



류마티스관절염 환자에서 표적치료제 사용의 장단점

성윤경
한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

Advantages and disadvantages of targeted therapy in patients with rheumatoid arthritis

Yoon-Kyoung Sung, MD
Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul, Korea

With the recent understanding of the pathogenesis of rheumatoid arthritis at the cellular and molecular levels, as well as the rapid progress of biotechnology, targeted therapies have been developed and used since 2000. Starting with the development of biological products, which were early targeted therapeutics, small molecule inhibitors have recently been developed that target Janus kinase, a signaling molecule for intracellular inflammatory cytokines. The use of targeted therapies has dramatically improved the treatment outcomes and prognosis of rheumatoid arthritis. However, there is still concern around long-term safety of drugs and the rise in the economic burden on individuals and society due to the high price of biological products and Janus kinase inhibitors. To use those targeted therapeutics efficiently to ensure that suitable patients can fully benefit, both a multidisciplinary approach and the collaboration of experts are required. From the patient's perspective, it is necessary to develop a system of patient education and to support shared decision-making between patients and physician. From the perspective of medical personnel, it is necessary to ensure the autonomy of experts. In addition, from a socio-economic viewpoint, it is necessary to adjust drug prices and review biosimilar utilization plans to reduce medical costs. The expanding use of these drugs among rheumatoid arthritis patients will eventually lead to greater social benefits by reducing disability among patients, facilitating their economic activity, and improving their quality of life. However, it is time to discuss their appropriate selection and safe long-term use with well-trained experts.

Key Words: Rheumatoid arthritis; Treatment; Targeted therapy; Biological products

Received: January 17, 2021 Accepted: January 27, 2021

Corresponding author: Yoon-Kyoung Sung
E-mail: sungyk@hanyang.ac.kr

© Korean Medical Association
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.

서론

류마티스관절염은 조기에 진단하여 적극적으로 약물치료를 시작하고 유지함으로써 관절변형을 예방하고 치료결과를 향상시킬 수 있다[1]. 최근 류마티스관절염 병인에 대한 세포, 분자적 단계에서의 이해와 비약적인 생명공학 발전에

합입어 2000년 이후에는 표적치료제가 개발되어 사용되기 시작했다. 초기 표적치료제는 생물학적제제로 분류되는 종양괴사인자억제제, 인터루킨-6억제제를 포함해 T세포, B세포 활성화억제제 등이 주사제로 개발되었다. 최근에는 세포 내 염증성 사이토카인의 신호전달물질인 야누스인산화효소(Janus kinase)를 표적으로 하는 소분자억제제가 개발되었고, 표적을 조금씩 달리하는 소분자억제제들이 연이어 승인되어 사용이 가능하게 되었다. 이로 인해 현재는 다양한 종류의 소분자억제제가 사용이 가능해졌으며, 경구 용법이므로 처방과 복용이 간편하여 그 사용은 더욱 증가할 것으로 예상된다.

이에 더하여 최근에는 항종양괴사인자억제제들에 대한 바이오시밀러(biosimilar)제제들이 국내 제약사들을 중심으로 활발히 개발되어, 오리지널 제제와 유사한 효과를 보이는 것을 보고하면서[2,3], 현재 진료현장에서 널리 사용 중이다. 이로써 현재 류마티스관절염의 진료현장에서는 다양한 표적치료제들의 등장으로 인해 상당히 많은 치료 선택지를 갖게 되었다.

류마티스관절염 치료가이드라인에서는 치료 약제 시작 후 3개월 시점에서 개선이 보이지 않거나 6개월 시점에서 목표에 도달하지 못한 경우 다른 약제로 변경을 권고하여 이 단계에서 표적치료제로 진입이 가능하다[4-6]. 그러나, 국내에서는 표적치료제 사용의 고비용으로 인해, 이 약제를 사용하기 위한 급여기준이 진료가이드라인에 비해서 다소 까다롭게 설정되어 환자들의 관절변형을 예방하기 위한 적절한 시기를 놓치게 되는 경향이 있다. 또한 약제 자체의 고비용 이외에도 급여 처리를 위한 서류작업 등의 증가로 인해 진료현장에서 선불리 약제를 시작하기에는 어려움이 있다.

표적치료제는 임상시험을 비롯한 많은 실제 진료현장의 결과들이 발표되면서 약제의 장단기 효과 및 안전성에 대한 의구심이 많은 부분 해소되어 의사와 환자들의 높은 관심을 받고 있으나, 약제의 효율적인 사용을 위해서는 의료정책 측면에서 해결해야 할 부분이 많은 실정이다. 이 글에서는 류마티스관절염에서의 표적치료제 사용에 대한 장점과 단점을 살펴보고, 국내에서 효율적인 사용을 위한 방안

을 제시해보고자 한다.

생물학적제제 및 소분자억제제 사용의 장점

표적치료제는 비교적 이른 시기에 개발된 항종양괴사인자억제제를 필두로 하여 진료현장에 등장하면서 질병의 치료 성과와 예후를 획기적으로 향상시켜 환자들의 삶의 질을 개선할 수 있었다. 이로 인하여 류마티스관절염 환자들의 관절수술은 감소하였고, 질병으로 인한 장애발생도 상당히 줄어들었다. 또한 고가의 약제이기 때문에 환자들의 약제순응도가 증가하여 더욱 약제의 유효성을 향상시키는 측면도 있다. 또한 메토틀렉세이트와 같은 기존 항류마티스제제의 유해반응[7]이나, 기저질환으로 인해 약제사용이 곤란한 환자들에서 표적치료제는 유용한 선택지가 되어 주었다. 무엇보다 임신과 관련한 안전성에 대한 근거들이 축적되면서, 임신을 준비하는 가임기 여성이나 임신 시 질병활성도가 높은 환자들에서 안전하고 유용하게 사용할 수 있기도 하다. 한편 표적치료제의 사용경험이 축적되면서 약제 도입 초기 우려되었던 감염은 적극적인 모니터링과 예방전략으로 인해 더이상 증가하지 않고 오히려 감소하는 경향을 보이고 있다.

생물학적제제 및 소분자억제제 사용의 단점

류마티스관절염 치료에 처음으로 도입되었던 항종양괴사인자억제제와 관련된 가장 중요한 안전성 이슈는 감염 발생의 위험, 그 중에서도 특히 결핵 발생의 위험이었다[8]. 따라서 항종양괴사인자억제제를 사용하기 전 선별검사로 투베르쿨린 피부반응검사(tuberculin skin test)와 인터페론감마반응검사(interferon-gamma release test)를 실시하여 한 가지라도 양성인 경우 예방치료를 권장하고 있다[9]. 소분자억제제와 관련하여서도 상기도 감염 등 여러 안전성 관련 문제들이 제기되고 있으며[10], 이 중에서도 대상포진이나 심부정맥혈전증은 아시아인 환자에게서 좀 더 흔하게 발생한 연구 결과들이 있으므로 주의를 기울일 필요가 있다.

또한 국내 류마티스관절염 환자는 미국과 유럽의 환자에 비하여 잠복결핵이나 B형간염 보균자의 빈도가 높은 경향이 있어 환자 특성을 반영하여 적용할 필요가 있다.

표적치료제의 장기 사용과 관련하여 림프종 발생이 증가하는 연구결과가 있으나, 고형암의 발생은 증가시키지 않는 것으로 보인다. 이외에도 여전히 이론의 여지가 있는 장기 안전성 관련 우려로 인해 정기적인 모니터링과 환자 선별에 주의가 필요하다.

표적치료제는 고가의 약가(월 약 60-100만 원)로 인해 개인적, 사회적 경제적 부담이 증가하며 의료비용의 증가를 초래하였다. 글로벌 의약품 시장분석기관 보고서에 따르면, 류마티스약제는 암에 이어 높은 약제비를 보이는 것으로 나타났다으며, 그 성장추이도 가파를 것으로 예상하고 있다[11]. 한편, 국내 제약사에서 국외 시장을 선도하고 있는 바이오시밀러제제는 외국에 비해 국내에서는 높은 가격을 보장받고 있는 현실로 인해, 의료비 절감의 효과를 크게 보이지는 못하고 있다. 따라서 국내 환자에서의 활발한 표적치료제 사용과 더불어 이로 인한 의료비용의 증가와 사회적 부담의 증가는 필연적일 것으로 예상된다.

국내 생물학적제제 및 소분자억제제의 효과적 사용을 위한 제언

표적치료제가 고가의 약제이지만 질환의 예후를 획기적으로 향상시킬 수 있으므로 적절한 환자들을 선별하여 안전하고 효과적으로 사용하기 위해서는 다방면에서의 접근과 전문가들의 협력이 필요하다[12].

첫째, 환자의 측면에서 우리나라에는 희귀질환에 대한 산정특례제도가 있어 상당수의 류마티스관절염 환자들은 의료비용의 10%만 본인이 부담하게 된다. 따라서, 급여기준에 해당이 되는 경우 표적치료제 사용시에도 동일한 본인부담율을 유지하게 된다. 그러나, 이러한 지원은 혈청 양성 류마티스관절염 환자에게만 국한되고 있어, 산정특례제도의 대상이 되지 않는 혈청 음성 류마티스관절염 환자에서는 약제비용에 대한 경제적 부담이 크기 때문에 이에 대한 대책마련

이 필요하다. 또한, 새로운 고가 약제인 표적치료제의 안전성과 효과에 대해 충분한 정보를 숙지하고 약제를 주도적으로 선택하여 적극적인 모니터링에 협조하면서 장기적으로 안전하게 사용하기 위해서는 환자를 위한 교육의 강화와 더불어 의사와의 공유 의사결정 과정을 수가로 인정하는 등의 정책적 지원이 필요하다.

둘째, 의료인의 측면에서 표적치료제의 선택과 유지, 의학적인 이유로 인한 일시 중지 등에 대해서 전문가의 자율성 보장이 필요하다. 물론 이를 위해서는 고가 약제 사용의 남용을 방지하기 위한 제도적 장치도 필요하고, 류마티스내과 전문의에 의한 처방을 강화하는 부분도 고려되어야 할 것이다. 또한 표적치료제의 안전한 관리와 효과의 객관적 평가를 통한 적절한 사용을 독려하기 위하여 관절 평가 및 급여 평가에 대한 노력에 적절한 제도적인 지원이 필요할 것으로 본다.

셋째, 사회 경제적 측면에서는 무엇보다 의료비용의 절감을 위한 노력이 필요하다. 이를 위해서는 제약사와 보험공단 사이의 약가 조정과 바이오시밀러제제의 효과적인 활용방안에 대한 적극적인 검토가 필요할 것이다.

결론

류마티스관절염 환자에서 다양한 표적치료제들의 사용이 가능해진 현재 임상진료현장은 의사와 환자에게 많은 치료 약제의 선택지를 제공하여 희망을 주기도 하지만 더불어 현명한 약제선택을 위한 고민을 함께 가져다주었다. 표적치료제가 안전하고 효과적인 약제로 인정받아 승인과 급여 기준이 결정되었다면, 이제는 약제 사용에 적절한 사람들이 충분히 혜택을 볼 수 있어야 하고, 이를 관리하기 위한 전문가의 의견과 역할이 점차 중요해지고 있다. 특히 약제사용의 기준과 유지기준의 완화가 필연적으로 의료비를 상승시킬 것이라고 단정지어, 약제사용의 진입기준 강화에만 집중하는 정책은 적절하지 않다. 필요한 환자에서의 사용을 확대하는 것은 결국 환자들의 장애를 줄여 경제활동의 촉진과 삶의 질 향상을 유도하여 더욱 큰 사회적 이익을 얻을 수 있

을 것이므로, 이를 위한 전문가의 의견과 역할의 인정이 필요한 시점이다.

찾아보기말: 류마티스관절염; 치료; 표적요법; 생물학적제제

ORCID

Yoon-Kyoung Sung, <https://orcid.org/0000-0001-6691-8939>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

- 1.Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-1108.
- 2.Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, Benedetti F, Lee JY. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD Open* 2019;5:e000900.
- 3.Sung YK, Jung SY, Kim H, Choi S, Im SG, Lee YS, Jang EJ, Cho SK. Factors for starting biosimilar TNF inhibitors in patients with rheumatic diseases in the real world. *PLoS One* 2020;15:e0227960.
- 4.Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T; American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1-25.
- 5.Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, den Broeder AA, Buch MH, Buttgeit F, Caporali R, Cardiel MH, De Cock D, Codreanu C, Cutolo M, Edwards CJ, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gossec L, Gottenberg JE, Hetland ML, Huizinga TWJ, Koloumas M, Li Z, Mariette X, Müller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poor G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruysen-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685-699.
- 6.Park EJ, Kim H, Jung SM, Sung YK, Baek HJ, Lee J. The use of biological disease-modifying antirheumatic drugs for inflammatory arthritis in Korea: results of a Korean Expert Consensus. *J Rheum Dis* 2020;27:4-21.
- 7.Cho SK, Sung YK. Treatment strategy for patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Assoc* 2020;63:422-430.
- 8.Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Lee JT, Bae SC. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34:706-711.
- 9.Lee SH. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: the updated 2017 Korean guidelines. *Korean J Med* 2018;93:509-517.
- 10.Lee EB. Small molecule inhibitors in rheumatoid arthritis. *J Rheum Dis* 2012;19:118-124.
- 11.IQVIA Institute for Human Data Science. The global use of medicine in 2019 and outlook to 2023 [Internet]. Durham: IQVIA Institute for Human Data Science; 2019 [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023>.
- 12.Hakim A, Ross JS. Obstacles to the adoption of biosimilars for chronic diseases. *JAMA* 2017;317:2163-2164.