

REVIEW ARTICLE



클라드리빈에 대한 종설(개발부터 임상 그리고 실제 치료에 이르기까지)

신경진

인제대학교 해운대백병원 신경과

Summary of Cladribine (from Development to Clinical and Practical Treatment)

Kyong Jin Shin, MD, PhD

Department of Neurology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory central nervous system disorder involving autoreactive T and B cells, causing demyelination and axonal damage. Cladribine (Mavenclad®, Merck, Rahway, NJ, USA), an oral disease-modifying therapy for relapsing-remitting MS, offers a short, simplified dosing schedule. Acting on CD4+, CD8+, and CD19+ cells, it reduces disease activity and relapse rates, as demonstrated in the CLARITY study, with a 57.6% reduction in annual relapse rate. Despite concerns about lymphopenia, immune recovery occurs over time. Real-world data (GLIMPSE) confirm efficacy comparable to other therapies. Early, high-efficacy treatment is crucial, necessitating policy changes to improve patient access to diverse therapies.

J Mult Scler Neuroimmunol 2024;15(2):55-58**Key Words:** Multiple sclerosis; Cladribine; T-cell; B-cell**Received**

November 2, 2024

Revised

December 17, 2024

Accepted

December 18, 2024

I 서론

다발성경화증은 중추신경계의 만성 염증성 질환으로, 병인은 불분명하지만, 자가 반응성 T세포 및 B세포를 포함한 다양한 면역 세포들과 시토카인이 중추신경계에 염증, 탈수초화 및 축삭의 파괴를 일으켜 발생하는 것으로 알려져 있다. 다발성경화증은 환자의 삶의 질을 낮추고 다양한 신경학적 후유 장애를 일으키며 1990년 이후부터 시판된 다양한 질병 완화제들이 병변의 재발은 낮출 수 있지만 진행 중인 신경 퇴행은 멈추지 않고 진행이 되는 특징이 있다.^{1,2}

다발성경화증은 전 세계적으로 200만 명 이상의 사람들에게 영향을 미치는 염증성 신경 퇴행 질환으로 주로 서양인에게 유

병률이 높으나, 우리나라에서도 그 환자 수가 꾸준히 늘어 현재 2010년에서 2017년까지 건강보험에 등록된 다발성경화증 진단 코드 및 산정특례 코드를 이용한 성인 환자의 수는 2,515명이며, 진단되지 않은 환자 수까지 고려할 때 그 이상의 환자가 국내에 있을 것으로 예상된다.^{3,4}

다발성경화증이 이차진행성 퇴행 질환으로 발전하면 이를 막아줄 치료 방법을 찾는 것이 어려운 것은 사실이지만 최근 우수한 치료 효과를 갖는 다양한 기전의 질환 조절 치료제들이 빠르게 개발되면서 조기 진단과 적극적인 치료가 다발성경화증의 이차진행성 퇴행 변화를 어느 정도 예방할 수 있다는 사실이 밝혀지고 있다.

이번에 소개하고자 하는 다발성경화증 치료제는 클라드리빈(Mavenclad®; Merck, Rahway, NJ, USA)이다. 마벤클라드는 재발 완화 다발성경화증 환자에게 짧은 기간과 제한된 주기의 용량 스케줄로 승인된 최초의 경구 치료제로, 복약 편의성이 좋고, 모니터링에 대한 부담이 줄어, 외래에서도 쉽게 처방할 수

Address for correspondence: Kyong Jin Shin, MD, PhD
Department of Neurology, Inje University Haeundae Paik Hospital,
875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea
Tel: +82-51-797-2080, Fax: +82-51-797-2084
E-mail: H00208@paik.ac.kr

있는 약제이다.

흥미로운 사실은 클라드리빈이 1970년대에 다양한 혈액암 치료제로 개발된 퓨린 뉴클레오사이드 유사체라는 것이다. 이 성분은 ‘활동성 모세포 백혈병(hairy cell leukemia)’ 치료제로 이미 허가를 받았으며, 자가면역 질환에서의 억제 효과도 입증되었다. 클라드리빈 분자는 주로 B세포에 많이 작용하며, T세포에도 선택적으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 특히 CD4+ 및 CD8+ 세포를 신속하고 지속적으로 감소시키고, CD19+ B 세포에서도 빠르게 작용하지만, 다른 면역 세포에는 상대적으로 결합하지 않는 특징을 가지고 있다.

클라드리빈은 유전적 질환인 아데노신데아미나제(adenosine deaminase, ADA) 결핍 질환에 대한 이해를 바탕으로 개발되었다. 이 질환에 걸린 소아는 림프구에 독성 데옥시아데노신 뉴클레오타이드가 축적되어 심각한 면역 결핍을 경험하게 된다. 클라드리빈은 ADA 결핍으로 인한 세포 내 면역 과정을 모방하는 치료제로, 처음에는 활성 모세포 백혈병 치료를 위해 주사제로 승인되었다. 이후 30년 이상에 걸쳐 종양학 분야에서 클라드리빈에 대한 광범위한 임상 경험이 축적되어 왔다.

클라드리빈은 독특한 면역 세포의 사멸과 재건에 대한 약리학 특성을 활용하여, 마벤클라라는 상품명으로 다발성경화증의 질환 조절 치료제로 개발되었다.

마벤클라드는 2년마다 1회씩, 매년 한달 간격으로 두 번 투여하는 독특한 복용스케줄을 가지고 있다. 즉, 첫 해와 둘째 해에 각각 한달 간격으로 두 번 치료를 진행하여 환자의 면역 체계를 재설정하는 방식이다. 이후 3년과 4년은 추가 투여 없이 상태를 관찰하는 기간이다. 이러한 치료 방식은 CLARITY 연구를 통해 효과가 입증되어 2017년 유럽에서 최초로 허가되었고, 2019년 미국 Food and Drug Administration 승인을 받아 다발성경화증 치료를 위한 경구용 치료제로 자리매김했다. 현재 마벤클라드는 3.5 mg/kg 용량으로 2년간 투여되며, 전 세계적으로 다양한 형태의 재발성 다발성경화증에 승인되었지만, 국내에서는 2019년부터 재발 완화형 다발성경화증 환자에게만 처방되고 있다.⁵⁻⁹

CLARITY 연구 결과에 따르면 전체 1,326명의 의도시험군 중 클라드리빈(3.5 mg/kg)군에서 91.9%의 환자가 2년 치료를 완료하였다. 90% 이상의 순응도는 비교적 간단하고 짧은 복용일(2년 동안 20일)로 인한 것으로 생각이 된다. 먼저 효과를 살펴보면 클라드리빈 정제 3.5 mg/kg 치료는 위약에 비해 질병 활동을 유의미하게 감소시켰다(Fig. 1). 연간 재발률은 각각 0.14와 0.33으로, 상대적 감소율 57.6%였다($p<0.001$). 96주차에 재발이 없는 환자의 비율은 클라드리빈군에서 위약군에 비해 유의미

하게 더 높았다(80% vs. 61%; $p<0.001$). 또한, 첫 번째 재발까지의 시간은 클라드리빈군에서 위약군에 비해 유의미하게 길었다(hazard ratio, 0.44; 95% confidence interval [CI], 0.34-0.58; $p<0.001$). 또한 expanded disability status scale 점수가 3.5 이상인 군에서 연간 재발률은 위약에 비해 57.1% 감소하였다($p<0.001$).

그러나 클라드리빈의 독특한 기전으로 인해 림프구 감소증과 같은 이상 반응이 걱정이 되는 것도 사실이다. 연구에 따르면 림프구 감소증은 클라드리빈의 마지막 투여 후 약 30주차에 정상 범위로 돌아가는 점진적인 개선을 보여준다. 이후 마지막 투여 후 약 90주차에는 75% 이상의 환자에서 림프구 수가 정상 범위로 돌아왔다. 이를 통해 적절한 효과를 기대하기 위해서는 일정한 시간을 두고 그 효과가 나타날 때까지 기다리며 모니터링을 하는 것이 필요하다는 것을 알 수 있다. 시험 결과에 따르면, 3등급 또는 4등급의 림프구 감소증($<500-200$ cells/mm³ 또는 <200 cells/mm³) 환자의 가장 많은 비율이 각 연도에서 클라드리빈 첫 번째 투여 후 2개월에 나타났으며, 이는 클라드리빈 혈장 농도 및 최대 혈액학적 효과 사이의 시간 차이를 나타낸다고 볼 수 있겠다.

Magnetic resonance imaging (MRI)에서 활성 뇌 병변을 평가한 결과, 클라드리빈 정제 3.5 mg/kg 치료를 받은 환자들은 위약군에 비해 2년 동안 평균 T1 Gd+ 병변수가 85.7% 감소하였다(0.12 vs. 0.91; $p<0.001$). 첫 번째 및 두 번째 치료 년도에서 일관된 감소가 나타났는데, 클라드리빈 치료 2년 후에 3.5 mg/kg을 치료받은 환자의 87.2%는 새로운 T1 Gd+ 병변이 없었으며, 위약 치료군에서는 47.4%가 새로운 병변이 없었다(odd ratio [OR], 8.14; 95% CI, 5.73-11.57; $p<0.0001$). 또한, 클라드리빈 정제 3.5 mg/kg을 치료받은 환자들은 2년 후 평균 활성 T2-가중 병변수가 73.4% 감소하였다(0.38 vs. 1.43; $p<0.001$). 그리고 클라드리빈 정제 3.5 mg/kg을 치료받은 환자의 61.8%는 활성 T2

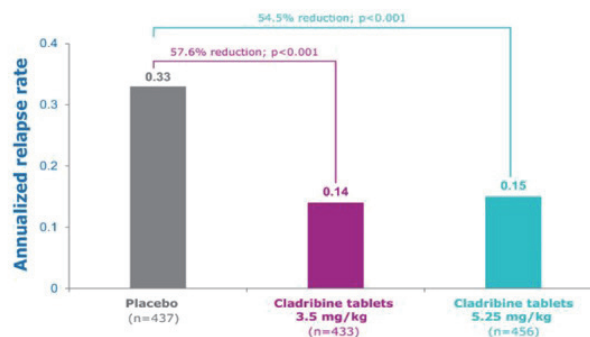


Figure 1. Comparison of annual relapse rate between cladribine and placebo groups.

병변이 없었으며, 위약 치료군에서는 27.6%가 활성 T2 병변이 없었다(OR, 5.34; 95% CI, 3.60-7.91; $p<0.0001$).

CLARITY 연구의 후속 분석에서는 질병 활동의 증거가 없는 환자 비율(no evidence of disease activity, NEDA)을 평가했는데, 6개월, 1년, 2년에서 NEDA를 달성한 환자 비율은 각각 67%, 54%, 44%였으며, 위약군에서는 각각 39%, 24%, 16%였다($p<0.0001$).

흥미로운 사실은 CLARITY 연구 동안 관찰된 결과는 의료 및 사회적 지원에 대한 이점 부분인데, 클라드리빈으로 치료 시 96주 동안 위약 대비 약 4일 정도의 입원일을 줄였다. 치료 중 의료진뿐 아니라 환자와 가족이 4일 정도의 비용과 시간을 아낄 수 있었다는 것도 꽤 흥미로운 포인트라고 생각한다.¹⁰

실사용증거 데이터인 GLIMPSE 연구는 MSBase (<https://www.msbase.org/>) 레지스트리에 클라드리빈을 처방받은 633명의 환자와 핑골리모드($n=1,195$), 디메틸푸마레이트($n=912$) 또는 테리플루노마이드($n=735$)를 투여받은 환자를 매칭하여 분석한 연구이다. 결과에 따르면 클라드리빈으로 치료받은 환자의 연간 재발률은 0.09인 반면 핑골리모드, 디메틸푸마레이트 및 테리플루노마이드는 각각 0.15, 0.15 및 0.17이었다. 클라드리빈으로 치료받은 환자의 첫 번째 재발 위험은 핑골리모드, 디메틸푸마레이트 및 테리플루노마이드로 치료받은 환자보다 각각 40%, 42% 및 67% 낮았다.

클라드리빈을 투여받은 고활성 재발성 다발성경화증 환자 219명을 대상으로 진행된 MAGNIFY-MS 확장 4상 연구에서 치료 4년 차에 79.2%의 환자가 질병 활성도가 없는 상태(NEDA-3)를 달성하였다. 또한, 클라드리빈 치료 환자 280명을 대상으로 한 분석에서 초기 치료 용량 투여 4년 후 MRI 결과 개선 및 재발 감소뿐만 아니라 인지 기능의 지속적인 향상이 관찰되었다. 특히, Symbol Digit Modalities 검사에서 8점 기준으로 4년 후 인지 기능이 개선되거나 유지된 환자 비율은 77.5%에 달했다. 더욱이, 고활성 재발성 다발성경화증 환자의 93.7%가 progression independent of relapse activity 없이 치료에 반응하여, 고활성 질환 환자에게 조기 치료 개입의 중요성을 시사한다.¹¹

다발성경화증 환자들에서 건강보험 급여 적용 여부는 환자와 의료진들에게 아주 중요한 문제다. 현재 재발 완화형 다발성경화증 단독요법의 경우, 1차 치료제에 반응하지 않거나 부작용으로 인해 치료를 중단해야 하는 만 18세 이상의 성인 환자 중 외래 통원이 가능한 경우에 한해 제한적으로 급여가 인정되고 있다. 산정특례 적용으로 본인 부담률이 10%로 감소되지만, 허가 사항에 따라 2차 연도 치료까지만 급여가 지원된다.

최근 연구 결과들은 고활성 다발성경화증 환자에게 고효능 치료제를 조기에 투여할 경우 재발 횟수를 현저히 줄일 수 있다는 사실을 보여주고 있다. 특히, 서구권에서는 마벤클라드가 고활성 다발성경화증 환자의 1차 치료제로 권고되는 추세이다. 이러한 점을 고려할 때, 국내 다발성경화증 환자들에게 더욱 다양한 치료 옵션이 제공될 수 있도록 관련 정책 개선이 시급하다. 하지만 이러한 부분도 정책적으로 개선되어 향후 환자들에게 더 많은 치료 옵션을 제공할 수 있을 것으로 기대한다.

Acknowledgements

None.

Author Contributions

Conceptualization: KJS. Formal analysis: KJS. Visualization: KJS. Writing—original draft: KJS. Writing—review & editing: KJS.

Conflicts of Interest

There is no conflicts of interest.

Funding Statement

None.

Data Availability Statement

No data are available.

Ethical Approval

Not applicable.

Patient Consent for Publication

Not applicable.

References

- Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. *McAlpine's Multiple Sclerosis* 2009;183-272.
- Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuroparmacol* 2011;9:409-416.
- Cho EB, Yeo Y, Jung JH, Jeong SM, Han KD, Shin DW, et al. Risk of stroke in multiple sclerosis and neuromyelitis optic spectrum disorder: a nationwide cohort study in South Korea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:1146-1153.

4. Kim SH, Lee EJ, Min JH, Kim SM, Shin HY, Kwon YN, et al. Multiple sclerosis in Korea: a hospital-based, multicenter, epidemiological study. *J Mult Scler Neuroimmunol* 2023;14:51-55.
5. Rammohan K, Coyle PK, Sylvester E, Galazka A, Dangond F, Grosso M, et al. The development of cladribine tablets for the treatment of multiple sclerosis: a comprehensive review. *Drugs* 2020;80:1901-1928.
6. Ministry of Food and Drug Safety. Mavenclad product information [Internet]. Bethesda: Ministry of Food and Drug Safety, 2019 [cited 2024 Dec 1]. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetailCache?cacheSeq=201904640aupdateTs2024-11-30%2012:28:49.0b>.
7. Mavenclad Production Summary. European medicine agency [Internet]. Amsterdam: Mavenclad Production Summary, 2017 [cited 2024 Dec 1]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf.
8. Romine JS, Sipe JC, Koziol JA, Zyroff J, Beutler E. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:35-44.
9. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, Weinstein-Guttman B, Haas J, Izquierdo G, et al. Pregnancy outcomes from the branded glatiramer acetate pregnancy database. *Int J MS Care* 2018;20:9-14.
10. Ali S, Paracha N, Cook S, Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, et al. Reduction in healthcare and societal resource utilization associated with cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of economic data from the CLARITY study. *Clin Drug Investig* 2012;32:15-27.
11. Ciccone I. MAGNIFY-MS extension study confirms long-term efficacy of cladribine tablets in relapsing multiple sclerosis [Internet]. Basel: European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Congress (ECTRIMS), 2024 [cited 2024 Dec 1]. Available from: <https://www.neurologylive.com/view/magnify-ms-extension-study-confirms-long-term-efficacy-cladribine-tablets-relapsing-multiple-sclerosis>.