

류마티스관절염 환자에서 항TNF α 제제의 이용과 국민건강보험 요양급여기준

이 윤 종

분당서울대학교병원 내과, 서울대학교 의과대학 내과학교실

Usage of Anti-TNF α Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis and Korean National Health Insurance Reimbursement Criteria

Yun Jong Lee

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

류마티스관절염은 근로 능력이 있는 연령대에서 주로 발생하고 관절손상에 의한 장애를 유발하므로, 환자 개인 및 사회에 미치는 영향이 큰 만성 염증성 질환이다. 류마티스관절염에 의한 관절손상은 증상 발생 수개월 이내에도 관찰되며, 관절손상과 비례하는 장애 발생률은 이환 기간이 길수록 증가하여 진단 2~3년 내에 30%에 달하는 것으로 알려져 있다 (1). 이런 배경하에 최근의 류마티스관절염 치료는 초기 적극적인 치료가 강조되고, 장애를 예방하고 질병의 진행을 늦추기 위하여 관해 상태를 지속적으로 유지하는 것을 목표로 하고 있다. 따라서 류마티스관절염의 치료 목표에 도달하기 위하여서는 정기적인 질환활성도 평가와 함께 질환활성도를 충분히 억제할 수 있는 항류마티스약제의 적절한 사용이 필수적이다.

1998년 처음 임상에 적용되기 시작한 항TNF α 제제를 포함한 생물학적 제제는 기존의 항류마티스약제에 반응이 없는 류마티스관절염 환자에서 뚜렷한 임상적 호전과 함께 관절손상 억제 효과가 있음이 여러 연구에서 확인되었다. 그런데, 생물학적 제제의 도입에 따라 류마티스관절염 치료 효과는 향상되었지만, 고가의 치료비용도 환자, 보험공급자 및 의사의 주요한 관심사가 되었다. 따라서 여러

나라에서는 생물학적 제제 사용에 대한 권고안 혹은 기준을 정하여, 치료 효과와 비용에 의하여 결정되는 생물학적 제제의 임상적 가치를 극대화하려고 노력하고 있다. 현재까지의 의학적 근거를 고려하여 생물학적 제제는 기존의 항류마티스약제 투약에도 불구하고 질환활성도가 적절하게 조절되지 않는 환자를 대상으로 한다는 근본적인 기준은 환자, 보험공급자 및 류마티스전문의 모두가 동의하고 있다. 하지만, 기존의 항류마티스 약제의 종류, 기존 항류마티스약제 치료 기간, 조절되지 않는다고 판단하는 질환활성도의 기준 등에 대하여서는 각각 바라보는 관점에 따라 서로 다른 부분이 있다. 또한 고비용의 생물학적 제제의 부담에 대한 사회경제적인 요소도 영향을 주므로 현실적인 투여 기준은 각 나라의 소득 수준이나 의료제도에 따라 다르다. 그러므로 국내 의료체계 현실을 바탕으로 생물학적 제제의 효과와 비용에 대한 지속적인 검토를 함으로써 항TNF α 제제의 이용에 대한 상이한 의견을 조율할 필요성이 있다.

과거 손 등 (2)은 4개의 대학병원에서 3개월이상 메토트렉세이트와 leflunomide를 복용 중인 류마티스관절염 환자 642명을 대상으로 미국, 영국 및 일본의 생물학적 제제 권

<Received : June 8, 2014, Revised : June 21, 2014, Accepted : June 23, 2014>

Corresponding to : Yun Jong Lee, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82, 173beon-gil, Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea. E-mail : yn35@snu.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2014 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고기준을 적용한 연구결과를 발표하였다. 미국 류마티스학회 생물학적 제제 투여 권고기준을 만족하는 환자는 13.7% 이었고, 영국 류마티스학회의 기준을 만족하는 환자는 2.6%, 일본 류마티스학회 기준을 만족하는 환자는 6.2%에 해당하였다. 하지만 각 국가의 기준을 만족하는 환자 중 0~12%만이 국내 개시기준을 만족하는 결과를 얻어 지나치게 엄격한 국내 보험급여기준의 문제점을 확인하였다. 또한, 손 등 (3)은 항류마티스약제를 3개월이상 처방받은 환자를 대상으로 분석할 때 10%의 환자가 류마티스전문의의 판단상 항TNF α 차단제가 필요하다고 인정되었으나 이 중 4.6%만이 생물학적 제제 개시기준을 만족한다고 보고하였다. 질환활성도가 높음에도 불구하고(평균 Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) 5.2) 개시기준을 만족하지 못한 가장 큰 원인이 활성 관절 개수이였기에, 저자들은 DAS28과 같은 복합적인 지표를 급여기준에 이용할 것을 제안한 바 있다. 이후 건강보험심사평가원은 2014년 1월에 DAS28을 중심으로 한 새로운 생물학적 제제 급여기준을 발표하였다(Table 1).

최근 원 등 (4)은 류마티스관절염 환자 코호트에서 과거의 생물학적 제제 급여기준과 새로운 급여기준을 적용하여 비교한 내용을 대한류마티스학회지에 발표하였다. 이 연구는 국내 생물학적 제제를 사용하는 류마티스관절염 환자를 등록으로 하는 다기관 등록연구(BIOLogics Pharmacoeconomic StudY; BIOPSY)내 299명을 대상으로 연구하였다. 대다수의 환자가 과거 개시기준 및 새로운 개시기준을 모두 만족하였기에 임상에서 새로운 개시기준을 적용할 때 심각한 혼란은 피할 수 있을 것으로 생각된다. 하지만, 과거의 생물학적 제제의 개시기준을 만족하나 새로운 개시기준에 맞지 않는 환자가 DAS28-ESR 기준으로 7.0%, DAS28-CRP 기준으로 18.4%에 해당함을 보였다. 이러한 환자의 특성에서 생물학적 제제의 유경험 환자가 많다는 점은 주목할 만하다. 즉 항TNF α 제제를 투여 중이

던 환자에서 DAS28이 1.2 이상 감소가 유지되지 않았을 때 생물학적 제제의 변경 과정에서 급여 인정 논란이 있을 수 있다. 새로운 보험급여 기준에서 생물학적 제제의 교체에 대하여서는 “효과가 없거나 부작용으로 투약을 지속할 수 없는” 경우에 인정하지만 투여조건서를 첨부하도록 되어있다. 환자의 질환활성도가 개시기준인 DAS28이 5.1 초과인 경우에는 논란의 여지가 없을 것이다. 하지만 DAS28이 3.2~5.1에 해당하는 경우 관절 손상의 진행을 입증하여야 하는데, 항TNF α 제제가 질병활동도에 대한 효과와 무관하게 관절손상을 억제하는 것으로 알려져 있으므로 (5) 관절 손상의 조건을 만족하기 쉽지 않을 수 있다. 건강보험심사평가원이 어느 정도의 임상적 상황을 급여로 인정할 것인지는 현재 알 수 없는 상황이다.

또한 원 등의 연구에서 새로운 개시기준을 만족하는 환자와 비교할 때, 새로운 기준을 만족하지 않는 환자군은 종창 및 활동관절수, 적혈구 침강속도 및 C 반응단백의 농도가 유의하게 낮은 특징이 있었다. 하지만 이들도 과거 급여기준을 바탕으로 류마티스전문의에 의하여 항TNF α 제제 투여가 필요하다고 판단하였던 환자들이라는 점을 고려하여야 한다. Wolfe 등 (6)은 DAS28 지표와 의사의 질환활성도 평가 사이에 일치도가 낮아(49%) DAS28 단독으로는 항TNF α 제제 개시와 평가에 적합하지 않다는 연구결과를 발표하였고, 앞서의 손 등 (3)의 국내 연구에서도 류마티스전문의의 판단과 항TNF α 제제 개시기준 사이에 큰 간극을 보여준 바 있다. DAS28은 류마티스관절염의 질환활성도를 측정하는 도구로 유용성이 입증되고 임상 및 연구에서 많이 이용되고 있지만, 족부관절이 우세한 환자에서는 적절한 질환활성도를 반영하지 못할 수 있다 (7). 또한 DAS28은 성별, 개개인의 통증 지각이나 섬유근육통의 동반여부에 영향을 받는 것도 알려져 있다 (8,9). 이러한 DAS28의 특징은 항TNF α 제제의 필요성에 대한 류마티스전문의의 판단과 급여기준과의 불일치를 일부 설명할

Table 1. New reimbursement criteria and Clinical Research Center for Rheumatoid Arthritis recommendations for biologic agents in patients with rheumatoid arthritis

기준	국민건강보험 급여기준	CRCRA 권고안
개시		
비생물학적 항류마티스약제 사용기간	6 개월 이상	항류마티스약제를 적절히 사용하고 3개월이 경과한 이후에도 관해 또는 낮은 질환 활성도에 도달하지 못할 경우
DAS28 기준	5.1 초과 3.2~5.1이고 영상 검사상 관절 손상의 진행	항류마티스약제를 사용하지 않은 환자라도, 나쁜 예후인자가 있으면서 질환 활성도가 높은 경우
유지		
DAS28 기준	6개월 후 1.2 이상 감소	
교체	효과가 없거나 부작용으로 투약을 지속할 수 없는 경우 교체투여에 대한 투여조건서를 첨부	일차 생물학적 제제를 적절히 사용하고 난 이후에도 관해에 도달하지 못한 경우

DAS28: Disease Activity Score in 28 joints, CRCRA: Clinical Research Center for Rheumatoid Arthritis.

수 있는 요소이다. 원 등은 연구에서 투여 3개월 시점에서 질환활성도 지표인 DAS28 <3.2을 유지기준으로 할 때 30~50%에서 기준에 도달하지 못하므로 DAS28 1.2 이상 감소가 적절함을 제안하였다. 다행히 새롭게 발표된 급여 유지기준 부분에서는 투여 6개월째에 DAS28 1.2 이상 감소하는 것으로 결정되었다.

2014년 1월에 발표된 새로운 생물학적 제제의 급여기준은 무작위 임상시험 결과에서 얻어진 근거를 바탕으로 작성되었고 다른 나라에서 통상적으로 이용하고 있는 기준에 근접하였다는 점에서 과거의 급여기준보다 진일보하였다고 생각된다. 하지만 새로운 급여기준은 최근 류마티스관절염 임상연구센터에서 제안하고 대한류마티스학회에서 승인한 생물학적 제제 사용에 관한 진료지침과 일치하지 않는 부분도 있다(Table 1) (10). 대한류마티스학회의 진료지침에서는 “메토틀렉세이트를 포함하여 항류마티스 약제를 적절히 사용하고 3개월이 경과한 이후에도 관해 또는 낮은 질환 활성도에 도달하지 못할 경우 생물학적 제제를 고려해야 한다.”고 하였지만 새로운 급여기준은 최소한 6개월 이상 사용한 후에야 생물학적 제제가 가능하도록 되어 있다. 또한 “항류마티스 약제를 사용하지 않은 환자라도, 나쁜 예후인자가 있으면서 질병 활성도가 높을 경우 초기 생물학적 제제 치료를 고려할 수 있다”라고 권고하였지만 급여기준에서는 메토틀렉세이트를 포함 2가지 이상의 항류마티스 약제를 사용한 경우로 제한하고 있다. 진료지침과 급여기준이 불일치하는 회색지대의 환자는 결국 류마티스전문의의 판단에 의존할 수 밖에는 없는데, 일부 국가에서 생물학적 제제의 유지기준을 정하지 않은 것은 진료의의 충분한 자율성 보장을 의미하는 것으로 판단된다 (4).

조기 진단과 함께 T2T (Treat RA to Target) 전략에 따른 적극적인 치료로 류마티스관절염 환자의 전반적인 질환활성도는 향후 감소될 것으로 예상된다. 시간에 따른 질병양상의 변화, 새로운 임상 근거, 새로운 항류마티스 약제의 개발 및 도입 등에 따라 항TNF α 제제와 같은 고비용의 약물에 대한 급여기준은 다시 변화하여야 할 것이다. 이러한 급여기준의 변화 과정에서 환자와 보험공급자의 이익이 극대화되기 위해서는 류마티스전문의가 길잡이 역할을 하여야 할 것은 자명하다. 그러므로, 국내 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 연구를 통하여 임상적 근거를 마련하고 류마티스전문의의 자율적 판단이 보장되도록 촉구하는 류마티스전문의의 지속적인 노력이 필요할 것이다. 이러한 점에서 기존의 손 등의 연구와 최근의 원 등의 연구는 국내 류마티스관절염 환자에서 항TNF α 제제 급여기준을

현실적으로 향상시키는 데 중요한 임상자료를 시의적절하게 제시하였다는 점에서 의미가 있다.

References

1. Verstappen SM, Bijlsma JW, Verkleij H, Buskens E, Blaauw AA, ter Borg EJ, et al; Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. *Arthritis Rheum* 2004;51:488-97.
2. Son KM, Jung DM, Kim YB, Han JS, Seo YI, Jung YO, et al. Comparison Korean National Health Insurance Reimbursement and Other Guidelines for TNF-alpha Blocker in Rheumatoid Arthritis. *J Rheum Dis* 2012;19:334-40.
3. Son KM, Jung YO, Kim IJ, Kim BJ, Lee SY, Mun SY, et al. Clinical Characteristics of Korean Rheumatoid Arthritis Patients with Indications for TNF-alpha Blocker. *J Rheum Dis* 2013;20:356-60.
4. Won S, Sung YK, Cho SK, Choi CB, Koh EM, Kim SK, et al. Prediction for TNF Inhibitor Users in RA Patients According to Reimbursement Criteria Based on DAS28. *J Rheum Dis* 2014;21:64-73.
5. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells GA. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD004525.
6. Wolfe F, Michaud K, Pincus T, Furst D, Keystone E. The disease activity score is not suitable as the sole criterion for initiation and evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy in the clinic: discordance between assessment measures and limitations in questionnaire use for regulatory purposes. *Arthritis Rheum* 2005;52:3873-9.
7. Bakker MF, Jacobs JW, Kruize AA, van der Veen MJ, van Booma-Frankfort C, Vreugdenhil SA, et al. Misclassification of disease activity when assessing individual patients with early rheumatoid arthritis using disease activity indices that do not include joints of feet. *Ann Rheum Dis* 2012;71:830-5.
8. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease activity score-28 values differ considerably depending on patient's pain perception and sex. *J Rheumatol* 2007;34:2382-7.
9. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:794-800.
10. www.cpg.or.kr/files/guideline/1384324864374.pdf.