

VIII 호흡기 영역에서의 디지털 치료제

신수임

강원대학교병원 호흡기내과

Digital therapeutics (DTx) provide evidence-based medical interventions to patients through software technology. Digital inhalers detect the patient's history of inhaler usage through the sensor attached to the inhaler and afterward save, transmit it to the application which provides alarm, feedback, and education to the patients. Dashboard allows patients to review the saved data and share them with doctors. The main goal of digital inhaler is to improve adherence of inhaler usage. Several studies proved that digital inhaler can improve inhaler adherence, disease control and technique for inhaler usage in asthma or COPD patients. Furthermore, recently one study proposed prediction model of asthma exacerbation based on the combination of patient symptom and inhaler usage history. Digital inhaler is expected to enable provide personalized medicine as well as solving low-adherence problem. In Korea, development and commercialization of digital inhaler would be facilitated based on well formulated approval policies and insurance policies on DTx.

Key Words: Digital therapeutics, Technology, Pulmonary disease, Chronic obstructive, Asthma, Administration

Corresponding author: Sooim Sin, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangwon National University, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea
Tel: +82-33-258-2066, Fax: +82-33-258-2404, E-mail: sooim216@gmail.com

1. 디지털 치료제의 개요

스마트폰의 개발과 광범위한 보급 및 이를 기반으로 한 디지털 플랫폼의 발전에 힘입어 디지털 기술과 의약품을 접목한 새로운 형태의 의약품인 디지털 치료제가 주목받고 있다¹. 전통적인 의약품의 관점에서 디지털 치료제는 형태의 부재로 인하여 의약품의 범주에 들지 못하는 것처럼 보일 수 있다. 그러나 기존의 디지털 기기의 역할이 단순 생체 신호의 측정, 수집과 건강 관리의 역할에 제한되었던 것과는 대조적으로 디지털 치료제는 일반적인 의약품과 유사하게 임상시험을 통하여 질병의 치료 및 예방, 관리에 유의한 효과를 거둔 제품이라는 점에서 차별화 된다^{2,3}. 이미 중독 및 우울증, 수면장애 등의 정신질환에서는 인지행동치료 방식을 적용한 어플리케이션 기반 디지털 치료제가 임상시험을 거쳐 FDA 허가를 받았고, 재활치료 분야에서 증강현실 기반의 디지털 치료제들에 대한 임상시험이 진행되고 있는 추세이다^{4,6}. 또한 만성질환인 당뇨, 고혈압 등에서 생활 습관의 개선과 복약관리를 위한 디지털 치료제 역시 활발히 개발되고 있다^{7,8}. 호흡기내과 영역에서도 다양한 분야의 제품들이 개발되고 있으나, 본 원고에서는 주로 흡입기에 증강형으로 적용할 수 있는 디지털 치료제에 대하여 다루어 보고자 한다.

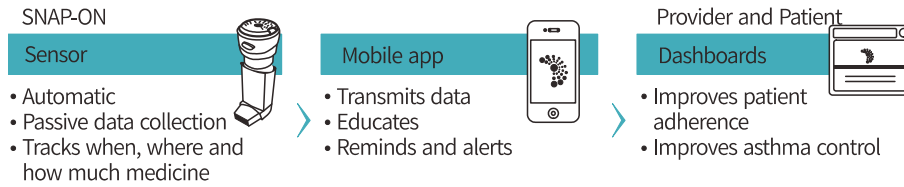


Figure 1. Components of digital inhaler¹⁵.

2. 흡입기 디지털 치료제의 작동원리

흡입기 디지털 치료제는 크게 세 부분으로 구성되어 있는데, 흡입기에 부착되거나 내장된 센서, 모바일 어플리케이션, 그리고 모바일 어플리케이션과 유사하나 해당 정보를 의료진과 공유할 수 있게 접근을 허용하는 소프트웨어인 대시보드(dashboards)가 그것이다(Figure 1). 센서 적용 방식에 따라서 기존 시판되고 있는 흡입기에 별도의 센서와 회로로 설계된 기기를 부착하여 사용하는 add-on 방식과 흡입기 제작단계부터 센서와 회로를 내장한 일체형 스마트 흡입기로 구분할 수 있다. 기기마다 약간의 차이는 있으나 작동원리는 큰 틀에서는 서로 다르지 않다. 흡입기의 센서를 통하여 환자의 흡입기 사용 내역을 감지, 저장 및 어플리케이션으로 전송을 하고 모바일 어플리케이션은 환자에게 알림과 피드백 기능, 교육을 제공하며 대시보드에서는 수집된 정보와 기록을 검토하고 진료 시 의사와 공유가 가능하다⁹⁻¹¹.

3. 호흡기 디지털 치료제의 효과 및 관련 연구

많은 종류의 디지털 치료제가 그렇지만 흡입기 디지털 치료제의 궁극적인 목표 역시 환자의 흡입기 순응도를 높이기 위함이다. 천식이나 COPD 환자에서 흡입기의 실제 순응도는 그 연구에 따라 편차가 있기는 하나 대개 50% 미만으로 보고된다¹². 이에 수십년간 순응도를 개선하기 위해 다양한 시도와 연구가 있었으며 그 결과물 중 하나가 흡입기에 센서를 적용시킨 제품이다. 단순히 사용 이력에 대한 추적용으로 도입된 첫 제품은 1980년대부터 시작되었으나 어플리케이션과 연동되어 상용화되기 시작한 것은 최근 5년 내의 일이다¹³.

대표적으로는 미국 Propeller사에서 여러 흡입기에 각각 적용할 수 있도록 고안한 다양한 형태의 add-on 형식의 디지털 치료제가 있다. 해당 기기는 125명의 천식환자를 대상으로 6개월간 시행된 randomized controlled trial에서 대조군과 비교 시 순응도, SABA의 사용, asthma-free days, asthma control에서 모두 유의하게 실험군에 유리한 결과를 보여주었다(모든 outcome에 대한 $p < 0.001$)¹⁴. 최근에는 real-world에서 진행된 결과도 발표하였는데 495명의 천식 환자를 대상으로 1년간 SABA의 사용을 감시한 결과, 일 평균 SABA의 이용 횟수와 SABA-free days, asthma control에서 모두 대조군에 비하여 실험군에 유의하게 유리한 결과를 보여주었다¹⁵. 또한 Propeller사에서는 최초로 날짜와 시간뿐 아니라 Global Positioning System (GPS)을 이용해 흡입기가 사용된 장소를 기록하기 시작하였고, 이에 따라서 흡입기가 사용된 시점과 장소의 기후 정보, 미세먼지, 오존 등의 대기오염 정보가 함께 수집되면서 악화 관련 요소를 파악할 수 있게 되었다¹⁶.

흡입기 사용에서 순응도라 함은 경구약제와는 다르게 기기 적용의 테크닉이 적절하지 역시 큰 부분을 차지한다. 연구에 따라 최대 94%의 천식 혹은 COPD 환자가 흡입기를 잘못 적용하고 있다는 보고가 있을 만큼 개선을 요하는 부분이나 실제 환자가 정확히 적용하고 있는지를 진료 시 파악하기는 쉽지 않다¹⁷. 캐나다 BreatheSuite사의 add-on 기기는 acoustic sensor 등을 이용하여 환자의 MDI 흡입제 사용 테크닉을 평가할 수 있을 것으로 전망한다. 이 기기에서는 분사 전 흔들기(shaking), 분사 시의 흡입기 입구의 조준 각도, 작동과 흡입의 일치(coordination) 그리고 흡입 시간(duration of inspiration) 등을 측정할 수 있다(Figure 2). 검증연구에서(validation study)는 약사가 감지한 것보다 기기가 감지한 테크닉의 오류가 40% 더 많은 것을 보여줌으로써 실제 진료 현장에서 테크닉의 오류를 객관적으로 감지할 수 없었던 한계를 극복할 수 있음을 보여주었다¹⁸.

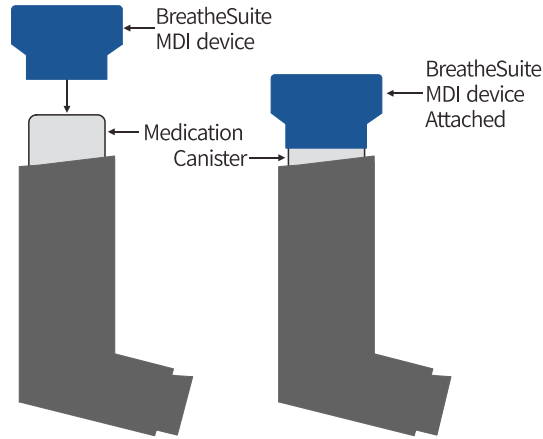


Figure 2. Digital inhaler of BreathSuite¹⁸.



Figure 3. Digihaler[®] of Teva (reference: <https://www.digihaler.com>).

이에 따라 앞으로는 단순히 흡입기 적용 횟수에 대한 순응도 뿐 아니라, 환자의 흡입기 적용 테크닉을 세부적으로 감지하고 객관적으로 평가하여 실시간 피드백이 가능할 수 있을 것으로 전망한다.

일체형 스마트 흡입기로는 Teva사의 Digihaler[®]를 주목해 볼 수 있다. Teva사는 제약회사 중 유일하게 자사의 제품에 센서를 내장하여 기존의 흡입기와 거의 같은 모양의 스마트 흡입기를 개발하였는데, 흡입기 사용 기록(시간, 장소) 및 흡입력에 관한 정보(peak inhalation flow [PIF], inhalation volume, inhalation duration, time to PIF)도 함께 감지할 수 있는 기기이다(Figure 3). Digihaler[®]는 201명의 COPD 환자 대상 연구에서 환자의 구조약제 사용 횟수의 감소와 증상의 호전을 통계적으로 유의하게 보여주었다¹⁹. 이 뿐만 아니라 12주간의 open-label study에서는 환자의 기기 사용 패턴과 흡입력과 관련한 수집된 정보와^{20,22} 환자들의 임상 특성, 그리고 급성악화력을 종합하여 머신러닝 알고리즘(machine-learning algorithm)을 통해 천식의 급성악화에 대한 예측모델을 제안하였다. 이 모델에서 가장 강력한 예측인자는 악화 전 5일 간의 평균 albuterol 흡입 횟수였고, 어느정도 효과적으로 예측할 수 있음을 보여주었다(AUC of ROC curve 0.75)²³. 이러한 성과들로 볼 때 디지털 치료제와 웨어러블기기, 진료 시 얻을 수 있는 임상적인 특성을 이용하여 COPD나 asthma 환자의 개인별 급성악화를 미리 예측하고 치료할 수 있게 될 것으로 보인다.

4. 호흡기 디지털 치료제의 전망: 미래와 극복해야 할 과제

최근 박차가 가해지고 있는 흡입기에 접목된 디지털 치료제의 개발과 관련 시장의 성장세로 미루어 볼 때 흡입기 발명 이후 수십년간 해결되지 못했던 흡입기 순응도에 대한 문제는 곧 해결될 가능성이 높을 것으로 보인다. 더 나아가 미래에는 개별 환자의 특성에 맞춘 최적화된 치료의 제공, 개인별 악화의 예측과 그에 대비한 치료를 제공할 수 있는 환자 맞춤 의료(personalized medicine) 및 정밀의료(precision medicine)가 천식 및 COPD 환자에게 제공될 수 있을 것으로 예상된다.

그러나 이를 위하여 우리나라에서 몇 가지 극복해야 할 과제가 있다. 미국과 유럽 각국에서는 정부가 디지털 치료제 관련 법규와 허가 및 규제에 적극적으로 관여하고 있지만 국내에서는 아직 디지털 치료제라는 용어 자체도 생소한 것으로 여겨지고 있다. 2020년 식품의약품안전처에서 ‘디지털 치료기기 허가, 심사 가이드라인’을 내놓았으나, 아직은 관련 법규의 미비와 함께 허가와 관련된 선례가 매우 부족한 실정이다. 앞으로 쏟아져 나올 혁신적인 기술의 빠른 채택과 적용을 위하여 디지털 치료제 관련 별도의 유연한 제도와 체계가 필요하다. 또한 국내 의료체계에서 디지털 치료제의 실제적 임상적용을 위해서는 건강보험 수가 관련 기준의 마련이 필수적으로 선행되어야 할 것이다. 디지털 치료제는 이전에 없던 새로운 형태의 제품이므로 이러한 특성을 반영하여 새롭고 합리적인 건강보험 기준이 채택되어야 할 것이다.

아직은 디지털 치료제 개발이 대부분 미국을 중심으로 이루어지고 있다. 그러나 국내에서도 관련 제도와 보험기준이 조속히 마련된다면 5G를 위시한 우수한 데이터망의 보급, 높은 의료 접근성, 건강 보험의 보편화라는 장점을 발판 삼아 우리나라의 환자 특성을 반영한 경쟁력 있는 제품을 개발해 낼 수 있을 것으로 기대한다.

References

1. IQVIA, The growing value of digital health [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 29]. Available from: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-growing-value-of-digital-health>.
2. Elenko E, Underwood L, Zohar D. Defining digital medicine. *Nat Biotechnol* 2015;33:456-61.
3. Digital Therapeutics Alliance [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 29]. Available from: <https://dtxalliance.org/understanding-dtx/>.
4. Velez FF, Colman S, Kauffman L, Ruetsch C, Anastassopoulos K. Real-world reduction in healthcare resource utilization following treatment of opioid use disorder with reSET-O, a novel prescription digital therapeutic. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2021;21:69-76.
5. Waltz E. First video game to treat disease gains FDA okay. *Nat Biotechnol* 2020;38:1224-5.
6. Choi MJ, Kim H, Nah HW, Kang DW. Digital therapeutics: emerging new therapy for neurologic deficits after stroke. *J Stroke* 2019;21:242-58.
7. Sepah SC, Jiang L, Peters AL. Long-term outcomes of a web-based diabetes prevention program: 2-year results of a single-arm longitudinal study. *J Med Internet Res* 2015;17:e92.
8. Kario K, Nomura A, Harada N, Okura A, Nakagawa K, Tanigawa T, et al. Efficacy of a digital therapeutics system in the management of essential hypertension: the HERB-DH1 pivotal trial. *Eur Heart J* 2021;42:4111-22.
9. Chan AHY, Pleasants RA, Dhand R, Tilley SL, Schworer SA, Costello RW, et al. Digital inhalers for asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a scientific perspective. *Pulm Ther* 2021;7:345-76.
10. Himes BE, Leszinsky L, Walsh R, Hepner H, Wu AC. Mobile health and inhaler-based monitoring devices for asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2535-43.
11. Hew M, Reddel HK. Integrated adherence monitoring for inhaler medications. *JAMA* 2019;321:1045-6.
12. Jansen EM, van de Hei SJ, Dierick BJH, Kerstjens HAM, Kocks JWH, van Boven JFM. Global burden of medication non-adherence in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma: a narrative review of the clinical and economic case for smart inhalers. *J Thorac Dis* 2021;13:3846-64.
13. Kikidis D, Konstantinos V, Tzovaras D, Usmani OS. The digital asthma patient: the history and future of inhaler

- based health monitoring devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016;29:219-32.
14. Van Sickle D, Barrett M, Humblet O, Henderson K, Hogg C. Randomized, controlled study of the impact of a mobile health tool on asthma SABA use, control and adherence. *Eur Respi J* 2016;48:PA1018.
 15. Merchant RK, Inamdar R, Quade RC. Effectiveness of population health management using the propeller health asthma platform: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:455-63.
 16. Zafari Z, Lynd LD, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. Economic and health effect of full adherence to controller therapy in adults with uncontrolled asthma: a simulation study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:908-15.e3.
 17. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008;102:593-604.
 18. Alwashmi MF, Mugford G, Vokey B, Abu-Ashour W, Hawboldt J. Effectiveness of the breatheSuite device in assessing the technique of metered-dose inhalers: validation study. *JMIR Biomed Eng* 2021;6:e26556.
 19. Su JG, Barrett MA, Henderson K, Humblet O, Smith T, Sublett JW, et al. Feasibility of deploying inhaler sensors to identify the impacts of environmental triggers and built environment factors on asthma short-acting bronchodilator use. *Environ Health Perspect* 2017;125:254-61.
 20. Mahler D, Snyder L, Safioti G, Reich M, Li T, Granovsky L, et al. Remotely recorded peak inhalation flow patterns among patients with COPD using proair digihaler for rescue medication. *Chest* 2020;158:A1708-10.
 21. Levy ML, Chrystyn H, Safioti G, Depietro M, Brown R, Hill T, et al. A digital inhaler uncovering patterns of SABA use in asthma and COPD. *Eur Respi J* 2020;56(suppl 64):1361.
 22. Chrystyn H, Safioti G, Buck D, Granovsky L, Calderon E, Li T, et al. Real-life inhaler technique in asthma patients using the electronic ProAir Digihaler. *Eur Respi J* 2019;54:PA4258.
 23. Safioti G, Granovsky L, Li T, Reich M, Cohen S, Hadar Y, et al. A predictive model for clinical asthma exacerbations using albuterol eMDPI (ProAir Digihaler): a 12-week, open-label study. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:A7307.