

과민성방광 환자 치료를 위한 항무스카린성 약물의 경제성 평가 - Solifenacin과 Tolterodine IR을 중심으로 -

박선영 · 이의경
숙명여자대학교 임상약학대학원

Pharmacoeconomic Evaluation of Antimuscarinic Agents for the Treatment of Overactive Bladder - With Solifenacin and Tolterodine IR -

Sun Young Park and Eui Kyung Lee

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University

Objectives: Overactive bladder(OAB), defined as 'urgency, with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia', is a major burden for patients and impairs quality of life. The aim of this study is to evaluate the cost-effectiveness of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder including quality of life in societal perspective.

Methods: A decision-analysis model was developed to compare the cost-effectiveness of solifenacin and tolterodine IR over 12 weeks. We used data from the published literature to develop the framework for the model. Resource utilization and costs were calculated with public institutional data and supplemented this information with clinical expert opinion, where necessary.

Results: The expected costs per patient for solifenacin were 48,762 KRW less expensive than tolterodine IR over 12 weeks. Also, all outcomes including quality of life for solifenacin were more effective than tolterodine IR over 12 weeks. In conclusion, solifenacin dominates tolterodine IR and appears to be cost-effective options for the management of overactive bladder.

□ Key words - Solifenacin, Tolterodine IR, overactive bladder, quality of life, cost-effectiveness analysis

과민성방광(overactive bladder: OAB)이란 증상들과 관련된 국소적인 병리적 요인 혹은 대사적 요인이 없는 상태에서 절박성 요실금을 동반하거나 동반하지 않는 요절박 증상을 나타내는 것으로 흔히 빈뇨와 야간뇨를 동반하는 질환을 말한다. 이 질환은 대부분 만성적인 형태로 완화와 악화가 반복적으로 나타나는데, 방광출구 폐색과 같은 교정이 가능한 원인에 의한 2차적인 과민성방광을 제외하고는 쉽게 완치되지 않는다. 그러나, 대부분의 환자들은 과민성방광을 노화에 따른 자연적인 현상으로 여기거나 심각한 문제가 아니라고 생각하여 치료에 대한 필요성을 제대로 인식하지 못하고 있다. 과민성방광은 조사 대상집단의 다양성 및 과민성방광의 정의 등에 따라 유병율에 있어서 상당한 차이를 보이고, 대부분의 환자들이 의학적 도움을 요청하지 않는 경우가 많아서

정확한 유병율을 파악하기가 쉽지 않다. 우리나라에서 2006년 국제요실금학회 정의를 사용하여 18세 이상 성인 남녀 2,000명을 대상으로 조사한 결과 12.2%(남성 10.0%, 여성 14.3%)의 유병율을 보여 우리나라 성인 8명 중 1명이 과민성방광을 보유하고 있는 것으로 조사되었다.¹⁾ 또한, 과민성방광은 생명을 위협하는 질환은 아니지만 환자의 생활을 크게 제약하며, 그로 인해 삶의 질이 저하하게 되고, 진단과 치료를 제대로 시행하지 않음으로써 상당한 사회적 비용을 발생시킬 수 있다.

과민성방광에 대한 치료는 과민성방광을 야기시키는 원인을 제거하는 것이 가장 이상적인 치료법이지만, 정확한 원인을 알기가 어려울 뿐 아니라 원인이 되는 근본적인 질병을 치료하기 힘든 경우가 많기 때문에 주로 요절박, 빈뇨, 절박성 요실금 등의 증상 치료에 중점을 두고 있다. 현재 일반적으로 이용되고 있는 치료방법으로는 행동치료, 약물치료, 신경조절치료 또는 수술치료 등이 있다. 과민성방광의 일차적 치료는 행동치료와 약물치료로 나누어지나 단독으로 사용하는 것보다 병용하는 것이 더 효과적이기 때문에 동시에 혹은

Correspondence to : 이의경, Ph.D.
숙명여자대학교 임상약학대학원
140-742 서울특별시 용산구 청파동 2가 53-12
Tel: 02-710-9799, Fax: 02-712-9725
E-mail: ekyung@sm.ac.kr

은 단계적으로 병용하여 치료하고, 이러한 치료로 약 70% 이상의 환자에서 치료효과가 보고되고 있다. 일반적으로 3~6개월 약물치료를 반응하지 않는 난치성 과민성방광인 경우 이차적으로 신경조절치료, 수술적 치료, 방광내 주입 등의 치료방법을 사용하고 있다.²⁾

과민성방광 치료에 널리 이용되고 있는 약물치료는 간단하고 덜 침습적인 치료방법으로 빠른 효과를 기대할 수 있지만 효과가 불완전하고 부작용을 동반한다. 과민성방광에 가장 흔히 사용되고 가장 효과가 좋은 것으로 알려져 있는 항무스카린성 약물은 방광 평활근에만 선택적이지 않기 때문에 구갈, 동공 조절 능력의 감소로 인한 시력장애, 변비, 빈맥, 어지러움, 인지능력 감소 등의 부작용이 나타나게 된다.³⁾ 따라서, 과민성방광에 사용되는 약제들의 방광 평활근에 대한 선택성이 치료 방법의 선택에 있어서 중요한 요인으로 작용하게 되는데, solifenacin은 oxybutynin이나 tolterodine과 비교했을 때 침샘 보다 방광 평활근에 더 강력한 작용을 가진 것으로 조사되었다.⁴⁾ 이처럼 향상된 치료 효과 또는 내약성을 지닌 새로운 약물의 경우 투약 비용의 증가를 수반하는 경우가 많으므로 경제성 평가의 필요성이 높아진다. 또한, 과민성방광의 경우 환자의 삶의 질을 크게 손상시킬 수 있는 질환이므로 과민성방광 관련 연구 수행시 삶의 질에 대

한 평가가 함께 이루어져야 하나, 현재 이를 성과변수로 하여 수행된 경제성평가 연구는 크게 부족한 실정이다. 따라서, 본 연구에서는 과민성방광 환자에서 나타나는 대표적인 증상인 요절박, 빈뇨, 절박성 요실금에 대한 효과와 함께 삶의 질에 대한 개선정도를 성과변수로 하여 solifenacin에 대한 비용효과 분석을 수행하고자 한다.

연구방법

비교대상 약물

과민성방광의 치료에는 방광의 수축을 억제하거나 방광의 감각을 둔화시켜 치료하는 방법이 흔히 사용되는데, 이 중 약물요법은 간단하고 덜 침습적인 방법으로 과민성방광의 일차 치료법으로 사용되고 있다. 신약인 solifenacin이 과민성방광 치료약제 시장에 진입하는 경우 주로 대체가 가능한 약물로는 tolterodine tartrate ER, tolterodine tartrate IR, propiverine HCl 등이 있다. 2006년 IMS자료에 의하면 과민성방광 관련 치료약제의 총 시장규모는 296억원이며, 이 중 tolterodine ER이 약 92억 5천만원(31.3%), tolterodine IR이 약 63억 8천만원(21.6%)으로서 tolterodine이 전체 매출의 절반 이상인 52.9%(약 156억 3천만원) 정도를 차지하였다. Propiverine의

Table 1. Methods of analysis

| Item | Methods |
|------------------------|---|
| Comparators | Solifenacin, Tolterodine IR |
| Target patients | OAB(overactive bladder; urgency, with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia) patients |
| Method | Cost-effectiveness analysis |
| Perspective | Social perspective |
| Time horizon | 12 weeks |
| Clinical outcome | <ul style="list-style-type: none"> • The rate of change from baseline to end point in the mean sum scores for Contilife • The rate of reduction in urgency, micturition, urge incontinence episodes per day |
| Treatment success rate | The rate of improvement in PPBC (patient perception of bladder condition) |

| | Cost | Item |
|-----------------------|---------------------|---------------------------------|
| Cost | Direct medical cost | Drug costs |
| | | Monitoring costs |
| | | Physician fee |
| | | Dispensing fee |
| | | OAB-induced comorbidities costs |
| | | Pads usage costs |
| Indirect medical cost | | Transportation costs |
| | | Time costs |

| | |
|--------|---|
| Result | Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) |
|--------|---|

경우에는 제일약품의 BUP-4정®을 비롯하여 총 26종의 약제가 약 111억 3천만원으로 37.6%를 점유하고 있고, 그 밖에 flavoxate가 5%, oxybutynin은 3.5%, trospium hydroxide가 1%의 시장 점유율을 나타내었다. 현재 국내에는 과민성방광 치료에 대한 표준화된 약제 선택지침이 없는 상황이기 때문에 solifenacin은 현재 임상에서 가장 널리 사용되는 성분인 tolterodine을 대체할 것으로 예상된다. 따라서, 본 연구에서는 solifenacin과 비교할 대안성분으로서 tolterodine을 선정하였다. 비교대안으로 선정된 tolterodine의 경우, 방출제어기전에 따라 일반제형(IR, immediate release)과 서방형(ER, extended release)의 2가지 종류가 사용되고 있는데, tolterodine ER은 solifenacin과 비교가능한 건강관련 삶의 질을 다룬 임상문헌이 없었기 때문에 본 연구에서는 tolterodine IR 제형을 이용하여 비용효과 분석을 실시하였다(표 1 참조).

분석모형

1. 대상환자

절박성 요실금을 동반하거나 동반하지 않는 요절박 증상을 나타내고 흔히 빈뇨와 야간뇨를 동반하는 과민성방광 환자를 대상으로 하였고, 이는 solifenacin을 실제 이용하게 될 인구 집단과 동일하다.

2. 분석방법

본 연구에서 비교대안으로 선정된 2개 약제(solifenacin, tolterodine IR)의 경우 치료 결과로서 얻어지는 임상적 효과가 동일할 뿐 아니라 측정 단위 또한 동일하기 때문에, 이들 2개 대안에 대하여 결정분석모형을 구축하여(그림 1 참조) 사회적 관점에서 비용효과 분석을 실시하였다. 본 연구의 결과는 과민성방광 환자에 있어서 총 12주 치료기간 이후의 임상적 성과(Contilife를 이용한 건강 관련 삶의 질 개선정도, 요절박, 빈뇨, 절박성 요실금 횟수 감소율)와 해당 기간 동안에 투입된 총 비용을 근거로 solifenacin과 tolterodine IR의 점증적 비용-효과비(ICER)를 산출하여 제시하였다.

3. 분석기간

과민성방광의 치료는 주로 요절박, 빈뇨, 절박성 요실금 등의 증상치료에 중점을 두고 있기 때문에 약물과 관련된

주요 임상결과를 확인할 수 있는 기간은 증상이 개선되는 기간이다. 두진경 등(2005)²⁾에 의하면 과민성방광에 대한 약물치료 효과는 빠르게 나타나면서 대부분의 환자에서 치료 3개월 이내에 최대 효과에 도달하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 과민성방광 환자에서 약물요법으로 인한 주요 임상결과들을 확인할 수 있는 적절한 기간인 12주를 본 연구의 분석기간으로 정하였다. 분석기간이 12주이기 때문에 별도의 할인율은 적용하지 않았다.

성과변수와 자료원

1. 성과변수

과민성방광 치료의 주요 목표는 증상의 발생을 줄이고 환자의 삶의 질을 개선하는 것이다. 따라서, 과민성방광 치료 효과를 평가하는데 배뇨일지나 요역동학 검사를 통한 객관적인 성과변수 이외에 건강관련 삶의 질의 개선정도 또한 고려되어야 한다. 본 연구에서는 삶의 질 평가를 위해서 절박성, 스트레스성, 혼합성 요실금으로 고통받고 있는 환자를 위해 프랑스에서 개발된 건강관련 삶의 질 평가도구인 Quality of Life Assessment Questionnaire Concerning Urinary Incontinence (CONTILIFE)를 사용한 문헌을 이용하였다. Contilife는 요실금과 연관된 삶의 질 측정에서 타당도와 반응성이 입증된 측정방법 중의 하나로 각각 5 또는 6점 Likert-type response scale을 가지는 28개의 항목을 포함하고 있다. Daily activities, Effort activities, Self-image, Emotional consequences, Sexuality, Well-being, Overall HRQOL의 영역으로 구성되어 있고, 높은 삶의 질을 나타내는 0 부터 낮은 삶의 질을 의미하는 100까지의 점수로 산출된다. 즉, 건강상태가 안 좋을수록(요실금의 빈도가 많을수록) 환자의 삶의 질은 낮아지고, Contilife 점수는 더 높아지게 된다.⁵⁾ 삶의 질 이외에도 과민성방광 환자의 대표적인 증상인 요절박, 빈뇨, 절박성 요실금의 개선 정도를 추가적인 성과지표로 선정하여 제시하였다.

2. 치료성공률

비교대안의 약물 치료효과에 있어서 성공과 실패의 판단기준은 ‘환자가 자가 평가한 방광기능(Patient perception of bladder condition, PPBC)의 개선’으로 정하였다. PPBC는 비뇨기계 문제를 가진 환자를 위해 개발된 도구로서 방광상태의 전반적인 평가가 가능하고, single-item global questions으로 구성되어 사용하기 편하고 해석이 용이하다. 또한, PPBC는 patient reported outcome(PRO)의 일종으로 과민성방광 환자의 주요 증상인 요절박, 빈뇨, 절박성 요실금과 건강관련 삶의 질 개선에 민감하게 반응하는 것으로 나타났다. PPBC에서는 시험 전후에 점수 차이가 -2점 이하인 경우를 major improvement, -1점인 경우를 minor improvement, 0 점인 경우를 no change, 1점 이상인 경우는 deterioration으로 분류하였다.⁶⁾ 따라서, 본 연구에서는 시험 전후 점수 차이가 1점이라도 개선된 환자의 비율을 치료성공률로 적용하였다.

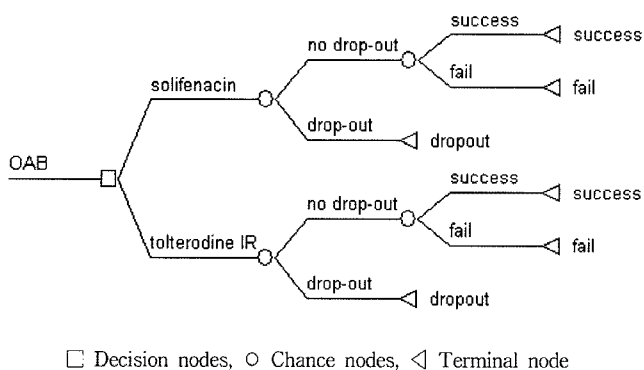


Fig. 1. Model schematic (Decision analytic model)

3. 약물 사용 중단비율

임상시험에 참여한 환자 중 연구 도중에 심각한 부작용, 불충분한 효과 등의 이유로 약물사용을 중단한 비율은 성과 변수를 추출하기 위해 최종 선정된 임상문헌인 Chapple CR(2004)⁷⁾에서 제시한 비율을 적용하였다. 총 12주 동안의 분석기간 중 언제 약물 복용을 중단하였는지는 환자마다 다르므로 본 연구에서는 1개월째에 복용을 중단하는 것으로 가정하였다.

4. 자료원

Solifenacin과 tolterodine에 대한 성과변수를 추출하기 위하여 국내자료의 경우 의학학술지 종합정보시스템 Medlis에서 검색어(solifenacin, tolterodine, 과민성방광)를 사용하여 검색하였으나, 관련 임상 문헌이 검색되지 않았다(검색실행일: 2007. 03. 26). 국외 자료의 경우, 의학정보 검색엔진인 PubMed에서 사람을 대상으로 한 영어로 된 임상시험으로 검색조건을 제한한 후 검색어((solifenacin) and (tolterodine) and (quality of life) and (overactive bladder))를 사용하여 검색한 결과, 총 1편의 문헌이 검색되었다(검색실행일: 2007. 03. 27). 검색된 1편의 문헌에서는 본 연구모형에서 정의한 치료성공률을 제시하지 않았기 때문에 추가적으로 다른 임상문헌 자료를 검색하였다. 국내자료의 경우 마찬가지로 Medlis에서 검색어(solifenacin, tolterodine, 환자가 자가 평가한 방광기능, PPBC)를 사용하여 검색하였으나, 관련 임상 문헌이 검색되지 않았다(검색실행일: 2007. 05. 02). 국외 자료의 경우, PubMed에서 사람을 대상으로 한 영어로 된 임상시험으로 검색조건을 제한한 후 검색어((solifenacin or tolterodine) and (PPBC or Patient perception of bladder condition) and (overactive bladder))를 사용하여 검색한 결과 총 10편의 문헌이 검색되었다(검색실행일: 2007. 05. 02). 검색된 문헌을 임상문헌선정기준(표 2 참조)에 따라 검토하여 적합한 문헌을 최종 선정하였다. 성과변수를 추출하기 위해 최종선정된 문헌은 Chapple CR 등(2004)⁷⁾이고, 치료성공률을 추출하기 위해 최종선정된 문헌은 Garely AD 등(2006),⁸⁾ Appell RA(1997)⁹⁾이다.

비용변수와 자료원

본 연구에서는 외래로 방문하는 과민성방광 환자를 대상으로 치료과정에서 소요되는 직접 의료비와 직접 비의료비를 중심으로 비용을 산출하였다(표 3 참조). 주요 비용항목으로는 직접 의료비로서 약품비, 모니터링비, 진찰료, 처방조제료, 동반질환의료비, 패드비용이 포함되었고, 직접 비의료비로서 의료가관을 방문하기 위한 교통비와 시간비용이 고려되었다. 비용을 산출하기 위한 자료원으로는 건강보험요양급여비용(2007), 건강보험통계연보(2005), 국민건강영양조사(2005), 국민보건의료실태조사, 노동통계정보시스템의 매월노동통계 등이 이용되었다. 모든 비용은 2007년 화폐단위를 기준으로 산출하였고, 2007년 이전 자료들은 통계청의 소비자물가지수(2007년 3월)를 반영하여 2007년도 화폐가치로 환산하였다. 한편, 과민성방광 치료제의 2006년 IMS 자료에 따르면 의원과 병원 처방비율이 약 6:4로 산출되었다. 일반적으로 신약의 도입은 우선 병원에서 시작이 되므로 국내 임상의학의 자문에 따라 본 연구에서는 과민성방광 환자가 의원과 병원을 이용하는 비율을 5:5로 가정하였고, 이를 비용산출에 적용하였다.

1. 약품비

비교대안간의 총 약품비는 solifenacin과 tolterodine IR의 단위당 가격에 분석기간 동안의 투여량을 곱하여 산출하였다. 비용을 산출하기 위한 자료원은 tolterodine IR의 경우 건강보험심사평가원에서 고시한 보험약가화일(2007년 4월 1일)의 약제별상한가를 기준으로 하였고, solifenacin의 경우에는 신청가격을 기준으로 하였다. Tolterodine IR 제형에는 디트루시톨캡셀[®] 1 mg, 2 mg을 포함하여 알파톨테로딘정[®] 2 mg, 유로시톨정[®] 2 mg, 유로트롤정[®] 2 mg이 등재되어 있어 상품별 판매량 비중을 고려한 상한금액의 가중 평균값을 구해야 하나, 2006년 과민성방광 치료약제에 대한 IMS 자료를 보면 디트루시톨캡셀[®] 2 mg만이 사용되고 있으므로 이에 대한 약가만을 사용하였다. 1일 투여량은 식약청 허가사항에 따라 tolterodine IR의 경우 1회 2 mg씩 1일 2회 투여하고, solifenacin은 통상 성인에서 권장용량인 5 mg을 1일 1회 투여하는 것으로 하여 계산하였다.

Table 2. Selection criteria of clinical literature

| Evaluation items | Selection criteria |
|---------------------|---|
| Target patients | OAB(overactive bladder; urgency, with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia) patients |
| Study design | A clinical trial targeting human |
| Study object | A study toward evaluation regarding effect and safety of the drug therapy |
| Tested drug therapy | A study with monotherapy and permissible dosage |
| Test duration | 12 weeks |
| Outcome variable | Clinical outcomes: Evaluation on quality of life, urgency, urinary frequency, urge incontinence Probability: Treatment success rate based patient perception of bladder condition (PPBC) |

Table 3. Resource and cost inputs

| | | Item | Unit cost |
|--------------------------------|---|---|--------------------|
| Direct medical cost | Drug costs ¹⁾ | Solifenacin | 1,500 KRW/5mg tab |
| | | Tolterodine IR | 1,127 KRW/2mg cap |
| | Monitoring costs ²⁾ | Urinalysis | 1,446 KRW |
| | | Post void residual | 4,824 KRW |
| | | Urodynamic study | 123,828 KRW |
| | Physician fee ²⁾ | Uroflowmetry | 30,192 KRW |
| | | The fee charged for a patient' first visit | 12,752 KRW |
| | Dispensing fee ²⁾ | The fee charged for a patient' subsequent visit | 9,395 KRW |
| | | 1-month Dispensing fee | 9,460 KRW |
| | OAB-induced comorbidities costs ³⁾ | Fracture | 61,936 KRW/12weeks |
| Skin Infection | | 5,782 KRW/12weeks | |
| Urinary tract infection | | 23,374 KRW/12weeks | |
| Depression | | 68,097 KRW/12weeks | |
| Pads usage costs ⁴⁾ | Low resource consumers | 1,837 KRW/day | |
| | Medium resource consumers | 2,756 KRW/day | |
| | High resource consumers | 3,674 KRW/day | |
| Indirect medical cost | Transportation costs ⁵⁾ | A return fare | 18,060 KRW |
| | Time costs ⁶⁾ | Time costs | 19,090 KRW |

footnotes: 1) Price file of drug reimbursement

2) Health Insurance Benefits(2007)

3) National Health Insurance Statistical Yearbook(2005)

4) Noe L 등(2002)¹²⁾

5) National Health and Nutrition Examination Survey(2005)

6) National Healthcare Resources & Services Survey, Labor Statistics of Korea

2. 모니터링비

과민성방광 환자의 치료과정에서 필요한 검사항목과 검사가 이루어지는 빈도 및 검사실시 환자 비율은 국내외 문헌과 임상전문가의 의견을 바탕으로 국내의 일반적인 진료관행을 최대한 반영하여 결정하였다. 검사항목은 요검사, 잔뇨검사, 요역동학검사, 요류측정검사로 이들 개개 검사항목별 비용은 건강보험요양급여비용(2007)에 근거한 기본수가에 종별 가산율(의원: 15%, 병원: 20%, 종합병원: 25%, 종합전문요양기관: 30%)을 반영하여 산출하였다. 처음 baseline 시점에서는 전체 환자에서 요검사가 행해지고, 잔뇨검사는 30%의 환자에서, 요역동학검사와 요류측정검사는 10%의 환자에서 시행된다. 이 후 치료에 대한 반응 여부를 확인하기 위해 4주후 시점에서 잔뇨검사가 전체 환자의 30%에서 재시행되는 것으로 가정하였다.

3. 진찰료 및 처방조제료

본 연구에서 과민성방광 환자는 4주 단위로 내원하고, 내원시마다 4주(28일)분의 약제를 처방 받는다고 가정하였다. 과민성방광 환자의 외래 진료시 발생하는 진찰료는 건강보험요양급여비용(2007)의 의료기관 종별 가산율이 반영된 진료

비를 기준으로 하였고, base-line에서는 초진 진찰료를, 4주-8주시점에서는 재진 진찰료를 적용하여 산출하였다. 또한, 건강보험요양급여비용(2007)의 약국수가를 자료원으로 solifenacin과 tolterodine IR을 처방받은 경우 약국에서의 처방조제료를 계산하였다.

4. 동반질환의료비

과민성방광은 골절, 피부감염, 요로감염, 우울증 등의 질환을 동반하고, 이러한 동반질환으로 인해 추가적인 의료비가 발생할 수 있기 때문에 이를 포함하였다. 동반질환 종류별 의료비를 산출하기 위해 건강보험통계연보(2005)의 질병소분류별 다빈도상병급여현황 자료를 이용하였다. 각 동반질환별로 과민성방광 환자에서 발생할 수 있는 세부 범주의 질환을 선택하고, 이들 선택된 질환 범주의 평균비용을 산출하여 적용하였다. 건강보험통계연보는 2005년도 자료이기 때문에 2007년 3월 통계청의 보건의료부문 소비자 물가지수 103.8%를 적용하여 2007년도 비용으로 환산하였다. 분석기간이 12주이므로 산출된 연간비용의 1/4에 해당되는 비용을 동반질환의료비로 적용하였다(표 4 참조). 본 연구에서는 비교대안 약제의 복용으로 인한 치료 성공, 실패 또는 약물치료 중단

Table 4. OAB-induced comorbidities costs

| OAB-induced comorbidities | I.C.D | 2005 ¹⁾ | | | 2007 ²⁾ | | |
|---------------------------|-------|--------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | | Patients (person) | Treatment amount (KRW) | Unit cost (KRW/person) | Mean unit cost (KRW/person) | Mean unit cost (KRW/person) | 12-weeks Mean cost (KRW) |
| Fracture | S32 | 96,462 | 50,078,179,000 | 519,149 | 238,675 | 247,745 | 61,936 |
| | S33 | 1,524,785 | 93,015,686,000 | 61,002 | | | |
| | S62 | 265,158 | 54,431,589,000 | 205,280 | | | |
| | S73 | 108,174 | 6,456,240,000 | 59,684 | | | |
| | S63 | 940,481 | 43,287,761,000 | 46,027 | | | |
| | S82 | 130,437 | 94,203,047,000 | 722,211 | | | |
| | S93 | 1,127,119 | 64,667,517,000 | 57,374 | | | |
| Skin Infection | L01 | 303,330 | 6,747,051,000 | 22,243 | 22,280 | 23,127 | 5,782 |
| | L22 | 54,904 | 997,238,000 | 18,163 | | | |
| | L25 | 429,953 | 9,010,793,000 | 20,958 | | | |
| | L28 | 218,795 | 6,050,493,000 | 27,654 | | | |
| | L29 | 279,196 | 6,455,732,000 | 23,123 | | | |
| | L30 | 937,739 | 20,198,060,000 | 21,539 | | | |
| Urinary tract infection | N30 | 1,151,259 | 42,531,429,000 | 36,943 | 90,073 | 93,495 | 23,374 |
| | N28 | 26,582 | 4,226,541,000 | 159,000 | | | |
| | N34 | 441,110 | 17,994,583,000 | 40,794 | | | |
| | N39 | 320,310 | 39,575,366,000 | 123,553 | | | |
| Depression | F32 | 370,237 | 103,427,029,000 | 279,354 | 262,415 | 272,387 | 68,097 |
| | F33 | 60,297 | 18,311,108,000 | 303,682 | | | |
| | F34 | 89,433 | 18,263,203,000 | 204,211 | | | |

footnotes: 1) 2005 National Health Insurance Statistical Yearbook

2) converted to 2007 price with consumer price index(103.8%) of the national statistical office

여부에 따라 동반질환의 이환률이 달라질 수 있다고 가정하였다. 즉, 비교대안 약제복용을 분석기간 동안 지속하여 치료에 성공한 환자집단을 저위험군, 실패한 환자집단을 중위험군, 약물치료를 중단한 환자집단을 고위험군으로 정의하였다. 국내의 문헌 및 임상전문가의 자문을 통해 동반질환별 이환율의 평균값을 골절 2%, 피부감염 8%, 요로감염 19%, 우울증 20%로 추정하였고, Ko Y 등(2006)¹⁰⁾의 연구에서 사용한 저위험군과 고위험군의 이환률 범위값을 적용하여 각 위험군별 동반질환 이환률을 산출하였다. 그 결과 저위험군 환자에서 골절, 피부감염, 요로감염, 우울증의 이환율은 1%, 6%, 11%, 16%이고, 중위험군 환자에서는 2%, 8%, 19%, 20%, 고위험군 환자에서는 3%, 10%, 27%, 24%로 산출되었다. 위험군별 각각의 동반질환 이환율에 질병별 의료비를 곱하여 위험군별 동반질환 평균의료비를 산출하였다.

5. 패드비용

우리나라에서 2006년 국제요실금학회 정의를 사용하여 18세 이상 성인 남녀 2,000명을 대상으로 과민성방광의 유병율

을 조사한 결과 요실금 증상을 동반한 환자의 비율은 24.63%로 조사되었다. 또한, 이유식(2001)¹¹⁾의 문헌에 의하면 요실금 증상에 대한 처치방법으로서 패드나 기저귀를 사용하는 비율은 6.1%로 조사되었다. 따라서, 과민성방광 환자 중 요실금을 동반하면서 패드를 사용하는 비율은 1.5%로 산출되었다. 패드비용 역시 동반질환의료비와 동일하게 비교대안 약제복용으로 인한 치료 성공, 실패 또는 약물치료 중단 여부에 따라 일당 사용하는 평균 패드 개수가 달라지는 것으로 가정하고, Noe L 등(2002)¹²⁾의 문헌에서 사용한 위험군별 사용 패드 개수를 적용하여 비용을 산출하였다.

6. 교통비

분석기간 동안 환자가 의료서비스를 이용하기 위해 의료기관 방문시마다 발생하는 왕복 교통비는 국민건강영양조사(2005)를 이용하여 외래 이용자당 평균 편도 교통비(8,600원)를 기준으로 산출하였다. 이는 2005년도 자료이므로 2007년 3월 통계청의 교통부문 소비자 물가지수 105.0%를 적용하여 2007년도 비용으로 환산하였다.

7. 시간비용

분석기간 동안 의료기관 방문(교통시간) 및 의료이용(대기 및 진료시간)에 소요되는 시간을 시간당 임금으로 환산하여 [공식: 월평균 임금×(의료이용 소요시간/월평균 근로시간)] 산출하였다. 이때 의료이용 소요시간은 국민보건의료실태조사 자료를 이용하였고, 월평균 임금 및 월평균 근로시간은 노동통계정보시스템의 매월노동통계조사 자료를 이용하였다.

연구결과

환자의 특성

최종 선정된 문헌에 포함된 환자는 모두 18세 이상의 남녀 환자로서 요절박, 빈뇨, 절박성 요실금 등의 과민성방광 증상을 가지고 있었다. 그 밖의 다른 특성은 <표 5>에 제시하였다.

효과의 추정

본 연구의 주요 성과지표인 치료 전, 후 Contilife 평균 점수합의 변화율(삶의 질 개선정도), 1일 요절박, 빈뇨, 절박성 요실금 횟수 감소율은 최종 선정된 임상문헌⁷⁾으로부터 추출되었다. 성공한 환자에서의 임상적 성과는 임상문헌에 제시된 시험 후 해당 약물에 의한 임상적 증상 개선 정도를 적용하였고, 실패한 환자에서 임상적 성과는 위약에 의한 임상적 증상 개선 정도를 적용하였다. 치료 전, 후 Contilife 평균 점수합의 변화율은 solifenacin -22%, tolterodine IR -15%로

나타났고, 1일 요절박 횟수 감소율은 solifenacin 42%, tolterodine IR 28%였다. 또한, 1일 배뇨 횟수 감소율은 solifenacin 18%, tolterodine IR 15%, 1일 요실금 횟수 감소율은 solifenacin 55%, tolterodine IR 27%을 보였다(표 6 참조). 비교대안의 치료성공률로 사용된 PPBC 개선률 또한 solifenacin 1편,⁸⁾ tolterodine IR 1편⁹⁾의 임상문헌으로부터 추출되었다. Solifenacin의 경우 약물 투여를 지속할 확률은 0.919, 이 중 치료에 성공할 확률은 0.733, 실패할 확률은 0.267로 나타났고, 약효가 없거나 부작용 등으로 인하여 투여를 중단할 확률은 0.081로 조사되었다. Tolterodine IR에서는 각각의 확률이 0.865, 0.520, 0.480, 0.135로 나타났다(표 7 참조).

Table 7. Probability per Pathway

| Drug | Pathway | Probability | Reference |
|----------------|-------------|-------------|-----------|
| Solifenacin | No drop-out | 0.919 | 8 |
| | Success | 0.733 | |
| | Fail | 0.267 | |
| | Drop-out | 0.081 | |
| Tolterodine IR | No drop-out | 0.865 | 9 |
| | Success | 0.520 | |
| | Fail | 0.480 | |
| | Drop-out | 0.135 | |

Table 5. Patient characteristics

| Characteristics | Clinical Outcome | | Treatment success rate | |
|---|-------------------------------|--|--|----------------|
| | Solifenacin vs Tolterodine IR | | Solifenacin | Tolterodine IR |
| No. of patients | 37 | | 2,205 | 474 |
| Mean age(y) | 53~59 | | 59.7 | 59 |
| Female | 60% | | 82.2% | 75% |
| Race | caucasian>98% | | white-79.9% black-12.4% other-7.7% | NA |
| Received antimuscarinic agents before study | 30~59% | | NA | NA |
| History of urge incontinence | 72% | | 71.9% | NA |
| Reference | 7 | | 8 | 9 |

Table 6. Clinical outcome

| Outcome | Solifenacin 5mg | Tolterodine IR 2mg |
|---|-----------------|--------------------|
| Mean sum scores for Contilife [% change] | -22 | -15 |
| Mean urgency episodes/24h [% change from baseline] | 42 | 28 |
| Mean micturition episodes/24h [% change from baseline] | 18 | 15 |
| Mean incontinence episodes/24h [% change from baseline] | 55 | 27 |

비용의 추정

분석기간 동안 약물 치료를 지속한 환자에게는 12주 동안의 비용을 적용하였고, 도중에 중단한 환자에게는 4주 동안의 비용만을 적용하였다. 따라서, 분석기간 동안 약물치료를 지속하여 치료에 성공한 경우 총 비용은 solifenacin 333,899원, tolterodine IR 397,235원으로 산출되었고, 실패한 경우는 solifenacin 340,320원, tolterodine IR 403,656원으로 산출되어 solifenacin이 63,336원 더 적은 비용이 소요되는 것으로 나타났다. 또한, 치료를 중단한 경우는 solifenacin 149,367원, tolterodine IR 170,479원으로 산출되어 solifenacin의 비용이 21,112원 더 적은 것으로 분석되었다.

비용-효과 분석결과

TreeAge Pro 2007 version을 이용하여 비용효과 분석을 실시한 결과, 분석기간 동안 환자 1명당 총 비용의 기대값은 solifenacin 320,527원, tolterodine IR 369,289원으로 solifenacin의 비용이 48,762원 더 적게 소요되는 것으로 나타났다. 또한, 분석기간 동안의 비교대안간 효과기대값을 비교해보면 치료 전, 후 Contilife 평균 점수합의 변화율 기대치는 solifenacin이 17%, tolterodine IR이 10%로 산출되어 solifenacin의 효과가 7% 더 좋은 것으로 나타났다. 1일 요절박 횟수 감소율 또한 solifenacin이 33%, tolterodine IR 21%로 solifenacin이 12% 효과가 더 좋았다. 1일 배뇨 횟수 감소율은 solifenacin 14%, tolterodine IR 10%로 solifenacin의 효과가 4% 우수했고, 1일 요실금 횟수 감소율은 solifenacin이 41%, tolterodine IR이 19%로 solifenacin이 22% 더 효과가 좋은 것으로 나타났다. 따라서, 본 경제성 평가 결과 solifenacin은 tolterodine IR 보다 비용은 적게 소요되면서 효과는 더 좋은 절대우위(dominate)의 대안임이 확인되었다(표 8 참조).

민감도 분석

본 연구에서 사용된 변수값들의 불확실성을 검토하기 위해서 tolterodine IR의 치료성공률, Contilife 변화율, 비용 항목에 대한 민감도 분석을 수행하였다. Tolterodine IR의 치료성

공률에 12개월간의 long-term 연구로부터 추출한 값인 65%을 적용하여 분석한 결과, solifenacin의 비용은 320,527원, tolterodine IR의 비용은 368,567원으로 48,039원의 비용 절감이 있었고, 4가지 성과변수 모두에서 solifenacin이 더 우수한 효과를 나타내었다. Solifenacin의 Contilife 변화율에 tolterodine IR과 동일한 값인 15%를 적용하여 분석한 결과 역시 48,761원의 비용절감과 2% 더 우수한 효과를 보였다. 또한, 동반질환 이환률과 일당 패드 사용개수를 치료 성공, 실패, 중단군에 동일하게 중위험군의 값을 적용하여 분석하였다. 분석결과 solifenacin은 324,326원, tolterodine IR은 371,299원으로 solifenacin이 46,973원의 비용절감을 보였고, 4가지 성과변수 모두에서 더 우수한 효과를 나타내었다. 따라서, 변수값들의 변화에도 solifenacin은 tolterodine IR 보다 비용은 적게 소요되면서 효과는 더 좋은 기본분석의 결과를 안정적으로 유지함을 확인하였다(표 9 참조).

고찰 및 결론

본 경제성 평가는 과민성방광 환자 치료를 위해 사용되는 항무스카린성 약물인 solifenacin과 tolterodine IR의 비용효과 분석을 결정분석모형을 구축하여 사회적 관점에서 시행하였다.

과민성방광은 생명을 위협하는 중증질환은 아니지만 환자의 삶의 질을 크게 손상시킬 수 있는 질환이므로, 치료의 주요 목표는 증상의 발생을 줄이고 환자의 삶의 질을 개선하는 것이다. 따라서, 본 연구에서는 요절박, 빈뇨, 절박성 요실금 횟수 감소율의 객관적인 성과변수와 함께 건강관련 삶의 질 평가도구 중의 하나인 Contilife를 이용한 삶의 질 개선정도 또한 평가하였다. 분석결과 solifenacin은 tolterodine IR과 비교하여 총 비용은 더 적게 소요되면서 삶의 질을 포함한 4가지 성과변수 모두에서 효과는 더 우수한 것으로 나타나 과민성방광 치료제로서 비용-효과적인 대안임이 확인되었다. 또한, 분석에 사용된 주요 가정들에 대한 민감도 분석을 통하여 불확실성을 갖을 수 있는 변수값들의 변화에도

Table 8. Cost-effectiveness analysis

| Outcome | Comparators | Total Cost (KRW) | Cost increased (ΔKRW) | Total effect (%) | Effect increased (Δ%) | ICER |
|-------------------|----------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------|
| Contilife | Solifenacin | 320,527 | -48,762 | 17 | 7 | Dominate |
| | Tolterodine IR | 369,289 | | 10 | | |
| Urgency | Solifenacin | 320,527 | -48,762 | 33 | 12 | Dominate |
| | Tolterodine IR | 369,289 | | 21 | | |
| Urinary frequency | Solifenacin | 320,527 | -48,762 | 14 | 4 | Dominate |
| | Tolterodine IR | 369,289 | | 10 | | |
| Urge incontinence | Solifenacin | 320,527 | -48,762 | 41 | 22 | Dominate |
| | Tolterodine IR | 369,289 | | 19 | | |

Table 9. Sensitivity analysis

| Item | Outcome | Comparators | Cost increased (ΔKRW) | Effect increased (Δ%) | ICER |
|--|-------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| Treatment success rate of Tolterodine IR | Contilife | Solifenacin | -48,039 | 6 | Dominate |
| | | Tolterodine IR | | | |
| | Urgency | Solifenacin | -48,039 | 11 | Dominate |
| | | Tolterodine IR | | | |
| Urinary frequency | Solifenacin | -48,039 | 3 | Dominate | |
| | Tolterodine IR | | | | |
| Urge incontinence | Solifenacin | -48,039 | 21 | Dominate | |
| | Tolterodine IR | | | | |
| Change rate of mean sum scores for Contilife | Contilife | Solifenacin | -48,761 | 2 | Dominate |
| | | Tolterodine IR | | | |
| Medium risk group for comorbidity rate and pad utilization | Contilife | Solifenacin | -46,973 | 7 | Dominate |
| | | Tolterodine IR | | | |
| | Urgency | Solifenacin | -46,973 | 12 | Dominate |
| | | Tolterodine IR | | | |
| | Urinary frequency | Solifenacin | -46,973 | 4 | Dominate |
| Tolterodine IR | | | | | |
| Urge incontinence | Solifenacin | -46,973 | 22 | Dominate | |
| | Tolterodine IR | | | | |

결과가 안정적으로 유지됨을 확인하였다.

Ko Y 등(2006)¹⁰⁾은 과민성방광 치료에 사용되는 8가지 항무스카린성 약제(trospium, darifenacin, oxybutynin TD, oxybutynin ER, oxybutynin IR, tolterodine ER, tolterodine IR, solifenacin)에 대해 결정분석모형을 사용하여 비용효과 분석을 시행하였다. 항무스카린성 약제 복용으로 인한 임상 결과(치료 지속 혹은 중단, 치료 성공 혹은 실패, 과민성방광 관련 동반질환)와 관련 비용이 분석에 포함되었다. 치료 성공은 요실금 증상이 완전히 없어지거나 7일 연속 요실금 증상이 없었던 경우로 정의하였고, 부작용으로 인한 중단율을 치료 중단율로 사용하였다. 과민성방광으로 인한 동반질환은 요로감염, 골절, 우울증, 피부감염이 포함되었고, 약물치료의 성공, 실패 여부가 동반질환의 이환율에 영향을 미친다고 가정하였다. 즉, 동반질환의 이환위험도에 따라 환자군을 고, 중, 저위험군으로 분류하고, 동반질환 비용을 위험군에 따라 차별 적용하였다. 3개월의 분석기간 동안 solifenacin은 다른 항무스카린성 약제에 비하여 더 저렴한 비용으로 높은 효과를 보이는 것으로 분석되어 본 연구의 분석결과와 동일한 결과를 나타내었다. 그러나, 본 연구는 다음과 같은 몇가지 제한점을 갖는다.

첫째, 비교대안간의 삶의 질과 관련된 성과변수에 대하여 이용가능한 직접비교 임상문헌이 없었기 때문에 간접비교 자

료를 이용하였다. 또한, 임상문헌의 sample size가 작아 분석을 일반화시키는데 다소 제한점이 있다.

둘째, 비교대안의 성과변수 및 치료성공률에 대하여 이용 가능한 국내 임상문헌이 없어서 외국의 자료를 이용하였을 뿐 아니라 관련 임상문헌이 각각 1편 밖에 검색되지 않아 제한적인 자료만을 사용하였다. 따라서, 국내 임상적 환경을 정확히 반영하는 데는 한계가 있을 수 있다.

셋째, 항무스카린성 약물의 단독요법 이외에 과민성방광 치료에 이용될 수 있는 행동요법, 약물 병용요법, 전기·자기장 자극 치료, 수술치료 등에 대한 고려가 이루어지지 못했다.

넷째, 본 연구는 사회적 관점에서 수행되어 비용 산출시 비급여 비용을 포함하여야 하나 비급여 비용을 산출하기 위한 자료원이 부족하여 분석에 포함시키지 않았다.

본 연구는 이러한 몇가지 제한점을 가지고 분석이 수행되었지만, 과민성방광의 치료법을 평가하는데 중요한 변수인 삶의 질 개선정도를 고려해서 수행된 경제성 평가이다. 본 연구에서 사용된 성과 관련 임상문헌의 sample size가 적어 분석결과를 신뢰하는데 다소 제한점이 있을 수 있으나, 이는 국내에서 수행된 임상시험 결과에 의해 보완될 수 있다. 과민성방광 환자에서 solifenacin과 tolterodine IR의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 국내 임상시험에서는 King's Health Questionnaire(KHQ)를 사용하여 삶의 질을 평가하였다. 삶의

질을 general health perception, incontinence impact, role limitations, physical limitations, social limitations, personal relationships, emotional problems, sleep/energy, severity measures, symptom severity의 10개 범주로 분류한 후 각각의 범주에 대한 점수를 산출하였다. 분석결과 각 범주에 대하여 solifenacin군과 tolterodine IR군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 모든 범주에서 solifenacin군이 tolterodine IR군 보다 기준점에 비해 삶의 질 평가점수 차이가 크게 나타났다. KHQ의 경우 삶의 질 점수를 통합할 수 없어 국내 임상시험 결과를 본 연구에서는 이용할 수 없었지만, solifenacin이 과민성방광 환자의 삶의 질을 개선시킨다는 결론은 본 연구결과와 동일함을 알 수 있다.

현재 보건의료 부문에서도 인력, 시설, 시간 등과 같은 자원의 희소성으로 인해 자원 배분에 대한 선택의 문제가 발생하고 있다. 의약품 경제성 평가는 각 대안의 수행시 소요되는 모든 자원을 고려하게 되며, 그 결과 한정된 자원의 합리적 사용을 유도하여 약제비 절감에 기여할 수 있다. 또한, 의료 종사자들이 자의성을 최소화하고 근거에 기반하여 약물 선택을 할 수 있도록 도움을 준다. 따라서, solifenacin이 과민성방광 환자의 치료제로서 비용-효과적인 대안임이 확인된 본 연구결과는 과민성방광 치료 약제에 대한 의사결정에 중요한 근거 자료로 제공될 수 있을 것이다.

참고문헌

1. 이규성, 한덕현, 오승준 등. "unpublished results"
2. 두진경, 김진범, 송채린 등. 성공적인 항콜린제 치료 종료 후 나타나는 과민성방광 증상의 변화: 전향적 연구. 대한비뇨기과학회지 2005; 46(7): 713-8.
3. 김태형. 과민성방광의 개요 및 약물치료. 중앙의대지 2003; 28(3): 143-9.
4. 이중식. 과민성방광. 가정의학회지 2006; 27(11)(suppl 11): 646-51.
5. Amarenco G, Arnould B, Carita P, et al. European Psychometric Validation of the CONTILIFE: A Quality of Life Questionnaire for Urinary Incontinence. European Urology 2003; 43: 391-404.
6. Coyne KS, Matza LS, Kopp Z, et al. The validation of the patient perception of bladder condition (PPBC): a single-item global measure for patients with overactive bladder. European association of urology 2006; 49: 1079-86.
7. Chapple CR, Arano P, Bosch JL, et al. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. BJU Int 2004; 93(1): 71-7.
8. Garely AD, Kaufman JM, Sand PK, et al. Symptom Bother and Health-Related Quality of Life Outcomes Following Solifenacin Treatment for Overactive Bladder: The VESicare Open-Label Trial (VOLT). Clinical Therapeutics 2006 Nov; 28(11): 1935-46.
9. Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. Urology 1997; 50(6A Suppl): 90-6.
10. Ko Y, Malone DC, Armstrong EP. Pharmacoeconomic evaluation of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. Pharmacotherapy 2006; 26(12): 1694-702.
11. 이유식. 과민성방광의 최신 지견. 여성건강 2001; 2(1): 185-202.
12. Noe L, Becker R, William T, et al. A Pharmacoeconomic model comparing two long-acting treatments for overactive bladder. J manage Care Pharm 2002; 8: 342-52.