

메토트렉세이트 치료에 실패한 류마티스관절염 환자에서 에타너셉트 사용에 대한 비용-효과 분석

김종주 · 박은자* · 박세정* · 성윤경** · 배상철** · 이의경**#

숙명여자대학교 임상약학대학원, *한국보건사회연구원 보건의료연구실, **한양대학교 의과대학

(Received November 23, 2005; Revised March 24, 2006)

Cost-Effectiveness Analysis of Etanercept in the Treatment of Methotrexate-resistant Rheumatoid Arthritis

Jong Joo Kim, Eun Ja Park*, Se Jung Park*, Yun Kyung Sung**, Sang Cheol Bae** and Eui Kyung Lee**#

Sookmyung Women's University, Graduate School of Clinical Pharmacy

**Korea Institute for Health and Social Affairs*

***Hanyang University Medical Center*

Abstract — A cost effective analysis was performed for comparing leflunomide+methotrexate, etanercept monotherapy and etanercept+methotrexate for 6 months. For the patients with methotrexate-resistant RA, ACR20 data were extracted from the published clinical trials searched from Pubmed. The direct medical cost was estimated based on ACR guideline and Korean National Health Insurance reimbursement. Combination therapy of etanercept+methotrexate was found to be more cost-effective than etanercept monotherapy, which meant it was a better therapeutic strategy for methotrexate-resistant RA.

Keywords □ rheumatoid arthritis, cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomics, etanercept

류마티스 관절염은 병의 원인이나 발병기전은 정확히 밝혀져 있지 않으나 활막의 염증을 특징으로 하는 만성적인 자가면역 질환으로, 말초 관절에 대칭적으로 많이 발생하고 연골의 파괴와 뼈의 부식, 관절의 변형을 일으킨다. 류마티스 관절염의 치료 목표는 관절의 손상을 방지하거나 조절하여 기능의 손실을 최소화하고, 통증을 감소시키는 것이다. 통증이나 관절종창 등의 증상을 조절하기 위하여 비스테로이드성 소염진통제(Nonsteroidal antiinflammatory drugs; NSAIDs), 글루코코르티코이드의 관절강내 주사 또는 저용량의 프레드니솔론 복용 등이 고려된다. 이와는 별도로 질병의 진행을 지연시키기 위해 질병조절 항류마티스제(Disease-modifying antirheumatic drug; DMARD)를 사용하는데 최근의 ACR 가이드라인에 의하면 진단 3개월 이내에 DMARD 치료를 시작할 것을 권장하고 있다.¹⁾

최근에는 유전자 공학의 발달로 cytokin을 선택적으로 차단하

는 생물학적 제제들이 개발되어 류마티스 관절염의 치료에 사용되고 있는데, 현재까지 알려진 임상적으로 가장 효과적인 항사이토킨 제제는 중양괴사인자알파(TNF α) 길항제이다. 류마티스 관절염 치료제로 지금까지 개발된 항중양괴사인자알파 길항제로는 etanercept, infliximab, adalimumab 등이 있는데 우리나라에서는 etanercept만이 류마티스 관절염 치료에 사용할 수 있도록 허가를 받았다.

Etanercept는 methotrexate 치료에 실패한 환자나 methotrexate 이외의 한가지 이상의 DMARDs 치료에 실패한 환자, methotrexate 치료 경험이 없는 초기 류마티스 관절염 환자 모두에서 기존의 DMARDs보다 우수한 효과를 나타냈으며, 심각한 부작용은 나타나지 않았고 가장 많이 나타난 부작용은 주사부위 이상반응이었다.^{7,8)} 많은 DMARDs가 치료 효과는 우수하지만 부작용 때문에 치료를 중단해야하는 문제점을 가지고 있었는데, etanercept는 치료효과는 우수하면서 아직까지 밝혀진 심각한 부작용은 거의 없는 약으로 류마티스 관절염 치료의 획기적인 발전을 가져온 약물로 평가되어지고 있다. Etanercept와 같은 생물학적 제제는 효과가 좋으면서도 심각한 부작용이 발견되

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-384-3085 (팩스) 02-353-0344
(E-mail) eklee@kihasa.re.kr

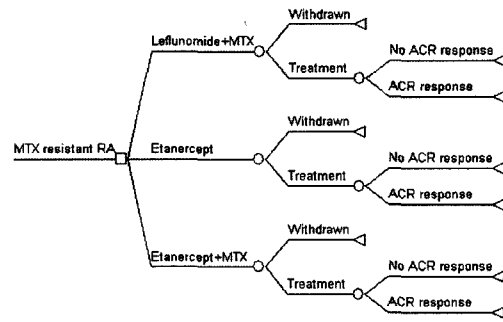
지 않아 많은 류마티스 관절염 환자 치료에 우수한 결과를 보여 주고 있지만, 비용 또한 다른 DMARDs에 비해 매우 높다. 제한된 의료자원을 가지고 합리적으로 사용하기 위해서는 이처럼 급격한 비용 상승을 초래하는 약물에 대한 경제성 평가가 필요하며, 약물의 사용과 의료자원의 배분 방법을 합리적으로 결정하는데 이를 활용할 수 있다.

TNF α 차단제 etanercept와 관련된 외국의 경제성 평가 연구로는 Brennan 등(영국),^{12,13} Hernaandez-Cruz 등(스페인),¹³ Kobelt G 등(스웨덴),^{13,14} Choi 등(미국)^{13,15}의 연구들이 있으며, 대부분의 연구들이 류마티스 관절염 환자에게 etanercept를 사용하는 것이 비용효과적이라는 결론을 보여주고 있다. 비용효과 분석은 각 나라마다 의료관행과 문화가 다르고 질병의 중증도에 따라 환자들이 느끼는 삶의 질이나 노동생산성의 상실 정도가 차이가 있으며 직접, 간접 비용 또한 각 나라마다 매우 다르기 때문에 다른 나라의 연구결과를 우리나라에 일반화 시킬 수는 없다. 따라서 본 연구에서는 류마티스 관절염 치료의 직접 비용을 급격히 상승 시키고 있는 TNF α 차단제 중의 하나인 etanercept의 비용효과 분석을 통해 etanercept에 대한 경제성 평가를 실시하고자 한다.

연구 방법

대상 약물

류마티스 치료에 사용되는 전통적인 DMARDs 중 어느 것이 더 효과적인지에 대해서는 명확하게 밝혀진 바가 없으며, 환자의 동반질환과 약물 독성의 특징, 복용 방법 등에 대한 선호도를 고려하여 결정하게 된다. 류마티스 관절염에 주로 사용되는 DMARDs 중에서 일반적으로 hydroxychloroquine이나 sulfasalazine, methotrexate 등이 일차 선택약제로 사용되어지며, 이들 약물에 반응을 하지 않거나 부작용 때문에 사용을 할 수가 없게 되는 경우 cyclosporin이나 leflunomide 등을 사용하게 되는데, 특히 methotrexate를 최대 용량(25 mg/주)까지 증량하여도 적절한 반응을 보이지 않는 경우 병용요법을 사용하도록 권장된다. Cyclosporin은 혈압을 높이고 신장에 대한 독성이 있으며, 용량 조절이 까다롭기 때문에 류마티스 관절염 치료에 주로 사용되는 약물은 아니다. Maddison 등은 류마티스 관절염 환자에서 leflunomide를 사용했던 연구에 관한 유용한 데이터를 수집하여 메타분석을 하고 여러 분야의 보건 의료 전문가로 구성된 위원회에서 의견을 모으는 방법의 연구를 통하여, 약물경제학적인 측면에서 methotrexate 단일요법 치료에 실패한 환자에게 생물학적 제제를 사용하기 전에 leflunomide와 methotrexate의 병용요법을 사용하는 것을 추천하고 있으므로,¹⁷ 본 연구에서 etanercept와 비교약물로 leflunomide와 methotrexate의 병용요법을 선택하였다.



□ Decision nodes, ○ Chance nodes ◁ terminal
MTX = Methotrexate, ACR=American College of Rheumatology, RA=Rheumatoid Arthritis.

Fig. 1 - Overview of the Decision tree.

Etanercept는 반드시 methotrexate와 병용 투여할 필요는 없지만, 병용요법이 단독투여에 비해 효과가 더 좋다는 결과를 보여주고 있는 몇몇 연구들이 있다.^{8,18} 본 연구에서는 methotrexate 치료에 실패한 류마티스 관절염 환자의 치료방법 중 methotrexate와 leflunomide 병용투여, etanercept 단독투여, etanercept와 methotrexate의 병용투여의 3가지 대안에 대한 비용-효과 분석을 실시하였다(Fig. 1).

분석 모형

분석기간 - 류마티스 관절염은 완전 치유가 어려운 만성 질환으로 대부분의 환자가 평생동안 약물을 사용하므로 류마티스 관절염 치료 약물의 경제성 평가에서는 장기간의 분석이 바람직하다. 우리나라에서 etanercept가 본격적으로 사용된 기간이 길지 않고 문헌 조사에서도 etanercept의 장기간 사용과 관련된 효과 및 비용 근거를 찾기가 어려웠는데 이러한 경우 단기간의 임상시험 자료를 이용하여 장기간의 질병경과나 삶의 질, 비용 등을 평가하기 위하여 결정분석 모형(decision-analytical modeling)을 사용할 수 있다. 류마티스 관절염 치료는 효과의 상실이나 부작용 때문에 평균 2~3년 정도마다 치료 방법을 변경하게 되므로 연속적인 약물 치료 방법의 변경을 반영하여 분석 모형을 설계하여야 한다. 류마티스 관절염 치료에 있어 치료 방법별 치료 효과나 비용, 사망률 등에 대한 국내 자료를 찾기가 매우 어려웠고, 다른 나라의 연구 결과를 인용하기에는 치료 관행이나 문화가 달라 비용이나 삶의 질 산출결과를 우리나라에 그대로 적용 시킬 수는 없었다. 대부분의 류마티스 관절염 약물에 대한 임상시험 연구들이 6개월을 1차 연구 기간으로 정하고 있으며, 일반적으로 새로운 DMARDs의 사용을 시작하고 나서 약물에 대한 환자의 치료 효과와 부작용을 판단하고 다른 약물로 변경을 할 것인지를 결정하는데 걸리는 최대 기간이 6개월이므로, 본 연구에서는 6개월간의 투여에 대한 비용-효과를 사회적인 관점에서 분석하였다.

환자의 특성 - 우리나라 보험 급여 기준에서는 methotrexate를 포함한 두가지 이상의 DMARDs 치료에 실패한 활동성 류마

티스 관절염 환자를 etanercept 투여 대상으로 제한하고 있지만, 대부분의 임상연구 들은 대상 환자군을 초기 류마티스 관절염 환자와 methotrexate 치료에 실패한 류마티스 관절염 환자로 정의하여 시행되었다. 본 연구에서는 methotrexate 치료에 실패한 류마티스 관절염 환자를 대상으로 비용효과 분석을 실시하였는데, 실제로 methotrexate 치료에 실패한 환자를 대상으로 한 임상연구에 참여한 환자의 특성이 임상시험에 참여하기 전에 평균 2가지 이상의 DMARDs를 투여했던 환자들이었으므로, 우리나라 보편급여 기준에 부합한다고 볼 수 있다.

할인율 - 보건의료에서는 비용과 효과가 항상 같은 시간에 동시에 일어나는 것은 아니며, 장기간에 걸쳐 비용과 편익을 평가해야 하는 경우 시간상의 차이는 중요한 의미를 가진다. 비용과 효과가 동시에 발생하지 않는다면 효과는 빨리 나타나고 비용은 늦게 발생하는 것을 선호하게 되는데 이러한 시간선호율을 구체화 하는 방법으로 미래에 일어날 비용과 편익을 현재의 가치로 할인하기 위해 할인율을 적용하게 된다. 할인율은 자본시장의 불완전성, 위험의 차이, 정부의 통화정책 등에 따라 다양하게 존재할 수 있기 때문에 분석이 이루어지는 사회의 환경에 따라 다르게 적용해야 한다. 본 연구에서는 분석 기간이 6개월 이므로 할인율은 적용하지 않았다.

효과 변수와 자료

효과 변수 - 본 연구에서는 많은 임상연구에서 류마티스 관절염 치료의 효과를 나타내는 지표로 채택되고 있는 ACR20을 효과 변수로 사용하여 분석하였다. ACR 20은 치료 시작 시점과 비교하여 압통과 부종이 있는 관절수가 20% 이상 감소되고, 질병 활성도에 대한 의사의 종합평가, 질병 활성도에 대한 환자의 종합평가, 신체 활동 장애 지수, 급성기 반응 평가, 환자의 통증 평가 등의 5개 항목 중 3개 이상의 항목에서 초기보다 20% 이상 개선된 환자의 수를 백분율로 나타내는 지수이다.

약물 사용 중단 비율 - 임상시험에 참여한 환자 중 연구 도중에 심각한 부작용이나 효과 없음, 복약 순응도의 저하 등으로 도중에 약물사용을 중단하는 비율을 그대로 반영하였다. 6개월의 임상시험 기간 중 언제 약물 복용을 중단하였는지는 환자마다 다르지만 문헌상 평균치를 참고하여 2개월까지 복용하고 중단하는 것으로 가정하였다.

자료원 - Leflunomide나 etanercept에 대하여 국내 환자를 대상으로 한 이중맹검 무작위 임상연구가 없기 때문에 출판된 외국의 임상연구 데이터를 수집하여 효과를 산출하는데 사용하였다. 문헌 수집을 위하여 Pubmed에서 rheumatoid arthritis와 대상 약물을 검색어(rheumatoid arthritis AND leflunomide AND methotrexate combination, rheumatoid arthritis AND etanercept, rheumatoid arthritis AND etanercept AND methotrexate combination)로 하여 검색을 하였으며, 19세 이상의 성

인을 대상으로 한 영어로 된 임상연구로 제한(Limits : All Adult : 19+ years, English, Clinical Trial, Humans)하여 검색하였다. 검색 결과 leflunomide AND methotrexate combination은 5개, etanercept는 25개, etanercept AND methotrexate combination은 8개의 논문이 검색되었다. 검색 결과에서 methotrexate 치료에 실패한 성인 환자를 대상으로 한 무작위 이중맹검 임상연구이면서 연구 결과로 ACR 반응 비율을 제시한 논문만 수기로 검토하여 선정하였다.

비용 변수와 자료

류마티스 관절염 치료와 관련된 비용은 크게 치료과정에서 소요되는 직접비용과 환자 및 환자를 간호하는 사람의 노동 능력과 기회 상실로 인해 발생하는 간접비용, 질병으로 인한 삶의 질이 저하됨으로 인해 발생하는 무형의 비용으로 나눌 수 있다.⁴⁾ 무형의 비용을 양적으로 측정하는 것은 매우 어려운 일이며, 간접 비용은 분석기간이 짧아 각 치료 전략별로 차이가 없다고 가정하고 본 연구에서는 직접치료비만 반영하였다. 직접 치료 비용에는 약품비, 진료비, 부작용 및 효과 모니터링 비용 등 약물의 사용과 직접적으로 관련이 되는 비용과 약물의 사용과 직접 관련되지 않는 수술, 물리치료비 등의 직접 의료비(medical cost)가 있고, 의료기관까지 왕복하는 교통비, 신체 기능 장애 때문에 사용하는 보조기구 구입비 등 비의료비(non-medical cost)가 포함된다. 류마티스 관절염 환자의 신체 활동 장애 정도에 따른 비의료비용과 약물과 직접적으로 관련되지 않은 수술이나 물리치료 비용 등은 6개월간의 비용이 각 치료 전략별로 크게 차이가 나지 않는다는 임상 의사의 자문을 받아 이를 직접 비용 산출에서 제외하였다.

약품비 - 비용은 단위당 가격과 소비량의 곱으로 구성되는데, 약품의 단위당 가격인 약품비는 2005년 2월 현재 건강보험심사평가원 급여품목 약가파일의 품목별 상한가를 기준으로 하였다. Methotrexate와 같이 동일 성분이며 상한가가 다른 두개 이상의 제품이 사용된 경우 2004년 4월 기준 1개월간의 제품별 사용량을 반영한 성분별 사용량 가중평균 가격을 산출하였다. 소비량은 미국류마티스 학회의 가이드라인을 따라 leflunomide 10 mg/일, methotrexate 15 mg/주, etanercept 25 mg 주2회 피하주사하는 것으로 계산하였고, methotrexate를 투여하는 경우에는 부작용을 줄이기 위하여 folic acid를 1 mg/주 같이 투여하는 것으로 하였다.¹⁾ Leflunomide는 1일 20 mg을 투여할 수 있으나 methotrexate와 병용 투여 시 상가적 부작용 발생의 위험이 증가하므로 10 mg을 투여하는 것으로 하였다.¹⁹⁾ Methotrexate는 최대 25 mg/주까지 투여할 수 있으나 우리나라 환자의 경우에는 체적이 작고 일반적으로 15 mg 이상을 투여하는 경우가 흔하지 않다는 임상 의사의 자문을 받아 15 mg을 투여하는 것으로 계산하였다. 주요 치료 약물인 DMARDs 이외에 비스테로이드성

소염진통제나 경구용 prednisolone, 관절강내에 주사하는 코르티코스테로이드의 비용은 각 치료 약물별로 차이가 없다고 가정하고 비용 산출에서 제외하였다.

부작용의 치료 비용 - 본 연구에서 선택한 임상시험에서 etanercept는 부작용의 치료에 대한 특별한 언급이 없기 때문에 6개월 동안의 약물 투여로 인한 부작용 치료에 대한 비용을 따로 계산하지 않고 약물의 투여를 중단하고 관찰하는 것으로 가정하였다.^{7,20)} Leflunomide와 methotrexate를 병용 투여한 연구에서는 간기능 검사 결과 이상이 나타난 환자에 대해 특별한 치료를 하지 않거나 용량을 조절, 혹은 약물 투여를 중단하고 계속 모니터링 하는 것 이상의 처치는 하지 않았으므로 부작용에 대한 치료 비용은 별도로 계산하지 않고 간기능 검사에 대한 모니터링 횟수만 증가시키는 것으로 계산하였다.²¹⁾

모니터링 비용 - 약물의 독성을 모니터링 하기 위해 의사를 방문하거나 임상검사를 하여야 하는 항목은 미국류마티스학회의 가이드라인을 따라 산출하였다. Methotrexate 치료에 실패한 류마티스 관절염 환자는 반드시 류마티스 전문의사가 치료에 관여하도록 추천되고 있으므로 의사의 진료비나 검사비용은 2005년 3월 현재 건강보험심사평가원의 요양급여 기준 중3차 의료기관의 수가를 사용하여 산출하였다(Table I).

미국류마티스학회의 가이드라인에 의하면 methotrexate를 사용하고자 하는 류마티스 관절염 환자는 골수억제, 간 섬유증이나 경화증, 폐 섬유증이나 침윤 등의 부작용이 나타나는지에 대한 모니터링이 필요하며, 이를 위해 치료 시작 전에 전체혈구계산(complete blood count), 크레아티닌 검사, 간기능 검사, 흉부 엑스선 촬영, B형과 C형 간염에 대한 혈청 검사 등을 해야하며, 첫 6개월 동안은 매월 전체혈구계산과 간기능검사, 크레아티닌을 검사하고 6개월 이후에는 1~2개월마다 검사하라고 추천하고 있다. 본 연구는 methotrexate 투여 경험이 있었던 환자를 대상으로 하므로 매2개월마다 정기 검사를 시행하는 것으로 하였다. 또한 간기능 검사에서 이상이 나타난 환자는 2~4주마다 간기능 검사를 시행하라고 추천하고 있어, 간기능 검사에서 이상이 있는 환자는 4주마다 검사를 하는 것으로 하였으며, 간기능 검사

이상은 투여 시작 2개월 후에 나타났다고 가정하였다.¹⁾ 또한 미국류마티스학회 가이드라인에는 없지만 우리나라 식품의약품 안전청에서 2005년 2월에 발행한 의약품 안전성 서한에서 메토트렉세이트 복용으로 인한 골수억제와 간질성 폐렴의 위험을 경고하고 있으므로 투여한지 6개월 후에 흉부 엑스선 촬영을 하는 것으로 하였다.²²⁾ Leflunomide를 사용하는 환자의 모니터링 항목이나 스케줄은 methotrexate와 같다.¹⁾

미국류마티스학회의 가이드라인에 의하면 etanercept를 사용하는 환자는 치료 시작 전에 감염의 위험 요소나 감염질환이 존재하는 지에 대한 모니터링이 필요하며, 특별히 추천되는 정기적인 임상검사는 없다.¹⁾ 영국류마티스학회의 가이드라인에 의하면 B형간염 바이러스에 감염된 환자는 사용을 피하라고 권고하고 있으며, 범혈구감소증으로 인한 사망례가 보고되어 있으므로 정기적인 전체혈구계산을 권장하고 있다.²³⁾ 그리고 우리나라 식품의약품안전청에서 2004년 12월에 발표한 TNF 길항제 사용 시 잠복 결핵 치료 지침에 의하면 치료 시작 전에 PPD 검사와 흉부엑스선 검사와 같은 선별검사를 통해 잠복 결핵에 대한 평가를 한 후에 약물을 사용하도록 하고 있다.²⁴⁾ 따라서 약물 투여 전에 B형간염 바이러스 혈청 검사와 PPD, 흉부엑스선 검사, 전체혈구계산을 실시하고, 2개월마다 전체혈구계산을 실시하는 것으로 하였다.

외래 진찰료 및 조제료와 기타 치료 비용 - 약 처방전은 독성 모니터링을 위해 병원을 방문할 때마다 발행하는 것으로 하였으며, 조제료 또한 처방전 발행 시 마다 발생하는 것으로 산정하였다. 임상 검사 비용과 의사 방문 비용, 조제료는 모두 건강보험심사평가원의 요양급여기준을 사용하였으며, 진찰료는 지정진료 재진비로 산정하였다. Etanercept는 원내처방을 원칙으로 하고 있으므로 조제료는 산정하지 않고 처음 1회만 병원에서 주사하고 나머지는 집에서 자가 주사하는 것으로 가정하였다. 류마티스 관절염 환자는 약물치료와 함께 물리치료나 수술 등 비약물 치료를 병행하게 되는데 본 연구에서는 분석 기간이 짧아 6개월 동안 비약물치료로 인한 비용이 각 약물 치료 방법별로 차이가 나지 않는다고 가정하여 비용 산출에서 제외하였다.

연구 결과

Table I - Medical fee schedule of National Health Insurance

항목	수가(원)	항목	수가(원)
외래재진료	14,500	HBV profile	26,580
CBC	5,800	CXR	11,410
Creatinine	1,290	PPD	1,210
ALT	1,590	처방조제료(1달)	8,920
AST	1,590	처방조제료(2달)	11,510
ALB	1,620	피하주사 수기로	860
HCV Ab	10,760		

CBC=complete blood count, AST=aspartate aminotransferase, ALT=alanine aminotransferase, ALB=albumin, HCV Ab=hepatitis C virus antibody, HBV=hepatitis B virus, CXR=chest X-ray, PPD=purified protein derivative.

환자의 특징

선택된 논문으로부터 환자의 특성을 비교하여 보면 모두 류마티스 관절염을 10년 이상 앓고 있는 환자로 이미 이전에 평균 3가지 정도의 DMARDs로 치료를 받았던 환자들이다. Etanercept 단독 투여에 대한 Moreland 등의 연구에 참여한 환자들은 methotrexate치료에 실패하였는지 명백하게 언급되어 있지 않지만 1~4가지의 DMARDs 치료에 실패한 환자를 대상으로 하였고 연구에 참여한 환자의 약 90%가 methotrexate를 투여 했었으므로 methotrexate-resistant하다고 볼 수 있다(Table II).

Table II - Patient demographic and baseline clinical characteristics

Characteristics	Leflunomide+MTX	Etanercept		Etanercept+MTX
		Moreland 등	Genovese 등	
Demographic				
Mean age(y)	55.6	53	54.4	48
Women %	99	74	82.5	90
Clinical				
Mean duration of disease (y)	10.5	11	9.7±9.4	13
HAQ index	-	1.6	1.5±0.6	1.5
Mean previous DMARDs, n	-	3.3	-	2.7
Reference	(21)	(7)	(25)	(20)

MTX=methotrexate, HAQ=Health Assessment Questionnaire, DMARDs=Disease-modifying antirheumatic drug.

효과의 추정

문헌 검색 결과 leflunomide와 methotrexate 병용 투여에 관한 연구 논문 1개,²¹⁾ etanercept 단독 투여에 관한 연구 논문 2개,^{7,25)} etanercept과 methotrexate 병용 투여에 관한 연구 논문 1개가²⁰⁾ 선택되었다. 두개의 임상연구에서 효과변수를 추정하기 위해서는 메타분석을 하는 것이 타당하나 효과 변수인 ACR20이 개체 지수가 아니므로 메타분석을 사용할 수가 없어 두 연구의 결과를 평균하여 사용 하였다. 6개월 동안의 ACR20은 leflunomide와 methotrexate 병용 투여 시 46%, etanercept 단독 투여는 63.5%, etanercept과 methotrexate 병용 투여 시는 71% 였다.

3개의 임상시험에서 6개월 동안 약효가 없거나 부작용, 또는 환자의 복약순응도가 떨어져서 약물의 투여를 중단한 비율은 leflunomide와 methotrexate 병용 투여 시 37%, etanercept 단독 투여는 15%, etanercept와 methotrexate 병용 투여 시는 3% 이었다(Table III).

비용의 추정

약품비 산출 - 건강보험심사평가원의 품목별 상한가에 2004년 4월 기준 전체 요양기관 품목별 사용량을 적용한 가중상한가는 etanercept 25 mg 주사는 164,000원, leflunomide 10 mg 정제는 2,913원, methotrexate 2.5 mg 정제는 127원, folic acid 1 mg 정제는 14원이었다. Etanercept 25 mg 주사는 1주일에 2번 투여하므로 4주 동안 8번 투여해야 하고 이에 해당하는 약품비는 1,312,000원이었다. Leflunomide 10 mg 정제는 매일 1정씩 복용

하므로 4주 동안 28정을 복용하고 이에 해당하는 약품비는 81,564원이었다. Methotrexate 2.5 mg 정제는 1주일에 6정, folic acid 1 mg 정제는 1주일에 1정 복용하므로 28일 동안 복용하는 약품비는 3,104원 이었다. 1개월 약품비에 6을 곱하고 각 치료 전략 별 해당 약품비를 더하여 산출한 6개월 동안 필요한 환자 한사람 당 필요한 약품비는 leflunomide와 methotrexate 병용 투여 시 508,008원, etanercept 단독 투여는 7,872,000원, etanercept과 methotrexate 병용 투여 시는 7,890,624원 이었다.

모니터링 및 조제 비용 - 각 약물 별 모니터링 비용은 환자 한명 당 6개월 동안 leflunomide와 methotrexate 병용 투여 시 165,720원, 간기능 검사 이상의 부작용이 나타난 환자는 204,320원, etanercept 단독 투여는 120,400원, etanercept과 methotrexate 병용 투여 시는 166,930원 이었다.

6개월 동안 각 약물 별 조제비는 환자 한명 당 leflunomide와 methotrexate 병용 투여 시 2개월 조제로 3번으로 34,530원, 간기능 검사 이상의 부작용이 나타난 환자는 2개월 조제로 1회와 1개월 조제로 4회로 47,190원, etanercept 단독 투여는 조제로는 없고 피하주사 수기로 1회로 860원, etanercept과 methotrexate 병용 투여 시는 2개월 조제로 3회와 피하주사 수기로 1회로 35,390원 이었다.

총 직접 의료 비용 - 약물 투여를 중단한 환자는 2개월 이후의 약품비 및 조제료는 산정하지 않았고 모니터링 비용은 부작용으로 중단한 경우에만 산정하였다. 간기능 검사 이상의 부작용이 나타난 환자는 모니터링 스케줄만 달리하고 약은 계속 투여한 것으로 산정하였다. 각 약물 별 6개월 간 환자 100명에게 필요한

Table III - Improvement by ACR criteria and liver toxicity

	LFM+MTX	ETC			ETC+MTX
		Moreland 등	Genovese 등	평균	
ACR 20 (%)	46	59	68	63.5	71
Withdrawn (%)	23 (30/130)	24 (19/78)	6 (5/80)	15 (24/158)	3 (2/59)
Elevation ALT (%)	31.5	-	-	-	-
Reference	(21)	(7)	(25)	-	(20)

LFM=leflunomide, MTX=methotrexate, ETC=Etanercept, ALT=alanine aminotransferase.

Table IV - Total direct medical cost for 100 patients during 6 months

약물	투여중단	부작용	1인당 비용	비율(%)	100명당 비용(원)
Leflunomide+Methotrexate	계속 투여	부작용 없음	708,258	48	33,996,384
		부작용 있음	759,518	29	22,026,022
	중단	부작용 없음	255,986	11	2,815,846
		부작용 있음	385,166	12	4,621,992
	합계			100	63,460,244
Etanercept	계속 투여	부작용 없음	7,993,260	81	647,454,060
		부작용 있음	2,684,360	18	48,318,480
	중단	부작용 없음	2,745,260	1	2,745,260
		부작용 있음			
합계			100	698,517,800	
Etanercept+Methotrexate	계속 투여	부작용 없음	8,092,944	97	785,075,568
	중단	부작용 없음	2,718,928	3	8,156,784
	합계			100	793,172,352

Table V - Cost-effectiveness analysis (ACR20)

Drug	ACR 20 (%)	Cost (원)	C/E ratio	ICER	
LFM+MTX	46	63,460,244	1,379,571		Weakly dominated
ETC	63.5	698,517,800	11,000,280	36,289,003*	
ETC+MTX	71	793,172,352	11,171,442	12,620,607 [†]	
Drug	ACR 20 (%)	Cost (원)	ICER		
LFM+MTX	46	63,460,244			30,268,484 [‡]
ETC+MTX	71	793,172,352			

MTX=Methotrexate, LFM=Leflunomide, ETC=Etanercept, C/E ratio=Cost/effectiveness ratio, ICER=incremental cost effectiveness ratio.

*Cost of ETC - Cost of LFM+MTX/ACR20 of ETC - ACR20 of LFM+MTX.

[†]Cost of ETC+MTX - Cost of ETC/ACR20 of ETC+MTX - ACR20 of ETC.

[‡]Cost of ETC+MTX -Cost of LFM+MTX/ACR20 of ETC+MTX - ACR20 of LFM+MTX.

총 직접 의료 비용은 leflunomide와 methotrexate 병용 투여 시 63,460,244원, etanercept 단독 투여는 698,517,800원, etanercept 과 methotrexate 병용 투여 시는 793,172,352원 이었다(Table IV).

비용-효과 분석

ACR20을 효과 변수로 하여 비용효과비를 산출한 결과 6개월 동안 ACR20의 개선효과를 보인 환자 한 사람 당 소요되는 직접 의료 비용은 leflunomide와 methotrexate 병용 투여 시 1,379,571원, etanercept 단독 투여는 11,000,280원, etanercept 와 methotrexate 병용 투여 시는 11,171,442원으로 나타났다. 점 증적 비용효과비(ICER)는 leflunomide와 methotrexate 병용 투여 시에 비해 etanercept 단독 투여 시는 ACR20 개선 효과를 보인 환자 1명을 늘리는데 6개월 동안 36,289,003원의 비용이 더 들고, etanercept 단독 투여 시에 비해 etanercept와 methotrexate 병용 투여 시는 ACR20 개선 효과를 보인 환자 1명을 늘리는데 6개월 동안 12,620,607원의 비용이 더 소요되는 것으로 나타났다. 두가지 치료 대안 중 점증적 비용효과비가 더 큰 etanercept 단독 투여는 상대 배제(weekly dominated)되므로, leflunomide 와 methotrexate 병용 투여와 etanercept과 methotrexate 병용 투여의 점증적 비용효과비는 30,268,484원이었다(Table V).

고찰 및 결론

본 연구에서는 류마티스 관절염 치료제 중 TNF-α 차단제인 etanercept의 비용-효과 분석을 실시하기 위하여, leflunomide와 methotrexate의 병용 투여, etanercept 단독투여, etanercept와 methotrexate의 병용 투여 세가지 치료 전략에 대해 분석하였다.

약물경제성 평가에서 효과를 해석할 때 단순히 비용-효과비(C/E ratio) 만으로 해석하는 것은 위험하다. 새로이 개발되는 약은 효과가 증가될 뿐만 아니라 비용도 증가한다. 단순히 비용-효과 비 만으로 결과를 해석한다면 효과도 낮고 비용도 낮은 약물이 효과가 우수하지만 비용도 높은 약에 비해서 낮은 비용-효과비를 나타낼 수 있기 때문에 새롭게 개발되는 치료 방법은 비용효과적이지 않은 것으로 해석될 우려가 있기 때문이다. 따라서 약물경제성 평가의 해석에 점증적 비용효과비(ICER)의 결과를 이용하는 것이 보다 타당한 것으로 여겨지고 있다. 본 연구의 결과는 etanercept와 methotrexate 병용 요법이 etanercept 단일요법 보다 더 비용효과적이며, leflunomide와 methotrexate 병용 요법에 비해 etanercept과 methotrexate 병용 투여 시는 ACR20 개선 효과를 보인 환자 1명을 늘리는데 6개월 동안 30,268,484원의 비용이 더 소요되는 것으로 나타났다.

Choi 등은 methotrexate 치료에 실패한 류마티스 관절염 환자의 6가지 치료 대안에 대한 비용효과 분석에서 head-to-head trail 이 없는 문제점을 극복하기 위한 대안으로 각 임상연구에서 대조군(위약군)의 효과 부분을 빼고 순수한 시험약물만의 효과를 계산하여 이를 다시 조합하는 계산 방법으로 환자군이 다른 임상연구의 결과 차이를 보정하였다.¹⁵⁾ 그러나 본 연구에서는 서로 다른 임상연구를 자료원으로 사용하였으나 각각의 임상연구에 참여한 환자군이 질병기간이 10년 이상이며, 모두 methotrexate 치료에 실패한 환자들 이었으므로 별도의 보정은 하지 않았다.

Choi 등의 연구에서는 부작용 치료 비용을 계산하기 위하여 Kavanaugh 등의 류마티스 관절염 치료의 비용연구를 근거로 methotrexate 투여 시 중요한 부작용을 나타내는 환자의 비율을 2%로 보고 이에 대한 치료 비용을 반영하였다.²⁶⁾ 그러나 본 연구에서는 우리나라의 methotrexate 부작용 치료 비용에 대한 연구결과를 얻을 수가 없었고, 선택된 임상연구 논문에서 6개월 동안 특별한 치료를 필요로 하는 중요한 부작용이 있었다는 증거가 없었으므로 부작용과 관련된 비용은 간기능 검사 모니터링 횟수를 증가시키는 것만 반영하였다.

또한 Choi 등의 연구에서는 직접 의료 비용 중 수술 비용을 산출하기 위하여 Yelin 등의 연구 결과를 인용하여 계산하였다. 그러나 본 연구에서는 생물학적제제의 사용 이후 직접비용에서 수술비가 차지하는 비율이 점점 낮아지고 있으며,⁹⁾ HAQ에 따른 류마티스 관절염 치료 비용에 대한 우리나라의 연구결과를 얻을 수가 없었고, 6개월의 약물 치료 기간동안에는 약품과 관련된 비용이외에 다른 치료 비용에서 뚜렷하게 차이가 발생하지 않는다는 임상사의 자문을 들어 이를 별도로 반영하지 않았다.

본 연구에서는 우리나라에서 아직 시행된 바가 없는 류마티스 관절염 치료에서 TNF- α 차단제 사용에 대한 비용효과분석을 처음 하였는데, ACR 반응척도에 대한 직접의료비용의 비율을 분석한 것으로 다음과 같은 제한점을 가진다.

첫째, OMERACT(Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)에서는 류마티스 관절염의 치료방법에 대한 경제성 평가에서 치료의 결과를 측정하는 방법으로 1개의 임상시험의 결과만을 사용하는 것은 권장하지 않고, 임상시험자료와 인구집단 관찰연구자료, 메타분석을 종합하여 효과변수로 사용하도록 권장하고 있다.^{27,28)} 본 연구에서는 인용할 수 있는 자료의 부족으로 각 치료 대안별로 1개 혹은 2개의 임상시험 결과를 인용하였고, 관찰 연구 자료를 참고로 하지 않았으며, 메타분석도 사용하지 않았다.

둘째, 류마티스 관절염 치료는 평균 2~3년마다 약물을 바꿔가면서 평생 약물을 투여하는 경우가 대부분이며, 완전 치유를 기대하기 어려운 만성질환이므로 적절한 경제성 평가를 위해서는 최소 5년 이상의 기간에 대한 연구가 권장된다. 장기간의 모델링을 위해서는 대규모 인구집단을 대상으로 한 각 약물별, 신체 기능 상태별 비용 및 효과에 대한 연구가 선행되어야 하는데,

이에 대한 국내 연구결과를 얻기가 어려웠고, 나라간의 의료관행이나 사회적 관습의 차이, 비용의 차이 등으로 인해 다른 나라의 자료를 그대로 인용하기는 곤란하므로 본 연구에서는 모델링을 통한 장기간의 비용효과 분석을 실시하지 못하였다.

셋째, 인용 가능한 간접 비용에 관한 우리나라 조사 결과를 구하기가 어려웠기 때문에 본 연구에서는 직접의료비용만을 산출하였고, 직접 비의료비용이나 간접비용은 포함하지 않았다. 또한, 직접의료비용 산출 방법 또한 외국의 치료 가이드라인에 따른 건강보험 수가만을 기준으로 하였기 때문에 실제 의료 현장에서 발생하는 비용을 제대로 반영하지 못하였다.

약물경제성 평가의 결과는 임상에서 어떠한 약물치료 방법을 선택할지를 결정하는데 도움을 주는 참고 사항이 될 수도 있고, 무엇보다도 사회적으로 제한된 의료자원을 효율적으로 배분하기 위한 결정을 내리는데 많이 활용되어 질 수 있는데, 가장 대표적으로 건강보험 급여의 범위를 정하거나 약제비를 산정하는데 중요한 기준으로 사용되어 질 수 있다. 본 연구의 결과 etanercept+ methotrexate 병용요법이 etanercept 단독투여에 비해 더 비용효과적인 것으로 나타났으며, methotrexate 치료에 실패한 류마티스 관절염 환자 치료 시 병용요법이 더 추천된다고 볼 수 있다. 류마티스 관절염 치료제의 비용효과 분석결과를 건강보험과 관련된 정책을 결정하는데 반영하기 위해서는 류마티스 관절염과 관련된 비용이나 효과에 대한 대규모 추적관찰 연구를 병행한 장기간의 분석기간에 대한 연구가 이루어져야 할 것이며, 본 연구에서 시행한 직접 의료비용 산출 방법이 참고로 이용될 수 있을 것이다.

참고문헌

- 1) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid-Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum.* **46**, 328 (2002).
- 2) Lubeck, D. P. : Patient-reported outcomes and their role in the assessment of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* **22**, 27 (2004).
- 3) Lipsky, P. E. : Rheumatoid Arthritis. In: Braunwald et al., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. Mc Graw Hill, p1928 (2004).
- 4) Pugner, K. M., Scott, D. I., Holmes, J. W. and Hieke, K. : The cost of rheumatoid arthritis: an international long-term view. *Semin. Arthritis. Rheum.* **29**, 305 (2000).
- 5) Kvien, T. K. : Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* **22**, 1 (2004).
- 6) Young, A., Dixey, J., Kulinskaya, E., Cox, N., Davies, P., Devlin, J., Emery, P., Gough, A., James, D., Prouse, P., Williams, P. and Winfield, J. : Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732

- patients from the Early RA Study (ERAS). *Ann. Rheum. Dis.* **61**, 335 (2002).
- 7) Moreland, L. W., Schiff, M. H., Baumgartner, S. W., Tindall, E. A., Fleischmann, R. M., Bulpitt, K. J., Weaver, A. L., Keystone, E. C., Furst, D. E., Mease, P. J., Ruderman, E. M., Horwitz, D. A., Arkfeld, D. G., Garrison, L., Burge, D. J., Blosch, C. M., Lange, M. L., McDonnell, N. D. and Weinblatt, M. E. : Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **130**, 478 (1999).
 - 8) Klareskog, L., van der Heijde, D., de Jager, J. P., Gough, A., Kalden, J., Malaise, M., Martin Mola, E., Pavelka, K., Sany, J., Settas, L., Wajdula, J., Pedersen, R., Fatenejad, S. and Sanda, M. : Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* **363**, 675 (2004)
 - 9) Michaud, K., Messer, J., Choi, H. K. and Wolfe, F. : Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* **48**, 2750 (2003).
 - 10) 오승일, 윤형란, 배상철 : 류마티스 관절염 치료시 저용량의 코르티코스테로이드, 비스테로이드성 항염제 사용의 비용-효과 분석. 대한류마티스학회지 (2002).
 - 11) 윤형란, Corzillus, M., 김성윤, 배상철 : 류마티스 관절염 치료시 비스테로이드성 소염제 단독, 위장관 부작용 예방 약제 병용 투여 및 COX-2 특이 억제제 사용의 한국 비용-효과 분석. 대한내과학회지, **60**(6), 574 (2001).
 - 12) Brennan, A., Bansback, N., Reynolds, A. and Conway, P. : Modeling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* **43**, 62 (2004).
 - 13) Lyseng-Williamson, K. A. and Plosker, G. L. : Etanercept; A pharmacoeconomic review of its use in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* **22**, 1071 (2004).
 - 14) Kobelt, G., Eberhardt, K. and Geborek, P. : TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: cost and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann. Rheum. Dis.* **63**, 4 (2004).
 - 15) Choi, H. K., Seeger, J. D. and Kuntz, K. M. : A cost-effectiveness of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* **43**, 2316 (2000).
 - 16) Choi, H. K., Seeger, J. D. and Kuntz, K. M. : A cost-effectiveness of treatment options for methotrexate-naive rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **29**, 1156 (2002).
 - 17) Maddison, P., Kiely, P., Kirkham, B., Lawson, T., Moots, R., Proudfoot, D., Reece, R., Scott, D., Sword, R., Taggart, A., Thwaites, C. and Williams, E. : Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology* **44**, 280 (2005).
 - 18) Cohen, J. D., Zaltini, S., Kaiser, M. J. and Bozonnat, M. C., Jorgensen, C., Daures, J. P. and Sany, J. : Secondary addition of methotrexate to partial responders to etanercept alone is effective in severe rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **63**, 209 (2004).
 - 19) Published by authority of the Board of Directors of the American Society of Health-System Pharmacists: American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information. Bethesda, MD .American Society of Health-System Pharmacists (2005).
 - 20) Weinblatt, M. E., Kremer, J. M., Bankhurst, A. D., Bulpitt, K. J., Fleischmann, R. M., Fox, R. I., Jackson, C. G., Lange, M. and Burge, D. J. : A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N. Eng. J. Med.* **340**, 253 (1999).
 - 21) Kremer, J. M., Genovese, M. C., Cannon, G. W., Caldwell, J. R., Cush, J. J., Furst, D. E., Luggen, M. E., Keystone, E., Weisman, M. H., Bensen, W. M., Kaine, J. L., Ruderman, E. M., Coleman, P., Curtis, D. L., Kopp, E. J., Kantor, S. M., Waltuck, J., Lindsley, H. B., Markenson, J. A., Strand, V., Crawford, B., Fernando, I., Simpson, K. and Bathon, J. M. : Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. *Ann. Intern. Med.* **137**, 726 (2002).
 - 22) 식품의약품안전청. 의약품 안전성 서한. 2005.2.14.
 - 23) The British Society for Rheumatology : Update of BSR guideline for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis. July 2004.
 - 24) 식품의약품안전청 : TNF길항제 사용 시 잠복 결핵 치료 지침. 2004.12.
 - 25) Genovese, M. C., Cohen, S., Moreland, L., Lium, D., Robbins, S., Newmark, R. and Bekker, P. : Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* **50**, 1412 (2004).
 - 26) Kavanaugh, A., Heudebert, G., Cush, J. and Jain, R. : Cost evaluation of novel therapeutics in rheumatoid arthritis (CENTRA): a decision analysis model. *Semin. Arthritis. Rheum.* **25**, 297 (1996).
 - 27) Maetzel, A., Tugwell, P., Boers, M., Guillemin, F., Coyle, D., Drummond, M., Wong, J. B. and Gabriel, S. E. : Economic evaluation of programs or interventions in the management of rheumatoid arthritis: defining a consensus-based reference case. *J. Rheumatol.* **30**, 891 (2003).
 - 28) Gabriel, S., Drummond, M. and Maetzel, A. : OMERACT 6 Economics Working Group report: a proposal for a reference case for economic evaluation in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **30**, 886 (2003).