



류마티스관절염(Rheumatoid Arthritis) (3)

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

요약

류마티스관절염은 관절을 침범하는 만성 전신성 염증성 자가면역질환으로 손가락, 발가락, 손목 등 말초 관절의 활막에 염증(활막염) 및 면역세포의 침윤, 신생 혈관의 생성 등이 발생한다. 이어 관절 연골의 파괴 및 뼈 손상이 진행되어 관절의 기능 손상과 변형이 나타난다. 류마티스관절염은 관절 증상 외에도 장기 침범 (폐, 신장, 심장), 골다공증, 혈관염 등을 동반하기도 한다.

류마티스관절염의 치료약제에는 비스테로이드성 항염제(NSAID), 글루코코티코이드(glucocorticoid), 면역 억제제(immunosuppressant), 질병완화 항류마티스제제(항류마티스제, disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) 등이 있다.

이 중 항류마티스제(DMARD)에는 크게 합성 항류마티스제(synthetic DMARD, sDMARD)와 생물학적 항류마티스제(biological DMARD, bDMARD)로 나눌 수 있다. 합성항류마티스제는 다시 전통적 합성 항류마티스제(conventional synthetic DMARD, csDMARD)와 표적 합성 항류마티스제(target synthetic DMARD, tsDMARD)로 나눈다.

최근 tsDMARD인 JAK억제제 Baricitinib(바리시티닙, 제품명: 올루미언트 정, Olumiant[®])과 bDMARD인 IL-6 억제제 Sarilumab(사릴루맙, 제품명: 케브자라 주, Kevzara[®])이 소개되었다.

Baricitinib은 염증 촉진성 싸이토카인(pro-inflammatory)의 신호전달과정에서 JAK family 인 JAK1, JAK2, JAK3, tyrosine kinase(TyK)2 등 4가지 인산화효소의 작용 중 JAK1, JAK2만 선택적으로 억제하여 핵 내로 이동(translocation)을 차단한다. 반면 기존의 tofacitinib(제품명: 젤잔즈 정, Xeljanz[®])은 이들 4가지 효소를 모두 억제하는 작용을 가지고 있다. 특히 이들 JAK 억제제들은 기존의 bDMARD와는 달리 경구제로 투약의 편리성이 있고 체내에서 항체가 생성되지 않는 장점을 가지고 있다.



Sarilumab는 완전 인간 IgG 단클론항체이고 기존의 tocilizumab(제품명: 악템라 주, Actemra[®])은 인간화 IgG 단클론항체로 두 약제 모두 가용성 IL-6 수용체(sIL-6R) 또는 세포막 결합된 IL-6 수용체(mIL-6R)에 결합하여 IL-6와 매개된 신호전달을 차단한다. IL-6는 T 세포, B 세포, 단핵구 및 섬유아세포(fibroblast)에 의해 생성되는 다면발현성(pleiotropic) 염증 촉진성 싸이토카인으로 특히 류마티스관절염의 염증 과정에서 관절 내 활막과 내피세포에서 생성된다.

이 두 신약은 '메토트렉세이트(MTX)를 포함한 하나 이상의 항류마티스제제(DMARD)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증 활동성 류마티스관절염의 치료'에 승인되어 류마티스관절염 환자의 약제 선택의 폭이 다양해 질 것으로 기대할 수 있다.

신약

■ Baricitinib(바리시티닙, 제품명: 올루미언트 정, 2mg, 4mg, Olumiant[®], 릴리)

Baricitinib는 두 번째 JAK 억제제로서 2017년 2월 유럽 EMA와 2017년 12월 국내에서 '하나 이상의 항류마티스제제(DMARD)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증 활동성 류마티스관절염의 치료'에 승인되었으며 미 FDA에서는 처음 승인 제출시 최적 투여용량, 안전성 관련 임상자료가 부족하다는 사유로 승인되지 않았다. 하지만 2018년 6월 미 FDA는 이 약제 2mg에 대해서만 '1종 이상의 종양괴사인자(TNF- α) 억제제 치료에도 불구하고 반응이 충분치 않은 중등도~중증 성인 활동성 류마티스성 관절염 환자의 치료'에 결국 승인하였다.

이 약제는 유럽 EMA와 국내에서 '성인에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 4mg이다. 만 75세 이상의 고령 환자, 만성 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게도 1일 1회 2mg 용량이 적절할 수 있다. 또한, 1일 1회 4mg으로 질병 활성도가 지속으로 조절되고 용량 절감(dose tapering)이 적합한 환자에 대해서도 1일 1회 2mg 용량이 고려될 수 있다.' 또한 '이 약제는 절대 림프구수(absolute lymphocyte count, ALC)가 500cells/mm³ 미만, 절대 호중구수(absolute neutrophil count, ANC)가 1000cells/mm³ 미만인 환자, 또는 혈모글로빈수치가 8g/dl 미만인 환자에 대해서는 투여를 시작하지 않는다.'로 승인되었다. 이 약제는 단독투여 또는 메토트렉세이트와 병용 투여할 수 있으며 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스ки나제(JAK)억제제와는 병용 투여할 수 없다.

이 약제는 JAK 1과 JAK 2의 가역적인 선택적 억제제로서 JAK 1과 JAK 2 효소의 활성과 JAK-STAT 경로를 통한 세포 내 신호전달 경로를 가역적으로 저해해 약리 효과를 나타낸다.

JAK억제제는 cytokine(면역세포가 분비하는 단백질)이 염증반응을 일으키는 신호전달 과정 중 JAK family 중 JAK1, JAK2, JAK3, tyrosine kinase(TyK)2 등 4가지 인산화효소의 작용을 차단하는데 tofacitinib은 이들 4가지 효소를 모두 차단하는 반면 baricitinib은 JAK1, JAK2만 선택적으로 억제한다.

■ Sarilumab(사릴루맙, 제품명: 케브자라 정, Kevzara®, Regeneron)

Sarilumab은 IL-6 수용체와 결합하는 완전 인간 IgG 단클론항체이다. 이 약제는 IL-6 수용체 억제제로 2017년 5월 미 FDA에서 ‘메토트렉세이트를 포함한 하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증 활동성 류마티스관절염의 치료’에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 매 2주마다 200mg 피하주사한다.

이 약제는 가용성과 세포막 결합된 IL 수용체(sIL-6R 또는 mIL-6R)에 결합하여 IL-6-매개된 신호전달을 차단한다. IL-6는 T 세포, B 세포, 단핵구 및 섬유아세포(fibroblast)에 의해 생성된 다면발현성(pleiotropic) 전염증성 싸이토카인이다. IL-6는 T 세포 활성, 면역글로불린 분비의 유도, 간성 급성기 단백합성의 개시, 그리고 조혈모 전구세포 증식과 분화의 자극과 같은 다양한 생리반응을 내포하고 있다. 또한 IL-6는 류마티스관절염 같은 염증 과정에 영향을 받는 관절 내 IL-6의 국소 생성을 유도하는 활막과 내피세포에 의해 생성된다.

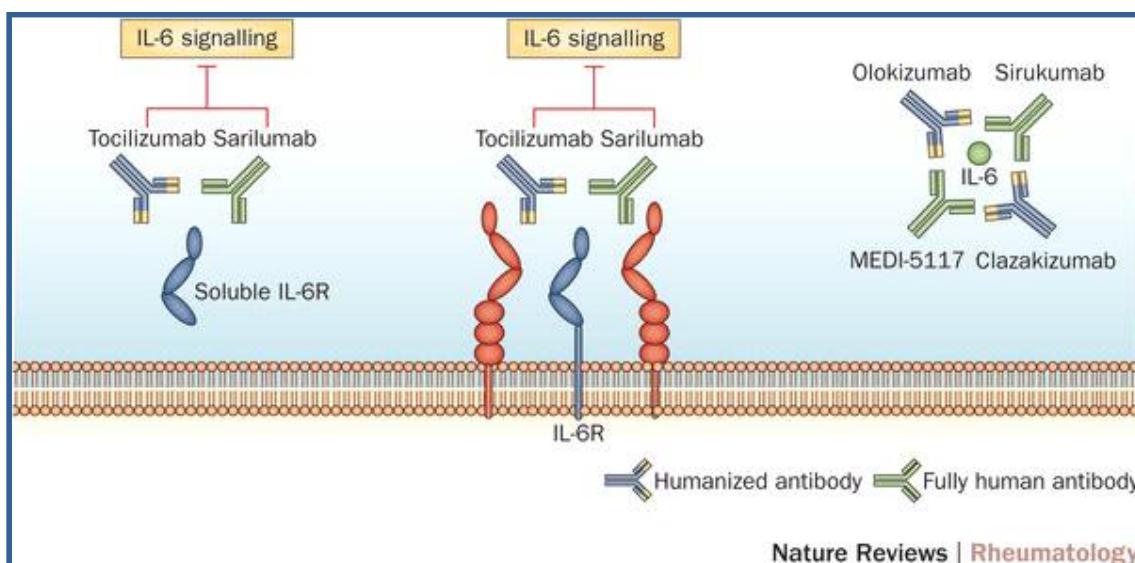


그림 20. Tocilizumab vs. Sarilumab

신약의 허가임상

□ Olumiant의 임상적 유효성(Clinical efficacy)

임상연구(RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILDRA, RA-BEACON)는 ACR/EULAR 2010 criteria에 따라 진단된 18세 이상의 중등도에서 중증의 활동성 류마티스관절염 환자를 대상으로 진행하였다(Table 3). 대상 환자는 최소 6군데의 압통(tender), 6군데의 부종 관절(swollen joints)를 가진 환자를 기저치(baseline)로 하였다. 모든 환자는 이들 연구를 종결한 후 4년 이상 장기 추적연구를 위해 재등록하였다.

RA-BEGIN은 52주간 이전에 MTX에 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 Olumiant 4mg QD 투여군과 Olumiant 4mg QD+MTX 투여군 비교 일차 평가지표(primary endpoint, 24주째 ACR20 측정), 신체 기능(physical function, HAQ-DI), 방사선학적 진행(radiographic progression, mTSS), 질병 활성도 저하와 관해(low disease activity and remission, SDAI)를 측정하였다.

RA-BEAM은 52주간 이전에 MTX에 불충분한 치료 반응을 경험한 환자를 대상으로 Olumiant 4mg QD 투여군과 Adalimumab 40mg SC Q2W 투여군 및 위약군 비교 일차 평가지표(12주째 ACR20 측정), 신체 기능(HAQ-DI), 방사선학적 진행(mTSS), 질병 활성도 저하와 관해(SDAI) 및 조조 관절 강직(morning joint stiffness)를 측정하였다.

RA-BUILDRA는 24주간 이전에 cDMARD에 불충분한 치료 반응을 경험한 환자를 대상으로 Olumiant 4mg QD 투여군과 Olumiant 2mg QD 투여군 및 위약군 비교 일차 평가지표(12주째 ACR20 측정), 신체 기능(HAQ-DI), 방사선학적 진행(mTSS), 질병 활성도 저하와 관해(SDAI) 및 조조 관절 강직(morning joint stiffness)를 측정하였다.

RA-BEACON은 24주간 이전에 TNF에 불충분한 치료 반응을 경험한 환자를 대상으로 Olumiant 4mg QD 투여군과 Olumiant 2mg QD 투여군 및 위약군 비교 일차 평가지표(12주째 ACR20 측정), 신체 기능(HAQ-DI), 및 질병 활성도 저하와 관해(SDAI)를 측정하였다.

Table 3. Clinical Trial Summary

Study name (Duration)	Population (Number)	Treatment arms	Summary of key outcome measures
RA-BEGIN (52 weeks)	MTX-naïve ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Primary endpoint: ACR20 at week 24 • Physical function (HAQ-DI) • Radiographic progression (mTSS) • Low disease activity and Remission (SDAI)
RA-BEAM (52 weeks)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo <p>All patients on background MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primary endpoint: ACR20 at week 12 • Physical function (HAQ-DI) • Radiographic progression (mTSS) • Low disease activity and Remission (SDAI) • Morning Joint Stiffness
RA-BUILD (24 weeks)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>On background cDMARDs⁵ if on stable cDMARD at study entry</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primary endpoint: ACR20 at week 12 • Physical function (HAQ-DI) • Low disease activity and remission (SDAI) • Radiographic progression (mTSS) • Morning Joint Stiffness
RA-BEACON (24 weeks)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>On background cDMARDs⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primary endpoint: ACR20 at week 12 • Physical function (HAQ-DI) • Low disease activity and Remission (SDAI)

Abbreviations: QD = Once daily; Q2W = Once every 2 weeks; SC = Subcutaneously; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Simplified Disease Activity Index; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mTSS = modified Total Sharp Score

¹ Patients who had received less than 3 doses of Methotrexate (MTX); naïve to other conventional or biologic DMARDs

² Patients who had an inadequate response to MTX (+/- other cDMARDs); biologic-naïve

³ Patients who had an inadequate response or were intolerant to ≥ 1 cDMARDs; biologic-naïve

⁴ Patients who had an inadequate response or were intolerant to ≥ 1 bDMARDs; including at least one TNF inhibitor

⁵ Most common concomitant cDMARDs included MTX, hydroxychloroquine, leflunomide and sulfasalazine

1. 임상적 반응(Clinical response)

모든 연구에서 Olumiant(OLU) 4mg QD 투여군은 위약군 대비 12주째 위약군(PBO), MTX 및 adalimumab 투여군 대비 통계적으로 유의하게 더 높은 ACR20, ACR50 및 ACR70 반응율을 나타냈다 (Table 4).

Olumiant 4 mg 단독 또는 cDMARDs 병용 투여군은 위약군 또는 MTX 단독투여군 보다 압통 또는 부종 관절의 수, 환자와 의사의 global assessment, HAQ-DI, 통증 판정 또는 CRP를 포함한 모든 ACR 반응 항목군에서 모두 현저하게 개선되었다. RA-BEAM의 결과, Olumiant 투여군은 adalimumab(ADA) 투여군 보다 12, 24주째 환자와 의사의 global assessment, HAQ-DI, 통증 판정 또는 CRP가 현저하게 개선되었다.

2. 관해율 또는 질병 활성도 저하율(Remission and low disease activity)

Olumiant 4mg 투여군은 위약군 혹은 MTX 투여군 대비 12, 24주째 높은 관해율(remission, SDAI ≤ 3.3 and CDAI ≤ 2.8)이 통계적으로 현저하게 높았다(Table 4).

네 연구결과 모두 Olumiant 4mg 투여군은 위약군 혹은 MTX 투여군 대비 12, 24주째 높은 질별 활성도 저하율 또는 관해율(DAS28-ESR / DAS28-hsCRP ≤ 3.2 또는 DAS28-ESR / DAS28-hsCRP < 2.6)이 통계적으로 현저하게 높았다.

위약군 대비 4주 이전에 관찰된 높은 비율의 관해율은 장기 추적조사를 통해 최소 2년간 관해율과 질병 활성도 저하율이 유지되었다.

Table 4: Response, Remission and Physical Function

Study	RA-BEGIN MTX-naïve patients			RA-BEAM MTX-IR patients			RA-BUILD cDMARD-IR patients			RA-BEACON TNF-IR patients			
	Treatment group	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N		210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:													
Week 12	59 %	79 %***	77 %***	40 %	70 %****	61 %***	39 %	66 %***	62 %***	27 %	49 %***	55 %***	
Week 24	62 %	77 %**	78 %***	37 %	74 %****	66 %***	42 %	61 %***	65 %***	27 %	45 %***	46 %***	
Week 52	56 %	73 %***	73 %***		71 %††	62 %							
ACR50:													
Week 12	33 %	55 %***	60 %***	17 %	45 %****†	35 %***	13 %	33 %***	34 %***	8 %	20 %**	28 %***	
Week 24	43 %	60 %**	63 %***	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %***	44 %***	13 %	23 %*	29 %***	
Week 52	38 %	57 %***	62 %***		56 %†	47 %							
ACR70:													
Week 12	16 %	31 %***	34 %***	5 %	19 %****	13 %***	3 %	18 %***	18 %***	2 %	13 %***	11 %**	
Week 24	21 %	42 %***	40 %***	8 %	30 %****	22 %***	8 %	25 %***	24 %***	3 %	13 %***	17 %***	
Week 52	25 %	42 %***	46 %***		37 %	31 %							
DAS28-hsCRP ≤ 3.2:													
Week 12	30 %	47 %***	56 %***	14 %	44 %****†	35 %***	17 %	36 %***	39 %***	9 %	24 %***	32 %***	
Week 24	38 %	57 %***	60 %***	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %***	52 %***	11 %	20 %*	33 %***	
Week 52	38 %	57 %***	63 %***		56 %†	48 %							
DAS28-ESR ≤ 3.2:													
Week 12	15 %	21 %	34 %***	7 %	24 %***	21 %***	7 %	21 %***	22 %***	4 %	13 %**	12 %**	
Week 24	23 %	36 %**	39 %***	10 %	32 %***	34 %***	10 %	29 %***	32 %***	7 %	11 %	17 %**	
Week 52	27 %	36 %	45 %***		39 %	36 %							
SDAI ≤ 3.3:													
Week 12	6 %	14 %*	20 %***	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %	
Week 24	10 %	22 %**	23 %***	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %***	15 %***	2 %	5 %	9 %**	
Week 52	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %							
CDAI ≤ 2.8:													
Week 12	7 %	14 %*	19 %***	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %***	9 %***	2 %	3 %	6 %	
Week 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*	
Week 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %							
HAQ-DI Minimum Clinically Important Difference (decrease in HAQ-DI score of ≥ 0.30):													
Week 12	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***	
Week 24	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %****	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***	
Week 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %							

Note: Proportions of responders at each time point based on those initially randomised to treatment (N). Patients who discontinued or received rescue therapy were considered as non-responders thereafter.

Abbreviations: ADA = adalimumab; MTX = methotrexate; OLU = Olumiant; PBO = Placebo

* p ≤ 0.05; ** p ≤ 0.01; *** p ≤ 0.001 vs. placebo (vs. MTX for study RA-BEGIN)

† p ≤ 0.05; †† p ≤ 0.01; ††† p ≤ 0.001 vs. adalimumab

3. 방사선학적 반응(Radiographic response)

RA-BEGIN, RA-BEAM 및 RA-BUILD에서 구조적 관절 손상의 진행 여부에 대한 Olumiant 투여군의 효과는 방사선학적 변화로 평가되었고 mTSS과 및 골 미란 점수와 관절강 협소 점수(the erosion score and joint space narrowing score)를 이용하여서도 평가되었다.

Olumiant 4mg 투여군은 구조적 손상의 진행이 통계적으로 현저하게 억제되었다(Table 5). 침식과 관절 공간 좁혀짐 스코어의 분석은 전반적 스코어와 일치하였다. Olumiant 4mg 투여군은 24, 52주째 방사선학적 진행이 없는(mTSS change ≤ 0) 환자의 비율이 위약군 대비 현저하게 높게 나타났다.

Table 5. Radiographic Changes

Study	RA-BEGIN MTX-naive patients			RA-BEAM MTX-IR patients			RA-BUILD cDMARD-IR patients		
	Treatment group	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg
Modified Total Sharp Score, mean change from baseline:									
Week 24	0.61	0.39	0.29*	0.90	0.41***	0.33***	0.70	0.33*	0.15**
Week 52	1.02	0.80	0.40**	1.80	0.71***	0.60***			
Erosion Score, Mean change from baseline:									
Week 24	0.47	0.33	0.26*	0.61	0.29***	0.24***	0.47	0.30	0.11**
Week 52	0.81	0.55	0.34**	1.23	0.51***	0.42***			
Joint Space Narrowing Score, mean change from baseline:									
Week 24	0.14	0.06	0.03	0.29	0.12**	0.10**	0.23	0.03*	0.04*
Week 52	0.21	0.25	0.06	0.58	0.21***	0.19**			
Proportion of patients with no radiographic progression^b:									
Week 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Week 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Abbreviations: ADA = adalimumab; MTX = methotrexate; OLU = Olumiant; PBO = Placebo

^a Placebo data at week 52 derived using linear extrapolation

^b No progression defined as mTSS change ≤ 0 .

* p ≤ 0.05 ; ** p ≤ 0.01 ; *** p ≤ 0.001 vs. placebo (vs. MTX for study RA-BEGIN)

4. 신체 기능 반응과 건강관련 성과(Physical function response and health-related outcomes)

Olumiant 4mg의 단독요법과 cDMARDs와의 병용요법은 12, 24 및 52주째 모든 대조군(위약군, MTX, adalimumab)과 비교 HAQ-DI에 의해 측정한 신체 기능이 현저하게 개선되었다. 임상적으로 현저한 개선 (HAQ-DI ≥ 0.30)에 도달한 환자의 비율 또한 12주째 Olumiant 투여군이 위약군과 MTX 투여군에 비교하여 더 높았다(Table 4). RA-BEGIN과 RA-BEAM에서는 1주 이전에 관찰되었던 개선들이 52주 이상 유지되었다.

Olumiant 4mg 단독요법 혹은 cDMARD와의 병용요법은 대조군(위약군, MTX, adalimumab)과 비교 12주째 0-100 visual analog scale로 측정한 결과 현저하게 개선되었다. RA-BEGIN과 RA-BEAM에서에서는 1주 이전에 관찰되었던 통계적으로 현저한 통증 감소가 52주 이상 유지되었다.

RA-BEAM과 RA-BUILD에서 Olumiant 4mg 투여군은 위약군 혹은 adalimumab 투여군과 비교 12주간에 걸쳐 일일전자기록(daily electronic diary)를 이용한 판정된 중간값 지속기간(mean duration)과 조조 관절 강직의 중증도가 현저하게 개선되었다.

모든 연구에서 Olumiant 투여군은 단축형 (36) 건강 조사[Short Form(36) Health Survey(SF-36) Physical Component Score] 신체 요소 점수로 측정된 환자-보고 삶의 질 및 만성 질환의 피로감 기능평가 (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, FACIT-F) 측정에서 피로감이 개선되었다.

5. Olumiant 4mg vs. 2mg

Olumiant 4mg과 2mg의 용량에 대한 유효성의 차이는 bDMARD-IR 환자군(RA-BEACON)에서 16개 부종 판정 수, 압통 판절 수와 ESR의 ACR 반응항목들이 24주째 위약군 대비 Olumiant 4mg 투여군이 통계적으로 현저히 개선되었지만 Olumiant 2mg 투여군은 개선되지 않았다. 추가하여 RA-BEACON과 RA-BUILD 두 연구에서 Olumiant 4mg 투여군은 Olumiant 2mg 투여군 보다 약효 발현이 더 빠르게 나타났고 약효의 범위가 더 넓게 나타났다.

장기 연장 추적연구에서 조사에서 Olumiant 4mg QD 투여후 15개월 후 질병 활성도 저하율(CDAI \leq 10)에 도달한 RA-BEAM, RA-BUILD 및 RA-BEACON의 환자를 1:1로 무작위 재배정하여 Olumiant 4mg QD를 유지하거나 2mg QD로 감량하였다. 환자의 대다수는 CDAI score에 따른 질병 활성도 저하율 혹은 관해율이 지속되었다.

- 12주째: 4mg투여군 93%, 2mg 감량 투여군 82%($p \leq 0.001$)
- 24주째: 4mg투여군 85%, 2mg 감량 투여군 76%($p \leq 0.005$)
- 48주째: 4mg투여군 78%, 2mg 감량 투여군 59%($p \leq 0.005$)

감량 후 질병 활성도 저하 및 관해 상태가 저하되었던 대다수 환자들은 4mg으로 변경하였을 때 다시 질병이 조절되었다.

■ Kevzara

- 2015 ACR 류마티스관절염 치료 권고 알고리듬

1. 중등도에서 중증 활동성 류마티스관절염 성인 환자에서의 임상연구 설계(Design of Clinical Studies in Adults with Moderately to Severely Active RA)

임상연구(Study 1, 2)는 ACR/EULAR 2010 criteria에 따라 진단된 18세 이상의 중등도에서 중증의 활동성 류마티스관절염환자를 대상으로하여 진행하였다. 대상 환자는 최소 8군데의 압통, 6군데의 부종의 관절부위를 가진 환자를 기저치(baseline)로 하였다.

Study 1은 MTX에 임상 반응이 불충분한 없는 환자를 대상으로 MTX과 병용하여 KEVZARA 200mg, KEVZARA 150mg를 매 2주 간격으로 피하주사하여 MTX와 병용한 위약군과 대조 였다. 16주 후 반응이 불충분한 환자는 KEVZARA 200 mg를 매 2주 주사로 구제(rescue)하였다.

Study 2은 한가지 혹은 그 이상의 TNF-a 억제제에 임상 반응이 불충분한 없는 환자를 대상으로 csDMARD(MTX, sulfasalazine, leflunomide, 또는/혹은 hydroxychloroquine)과 병용하여 KEVZARA 200mg, KEVZARA 150mg를 매 2주 간격으로 피하주사하여 MTX와 병용한 위약군과 비교하였다. 12주 후 반응이 불충분한 환자는 KEVZARA 200mg를 매 2주 주사로 구제하였다.

Study 1과 2에서 일차 평가지표는 24주째 ACR20 반응에 달성한 환자의 비율이었다. 다른 주요 평가지표로 HAQ-DI 측정은 시작점에서 Study 1은 16주째이고 Study 2은 12주째이었으며 mTSS 측정은 시작점에서 Study 1은 52주째이었다.

2. 임상반응(Clinical Response)

Study 1와 2에서 ACR20, ACR50 및 ACR70 반응에 달성한 KEVZARA+MTX/DMARD 투여군의 백분율은 Table 4에 있다.

두 연구에서 KEVZARA 200mg+MTX/DMARD 투여군과 KEVZARA 150mg+MTX/DMARD 투여군 모두 24주째 위약+MTX/DMARD 투여군보다 ACR20, ACR50 및 ACR70 반응률이 더 높았다.

Study 1과 2에서 KEVZARA 200mg+MTX/DMARD 투여군과 KEVZARA 150mg+MTX/DMARD 투여군은 두 연구 최종 시점에서 위약+MTX/DMARD 투여군보다 Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein(DAS28-CRP)<2.6 비율이 더 높았다(Table 4).

Study 1 결과, 24주 종료 시점에서 최소 3개 혹은 그 이상 활성 관절을 가진 DAS28-CRP <2.6을 달성한 환자의 비율은 KEVZARA 200mg+MTX/DMARD, KEVZARA 150mg+MTX/DMARD 및 위약군 측(arm)에서 각각 33.1%, 37.8% 및 20%이었다.

Table 4: Clinical Response in Placebo-Controlled Studies 1 and 2 in Adults with Moderately to Severely Active RA^a

	Percentage of Patients					
	Study 1			Study 2		
	Placebo + MTX N=398	KEVZARA 150 mg + MTX N=400	KEVZARA 200 mg + MTX N=399	Placebo + DMARD(s) [†] N=181	KEVZARA 150 mg + DMARD(s) [†] N=181	KEVZARA 200 mg + DMARD(s) [†] N=184
ACR20						
Week 12	34.7%	54.0% (19.4% (12.6%, 26.1%)	64.9% (30.2% (23.6%, 36.8%)	37.6%	54.1% (16.6% (6.7%, 26.5%)	62.5% (25.3% (15.7%, 34.8%)
Difference from placebo, (95% CI) [‡]						
Week 24 [§]	33.4%	58.0% (24.6% (18.0%, 31.3%)	66.4% (33.0% (26.5%, 39.5%)	33.7%	55.8% (22.1% (12.6%, 31.6%)	60.9% (27.4% (17.7%, 37.0%)
Difference from placebo, (95% CI) [‡]						
Week 52	31.7%	53.5% (21.9% (15.2%, 28.5%)	58.6% (27.0% (20.5%, 33.6%)	NA [¶]	NA [¶]	NA [¶]
Difference from placebo, (95% CI) [‡]						
ACR50						
Week 12	12.3%	26.5% (14.2% (8.9%, 19.6%)	36.3% (24.1% (18.4%, 29.8%)	13.3%	30.4% (17.1% (9.2%, 25.1%)	33.2% (20.1% (12.0%, 28.3%)
Difference from placebo, (95% CI) [‡]						
Week 24	16.6%	37.0% (20.4% (14.5%, 26.3%)	45.6% (29.1% (23.0%, 35.1%)	18.2%	37.0% (18.8% (10.2%, 27.4%)	40.8% (22.8% (14.0%, 31.6%)
Difference from placebo, (95% CI) [‡]						
Week 52	18.1%	40.0% (21.9% (15.8%, 28.0%)	42.9% (24.8% (18.7%, 30.9%)	NA [¶]	NA [¶]	NA [¶]
Difference from placebo, (95% CI) [‡]						

Table 4: Clinical Response in Placebo-Controlled Studies 1 and 2 in Adults with Moderately to Severely Active RA^a (continued)

	Percentage of Patients					
	Study 1			Study 2		
	Placebo + MTX N=398	KEVZARA 150 mg + MTX N=400	KEVZARA 200 mg + MTX N=399	Placebo + DMARD(s) [†] N=181	KEVZARA 150 mg + DMARD(s) [†] N=181	KEVZARA 200 mg + DMARD(s) [†] N=184
ACR70						
Week 12	4.0%	11.0% (7.0% (3.4%, 10.6%)	17.5% (13.5% (9.4%, 17.7%)	2.2%	13.8% (11.6% (6.2%, 17.0%)	14.7% (12.5% (7.1%, 17.9%)
Difference from placebo, (95% CI) [‡]						
Week 24	7.3%	19.8% (12.5% (7.8%, 17.1%)	24.8% (17.5% (12.6%, 22.5%)	7.2%	19.9% (12.7% (6.1%, 19.3%)	16.3% (9.2% (2.8%, 15.7%)
Difference from placebo, (95% CI) [‡]						
Week 52	9.0%	24.8% (15.7% (10.6%, 20.8%)	26.8% (17.8% (12.6%, 23.0%)	NA [¶]	NA [¶]	NA [¶]
Difference from placebo, (95% CI) [‡]						
Major clinical response[*]						
Responders	3.0%	12.8%	14.8%	NA [¶]	NA [¶]	NA [¶]
Difference from placebo, (95% CI) [‡]		9.7% (6.1%, 13.4%)	11.8% (7.9%, 15.6%)			
DAS28-CRP < 2.6[¶]						
Week 12						
Percentage of patients	4.8%	18.0% (13.3% (9.0%, 17.5%)	23.1% (18.3% (13.7%, 23.0%)	3.9%	17.1% (13.3% (7.3%, 19.3%)	17.9% (14.1% (8.0%, 20.3%)
Difference from placebo (95% CI) [‡]						
Week 24						
Percentage of patients	10.1%	27.8% (17.7% (12.5%, 23.0%)	34.1% (24.0% (18.5%, 29.5%)	7.2%	24.9% (17.7% (10.5%, 24.9%)	28.8% (21.7% (14.3%, 29.1%)
Difference from placebo (95% CI) [‡]						

^aPatients who were rescued or discontinued were considered non-responders for the analyses included in this table. In Study 1, at week 52, 196, 270, and 270 patients remained on placebo, KEVZARA 150 mg, and KEVZARA 200 mg respectively.

[†]DMARDs in Study 2 included MTX, sulfasalazine, leflunomide, and/or hydroxychloroquine

[‡]Weighted estimate of the rate difference; CI=confidence interval

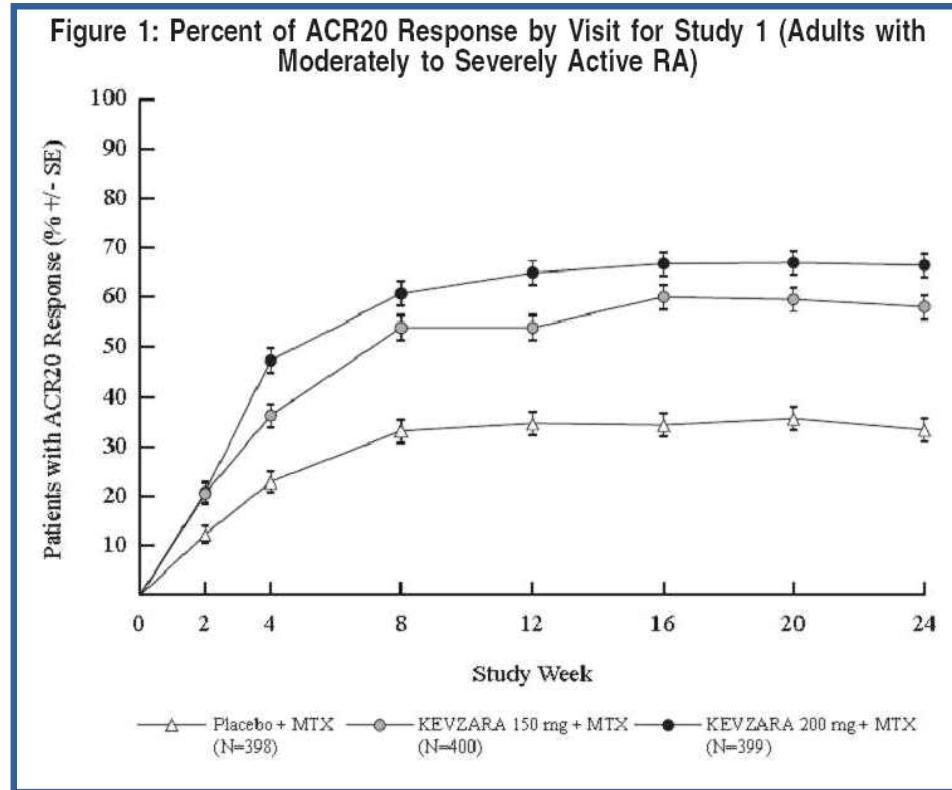
^{*}Primary end point

[¶]NA=Not Applicable as Study 2 was a 24-week study

[¶]Major clinical response = ACR70 for at least 24 consecutive weeks during the 52-week period.

[¶]Patients with DAS28-CRP < 2.6 may have active joints

Study 1에서 ACR20 반응 백분율은 Figure 1에 있고 Study 1에서도 유사한 반응 곡선을 나타났다.



Study 1과 2의 결과, 12주째 ACR 반응 평가의 구성요소의 결과는 Table 5에 보여주었다.

Table 5: Mean Change from Baseline in Components of ACR Score at Week 12 (Prior to Rescue) in Adults with Moderately to Severely Active RA

Component means (range/ units)	Study 1			Study 2		
	KEVZARA		KEVZARA	KEVZARA	KEVZARA	KEVZARA
	Placebo (N=398)	150 mg + MTX (N=400)	200 mg + MTX (N=399)	Placebo + DMARD(s) (N=181)	150 mg + DMARD(s) (N=181)	200 mg + DMARD(s) (N=184)
Tender Joints (0-68)						
Baseline	26.80	27.21	26.50	29.42	27.66	29.55
Week 12	16.25	12.88	11.78	19.18	13.38	13.10
Change from baseline	-10.51	-14.42	-14.94	-9.79	-14.11	-15.92
Swollen Joints (0-66)						
Baseline	16.68	16.60	16.77	20.21	19.60	19.97
Week 12	9.66	7.50	6.79	12.50	8.82	8.28

Table 5: Mean Change from Baseline in Components of ACR Score at Week 12 (Prior to Rescue) in Adults with Moderately to Severely Active RA
(continued)

Component means (range/ units)	Study 1			Study 2		
	Placebo (N=398)	KEVZARA 150 mg + MTX (N=400)	KEVZARA 200 mg + MTX (N=399)	Placebo + DMARD(s) (N=181)	KEVZARA 150 mg + DMARD(s) (N=181)	KEVZARA 200 mg + DMARD(s) (N=184)
Change from baseline	-7.02	-9.03	-10.12	-7.25	-10.77	-10.89
Pain VAS[*] (0-100 mm)						
Baseline	63.71	65.48	66.71	71.57	71.02	74.86
Week 12	49.25	41.47	36.93	54.77	43.45	41.66
Change from baseline	-14.45	-23.73	-29.77	-16.12	-27.95	-32.77
Physician global VAS[*] (0-100 mm)						
Baseline	62.86	63.43	63.59	68.39	68.10	67.76
Week 12	39.25	31.32	28.47	43.73	33.65	30.18
Change from baseline	-23.63	-31.85	-34.84	-24.60	-34.92	-36.92
Patient global VAS[*] (0-100 mm)						
Baseline	63.70	64.43	66.49	68.77	67.71	70.89
Week 12	49.37	41.52	38.05	53.67	41.99	41.74
Change from baseline	-13.92	-22.88	-28.39	-15.05	-26.05	-28.83
HAQ-DI (0-3)						
Baseline	1.61	1.63	1.69	1.80	1.72	1.82
Week 12	1.34	1.15	1.13	1.49	1.23	1.33
Change from baseline	-0.27	-0.47	-0.57	-0.29	-0.50	-0.49
CRP (mg/L)						
Baseline	20.46	22.57	22.23	26.02	23.60	30.77
Week 12	19.61	9.24	3.30	21.72	9.21	4.58
Change from baseline	-0.58	-13.59	-18.31	-3.39	-14.24	-25.91

^{*}VAS=visual analog scale

3. 방사선학적 반응(Radiographic Response)

Study 1의 결과 구조적 관절 손상은 방사선학적 변화로 판정되었고 mTSS와 골 미란 점수와 관절강 협소 점수로 판정하였다. 손과 발의 방사선학적 변화 소견은 시작시점, 24주째와 52주째 얻었다.

투약 시점에서 52주 동안 mTSS의 변화는 두 용량의 KEVZARA+MTX 투여군 모두 위약+MTX 투여군 비해 우월하였다(Table 6).

52주 동안 마모와 관절 공간 좁혀자는 수코어 모두의 진행이 위약+MTX 투여군 비해 KEVZARA+MTX 투여군에서 적었다고 보고되었다.

KEVZARA+MTX 투여군은 위약+MTX 투여군에 비교하여 구조적 손상의 방사선적 진행이 현저하게 적게 연관되었다.

52주째 KEVZARA 200mg+MTX 투여군 중 55.6%와 KEVZARA 150mg+MTX 투여군 중 47.8%은 위약 군 중 38.7% 대비 구조적 손상의 진행(change in the Total Sharp Score of zero or less로 정의)이 없었다.

Table 6: Mean Radiographic Change from Baseline at Week 52 in Study 1 in Adults with Moderately to Severely Active RA^{*}

	Study 1		
	Placebo + MTX (N=398)	KEVZARA 150 mg + MTX (N=400)	KEVZARA 200 mg + MTX (N=399)
Modified Total Sharp Score (mTSS)			
Mean change	2.78	0.90	0.25
LS [†] mean difference (95% CI [‡])		-1.88 (-2.74, -1.01)	-2.52 (-3.38, -1.66)
Erosion score			
Mean change	1.46	0.42	0.05
LS [†] mean difference (95% CI [‡])		-1.03 (-1.53, -0.53)	-1.40 (-1.90, -0.90)
Joint space narrowing score			
Mean change	1.32	0.47	0.20
LS [†] mean difference (95% CI [‡])		-0.85 (-1.34, -0.35)	-1.12 (-1.61, -0.63)

*Week 52 analysis employs linear extrapolation method to impute missing or post-rescue data

†LS=least squares

‡CI=confidence interval

4. 기능 반응(Physical function response)

Study 1과 2에서 신체기능과 장애는 HAQ-DI로 판정하였다. 시작시점부터 16주째와 12주째 KEVZARA 200mg+MTX/DMARD 투여군과 KEVZARA 150mg+MTX/DMARD 투여군은 위약+MTX/DMARD 투여군에 비해 신체기능이 크게 개선되었다(Table 7).

Table 7: Physical function in Studies 1 and 2 in Adults with Moderately to Severely Active RA

	Study 1			Study 2		
	Week 16			Week 12		
	Placebo + MTX (N=398)	KEVZARA 150 mg + MTX (N=400)	KEVZARA 200 mg + MTX (N=399)	Placebo + DMARD(s) (N=181)	KEVZARA 150 mg + DMARD(s) (N=181)	KEVZARA 200 mg + DMARD(s) (N=184)
HAQ-DI						
Change from baseline	-0.30	-0.54	-0.58	-0.29	-0.50	-0.49
Difference from placebo (95% CI)*		-0.24 (-0.31, -0.16)	-0.26 (-0.34, -0.18)		-0.20 (-0.32, -0.09)	-0.21 (-0.33, -0.10)
% of patients with clinically meaningful improvement†	42.5%	53.8%	57.4%	35.9%	47%	51.1%

*Difference in adjusted mean change from baseline compared with placebo + DMARD at Week 16 (Study 1) or Week 12 (Study 2) and 95% confidence interval for that difference.

†Change from baseline greater than 0.3 units

결론

그간 류마티스관절염의 치료는 MTX를 근간으로 하는 기존의 항류마티스약제(csDMARD)들 외에도 생물학적제제(bDMARD)들의 개발로 인해 많은 발전을 이루었다. 하지만 일부의 환자들은 이들 약제의 사용에도 불구하고 여전히 불완전한 반응을 보이거나 전혀 반응을 보이지 않는 경우도 있다.

이에 따라 항싸이토카인 생물학적제제의 개발과 함께 싸이토카인의 세포 내 신호전달경로에 대한 연구가 활발해졌고 실제 현재 여러 약제들이 개발되어 소개되고 있다. 그중 JAK 억제제는 류마티스관절염의 염증 경로를 표적으로 차단하여 중등증에서 중증 환자의 증상을 개선시키고 구조적 손상의 진행을 억제하며 삶의 질을 개선시킨다. 또한 JAK 억제제는 경구제로 1일 1회 투여가 가능하므로 투약의 편리성 측면이 개선되었다. 이는 2015년 유럽류마티스학회에 발표된 '류마티스관절염 환자의 약제 선택에 대한 선호 요인에 대한 연구'에서 경구제 복용을 가장 선호된다는 점에서 확인되었다.

최초로 미 FDA에서 류마티스관절염 치료에 승인된 JAK 억제제인 Tofacitinib(제품명: 젤잔즈 정, Xeljanz[®])은 류마티스관절염 외에도 미 FDA에서 '건선성 관절염 치료'에 승인되었으며 '궤양성 대장염 치료'에 대한 적응증도 추가될 예정이다. 국내에 두 번째 JAK 억제제로 소개된 Baricitinib(제품명: 올루미언트 정, Olumiant[®]) 2mg과 4mg은 유럽 EMA에서 류마티스관절염 치료에 승인되었다. 미 FDA에서는 2018년 6월 2mg에 대해서만 '1종 이상의 종양괴사인자(TNF- α) 억제제 치료에도 불구하고 반응이 충분치 않은 중등도~중증 성인 활동성 류마티스성 관절염의 치료'에 승인되었다. 이 두 약제 외에도 JAK1 선택적 억제제인 upadacitinib 등도 후보 물질로 등장하고 있다. 게다가 JAK 억제제들은 류마티스관절염 치료 외에도 크론병, 건선성관절염, 아토피피부염, 탈모, 골수암유증 등 다양한 자가면역질환 치료에 임상이 진행중에 있다.

생물학적제제로서 최초의 IL-6 억제제인 tocilizumab(제품명: 악템라 주, Actemra[®])에 이어 두 번째 IL-6억제제인 Sarilumab(제품명: 케브자라 정, Kevzara[®])가 미 FDA에서 류마티스관절염 치료에 승인되었다. 이로서 현재 가장 빈도 높게 사용되고 있는 TNF- α 억제제 계열의 치료대안으로 IL-6 억제제가 새롭게 추가되었다고 볼 수 있다.

또한 최근 IL-17의 역할이 밝혀짐에 따라 이에 연관된 연구들이 진행되고 있으며, 특히 IL-17A 억제제인 Ixekizumab(탈츠 주, Taltz[®])은 현재 '판상 건선 및 건선성 관절염 치료'에 승인되었고 류마티스관절염 치료에도 승인을 기대하고 있는 약제이다.

이와같이 류마티스관절염 치료제의 개발은 그 동안 많은 진보가 이루어졌음에도 불구하고 여전히 환자들은 새로운 치료대안을 필요로 하고 있다. 또한 치료제 선택의 폭이 넓어짐에 따라 어떤 환자들에게 어떤 약제를 선택하는 것이 가장 적절할 것인가에 대한 의문 등이 새롭게 대두되고 있다. 이러한 문제들을 해결

하기 위한 약물역학연구가 더욱 활발히 이루어질 필요가 있다.

앞으로 다양한 임상연구들을 통하여 환자의 증상조절뿐 아니라 신체 장애의 발생을 예방 혹은 개선하고, 삶의 질을 향상시키기 위해 보다 적절한 치료 전략을 수립하고자 하는 노력들이 더 필요하다고 생각한다. 특히 류마티스관절염 치료에서 질병 기전에 중심적인 역할을 하는 면역 세포나 싸이토카인들이 개개의 환자마다 차이가 있을 것으로 예상하므로 질병 기전에 대해 새로운 사실들이 밝혀지면서 새로운 표적치료제의 개발과 기존의 약제들의 병용요법에 대한 연구가 활발해지길 기대한다.

참고자료

국내 식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

유럽 EMA 허가사항

2016 유럽 EULAR recommendations

2015 미국 ACR recommendations

J Korean Med Assoc 2017 February; 60(2):156-163

The Korean Journal of Medicine: Vol. 87, No. 4, 2014

Journal of Rheumatic Diseases Vol. 21, No. 2, April, 2014

Journal of Rheumatic Diseases Vol. 19, No. 3, June, 2012

J Korean Med Assoc 2010 October; 53(10): 862-870

대한내과학회지: 제 79 권 부록 2 호 2010

Korean Med Assoc 2009; 52(7): 657 - 664

대한내과학회지: 제 76 권 제 1 호 2009

대한내과학회지: 제 75 권 부록 2 호 2008

기타 인터넷자료