 2.5mg 투여군 (n=254)	위약군 (n=126)
① 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance) (단위: dyn・sec・cm^{-5})		
No. of patient evaluated	232명	107명
Change	-223±260	-9±317
Least-squares Mean difference (95% CI)	-226 (-281, -170)	
	p < 0.001	
② NT-proBNP (단위: pg/ml)		
No. of patient evaluated	228명	106명
Change	-198±1721	232±1011
Least-squares Mean difference (95% CI)	-432 (-782, -82)	
	p < 0.001	
③ WHO 기능 분류 (Ⅰ등급 ~ Ⅳ 등급)		
No. of patient evaluated (Baseline)	254명 (Ⅰ: 5명, Ⅱ: 108명, Ⅲ: 140명, Ⅳ: 1명)	125명 (Ⅰ: 4명, Ⅱ: 60명, Ⅲ: 58명, Ⅳ: 3명)
Change	21%(53/254) 등급 하향(개선) 76%(192/254) 등급 유지 4%(9/254) 등급 상향(악화)	14%(18/125) 등급 하향(개선) 71%(89/125) 등급 유지 14%(18/125) 등급 상향(악화)
Least-squares Mean difference (95% CI)	-	
	p = 0.003	
④ Borg dyspnea score (0~10, 0: no dyspnea, 10: maximum dyspnea)		
No. of patient evaluated	254명	126명
Change	-0.4±1.7	0.1±2.1
Least-squares Mean difference (95% CI)	-	
	p = 0.002	
⑤ EQ-5D score (-0.6~1.0, 높을수록 삶의 질 높음)		
No. of patient evaluated	253명	124명
Change	0.03±0.24	-0.03±0.30
Least-squares Mean difference (95% CI)	0.06 (0.01, 0.11)	
	p = 0.07	
⑥ LPH score (0~105, 높을수록 삶의 질 낮음)		
No. of patient evaluated	247명	122명
Change	-6±18	0.4±18.2
Least-squares Mean difference (95% CI)	-6 (-10, -3)	
	p = 0.002	
⑦ 임상적 악화(clinical worsening)		
all events	1%(3/254)	6%(8/126)
	p = 0.005	

- (안전성) 가장 흔한 이상반응은 두통(위약군 20%, 2.5mg 투여군 27%), 호흡부전(위약군 8%, 2.5mg 투여군 19%), 말초 부종(위약군 11%, 2.5mg 투여군 17%) 등이었음.
  - 심각한 이상반응(SAEs; serious adverse events) 중 실신은 2.5mg 투여군 1%, 위약군 1% 미만에서 발생함.
  - 부작용으로 인해 약물을 중단한 환자는 2.5mg 투여군 3%(8/254), 위약군 7%(9/126)이었음.

- 부작용으로 인한 사망은 2.5mg 투여군에서 2명(패혈증, 객혈), 위약군에서 3명(호흡부전 관련 2명, 폐고혈압 악화 1명) 발생하였고, 모든 사망은 임상 약물과의 관련성 없었음.

○ **[PATENT-Ⅱ, 1년 연장]**[27] PATENT-Ⅰ임상을 모두 참여한 환자(n=396) 대상의 단일군, open-label, 장기 연구로, 모든 환자에 신청품(riociguat)을 투여[28][29]하여 1년 동안[30] 신청품의 안전성 및 유효성을 평가한 결과,

- 1차 평가지표는 안전성(AEs; Adverse events)으로 저혈압은 전체 환자의 9%(37/396)에서 보고되었고, 실신은 7%(28/396)에서 보고됨.
  - 전체 환자 기준으로 가장 흔한 치료 관련 부작용은 어지러움 9%, 두통 8%, 소화불량 8%이며, 가장 흔한 치료 관련 심각한 부작용(SAEs; serious adverse events)은 실신 2%, 폐동맥고혈압 악화 1%임.
  - 객혈/폐출혈 관련 이상 반응은 전체 환자 중 6%(25/396)에서 보고되었고, 이와 관련 심각한 이상반응은 3%(10/396)에서 보고됨.
  - 전체 환자 중 27건의 사망이 발생했고, 이 중 3건이 치료 관련 사망으로 원인은 객혈/폐출혈과 폐렴, 심폐질환 및 저산소성 허혈성 뇌병증, 폐동맥 고혈압 악화임.
- 2차 평가지표는 1년차의 6분 보행거리 변화로, PATENT-Ⅱ 전체 환자(n=327)는 51m 증가하였고, PATENT-Ⅰ에서 2.5mg 투여군(n=192)은 53m 증가, 1.5mg 투여군(n=50)은 56m 증가, 위약군(n=85)은 46m 증가함.

---

27) Lewis J. Rubin, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J 2015 45: 1211-1213.

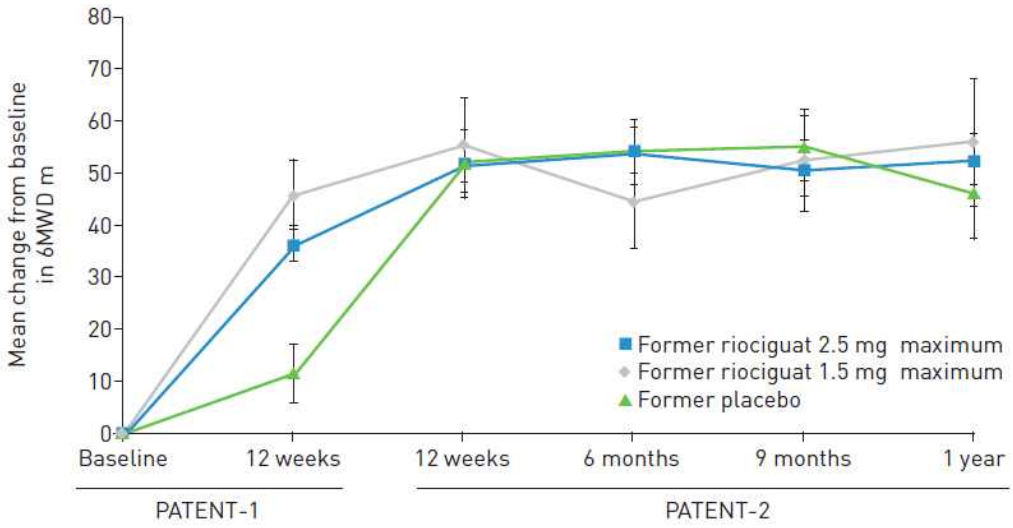
28) PATENT-Ⅰ를 마친 환자 중 98%(396/405*)가 PATENT-Ⅱ에 참여함.
- 용량 적정: 위약군은 riociguat 1mg TID부터 투여 시작하고, riociguat 1.5mg 투여군은 PATENT-Ⅰ에서 투여하던 용량으로 시작하여 최대 용량: 2.5mg TID까지 적정함.

* 405명: 위약군 111명, 2.5mg 투여군 237명, 1.5mg 투여군 57명

29) 병용약제

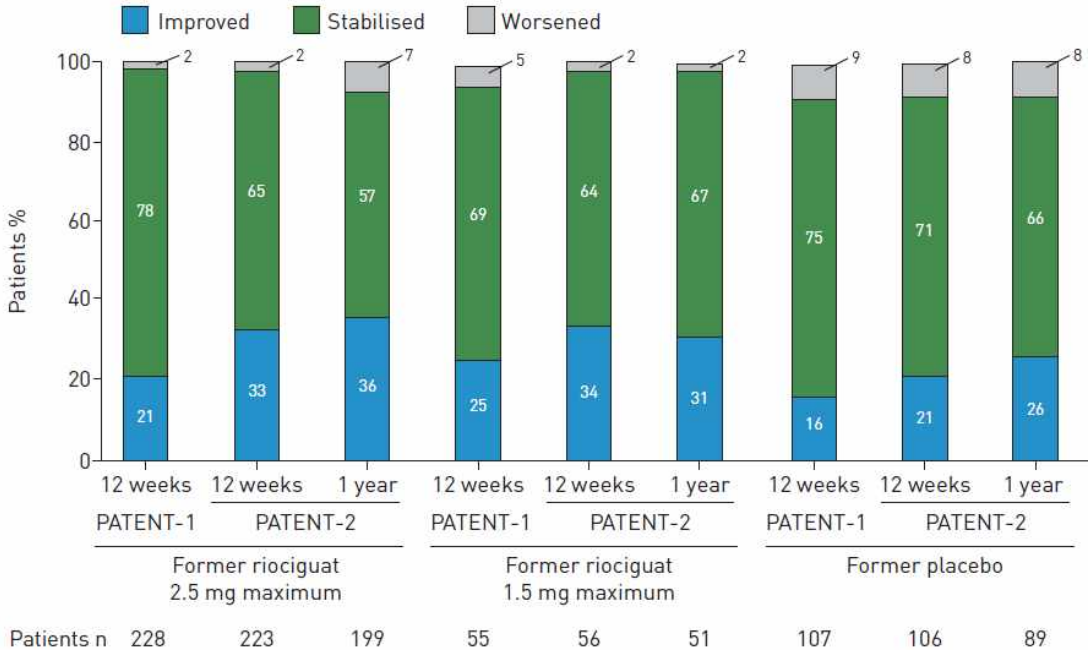
PATENT-Ⅱ	riociguat 2.5mg 투여군 (n=396)
riociguat 단독 투여	197명 (50%)
병용 투여	199명 (50%)
riociguat + ERA 병용	171명 (43%)
riociguat + non-intravenous prostanoid 병용	25명 (6%)
riociguat + ERA + non-intravenous prostanoid 병용	3명 (1%)

30) data cut off(interim analysis): 2013년 3월, 평균 치료기간(mean treatment duration): 95주, 치료기간 중앙값(median treatment duration): 91주



Mean 6MWD absolute values m						
Former riociguat						
2.5 mg maximum	364	400	417	419	417	417
1.5 mg maximum	359	406	414	405	410	417
Former placebo	378	390	433	436	436	426
Patients n						
Former riociguat						
2.5 mg maximum	231	228	218	211	206	192
1.5 mg maximum	56	55	54	54	50	50
Former placebo	109	108	103	101	98	85

- 그 외 2차 평가지표 평가결과, 이전 12주 연구인 PATENT-Ⅰ의 투여군과 상관없이 PATENT-Ⅱ의 전체 환자에서 개선을 보여주었음.
  - 1년차 WHO기능분류: 36% 하향(개선), 57% 유지, 7% 상향(악화)
  - 1년차 NT-proBNP 수치: 전체 환자에서 기저 대비 284 pg/ml 감소
  - Borg dyspnea score 0.45 감소, EQ-5D score 0.07 증가



[그림] WHO 기능분류 개선 비율(PATENT-Ⅱ)

○ **[PATENT-Ⅱ, 2년 연장]**[31] PATENT-Ⅰ 임상을 완료한 환자(n=396) 대상의 단일군, open-label, 장기 연구로, 모든 환자에 신청품(riociguat)을 최소 2년 이상 투여하고[32] 신청품의 안전성 및 유효성을 최종 평가[33]한 결과,

- Treatment-naïve(n=197), Pretreated(n=199)[34]로 나눠서 보고함.
- 1차 평가지표는 안전성(AEs; Adverse events)으로 저혈압은 전체 환자의 51%(13/396), Treatment-naïve군의 11%(21/197), Pretreated군의 15%(30/199)에서 보고되었고, 실신은 전체 환자의 10%(38/396), Treatment-naïve군의 6%(11/197), Pretreated군의 14%(27/199)에서 보고됨.
  - 가장 흔한 약물 관련 심각한 부작용(SAEs; serious adverse events)은 실신 3%(13/396), 폐동맥고혈압 악화 1%(2/396)임.
  - 객혈/폐출혈 관련 심각한 부작용은(SAEs) interim analysis 이후 3건 발생하였고, 1건은 사망으로 이어졌으며 2건은 회복되었음.

---

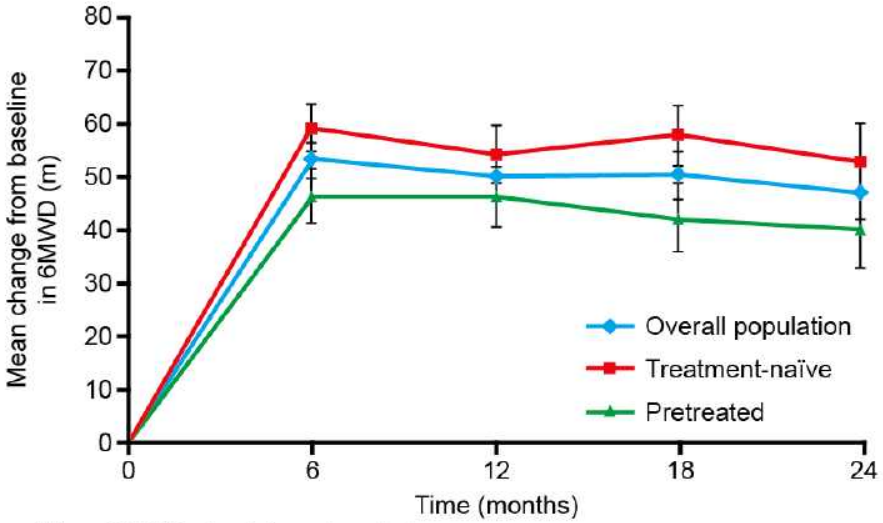
31) Hossein-Ardeschir Ghofrani, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med 2016 May;4(5):361-71.

32) [PATENT-Ⅰ] 대상 환자수(443명) → 임상 405명 완료, [PATENT-Ⅱ] 396명 참여(PATENT-Ⅰ 완료 환자의 98%, 396/405) → (interim analysis, data cut off: 2013.3월) ongoing 324명 → (final analysis, data cut off: 2014.3월) 275명* ongoing
* PATENT-Ⅰ 투여군: 위약군 74명, 2.5mg 투여군 158명, 1.5mg 투여군 43명

33) data cut off(final): 2014년 3월, 치료기간 중앙값(median treatment duration): 139주(범위 0-244주)

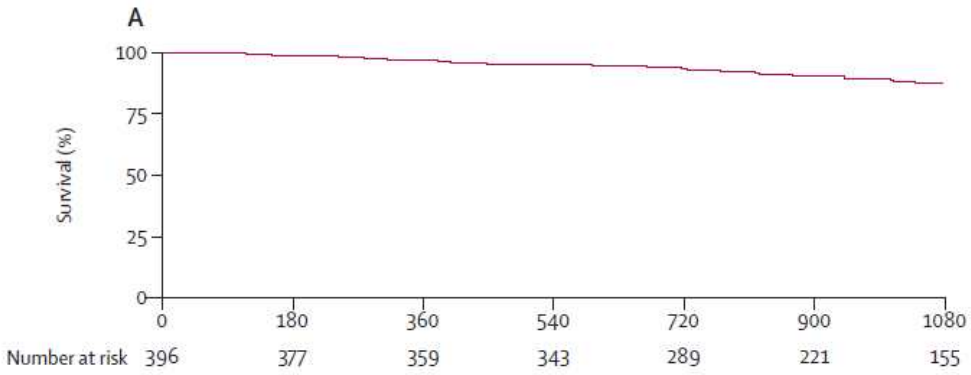
34) Treatment-naïve(n=197): riociguat 단일 투여군, Pretreated(n=199): riociguat + ERAs / riociguat + prostanoids / riociguat + ERAs + prostanoids 병용 투여군

- 2차 평가지표는 2년차의 6분 보행거리 변화로 전체 환자(n=296)는 47m 증가함.



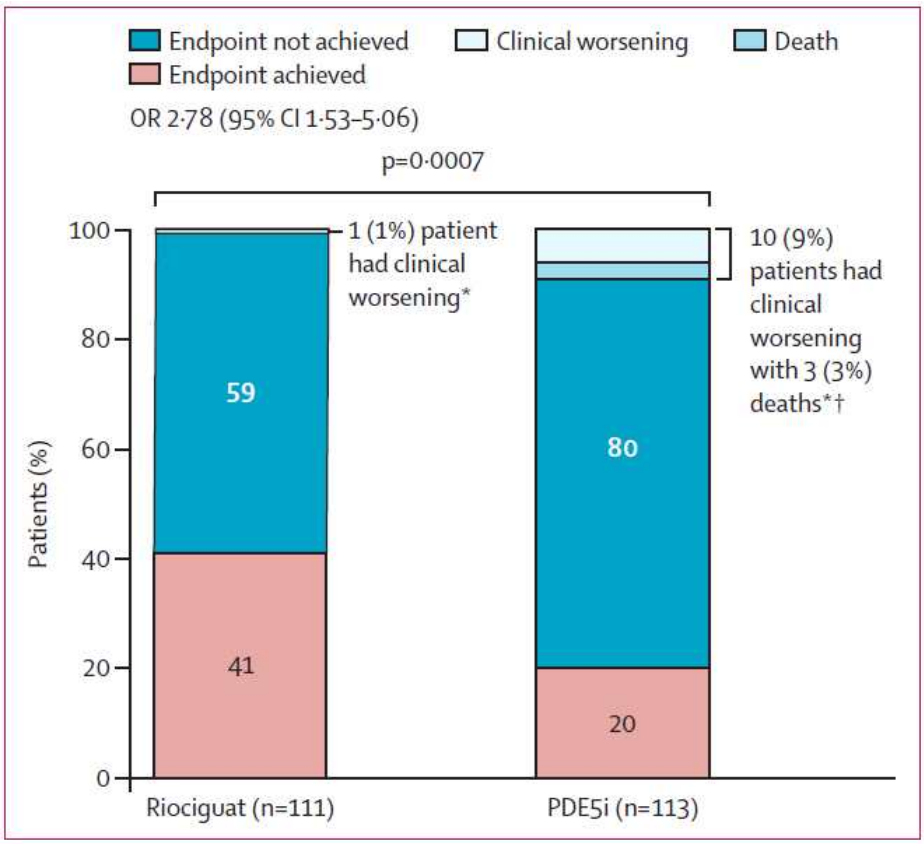
Mean 6MWD absolute values (m)				
367	422	418	422	418
369	429	423	430	425
365	413	414	412	409
Number of patients				
396	366	351	329	296
197	189	179	169	154
199	177	172	160	142

- 그 외 2차 평가지표인 평가 결과, 1년차의 개선이 2년차에도 유지됨.
  - 2년차 WHO기능분류: 33% 하향(개선), 58% 유지, 9% 상향(악화)
  - 2년차 NT-proBNP 수치: 전체 환자에서 기저 대비 145 pg/ml 감소
  - EQ-5D score: 0.06 증가
- 임상적 악화(clinical worsening)는 전체 환자의 27%(108/396)에서 발생하였고, 임상적 악화와 관련된 생존율(clinical worsening-free survival)은 1년차 88%(95% CI, 85% to 91%), 2년차 79%(95% CI, 74% to 82%)였음.



○ [REPLACE, 교체 투여][35] PDE5i 단독 투여 또는 PDE5i + ERA 병용투여하는 증상이 있는 intermediate risk 폐동맥 고혈압 환자[36]에서 PDE5i 투여 유지군(n=113)과 PDE5i에서 신청품으로 교체 투여군(n=111)로 1:1 무작위 배정하여 24주동안 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 다기관, 공개라벨(open-label), 무작위 대조 연구 결과,

– 1차 유효성 평가지표는 24주차의 임상적 개선(improvement)[37] 환자 비율로 교체 투여군은 41%(45/111), PDE5i 유지군은 20%(23/113)으로 신청품군이 유의하게 악화의 위험을 낮췄음(odds ratio 2.78, 95% CI, 1.53 to 5.06; p=0.0007)



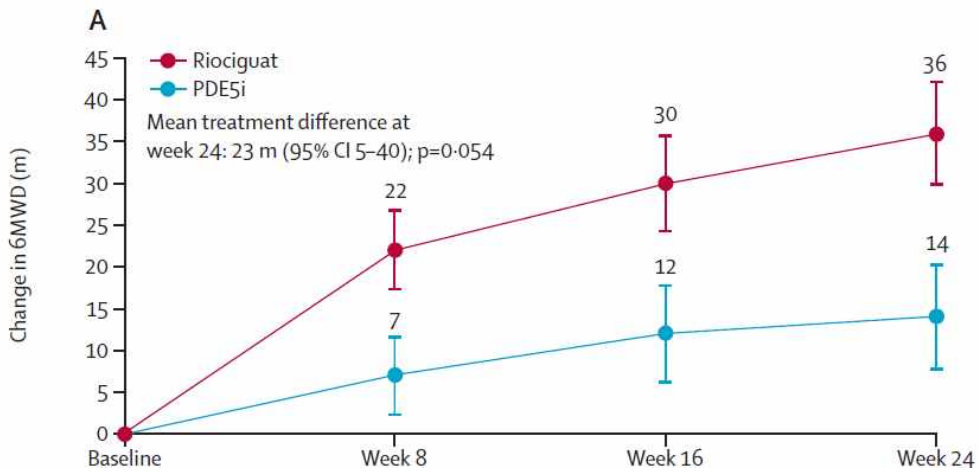
– 2차 유효성 평가지표인 24주차의 6분 보행거리 변화는 교체 투여군 36m 증가, PDE5i 유지군 14m 증가로 교체 투여군이 PDE5i 유지군에 비해 수

35) Marius M Hoeper, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 573-84.

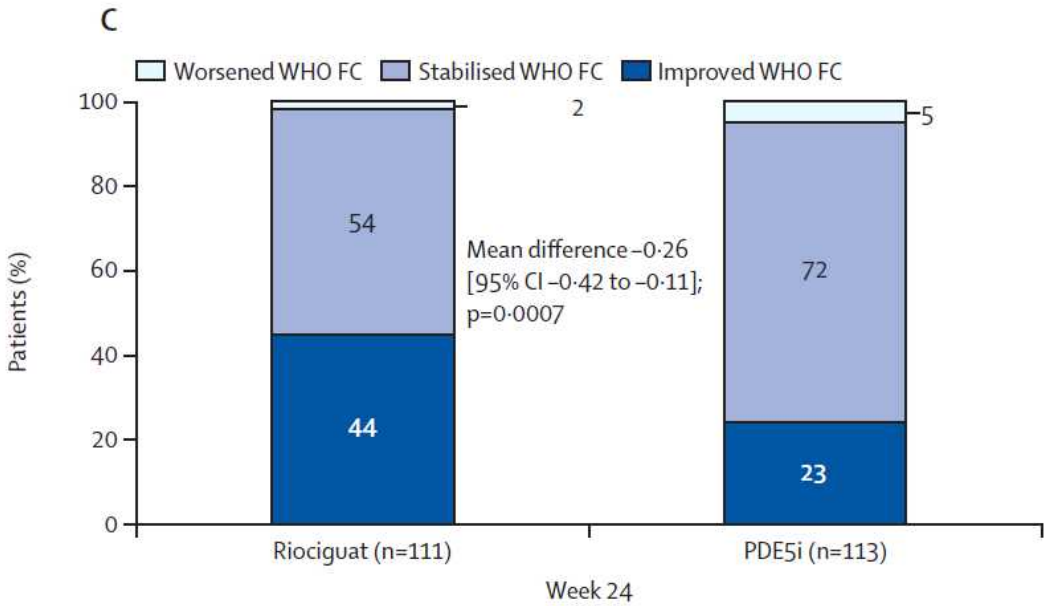
36) 대상: PAH 환자[idiopathic, heritable, drug-induced, toxin-induced, associated with connective-tissue disease(PAH-CTD), congenital heart disease(PAH-CHD), portopulmonary hypertension(PoPH)], 6주 이상 PDE5i(tadalafil 20-40mg/day 투여 또는 sildenafil 60mg/day 이상 투여) 단독 요법 또는 PDE5i + ERA와의 병용요법에도 1년 사망률에 대한 intermediate risk*(intermediate risk of 1-year mortality)를 보이는 환자.
* intermediate risk: WHO 기능 분류 3, 6분보행거리(6MWD) 165-440m인 경우

37) 임상적 개선(clinical improvement): 임상적 악화(clinical worsening)가 없고, 3개의 지표(6분 보행거리, WHO 기능분류, NT-proBNP 수치) 중에서 적어도 2개에 대한 기저치 대비 개선*이 있는 경우
* 개선: 6분 보행거리 10% 이상 증가, WHO 기능분류 Ⅰ 또는 Ⅱ, NT-proBNP 수치가 30% 이상 감소.

치적 개선은 있었으나 유의하지는 않았음(mean treatment difference 23m, 95% CI 5 to 40, p=0.054).



- 24주차의 NT-proBNP 수치 변화는 교체 투여군 88pg/mL 감소, PDE5i 유지군 81pg/mL 증가로 교체 투여군에서 수치적 개선은 있었으나 유의하지는 않았음(mean treatment difference -170pg/mL, 95% CI -426 to 87, p=0.11).
- 24주차의 WHO 기능분류 개선 비율은 교체 투여군이 PDE5i 유지군 보다 유의하게 개선되었음(mean difference -0.26, 95% CI, -0.42 to -0.11, p=0.0007)



- (안전성) 가장 흔한 부작용은 교체 투여군에서 저혈압 14%(15/111), 두통 13%(14/111), 소화불량 9%(10/111)이고, PDE5i 유지군에서 두통 7%(8/114), 기침 6%(7/114), 상기도 감염 6%(7/114)임.
- 심각한 이상반응(SAE; serious adverse event) 중 저혈압은 교체 투여군 2%(2/111), PDE5i 유지군에서는 발생하지 않았음.

- 부작용으로 인해 약물을 중단한 환자는 교체 투여군 5%(6/111), PDE5i 유지군 1%(1/114)이었으며, 중단 사유는 우심실부전, 저혈압, 호흡부전 등이었음.
- 부작용과 관련 있는 사망은 PDE5i 유지군에서 총 3건 발생하였고, 2건은 폐동맥고혈압 악화, 1건은 심각한 탈수 증세와 관계되어 투여 약물과 관계없었음.

○ **[간접비교, PAH 약제]**[38] PAH에서 약제간의 효능과 안전성을 비교하기 위해 PAH 환자 대상으로 약제[39]의 효과를 평가한 31개의 RCT를 선정하여 체계적 고찰 및 네트워크 메타분석을 수행한 결과,

- 임상적 악화 환자 비율은 위약군에서 중앙값 14.5%, ERA 7.7%(Risk Ratio 0.53; 95% CI, 0.36 to 0.78), PDE5i 5.7%(RR 0.39; 95% CI, 0.24 to 0.62), ERA+PDE5i 병용요법 3.9%(RR 0.27; 95% CI, 0.14 to 0.52), riociguat 2.8%(RR 0.19; 95% CI, 0.05 to 0.76)임.
  - SUCRA 순위는 riociguat 0.89, ERA + PDE5i 병용요법 0.86, PDE5i 0.68, ERA 0.46, selexipag 0.34 순임.
- NYHA/WHO 기능분류의 개선은 위약군에서 중앙값 16.2%, ERA 25.2%(RR 1.56; 95% CI, 1.22 to 2.00), PDE5i 24.8%(RR 1.53; 95% CI, 1.06 to 2.19), IV/SC prostanoid(PCA) 82.8%(RR 5.06; 95% CI, 2.32 to 11.04), ERA + PDE5i 병용요법 28.3%(RR 1.75; 95% CI, 1.05 to 2.92)임.
  - SUCRA 순위는 IV/SC prostanoid 0.99, ERA + PDE5i 병용요법 0.60, PO/INH prostanoid 0.59, ERA 0.48, selexipag 0.47, PDE5i 0.45, riociguat 0.39 순임.
- 6분 보행거리 지표에서 ERA+PDE5i 병용요법 54.1m, IV/SC prostanoid 35.8m, ERA 33.2m, PDE5i 26.8m는 위약과 비교하여 유의한 개선을 보였으나, 사전 정의된 MCID(minimal clinically important difference)인 33m를 지속적으로 달성하지 못함.
  - SUCRA 순위는 ERA + PDE5i 병용요법 0.97, IV/SC prostanoid 0.74, ERA 0.69, PDE5i 0.53, riociguat 0.48, selexipag 0.32 순임.

---

38) Snigdha Jain, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension A Systematic Review and Network Meta-Analysis. CHEST 2017; 151(1):90-105.

39) 포함 약제(PAH에 FDA 허가된 약제): ERA(bosentan, ambrisentan, macitentan), PDE5i(sildenafil, tadarafil), 경구/흡입(PO/INH) prostanoid(treprostinil, iloprost), IV/SC prostanoid(epoprostenol, treprostinil), soluble guanylate cyclase stimulator(riociguat), selective prostacyclin receptor agonist (selexipag)
요법: 단독, 병용으로 8주 이상 투여

- (안전성) 부작용 관련 약물 중단 비율로 안전성 평가하였으며 SUCRA 순위는 riociguat 0.92, PDE5i 0.80, ERA + PDE5i 병용요법 0.62, ERA 0.57, selexipag 0.24 순이었음.

약제	Mortality RR (95% CI)	6MWD WMD (95% CI)	PAH-Related Hospitalization RR (95% CI)	AEs Leading to Discontinuation RR (95% CI)
vs. placebo				
riociguat	0.36 (0.07, 1.81)	24.28 (-1.78, 50.34)	0.12 (0.01, 1.20)	0.49 (0.18, 1.37)
selexipag	1.52 (0.86, 2.70)	16.32 (-5.46, 38.10)	0.73 (0.37, 1.43)	**2.01* (1.04, 3.88)**
vs. ERA				
riociguat	0.52 (0.10, 2.75)	-8.91 (-38.07, 20.26)	0.17 (0.02, 1.76)	0.47 (0.16, 1.41)
selexipag	**2.19* (1.07, 4.49)**	-16.87 (-41.58, 7.84)	1.01 (0.43, 2.34)	1.91 (0.88, 4.15)
vs. PDE5i				
riociguat	0.53 (0.08, 3.61)	-2.51 (-31.93, 26.90)	0.24 (0.02, 2.52)	0.64 (0.20, 2.01)
selexipag	2.23 (0.68, 7.37)	-10.48 (-36.10, 15.14)	1.38 (0.53, 3.60)	**2.61* (1.10, 6.21)**
vs. 경구/흡입 PCA				
riociguat	0.41 (0.07, 2.35)	10.34 (-19.76, 40.43)	0.14 (0.01, 1.55)	0.17 (0.05, 0.54)
selexipag	1.73 (0.71, 4.20)	2.37 (-24.19, 28.94)	0.82 (0.29, 2.32)	0.69 (0.29, 1.62)
vs. IV/SC PCA				
riociguat	0.65 (0.12, 3.66)	-11.52 (-43.40, 20.36)	0.25 (0.01, 7.13)	**0.19* (0.04, 0.85)**
selexipag	**2.75* (1.18, 6.40)**	-19.48 (-46.67, 7.71)	1.49 (0.12, 18.76)	0.76 (0.20, 2.80)
vs. riociguat				
selexipag	4.22 (0.76, 23.33)	-7.96 (-42.14, 26.22)	5.85 (0.55, 62.49)	**4.07* (1.21, 13.75)**
ERA + PDE5i	1.80 (0.24, 13.77)	29.85 (-6.04, 65.75)	1.64 (0.14, 19.59)	1.97 (0.55, 7.05)

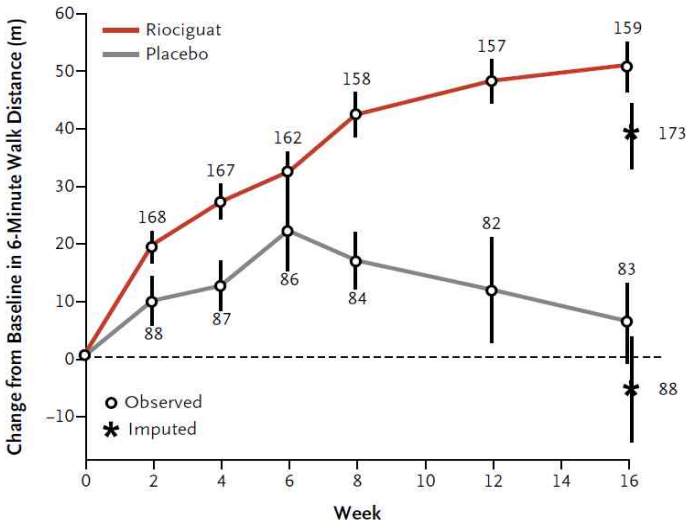
* 통계적으로 유의(numbers in bold represent statistically significant results)

- (selexipag vs. riociguat) selexipag과 riociguat의 간접 비교에서, 사망률, 6분 보행거리, 폐동맥고혈압 관련 입원의 유의한 차이는 없었음.

❷ CTEPH

○ **[CHEST-Ⅰ, 위약 대조 3상]**[40] 수술 불가능하거나 수술(PEA; pulmonary endarterectomy) 후 지속 또는 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension) 환자 대상[41]으로 신청품(n=173)[42]과 위약군(n=88)으로 2:1 무작위 배정한 후 16주 동안 신청품의 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 다기관, 위약 대조, 3상 연구 결과,

- 1차 유효성 평가지표는 16주차의 6분 보행거리 변화로, 신청품군은 기저치 대비 평균 39m 증가, 위약군은 6m 감소하여, 신청품군이 위약군 대비 유의미한 개선을 보임(least-squares mean difference 46m, 95% CI, 25 to 67; p<0.001)



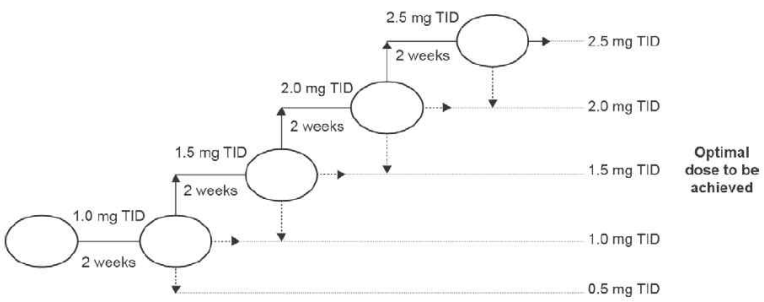
- 2차 유효성 평가지표인 폐혈관저항(PVR)은 신청품군이 기저 대비 226

40) Hossein-Ardeschir Ghofrani, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. N Engl J Med 2013;369:319-29.

41) 대상: 수술이 불가능하거나 폐동맥내막절제술(PEA; pulmonary endarterectomy) 후에도 재발하거나 지속되는 18세에서 80세 사이의 성인 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH) 환자, 6분 보행거리 150-450m, 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance) ≥ 300 dyn · sec · cm^{-5}, 평균 폐동맥압(mPAP) ≥ 25 mmHg

42) 신청품 용량 적정: riociguat 1.0mg TID로 시작하여 2주 마다 용량을 점차 증량하여 최대 2.5mg TID 투여.

Figure S1. Riociguat Dose-Adjustment Plan Employed in the CHEST-1 Study. TID denotes three times daily.



dyn·sec·cm^{-5} 감소, 위약군은 23 dyn·sec·cm^{-5} 증가하였고(p<0.001), NT-proBNP 수치는 신청품군 291pg/ml 감소, 위약군 76pg/ml 증가하였음(p<0.001). 이 외에 WHO 기능 분류 개선, Borg dyspnea score, EQ-5D 점수에서도 위약군 대비 유의한 개선을 보였으며, LPH score[43]와 임상적 악화(clinical worsening)[44] 비율은 유의한 차이를 보이지 못함.

2차 평가변수	CHEST-1	
	신청품군 (n=173)	위약군 (n=88)
① 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance) (단위: dyn • sec • cm^{-5})		
No. of patient evaluated	151명	82명
Change	-226±248	23±274
Least-squares Mean difference (95% CI)	**-246 (-303, -190)**	
	p < 0.001	
② NT-proBNP (단위: pg/ml)		
No. of patient evaluated	150명	73명
Change	-291±1717	76±1447
Least-squares Mean difference (95% CI)	**-444 (-843, -45)**	
	p < 0.001	
③ WHO 기능 분류 (Ⅰ등급 ~ Ⅳ 등급)		
No. of patient evaluated (Baseline)	173명 (Ⅰ: 3명, Ⅱ: 55명, Ⅲ: 107명, Ⅳ: 8명)	87명 (Ⅰ: 0명, Ⅱ: 25명, Ⅲ: 60명, Ⅳ: 2명)
Change	33%(57/173) 등급 하향(개선) 62%(107/173) 등급 유지 5%(9/173) 등급 상향(악화)	15%(13/87) 등급 하향(개선) 78%(68/87) 등급 유지 7%(6/87) 등급 상향(악화)
Least-squares Mean difference (95% CI)	-	
	p = 0.003	
④ Borg dyspnea score (0~10, 0: no dyspnea, 10: maximum dyspnea)		
No. of patient evaluated	173명	88명
Change	-0.8±2	0.2±2.4
Least-squares Mean difference (95% CI)	-	
	p = 0.004	
⑤ EQ-5D score (-0.6~1.0, 높을수록 삶의 질 높음)		
No. of patient evaluated	172명	87명
Change	0.06±0.28	-0.08±0.34
Least-squares Mean difference (95% CI)	**0.13 (0.06, 0.21)**	
	p < 0.001	
⑥ LPH score (0~105, 높을수록 삶의 질 낮음)		
No. of patient evaluated	170명	86명
Change	-7±19	-2±19
Least-squares Mean difference (95% CI)	-6 (-10, -1)	
	p = 0.1	
⑦ 임상적 악화(clinical worsening)		

43) LPH score(Living with Pulmonary Hypertension questionnaire): 폐고혈압 환자가 경험하는 삶의 질을 평가하기 위한 도구로 폐고혈압이 일상생활, 신체적 기능, 감정 상태 등에 미치는 경향을 설문지로 측정함. 점수는 0부터 105까지이며, 숫자가 높을수록 삶의 질이 좋지 않은 것을 뜻함.

44) 임상적 악화(clinical worsening): ① 모든 원인으로 인한 사망, ② 심장/폐 이식, ③ 폐고혈압 악화로 인한 PEA 수술, ④ 새로운 폐고혈압 약제 투여(ERA, prostanoids, PDE5i), ⑤ 6분보행거리 감소: 기저치에서 15% 넘게 감소되어 2주 이상 유지되거나, 이전 검사보다 30% 넘게 감소한 경우, ⑥ WHO 기능 분류의 변화: WHO FC Ⅱ,Ⅲ인 경우 Ⅳ로 악화되어 2주 이상 유지된 경우

2차 평가변수	CHEST-Ⅰ	
	신청품군 (n=173)	위약군 (n=88)
all events	2%(4/173)	6%(5/88)
	p = 0.17	

- (안전성) 가장 흔한 이상반응은 두통(신청품군 25%, 위약군 14%), 어지러움(신청품군 23%, 위약군 12%), 말초 부종(신청품군 16%, 위약군 20%) 등이었고, 가장 흔한 심각한 이상 반응(SAEs; serious adverse events)은 우심실부전(신청품군, 위약군 모두 3%), 실신(신청품군 2%, 위약군 3%), 객혈(신청품군, 위약군 모두 2%)임.
  - 부작용으로 인한 약물 중단은 신청품군 3%(5/173), 위약군 2%(2/88)이었고, 1명의 신청품군 환자가 약물과 관련이 있다고 보고됨.
  - 부작용으로 인한 사망은 신청품군에서 2명(심부전, 급성신부전증), 위약군에서 3명[호흡 부전, 순환 정지(circulatory arrest), 심정지] 발생하였으며, 신청품군에서 급성신부전증으로 인한 사망 1건은 임상 약물과 관련이 있다고 보고됨.

○ **[CHEST-Ⅱ, 1년 연장]**[45] CHEST-Ⅰ 임상을 모두 참여한 환자(n=237) 대상[46]의 단일군, open-label, 장기 연구로, 모든 환자에 신청품(riociguat)을 투여하여 1년 동안[47] 신청품의 안전성 및 유효성을 평가한 결과,

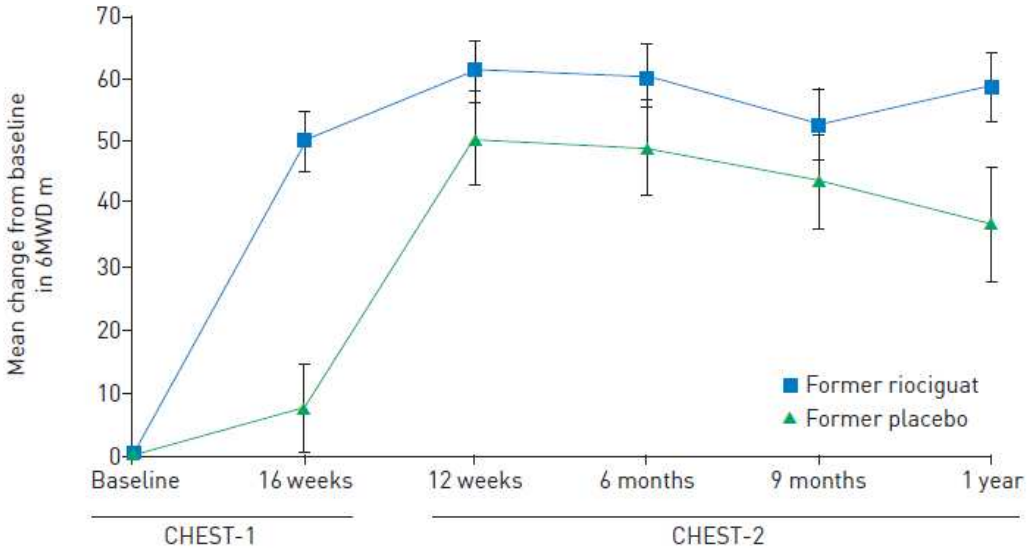
- 1차 평가지표는 안전성(AEs; Adverse events)으로 저혈압은 전체 환자의 6%(15/237)에서 보고되었고, 실신은 7%(17/237) 보고됨.
  - 전체 환자 기준으로 치료 관련 부작용은 46%(109/237) 발생하였고, 가장 흔한 치료 관련 부작용은 어지러움(10%), 소화불량(8%), 저혈압(5%)이었음.
  - 치료 관련 심각한 이상반응(SAEs)는 5%에서 발생하였고, 가장 흔한 치료 관련 SAEs는 실신(2%), 저혈압(1%)이며 모두 완화되었음.
  - 객혈/폐출혈 관련 이상 반응은 전체 환자 중 3%(8/237)에서 보고되었고, 이와 관련 심각한 이상반응은 2%(4/237)에서 보고됨
  - 전체 환자 중 13건의 사망이 발생했고, 이 중 치료 관련 사망은 없음.

45) Gérald Simonneau, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J 2015; 45: 1293-1302.

46) CHEST-Ⅰ를 마친 환자 중 98%(237/243*)가 참여하였고, 8주간의 dose-adjustment period동안 위약군은 riociguat 1mg TID부터 투여 시작하여 개별 용량 적정함.(최대 용량: 2.5mg TID)
* 243명: 신청품군 160명, 위약군 83명

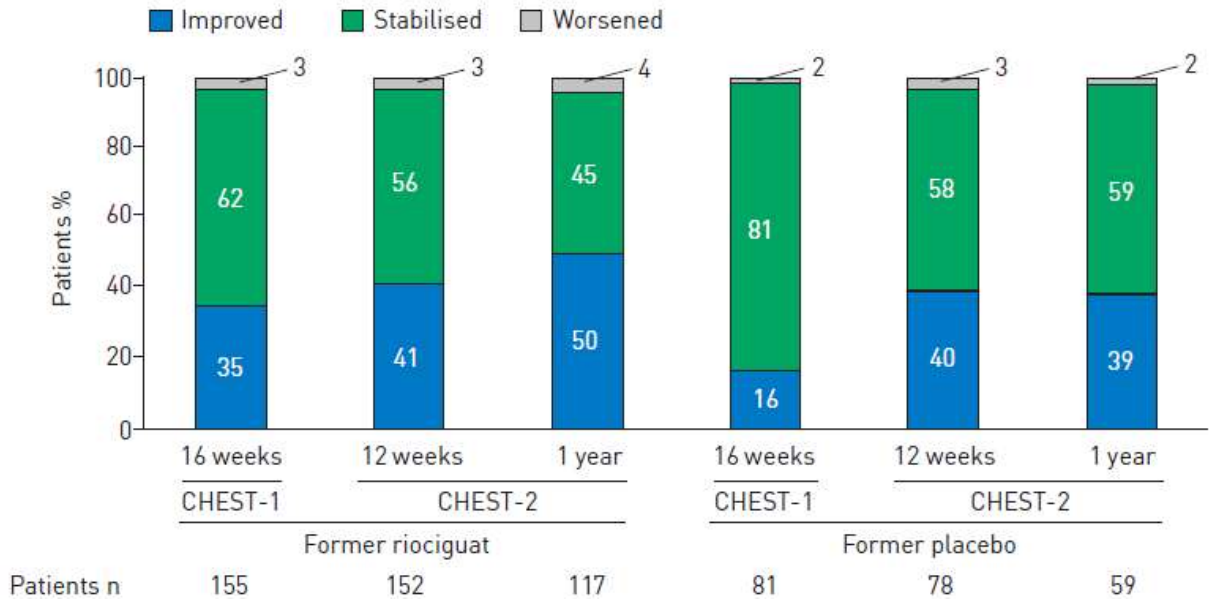
47) data cut off(interim): 2013년 3월, 평균 치료기간(mean treatment duration): 83주, 치료기간 중앙값(median treatment duration): 75주

- 2차 평가지표는 6분 보행거리 변화로 전체 환자(n=172)는 51m 증가하였고, CHEST-Ⅰ에서의 신청품군(n=114)은 59m 증가, 위약군(n=58)은 37m 증가하였음.



Mean 6MWD absolute values m						
Former riociguat	345	396	406	406	400	411
Placebo	360	368	414	411	408	405
Patients n						
Former riociguat	155	154	145	143	143	114
Placebo	82	81	75	75	72	58

- 그 외의 2차 평가지표인 NT-proBNP 수치는 전체 환자 기준으로 기저 대비 416pg/ml 감소하였고, WHO 기능 분류는 기저 대비 등급 하향(개선) 비율 50%, 등급 유지 비율 45%, 등급 상향(악화) 비율 4%였으며, Borg dyspnea score는 전체 환자 기준 기저 대비 0.72 감소, EQ-5D score는 0.08 증가하였음.



[그림] WHO 기능 분류 환자 비율

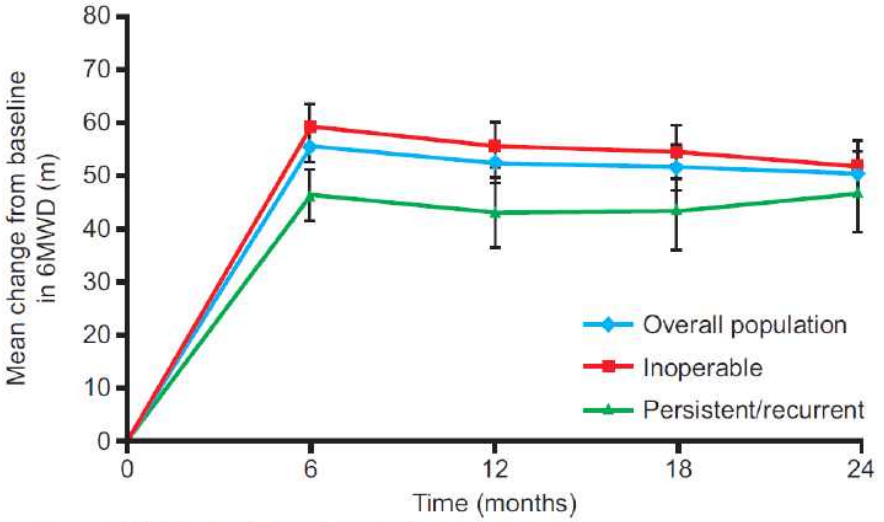
○ **[CHEST-Ⅱ, 2년 연장]**[48] CHEST-Ⅰ 임상을 모두 참여한 환자(n=237) 대상[49]의 단일군, open-label, 장기 연구로, 모든 환자에 신청품(riociguat)을 투여하여 2년 동안[50] 신청품의 안전성 및 유효성을 평가한 결과,

- 1차 평가지표는 안전성(AEs; Adverse events)으로 이상 반응 비율은 수술(PEA) 불가능한 환자와 수술 후 재발한 환자에서 대체적으로 유사하였음. 부작용으로 인해 약물을 중단한 환자는 6%(14/237)임.
  - 가장 흔한 심각한 이상반응(SAEs; serious adverse events)는 실신 10%(23/237), 폐고혈압의 악화 8%(18/237), 우심실부전 7%(16/237)임.
  - interim cutoff 이후 새롭게 발생한 객혈/폐출혈 관련 심각한 이상 반응은 없었음.
- 2차 평가지표인 6분 보행거리 변화는 1년차에 기저치보다 52m 증가하였고, 2년차에 기저치보다 50m 증가하였음.

48) Gérald Simonneau, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med 2016;4: 372-80.

49) [CHEST-Ⅰ] 대상 환자수(261명) → 임상 243명 완료, [CHEST-Ⅱ] 237명 참여(CHEST-Ⅰ 완료 환자의 98%, 237/243) → (interim analysis, data cut off: 2013.3월) ongoing 211명 → (final analysis, data cut off: 2014.3월) 172명* ongoing
* CHEST-Ⅰ 투여군: 신청품군 113명, 위약군 59명

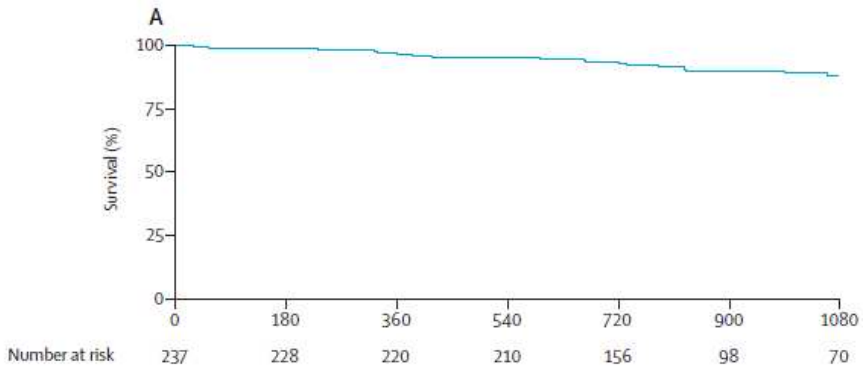
50) data cut off(final): 2014년 3월, 치료기간 중앙값(median treatment duration): 116주(범위 2-232주)



Mean 6MWD absolute values (m)				
351	408	404	407	407
346	408	405	407	407
363	407	403	405	405
Number of patients				
237	218	209	199	162
172	158	154	146	119
65	60	55	53	43

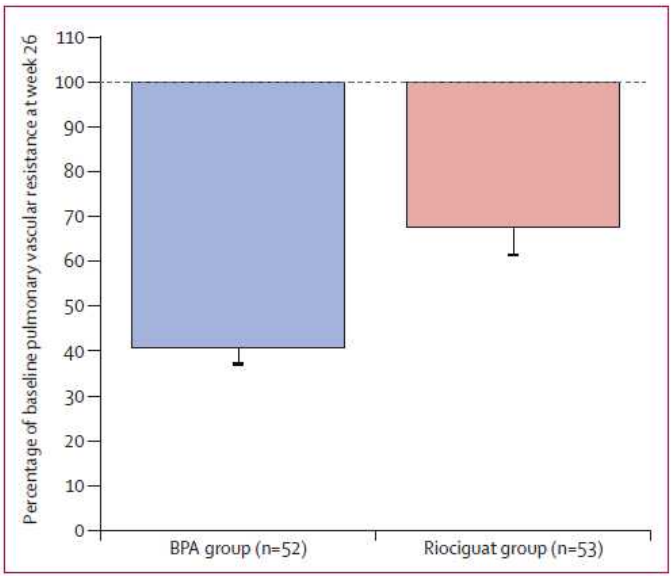
- NT-proBNP 변화량은 1년차에 기저치보다 501pg/mL 감소, 2년차에 기저치보다 312pg/mL 감소하였고, Borg dyspnea score는 1년차에 기저치보다 0.78 감소, 2년차에 기저치보다 0.67 감소하였음. EQ-5D score는 1년차에 기저치보다 0.08 증가, 2년차에 기저치보다 0.07증가함.

- 1년차의 전체 생존율(OS; overall survival)은 97%(95% CI, 93 to 98), 2년차 OS는 93%(95% CI, 89 to 96)임.



○ [RACE, BPA와 비교][51] 18-80세 사이의 수술 불가능한 CTEPH 환자[52]에서 풍선폐혈관성형술(BPA; balloon pulmonary angioplasty) 시술군(n=52)과 신청품군(n=53)으로 1:1 무작위 배정하여, 26주 동안 유효성 및 안전성을 평가한 1개국(프랑스), 다기관, open-label, 3상 연구 결과,

- BPA 시술군은 평균 7.7회(SD 1.9) 시술 받았음(총 400회)
- 1차 유효성 평가지표인 26주차의 폐혈관저항(PVR) 기저치 대비 비율은 신청품군 66.7%, BPA 시술군 39.9%로 BPA 시술군의 폐혈관저항 감소 비율이 높았음 (평균 비율 0.60, 95% CI, 0.52 to 0.69; p<0.0001)



- 2차 유효성 평가지표인 26주차의 6분 보행거리 변화는 신청품군 44.1m 개선, BPA 시술군은 50.3m 개선되었으나 유의하진 않았음.(least-squares mean difference 6.14m, 95% CI, -18.12 to 30.40; p=0.62)
  - 그 외 2차 유효성 평가지표인 Borg dyspnea score, WHO 기능 분류 개선 정도, NT-proBNP에서 BPA 시술군에서 유의한 개선을 보임.(p<0.0001)

51) Xavier Jaïs, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. Lancet Respir Med 2022;10: 961-71.

52) 대상: 다학제적 위원회를 통해 수술 불가능하다고 판정된 18-80세 성인 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH) 환자, 최소 3개월 이상의 항응고요법 후에도 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance) > 320 dyn · sec · cm^{-5}, 평균 폐동맥압(mPAP) > 25 mmHg, 폐소동맥쐐기압(PAWP) ≤ 15mmHg인 환자

2차 평가변수	RACE	
	신청품군(n=53)	위약군(n=52)
① Borg dyspnea score (0~10, 0: no dyspnea, 10: maximum dyspnea)		
No. of patient evaluated	50명	52명
Change(SD)	0.52(0.27)	-1.18(0.26)
Least-squares Mean difference (95% CI)	-1.70 (-2.44, -0.95)	
	p < 0.0001	
② WHO 기능 분류 (Ⅰ등급 ~ Ⅳ 등급)		
No. of patient evaluated (Baseline)	53명 (Ⅰ: 0명, Ⅱ: 10명, Ⅲ: 43명, Ⅳ: 0명)	52명 (Ⅰ: 0명, Ⅱ: 12명, Ⅲ: 38명, Ⅳ: 2명)
Change	49%(26/53) 등급 하향(개선) 49%(26/53) 등급 유지 2%(1/53) 등급 상향(악화)	88%(46/52) 등급 하향(개선) 12%(6/52) 등급 유지 0%(0/52) 등급 상향(악화)
Odds ratio (95% CI)	9.4 (3.2, 27.2)	
	p < 0.0001	
③ NT-proBNP (단위: pg/ml)		
No. of patient evaluated	45명	106명
기저 대비 비율 %(95% CI)	57.4%(43.5, 75.6)	21.1%(16.0, 28.0)
평균 비율 (95% CI)	0.37 (0.25, 0.55)	
	p < 0.0001	
④ 임상적 악화(clinical worsening)		
all events	6%(3/53)	0%(0/52)
	p = 0.072	

- (안전성) 가장 흔한 이상반응은 신청품군에서 위식도 역류 19%(10/53), 어지러움 17%(9/53), 두통 15%(8/53)이었으며, BPA 시술군에서 객혈 15%(8/52), lung injury 15%(8/52) 등이었음.
  - 치료와 관련된 심각한 이상반응은 신청품군 9%(5/53), BPA 시술군 42%(22/52)에서 발생하였으며, 이 중 가장 흔한 이상반응은 BPA 시술군에서 lung injury였고 신청품군은 저혈압으로 인한 실신이었음.
  - 이상반응으로 인한 치료 중단은 발생하지 않았으며, 사망은 보고되지 않음.

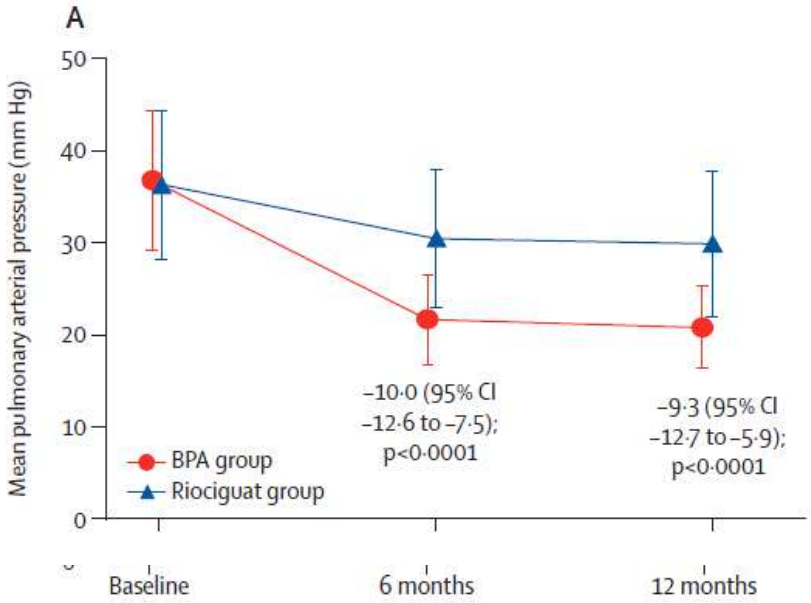
○ **[MR BPA, BPA와 비교]**[53] 20-80세 사이의 수술 불가능한 CTEPH 환자[54]에서 BPA 시술군(n=32)와 신청품군(n=29)으로 1:1 무작위 배정하여, 1년 동안 유효성 및 안전성을 평가한 1개국(일본), 다기관, open-label, 3상 연구 결과,

- BPA 시술군은 평균 4.7회(SD 1.6) 시술 받았음.(총 147회)

53) Takashi Kawakami, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2022; 10: 949-60.

54) 대상: 수술 불가능한 20-80세 성인 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH) 환자, 최소 3개월 이상의 항응고요법 후에도 WHO 기능분류 Ⅱ or Ⅲ, 평균 폐동맥압(mPAP) ≥ 25 mmHg to < 60 mmHg, 폐소동맥쐐기압(PAWP) ≤ 15mmHg인 환자

- 1차 유효성 평가지표인 12개월차의 평균 폐동맥압(mPAP) 변화는 기저 대비 신청품군 7mmHg 감소, BPA 시술군 16.3mmHg 감소하여 BPA 시술군이 유의하게 폐동맥압을 감소시킴(mean difference −9.3mmHg, 95% CI, −12.7 to −5.9; p<0.0001)



- 2차 유효성 평가지표인 1년차의 폐혈관저항(PVR)은 신청품군 228.3 dyn·sec·cm^{-5} 감소, BPA 시술군 332.4dyn·sec·cm^{-5} 감소하여 BPA 시술군이 유의하게 개선되었음.(group difference −104.1 dyn·sec·cm^{-5}, 95% CI, −159.5 to −48.7; p=0.0004)
  - 그 외 2차 유효성 평가지표인 평균 RAP(right atrial pressure), 6분보행거리 변화는 BPA 시술군이 신청품군 보다 수치적 개선은 있었으나 통계적으로 유의하진 않았음.
- (안전성) 가장 흔한 이상반응은 BPA 시술군은 객혈/폐출혈 44%(14/32), 상기도 감염 19%(6/32) 등이고, 신청품군은 두통 23%(6/26), 오심 구토 19%(5/26) 등이었음. 심각한 이상반응(SAEs)은 BPA 시술군에서 16%(5/32), 신청품군에서 15%(4/26) 발생하였음.
  - BPA 시술군에서 시술과 관련된 부작용은 26%(8/31)에서 보고되었으며, 이 중 가장 흔한 부작용은 객혈 19%(6/31)이었음.
  - 이상반응으로 인한 사망은 보고되지 않음.

(5) 학회 의견[55)]

❶ PAH

○ 관련 학회에서는 신청품이 폐동맥고혈압(PAH)의 초기 치료 후에도 중저위험도를 보이는 환자에 권고되는 약제로, 현재 ERA/PDE5i 병합요법에도 추가 치료가 필요한 환자에 사용할 수 있는 약제는 selexipag 경구제 또는 treprostinil 주사제가 있으나, selexipag 경구제는 부작용 비율이 높고 treprostinil 주사제는 고가이므로, 신청품의 급여를 통해 PAH 2차 치료제의 선택폭을 넓히고, treprostinil 주사제 투여를 줄여 재정 절감 효과가 있다는 의견임.

❷ CTEPH

○ 관련 학회에서는 신청품이 3상 임상을 통해 수술 불가능하거나 수술 후 재발 또는 지속되는 만성혈전색전폐고혈압 환자의 운동 능력과 폐혈관저항 등을 유의하게 개선함을 보여, 국내·외 가이드라인에서 권고되는 유일한 약제로 급여가 필요하며, 현재 CTEPH의 표준 치료인 폐동맥내막절제술(PEA; pulmonary endarterectomy)이 어려운 미세혈관병변(microvasculopathy)에 작용하여 환자의 생존률을 늘리고 증상 악화를 방지하여 의료비 지출을 줄이는 효과가 있다는 의견임.

55) 대한폐고혈압학회([redacted]), 대한결핵및호흡기학회([redacted]), 대한심장학회([redacted])

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “❶ WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자에서 운동능력의 개선” 및 “❷ 수술이 불가능하거나 수술 후 지속 또는 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH, WHO Group 4) 성인 환자에서 운동능력의 개선”에 허가된 약제로, 현재 ❶ 폐동맥 고혈압(PAH)에 투여되는 약제인 selexipag 경구제 등과 ❷ 만성 혈전색전성 폐고혈압의 현행 치료법인 풍선폐혈관성형술(BPA)을 고려할 때 대체 가능한 다른 치료법(약제 포함)이 있으므로, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

▢ 약제급여기준 소위원회(일자: 2024년 10월 25일)

○ 급여기준 신설(안): 아뎀파스정

구 분	세부인정기준 및 방법
[214] Riociguat 경구제 (품명:아뎀파스정 0.5mg 등)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 1. 허가사항 중 폐동맥고혈압에 투여 시 [일반원칙] 폐동맥고혈압 약제 “세부사항” 참조하여 요양급여를 인정함. 가. 투여대상 WHO 기능분류 단계 II~III 에 해당하는 폐동맥 고혈압 환자(WHO Group Ⅰ) 로 진단이 확인된 환자로서 ERA 및/또는 PDE-5 inhibitor 폐동맥 고혈압 약제에 반응이 충분하지 않거나 ERA 및 PDE-5 inhibitor 폐동맥 고혈압 약제에 모두 금기인 경우 나. 투여방법 1) 단독요법 대상환자 중 ERA계 및 PDE5i계 폐동맥고혈압약제에 모두 금기인 경우 동 약제의 단독투여를 인정하며, 투여소견서를 첨부하여야 함. 2) 병용요법 대상환자 및 [일반원칙] 폐동맥고혈압약제 “세부사항” 범위 내에서 투여 시 요양급여를 인정함. 2. 치료 효과에 대해 정기적인 평가가 이루어져야 하며, 허가사항 중 주의사항(약물상호작용, 부작용 등), 금기환자 등을 확인하여 투여하여야 함.

○ 급여기준(안) 변경: [일반원칙] 폐동맥고혈압 약제

<table>
<tr><th>구 분</th><th>세부인정기준 및 방법</th></tr>
<tr><td>[일반원칙]

폐동맥고혈압 약제</td><td>각 약제의 허가사항 범위(폐동맥고혈압) 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

가. 단독요법
각 약제※ 의 급여기준 범위(대상환자 및 투여방법 등) 내에서 투여 시 요양급여를 인정함.

나. 병용요법
1) 2제 요법
단독요법으로 3개월 이상 투여 후 임상적 반응이 충분하지 않을 때(다음의 ①～④항 소견 중 최소 1개와 ⑤～⑨항 중 최소 1개를 모두 만족), 작용기전이 다른 약제※ 1종을 추가한 병용요법을 인정함.

2) 3제 요법
상기 1)의 2제 요법으로 3개월 이상 투여 후 임상적 반응이 충분하지 않을 때(다음의 ①～④항 소견 중 최소 1개와 ⑤～⑨항 중 최소 1개를 모두 만족), 2제 요법에서 사용되지 않은 작용기전이 다른 약제※ 1종을 추가한 순차적 병용투여(sequential combination)를 인정함.

<u><추가> 3) PDE5i계를 포함한 병용요법으로 3개월 이상 투여 후 임상적 반응이 충분하지 않을 때(다음의 ①～④항 소견 중 최소 1개와 ⑤～⑨항 중 최소 1개를 모두 만족) PDE5i계를 sGC계로 교체투여 가능하며, PDE5i계와 sGC계의 병용투여는 인정하지 아니함.</u>

- 다 음 -

<table>
<tr><th>지표</th><th>기준</th></tr>
<tr><td>① 우심실부전의 임상적 증거(clinical evidence of RV failure)</td><td>있음</td></tr>
<tr><td>② 증상진행의 속도(Rate of progression of symptoms)</td><td>빠름</td></tr>
<tr><td>③ 실신(Syncope)</td><td>있음</td></tr>
<tr><td>④ WHO 기능분류(WHO-FC)</td><td>III단계 이상</td></tr>
<tr><td>⑤ 6분 보행거리(6MWT)</td><td>440m 이하</td></tr>
<tr><td>⑥ 운동부하심폐검사</td><td>Peak O_2</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

구 분	세부인정기준 및 방법

(Cardio-pulmonary exercise testing)	consumption≦15mL/min/kg
⑦ BNP/NT-proBNP plasma levels	50/300 이상
⑧ 심초음파검사소견 (Echocardiographic findings)	Pericardial effusion 또는 TAPSE<1.5cm
⑨ 혈류역학검사지표(Hemodynamics)	RAP≧8mmHg 또는 CI<2.5L/mim/m^2

4) 1)에 명시한 단독요법의 투여 기간(3개월)을 충족하지 않더라도 다음의 조건을 모두 만족하는 경우에는 투여소견서 첨부 시 사례별로 신속한(또는 초기) 2제 병용 요법을 인정함.

- 다 음 -

가) 인정 가능 2제 병용 조합

· PDE5i계+ ERA계
· Treprostinil 주사제+ ERA계
· Treprostinil 주사제+ PDE5i계

나) 대상환자

우심도자를 통해 폐동맥고혈압이 확진*되고, WHO 기능분류 단계 IV에 해당하면서, 아래의 지표 중 한 개 이상을 만족하는 경우

* 환자의 상태로 인해 우심도자 검사가 불가능한 경우, 심초음파 검사 상 'peak tricuspid regurgitation velocity >3.4(m/s)' 등 폐동맥고혈압을 확실히 의심할 수 있는 경우를 포함함

- 아 래 -

지표	기준
6분 보행거리(6MWD)	165m 미만
운동부하심폐검사(Cardiopulmonary exercise testing)	Peak VO_2<11ml/min/kg(<35% pred.) VE/VCO_2 slope≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP>300ng/l NT-proBNP>1400ng/l
Imaging(echocardiography, CMR imaging)	RA area>26㎠ Pericardial effusion
혈류역학검사지표(Hemodynamics)	RAP>14mmHg CI<2.0 l/mim/m^2 SvO_2<60%

※ 대상약제

· ERA계: Ambrisentan 경구제, Bosentan 경구제, Macitentan 경구제
· PDE5i계: Sildenafil 경구제
· **sGC계: Riociguat 경구제 <추가>**
· Prostacyclin계: Selexipag 경구제, Treprostinil 주사제, Iloprost 흡입액

(8) 제외국 등재 현황

▢ 신청품은 A8 국가 중 8개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본[56], 캐나다) 약가집에 수재되어 있음.

▢ 제외국 평가결과

❶ PAH

○ NHS England(2017.2.)[57]: 권고

- 신청품은 WHO 기능분류 III인, WHO group 1에 해당하는 폐동맥 고혈압 환자(PAH)에 권고됨.
- 신청품의 투여 방법은 아래와 같음.
  - PDE5i에 부작용이 있거나 금기인 경우, 1차 단독 요법으로 투여 가능.
  - PDE5i + ERA 병용요법에 실패하거나 적절한 반응을 보이지 않는 경우, 3차 치료로 ERA와의 병용요법
  - PDE5i + prostaglandin 병용요법에 실패하거나 적절한 반응을 보이지 않는 경우, 4차 치료로서 prostaglandin과의 병용요법.
  - PDE5i + ERA + prostaglandin 병용요법에 실패하거나 적절한 반응을 보이지 않은 경우, 4차 치료로서 투여
    - ✓ 적절한 반응이란, 우심실부전으로 인한 입원 및 사망을 늦춰, 삶의 질을 높인 것을 말함.
- riociguat의 순차적 투여 방법: (1차) 폐동맥고혈압 표적 치료 투여, (2차) 적정한 용량의 PAH 약제를 8-12주 투여했음에도 적절한 반응이 없는 경우 또는 부작용으로 인해 투여가 어려운 경우 ERA 단독 요법으로 교체하거나, PDE5i에 금기거나 ERA의 대체로 riociguat의 단독 투여를 고려할 수 있음, (3차) PDE5i와 ERA에 실패한 경우 riociguat과 ERA를 병용 투여함, (4차) PDE5i + ERA + prostaglandin 병용요법에 실패하거나 적절한 반응을 보이지 않은 경우, riociguat + prostaglandin 병용요법 투여.

○ SMC (2015.6.): 권고

- 신청품은 WHO 기능분류 II~III 단계인 PAH 환자에서 ERA 단일 요법에

56) 일본의 경우 0.5mg, 1mg, 2.5mg의 약가만 확인됨

57) Clinical Commissioning Policy: Riociguat for pulmonary arterial hypertension(NHS England, 2017.2.)

대한 대체로서 단독 요법으로 투여 권고됨.

- 신청품은 3상 임상을 통해 증상이 있는 폐동맥고혈압 환자에서 6분 보행 거리로 측정된 운동 능력의 향상을 보였음.
  - 3상 임상의 treatment naïve 환자군에서 riociguat의 단독요법에 대한 임상 근거를 보였으나, 기존에 PDE5i를 투여했던 환자군에 대해서는 임상 근거가 없음.
- NHS Scotland에서 PAS(patient access scheme)가 적용되는 경우 비용 효과성이 있음.
- 신청품의 비용효과성 평가는 PAH 약제 간접비교 문헌(Bucher et al)을 이용하여 ERA 약제(bosentan, ambrisentan, macitentan)와의 비용-최소화 분석(CMA)이었고, 회사가 제출한 단순 환급형의 PAS를 적용한 결과 ERA 약제들과 비교하여 비용효과적으로 평가되었음.
- 신청품은 해당 적응증(PAH) 및 CTEPH에 orphan drug로 지정됨

○ PBAC (2014.3.): 권고

- IPAH(idiopathic PAH), PAH-CTD(connective tissue disease관련 PAH), PAH-CHD(congenital heart disease 관련 PAH)인 WHO 기능분류 Ⅲ, Ⅳ 단계의 PAH 환자에 아래와 같은 조건으로 권고됨.
  - WHO 기능분류 Ⅲ 단계인 PAH 또는 PAH-CTD 이고, 우심도자술로 측정된 RAP(right atrial pressure) > 8mmHg인 경우
  - WHO 기능분류 Ⅳ 단계인 PAH 또는 PAH-CTD
  - WHO 기능분류 Ⅲ, Ⅳ 단계인 선천성 전신-폐 단락(Eisenmenger's physiology 포함)과 관련된 폐동맥고혈압
- bosentan, sildenafil과의 비용 최소화 분석(CMA) 제출함.
- bosentan, sildenafil과의 간접 비교는 불확실성이 있으나, 신청품과의 효과의 비열등성이 인정할만 하다고 평가함.

○ CADTH (2015.12.): 권고

- WHO 기능분류 Ⅱ/Ⅲ인 PAH 성인 환자에서 단독 또는 ERA와의 병용요법으로 아래와 같은 조건으로 권고됨.
  - PAH 초기 치료에 적절한 반응을 보이지 않은 경우

- 신청품은 3상 임상을 통해 treatment-naïve, ERA 또는 prostanoid를 투여하는 PAH 환자에게서 임상적 악화 속도 감소, 운동 기능 향상 등의 효과를 보임. 또한, 네트워크 메타 분석을 통해 WHO 기능분류 II/III인 PAH 환자에서 다른 PAH 약제와의 유사성이 인정되었음.

- WHO 기능분류 II/III PAH 환자에서 PAH 약제(PDE5i; sildenafil, tadarafil, ERA; bosentan, ambrisentan, prostanoids; epoprostenol, treprostinil)과의 비용-최소화 분석(CMA)) 제출함.
  - 단일 요법의 경우, 신청품은 다른 경구 PAH 약제보다 비용이 높으나, prostanoid 주사제보다는 낮은 것으로 평가함.
  - 순차적 병용 요법의 경우, ERA + prostanoid 병용요법이 적절한(relavant) 비교 대상으로 WHO 기능분류 III 같이 진행된 PAH에 투여됨. bosentan과의 병용 기준으로 신청품은 epoprostenol보다는 비용이 높으나, treprostinil 보다는 낮은 것으로 평가됨.

❷ CTEPH

○ NHS England(2015.7.): 권고

- 신청품은 수술 불가능하거나 수술 후 잔존하는 CTEPH 환자에게 다음과 같은 조건으로 권고됨.
  - WHO 기능분류 II~IV인 동반질환 또는 환자의 선택으로 수술에 적합하지 않은 CTEPH 환자.
    - ✓ 1차 치료: sildenafil 단독치료를 권고하며, sildenafil이 적합하지 않은 경우 ERA 또는 riociguat으로 대체 가능함.
    - ✓ 2차 치료: 적절한 용량으로 일정 기간(일반적으로 12주)의 치료에도 반응하지 않거나 내약성이 없는 환자는 riociguat 단독 요법으로 교체하여야 함.
  - WHO 기능분류 II~IV인 해부학적 분포 또는 잔존하는 CTEPH으로 수술에 적합하지 않은 환자(CHEST 임상 대상)
    - ✓ 1차 치료: 가장 먼저 riociguat 단독 요법을 고려하며, riociguat이 적합하지 않은 경우 sildenfil 대체를 권고함. riociguat, sildenafil이 적합하지 않은 경우 tadarafil 또는 ERA의 대체를 권고함.
    - ✓ 2차 치료: 적절한 용량으로 일정 기간(일반적으로 12주)의 치료에 반응이 없거나 riociguat에 내약성이 없는 환자는 sildenafil 단일요법으로 전환할 것을 권고함.

- 치료의 중단은 환자의 수술 여부, 부작용 발생, 낮은 치료 반응, 다른 치료 옵션이 없는 것 등을 고려하여 결정해야 함.

- 신청품은 상업적 계약에서 정한 환급을 통해 다른 (PAH) 약제와의 동등한 가격 수준으로 권고됨

○ SMC (2014.11.): 권고

- 신청품은 WHO 기능분류 II, III인 수술 불가능하거나 수술 후 재발 또는 유지되는 CTEPH 환자에 다음과 같은 조건으로 권고함.
  - PDE5i의 투여가 적절하지 않거나, 내약성이 없거나, 효과가 없는 경우
- 신청품은 PAS(Patient access sheme) 적용을 조건으로 비용 효과성이 인정됨.
- 신청품은 bosentan과의 비용-효용분석(CUA) 제출하였으며, PAS 적용하여 비용은 더 낮고 QALY는 더 높았음(dominant).
- 신청품은 해당 적응증(PAH) 및 CTEPH에 orphan drug로 지정됨.

○ PBAC (2016.3.): 권고

- 신청품은 WHO 기능분류 II~IV인 수술이 불가능하거나 수술 이후 재발 또는 지속하는 CTEPH 환자에 권고됨.
- 회사는 위약과의 비용-효용분석(CUA)를 제출하였으며, Special Pricing Arrangement 적용하여 비용 효과적이라고 평가되었음.
  - 기본 분석 ICER는 수술 불가능한 환자에서 $45,000-$75,000이고, 수술 후 재발 또는 지속 환자의 경우 $45,000-$75,000임.

○ CADTH (2014.7.): 권고

- 신청품은 WHO 기능분류 II~IV인 수술이 불가능하거나 수술 이후 재발 또는 지속하는 CTEPH 환자에 권고하며, 이를 위해, 약가 인하가 필요하다고 평가됨.
- 회사는 위약, bosentan과의 비용-효용분석(CUA)를 제출하였으며, 위약과의 ICER는 $173,524, bosentan generic과의 ICER는 $187,347, 트라클리어(오리지널 bosentan)와의 ICER는 dominant임.