

Social Pharmacy Perspectives

실사용증거(real-world evidence)를 활용한 의약품의 안전성 평가

- 제2형 당뇨병 환자에서 evogliptin과 glimepiride의 심혈관계 위험 발생 비교 연구 소개 -

저자 이한길

아주대학교 약학대학 교수(사회약학 전공)

개요

의약품의 전주기적 안전관리가 중요해지면서 시판 후 안전성을 평가하기 위해 실사용데이터(real-world data, RWD)에서 만들어진 실사용증거(real-world evidence, RWE)를 활용한 규제 과학(regulatory science)적 의사결정에 대한 중요성이 커지고 있다. 시판 전 임상시험은 제한된 환경, 작은 대상자 수, 짧은 수행 기간 등의 한계가 있으나, RWE는 실제 사용 환경을 반영했다는 점에서 의약품 안전성 평가를 위해 임상시험의 결과를 보완하고 추가하는 역할을 할 수 있다.

단일 건강보험체계를 가진 우리나라의 보건의로 빅데이터는 대표성이 우수한 RWD로서 의약품 안전성 평가에 있어 활용 가치가 높다. 본 원고에서는 RWD의 대표적 종류인 건강보험 청구자료를 사용하여 제2형 당뇨병 환자에서 DPP-4 억제제인 evogliptin의 심혈관계 안전성을 평가한 사례를 살펴봄으로써 시판 후 안전성 평가에서 RWE의 활용 가능성을 생각해 보고자 한다. Metformin 사용 후 evogliptin을 이차 치료제로 사용한 환자는 sulfonylurea 계열의 glimepiride를 사용한 환자 에 비해 심혈관계 사건 발생의 위험이 33% 감소하였으며, 뇌혈관 사건 발생 위험도 약 60% 감소 하였다. 그러나, 다른 심혈관계 사건 발생에 있어서 두 군간의 유의한 차이는 없었다.

앞으로 시판 후 안전관리에서 RWE의 활용은 증가될 것으로 예측되며, 자료의 질 관리와 편향 없는 연구 설계를 통해 높은 수준의 근거를 생성하려는 노력이 동반되어야 한다.

키워드

National Health Insurance claims data, Randomized controlled trial (RCT), Real-world data (RWD), Real-world evidence (RWE), Evogliptin, Glimepiride

시판 전 임상시험의 한계

무작위대조임상시험(randomized controlled trial)은 시험군과 대조군의 모든 환경을 최대한 동일하게 통제하여 관심 대상(중재, 신약 등)의 유효성과 안전성을 평가하는 가장 대표적인 방법이다. 임상시험의 결과는 의약품의 허가를 위해 필요한 가장 강력한 근거로 사용되므로, 의약품 임상시험관리기준(Good Clinical Practice)에 의해 임상시험의 설계, 실시, 수행, 모니터링, 점검, 기록, 분석 및 보고 내용이 철저히 관리된다[1]. 그러나, 시판 전 임상시험은 허가를 위한 임상 연구라는 특징으로 인해 6 Toos로 불리는 다음과 같은 제한점이 있다 (표 1) [2, 3].

표 1. 시판 전 임상시험의 한계

6 Toos	시판 전 임상시험의 한계
Too Few	연구대상수가 적다.
Too Simple	연구 설계가 간단하다.
Too Median-aged	연구대상이 모든 연령층을 포괄하지 못한다.
Too Narrow	약물 노출의 범위가 좁다.
Too Brief	관찰 기간이 짧다.
Too Indirect	간접결과를 관찰한다.

(출처: Brian L. Strom et al. 2019. Pharmacoepidemiology; 사회약학분과위원회. 2018. 약무행정과 경영관리 p384 재인용)

최근 코로나19 백신의 허가 및 사용 과정에서 경험했듯이, 임상시험은 제한된 환자군에서 짧은 기간에 수행되므로 발생률이 낮은 이상반응의 경우, 임상시험에서는 발견되지 않을 가능성이 있다. 예를 들어, 심근염(myocarditis)이 백신 접종자 100만명 중 1명에서 발생하는데, 임상시험이 1만명을 대상으로 수행되었다면, 심근염은 임상시험 기간에는 발견되지 않았으나, 100만명 이상이 접종한 실제 환경에서는 심근염

발생이 보고될 수도 있다. 임상시험은 위와 같이 기간 또는 대상자 수와 관련된 한계점 외에도, 윤리적인 문제나 저조한 실행 가능성으로 인한 제한점도 갖고 있다. 최근 개발되고 있는 신약들의 주요 적응증은 희귀질환, 유전병, 전이성 암 등으로 이들의 치료제는 유병률이 낮고 윤리적인 문제로 대조군을 선정하기 어려워 안전성 평가 시 임상시험에서 생성된 근거가 불충분하다는 우려가 있다.

실사용데이터와 실사용증거

위와 같은 임상시험의 제한점은 시판 후 의약품 사용단계에서 안전성 관리의 중요성과 필요성을 보여준다. 2016년 12월 미국에서는 ‘21세기 치유법안(FDA 21st Cures ACT)’이 통과되면서 의약품의 적응증 추가 및 시판 후 안전관리에 실제 사용 환경에서 축적된 데이터를 사용할 수 있는 기틀이 강화되었다[4]. 우리나라 식품의약품안전처에서도 2021년 6월에 ‘의료정보 데이터베이스 연구에 대한 가이드라인’을 발표하여 시판 후 안전관리에 실사용데이터를 체계적으로 활용할 수 있는 기틀을 마련하였다[5]. 식약처의 가이드라인에 따르면, 실사용데이터(real-world data, RWD)는 “기존의 중재적 방법에 의한 임상시험으로부터 수집된 데이터가 아닌 다양한 유형의 의료정보데이터를 포괄하는 용어”를 의미하며, 실사용증거(real-world evidence, RWE)는 “실사용데이터를 분석하여 파생된 증거로써, 실사용데이터 분석을 통해 얻은 의약품의 사용 결과나 잠재적 이익 또는 위험성에 관한 임상적 근거 및 임상문헌을 분석하여 파생된 새로운 증거”를 의미한다 (그림 1).

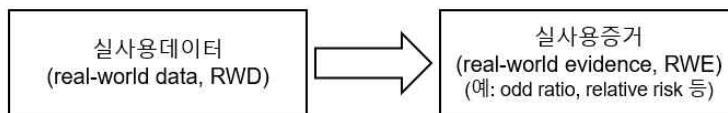


그림 1. 실사용데이터와 실사용증거의 관계

주요 의약품 관련 실사용데이터(RWD)

의약품 관련 RWD의 종류는 다양하다 (표 2). 의약전문가가 직접 기입하는 자료부터 환자의 자기평가 결과까지 실제 사용 환경에서 수집되는 모든 종류의 자료를 포함한다. 건강보험 청구자료와 공통데이터모

델(CDM)은 표준화된 규격을 갖고 있어서 자료의 타당성과 대표성이 높다는 장점이 있으며, 레지스트리나 의무기록은 환자의 자세한 진료 기록까지 확인할 수 있어서 상대적으로 자료의 질이 높다고 평가받는다. 아직 의약품 안전성 평가에서 약국 수집 자료는 활발하게 사용되지 않지만, 약국 데이터는 비급여 전문의약품, 일반의약품, 건강기능식품과 같은 보험급여 제도 외의 자료뿐만 아니라 환자의 약력 관리 기록도 포함하고 있으므로 향후 활용 가능성이 높을 것으로 기대된다.

표 2. 주요 의약품 관련 실사용데이터

유형	정의
건강보험 청구자료	요양기관(병의원, 약국 등)에서 보험급여를 청구하기 위하여 만들어진 자료로 건강보험심사평가원 및 국민건강보험공단에서 제공함.
의무기록 자료	의료기관에서 발생하는 의료정보를 전산화하여 수집한 자료로 개별 의료기관이 확보하고 있음.
공통데이터모델(common data model, CDM)	각 의료기관이 보유한 의무기록 자료를 표준화된 구조와 규격의 형태로 수집한 자료
레지스트리(registry)	특정 진단 혹은 처치를 받은 환자군을 등록하여 전향적으로 추적 관찰하면서 수집하는 자료
의약품 이상사례 보고자료	의약품 사용자가 의약품의 투여 및 사용 중에 발생한 바람직하지 않고 의도되지 아니한 징후나 증상을 보고한 자료로 한국약품안전관리원에서 제공함.
약국 수집 자료	약국에서 수집되는 처방, 조제, 판매 관련 자료
환자 자기평가 결과	환자 개인의 건강 상태를 의료진 혹은 제3자의 개입이나 해석 없이 스스로가 직접 보고한 자료
소셜 미디어 수집 자료	소셜 네트워킹 서비스를 통해 수집된 건강 관련 자료

임상시험과 실사용증거(RWE)의 비교

그렇다면, 임상시험과 RWD에서 생성된 RWE는 어떤 차이가 있을까? RWE 용어에 포함된 real-world(실제)라는 표현에 함축되어 있는 것처럼 RWE란 관심 대상이 통제되지 않은 다양한 임상 환경에서 사용되었을 때의 결과이다 [6] (표 3). 따라서, RWE는 RCT에 비해 자료의 질적 관리가 중요하고, 이질적인 자료를 사용하여 편향을 줄이고 중재의 효과를 평가할 수 있는 타당한 방법론의 개발이 필요하다.

표 3. 무작위대조임상시험과 실사용증거의 비교 (출처: Kim HS et al., 2018 Table 1 재인용)

변수	RCTs	RWE
목적	효능(efficacy)	효과(effectiveness)
설계	실험실적 설계	실제 사용 환경
추적 관찰	사전 설계(designed)	실제 진료 상황에 맞춰서
치료법	고정된 치료	다양한 치료
대상자	동질적(homogeneous)	이질적(heterogeneous)
참여하는 임상	연구자(investigator)	많은 실제 진료의
대조군	위약 혹은 특정 선택된 중재	다양한 중재안
환자 모니터링	프로토콜에 의해 연속적으로	변화 가능

RCTs, randomized-controlled trials; RWE, real-world evidence

실사용증거를 활용한 제2형 당뇨병 치료제의 심혈관계 위험 발생 관련 안전성 평가 사례

지금부터는 대표적 RWD인 건강보험 청구자료를 사용하여 제2형 당뇨병 치료제의 시판 후 안전성을 평가한 사례를 살펴보고자 한다 [7].

1. 연구 배경

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor(DPP-4 억제제)는 2006년 sitagliptin이 도입된 이후 제2형 당뇨병 치료에서 활발하게 사용하고 있는 약물 계열이다. 많은 임상시험 결과에서 DPP-4 억제제가 기존의 다른 당뇨병 치료제의 대표적 부작용인 저혈당 및 체중 증가의 위험이 적고, 심혈관계 사건의 발생 위험이 적다고 평가되었으나, 여전히 개별 DPP-4 억제제의 심혈관계 사건 발생에 대한 불확실성은 남아있는 상황이다. DPP-4 억제제 계열의 활성 부위는 개별적으로 다르므로 심혈관계 위험도 각각 평가되어야 한다. Evogliptin은 국내에서 2015년에 승인된 비교적 새로운 DPP-4 계열의 약물로서 국내의 RWD로 안전성이 평가된 연구가 부재한 상황으로, 본 연구에서는 인구 기반 코호트 연구 방법을 사용하여 glimepiride 대비 evogliptin을 포함한 DPP-4 계열의 심혈관계 질환 발생의 관련성을 평가하고자 한다.

2. 연구 방법

건강보험심사평가원에서 구축하고 있는 대표적인 RWD인 건강보험 청구자료에서 2014~2018년까지 제2형 당뇨병으로 진단받은 환자 중 2015~2016년에 metformin을 처음 처방받은 성인 환자 317,307명을 대상으로 분석하였다. 이 중 2차 치료제로서 evogliptin을 포함하여 DPP-4 억제제를 사용한 환자군과 glimepiride를 사용한 환자군으로 구분하여 두 군의 특성을 비교하였고, 심혈관계 사건의 발생을 평가하였다. DPP-4 계열 성분으로는 evogliptin 외에 국내에서 다빈도로 처방되는 상위 3개 성분인 sitagliptin, linagliptin, gemigliptin이 포함되었고, 심혈관계 사건은 심근 경색(myocardial infarction), 심부전(heart failure), 일과성 허혈발작(transient ischemic attack), 뇌혈관 사건(cerebrovascular events), 협심증(angina pectoris)이 포함되었다. 심혈관계 사건의 발생은 생존분석을 사용하여 glimepiride 대비 위험비(hazard ratio, HR)로 평가하였다.

3. 연구 결과

DPP-4 억제제군은 100,038명이었으며 그 중 evogliptin 사용군은 2,946명이었다. glimepiride 사용군은 28,570명이었으며, evogliptin 군과 glimepiride 군 사이의 평균 연령과 성별 분포에는 유의한 차이가 없었다(59세 in evo. vs. 58세 in gli.; 여성 43% in evo. vs. 42% in gli.). Evogliptin 사용군의 53%와 48%에서 각각 고혈압과 이상지질혈증을 동반질환으로 갖고 있었으며, glimepiride군에서는 52%와 39%에 해당하였다. Evogliptin 사용군 2,946명을 평균적으로 195일(중앙값) 추적 관찰하였을 때, 36건의 심혈관계 사건이 발생했으며 이 중 협심증이 19건으로 가장 많았다. Glimepiride와 비교 시, evogliptin의 전체 심혈관계 사건 발생에 대한 위험비는 0.67 (95% 신뢰구간, 0.48-0.95)로 evogliptin이 심혈관계 사건 발생을 33% 감소시키는 효과가 있었다. 그러나, 심혈관계 사건을 세분화하였을 때, evogliptin의 glimepiride 대비 위험비는 심근 경색에서 0.63 (0.27-1.46), 심부전에서 0.35 (0.09-1.47), 일과성 허혈발작에서 0.23 (0.03-1.72), 뇌혈관 사건에서 0.41 (0.22-0.78), 협심증에서 1.35 (0.82-2.21)로 평가되어 뇌혈관 사건을 제외하고 다른 심혈관계 사건 발생에서 두 군간의 유의한 차이가 없었다. 이와 같은 결과는 다른 세 종류의 DPP-4 억제제(sitagliptin, linagliptin, gemigliptin)에서도 유사하게 관찰되었으며, 연령군과 성별에 따라 하위군을 나누어 분석한 결과에서도 일관된 결과가 유지되었다.

4. 연구 고찰

본 연구에서는 시판 후 evogliptin의 심혈관계 사건 발생에 대한 안전성을 평가하기 위하여 건강보험

청구자료에서 evogliptin을 사용한 전수 환자의 자료를 분석하였다. DPP-4 억제제가 sulfonylurea 계열보다 심혈관계 질환 위험을 감소시키는 경향이 있다는 본 연구의 결과는 국외에서 진행된 다른 역학 연구의 결과와도 유사하나, 최근 심부전 발생을 증가시킨다는 연구도 보고되고 있어 향후 장기적인 추적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 건강보험 청구자료는 대표성이 높은 RWD이나, 보험급여를 청구하는 목적으로 만들어진 이차자료이므로 복약 순응도를 고려하지 못한다는 제한점이 있어서 해석 시 주의가 필요하다.

약사 Point

- 실사용증거(real-world evidence, RWE)는 실사용데이터(real-world data, RWD)를 분석하여 생성된 근거를 의미한다.
- RWE는 의약품 사용단계에서 안전성 평가 시 활용될 수 있다.
- DPP-4 억제제 계열인 evogliptin의 시판 후 안전성을 평가하기 위해 대표적 RWD인 건강보험 청구자료를 활용하였다.
- Evogliptin은 sulfonylurea 계열의 glimepiride 대비 전반적인 심혈관계 사건 발생 위험을 33% 감소시켰고, 뇌혈관 사건 발생을 약 60% 줄여주었다.
- 뇌혈관 사건 발생을 제외하고 세부적인 심혈관계 사건 발생 위험에서는 evogliptin과 glimepiride간의 유의한 차이가 없었다.

참고문헌

1. 식품의약품안전청 고시 제2008-39호. 의약품임상시험관리기준.
2. Brian L. Strom et al. 2019. Pharmacoepidemiology 6th edition. 2020 John Wiley & Sons Ltd.
3. 한국약학교육협의회 사회약학분과위원회. 2018. 약무행정과 경영관리 제2판. p384
4. FDA. 2016. 21st Century Cures Act. <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amend>

ments-fdc-act/21st-century-cures-act

5. 식품의약품안전처. 2021. 의료정보 데이터베이스 연구에 대한 가이드라인(민원인 안내서)
6. Kim HS, Lee S, Kim JH. 2018. Real-world evidence versus randomized controlled trial: clinical research based on electronic medical records. J Korean Med Sci. 20:33(34):e213.
7. Park SH, Jeong HE, Oh IS et al. 2020. Cardiovascular safety of evogliptin in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. Diabetes Obes Metab. 23:1232-1241.

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
