



위험분담제도에 대한 고찰: 항암제 사례를 중심으로

손현순 · 신현택*

숙명여자대학교 약학대학

(2013년 1월 9일 접수 · 2013년 6월 6일 수정 · 2013년 6월 10일 승인)

Overview of Risk-Sharing Schemes: Focusing on Anticancer Drugs

Hyun Soon Sohn and Hyun Taek Shin *

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

(Received January 9, 2013 · Revised June 6, 2013 · Accepted June 10, 2013)

This article aimed to introduce 'risk sharing' schemes for pharmaceuticals between drug manufacturers and healthcare payer. Published literature review was undertaken to summarize risk sharing concepts and collect information on existing scheme examples in other countries focusing on new anticancer drugs. Risk sharing schemes could be categorized into health outcomes-based and non-outcomes (financial) based ones. Outcome-based schemes could be broken down into performance-linked reimbursement and conditional coverage. Performance-linked reimbursement can be further broken into outcomes guarantee and pattern or process of care and conditional coverage included coverage with evidence development and conditional treatment continuation schemes. Non-outcome based schemes included market share and price volume at population level, and utilization caps and manufacturer funded treatment initiation at patient level. We reviewed the fifteen examples for anticancer drugs that risk sharing agreements in response to the inherent uncertainties and increased costs of eleven anticancer drugs. Of them, eight cases were coverage with evidence development schemes. The anticancer drugs except bevacizumab and cetuximab were all listed on the national health insurance formulary in Korea, with reimbursement criteria defined on the basis of approved indications and administrations. Risk sharing approach may be a useful tool to ensure values for drug expenditure, but there are a number of concerns such as high administration costs, lack of transparency and conflicts of interest, especially for performance-based health outcomes reimbursement schemes.

□ Key words - risk sharing, outcome-based, performance-linked reimbursement, conditional coverage, anticancer drug

보건의료에 있어서 의약품의 사용은 질병의 치료와 예방을 통해 삶의 질을 개선하고 추가적인 의료이용을 줄이는 편익을 가져다주는 매우 가치 있는 방법이다. 그러나, 건강보험제도 하에서 발생하는 보험재정의 압박문제가 건강보험의 지속가능성을 위협하면서, 보험자는 다양한 정책들을 통해 이를 극복하고자 노력하고 있다. 선별등재제도, 사용량약가연동제, 약가일괄인하, 급여목록재정비작업과 같은 약가인하 정책이라든가 가격협상절차를 통한 약제비 관리 정책들이 이러한 맥락에서 이루어지고 있다. 그러나 이러한 정책들은 때로 건강보험 보장성의 확대에 대한 요구를 수용하지 못하는 상황과 맞물리면서 사회적 혼란을 맞고 있다. 아울러 이들 정책이 주로 약가 통제를 통한 재정절감에 주안을 두었던 것

로 비치면서 환자들의 약에 대한 접근성 보장에 대한 시각적 차이 또한 있었다. 특히 선별등재제도 도입 이후에는 신약이 보건당국의 허가를 받았다 하더라도 보험급여목록에 등재되려면 신약의 혁신성과 비용효과성을 입증해야 하기 때문에, 최근 등장하는 생물학적 제제나 표적치료제와 같은 신의료기술을 이용한 신약의 경우 효과적 개선은 있다 하더라도 여타 치료제들과 비교할 때 매우 고가이고 특정 환자집단에 서만 효과를 기대할 수 있어서 비용효과성을 입증하기가 쉽지 않은 게 현실이다. 결국 급여목록등재가 어려워지면서 특히 난치성 중증질환인 암의 경우 조금이라도 효과가 개선된 새로운 치료제를 기다리는 환자들은, 현행 신약의 약가결정 및 보험급여 제도 하에서 비급여로 결정되는 항암제 신약에 대한 접근성을 개선해 달라는 요구해 왔다.

그러나, 신약의 임상적 유용성 뿐 아니라 비용효과성과 건강보험에 미치는 재정영향까지를 고려해서 급여결정을 해야 하는 보험자의 입장에서는, 서로 다른 당사자들의 요구를 모두 만족시켜줄 수 있는 정책적 대안에 대한 고민이 깊어지

Correspondence to : Hyun Taek Shin

Sookmyung Women's University College of
Pharmacy 100 Cheongpa-ro-47-gil, Yongsan-gu,
Seoul, 140-742, Republic of Korea
Tel: +82-2-710-9575, Fax: +82-2-716-9404
E-mail: tomshin@sookmyung.ac.kr

고 있다고 할 수 있다. 치료효과가 개선된 신약에 대한 접근성을 보장해 달라는 환자의 요구도, 건강보험의 재정안정성이 절대적으로 확보되어야 하는 보험자의 입장도, 적정 약가와 급여기준을 받아 신약개발에 재투자할 동기를 유지해야 하는 공급자의 입장도 고려하고 이들의 적절한 균형을 통해 궁극적으로 사회적 편익이 창출될 수 있는 정책을 시행해야 하는 매우 어려운 과제를 안고 있다 하겠다.

이런 상황은 단지 우리나라만의 문제는 아니어서, 어떠한 방식으로든 국민의 건강보장을 제도적으로 운영하는 대부분의 국가들 모두가 약제비 급증문제를 고민하고 있기 때문에 지출은 억제하면서 요구되는 의약품 사용을 조화롭게 해결해야 하는 현실적 어려움에 봉착해 있다고 볼 수 있다. 이러한 맥락에서 하나의 해결방안으로서 일부 국가에서 위험분담이라는 제도를 시도하고 있다. 신약의 급여 및 약가결정 과정에 있어서 실제 진료상황에서 얻어지는 효과와 연계하여 제약사와 보험자간에 계약을 하는, 즉 치료에 성공한 환자에만 또는 정해진 일정기간 동안만 또는 의학적으로 꼭 필요하다고 승인한 경우에만 약에 대해 급여를 인정해 주는 방식 등을 적용함으로써, 고가약을 대상환자군 전체집단에 전면급여해 줄 때의 재정 부담을 줄일 수 있는 여러 가지 방식들을 시도하고 있는 것이다.¹⁾

이러한 신약급여에 있어서의 위험분담 개념은 1990년 중반 이후 시도되었고 최근 들어 그 숫자가 증가하고 있고 계약의 형식도 다양해지고 있다. 이러한 흐름은 최근 우리나라에서도 적정약가의 대안으로서의 위험분담방안을 공론화하는 것으로 이어졌는데²⁾ 그 핵심사항은, 우리나라 건강보험을 지속가능하게 하기 위해서는 재정지출을 줄여야 하지만, 환자의 접근성 보장 요구나 신약개발의 동기 지속 또한 함께 고려해야 하기 때문에 관련 이해 당사자들간에 위험분담 개념을 수용하면서 우선 보험자와 의약품공급자간에 가능한 위험분담방식을 좀 더 면밀한 연구과정을 거쳐 우리나라 환경에 적합한 정책적 방안으로 논의해 볼 시기라는 것이며, 이로써 우리나라도 위험분담에 대한 연구와 심도 있는 논의가 필요해졌음을 보여준 것이라 하겠다.

이러한 시대적 흐름 하에서 본 고는 건강보험재정을 안정화하면서 환자의 접근성을 개선할 수 있는 하나의 가능한 대안으로서 시도되고 있는 위험분담에 대하여 외국에서 발표된 자료들을 근거로 고찰해 보고, 특히 항암제를 중심으로 외국의 선행사례를 검토해 보았다. 외국에서 시도되어 현재 다양하게 시행되고 있는 선행 위험분담 사례는 문헌검색을 통해 조사하였다. 전 세계적으로 지금까지 수행되어 문헌발표된 위험분담 사례들에 대하여 체계적으로 정리하고 있는 Carlson JJ(2010) 연구논문이 가장 최신의 자료였기 때문에 이 논문에서 소개한 사례들을 중심으로 고찰하였다. 이 문헌은 문헌검색 데이터베이스 및 검색포털(Pubmed, Scrip, Embase, Google)로부터 지난 10년간의(1998년 7월 - 2009년 10월) 위험분담관련 문헌을 검색하고(검색어: health outcomes,

performance-based, value-based, evidence based, risk-sharing, reimbursement, rebate, pricing, contract, scheme, guarantee, and health system를 단독 또는 조합하여 사용) 선정문헌의 참고문헌(peer reviewed articles, 2차 문헌, website)의 추가검토를 통해 수집된 사례들을 분석한 문헌이다. 한편, Carlson JJ 논문에서 소개되지 않은 항암제 위험분담 사례에 관해 보고한 문헌들을 수집하기 위하여 위에서도 동일한 방법으로 문헌을 추가검색(PubMed 및 Google)하였으며, 아울러, 지금까지 국내에서 위험분담 주제로 논의된 학술연구자료 또한 온라인 공개정보, 학술대회 및 세미나 자료집을 통해 수집한 정보 또한 추가적으로 검토하였다.

한편, 위험분담방식이 최우선적으로 필요한 의약품의 범주는, 암과 같이 생명을 위협하는 질환에 사용되는 약이면서, 그 상대적 위험성도 크고 효과적 불확실성도 큰 전문제제들(specialty pharmaceuticals)일 것으로 간주하였다. 미국 약제보험에 관한 자료에서 보면, 전문제제 중 상위 치료 약효군에 항암제가 포함되어 있고 항암제가 약제비 증가분의 30% 이상을 차지하고 있어 항암제 사용관리가 매우 중요해지면서, 지불자는 환자본인 부담분을 높이거나 사전승인요건을 확대하거나 단계적 요법을 적용하는 등등의 방법을 적용하고 있다.^{3,4)} 항암제의 사용이나 비용 지출에 있어서의 경향성은 우리나라도 마찬가지이다. 우리나라의 암 환자는 계속 증가하고 있고(2005년 29만명에서 2009년 109만명) 그에 따라 암 환자의 진료비가 급증하고 있어서(2005년 건강보험 전체 의료비의 0.23%를 차지하던 것이 2006년 이후 암 환자의 본인일부부담이 하향 조정되면서 2009년에는 약 8.5%까지 증가)^{5,6)} 암 질환이 건강보험재정에 미치는 영향이 매우 커지고 있음을 보여주고 있다. 환자 수의 절대적 증가에 따른 의료 수요량의 증가와 더불어 고가항암제의 사용이 암 환자 진료비 급증의 한 요인으로 평가되면서 지불자는 고가항암제 신약의 급여목록등재와 가격결정에 있어서 매우 신중하게 대처해 왔고 그 결과 나타난 비급여결정이 환자들의 접근성 보장에 대한 요구로 이어지고 있다. 이러한 특성을 고려할 때 항암제는 우리나라에서 위험분담제도에 대한 논의의 가장 우선적으로 검토될 수 있는 대상약제일 것으로 평가되었기에, 본 고에서는 항암제를 검토 대상약제로 선정하였고 문헌검색 결과 위험분담 실시 사례로서의 항암제에 대한 정보 수집이 가능한 총 15건을 포함시켰다. 본 고는 이미 다른 나라에서 제약회사와 지불자간에 계약 형태를 통해 제도적으로 시도되고 있는 위험분담 제도를 기존 문헌들을 바탕으로 소개하고 항암제의 구체적 사례를 들어 이해를 돕고자 하였다.

위험분담 개념

본 고에서는 “위험분담(risk sharing)”이라는 것을, 예상되는 위험을 이해관련당사자들이 서로 나누어 부담하는 것이라고 정의하였다. “위험(risk)”은 의약품의 가치가 불확실한 조건 하에서의 건강성과적인 위험일 수도 있고 재정적인 위험

일 수도 있다. 새로 개발되어 나오는 신약은 불확실성을 안고 출발하는데 그러한 불확실성 하의 신약으로 인하여 지불자가 안게 되는 재정적 영향을 최소화할 수 있도록 하기 위해 제약사와 지불자간에 하나의 위험분담계약(risk sharing agreement)을 통해 신약의 약가와 급여조건상의 위험을 분담할 수 있다. 위험분담계약에는 계약범위가 정해지고 서로 합의한 위험적 조건이 발생할 경우에 서로 분담하기로 한 의무를 어떻게 실행할 것인지를 정해둔다.⁷⁾ 위에서 말했듯이 위험분담에는 재정적 위험과 건강성과적 위험이 모두 포함될 수 있기 때문에, 위험분담의 방식은 비용에 근거한 모델(financial/finance-based model)과 성과에 근거한 모델(outcome/performance-based model)이 모두 가능하다. 이 중에서 특히 성과근거모델은 향후 신약이 출시되어 사용되는 실제 상황에서 일정기간 해당 의약품을 사용한 다음에 평가되는 임상적 성과와 연동해서 그 약의 약가 및/또는 수익상의 위험을 당사자들이 받아들인다는 개념이다. 이 때 지불자가 떠안을 수 있는 위험(risk to payer)은 임상효과성과 비용효과성 측면에서 실제로 효과가 크지 않은 의약품에 대해 많은 비용을 지출하는 것이고, 제약사가 떠안을 수 있는 위험(risk to drug maker)은 해당 신약의 이윤 감소나 급여 중단에 따른 손실이 될 것이다. 이러한 위험의 정도는 매 상황마다 다르며, 합의된 임계점이나 신약사용에 따른 건강상의 편익보다 비용지출이 더 크다고 평가되는 경우에는 그 약의 가치를 하향 조정하는 근거로 작동가능하다.⁷⁾ 이러한 위험분담이라는 개념이 위험을 공유(shared)하는 것인지 아니면 전가(shifted)하는 것인지 명확히 규정하기 어려운 점이 지적되고 있기도 하지만, 본 고에서는 “위험분담”을 “공유”한다는 개념으로 간주하고자 한다.

위험분담방식의 분류

Carlo JJ 등은 위험분담에 대한 고찰연구에서 최근 20여 년간 전 세계적으로 실시된 여러 가지 위험분담사례들에 대한 정보를 수집하여 각각의 특징에 따라 계통적 분류를 시도하였다. 가장 상위의 분류체계는 (건강)성과근거제도와 비(건강)성과근거제도이고 그것들을 다시 세분화하고 있다(Fig. 1).⁸⁾

1) 건강성과근거 위험분담제도

건강성과근거방식(health outcomes-based schemes)은 의약품의 약가를 결정하거나 급여수준을 결정할 때, 환자의 삶의 양이나 삶의 질과 관련되는 임상 최종지표나 중간지표로 측정된 의약품의 성과를 고려하는 것이다. 이러한 방식에는 성과연동급여방식과 조건부급여방식을 고려할 수 있겠다.^{8,9)}

1.1) 성과연동급여방식(Performance-Linked Reimbursement, PLR)

지불자는 해당 신약에 대해 일단 급여를하기로 결정하지만, 임상에서 실제 사용한 후에 측정된 치료효과에 대한 결과에 따라 급여 여부나 약가를 다시 결정하는 방법으로서, 영국을 포함한 유럽국가와 미국의 민간의료보험에서 시도되고 있는데, 좀 더 세부적으로 나눠보면 치료성과보증방식과 절차연동방식이 있다.⁴⁾ 치료성과보증방식(Outcomes Guarantee)은 일단 급여를하기로 한 후에 재평가를 수행하고 그 결과가 계약서에 제시되었던 치료성과의 목표를 달성하지 못함으로써 등재가격에 합당한 증거를 뒷받침할 만한 수준이 못 되는 경우, 상호합의한 수준으로 약가를 낮추고 제약사는 리베이트나 환급 등의 조치를 취해 지불자가 그 동안 급여지불했던 부분을 보상해 주는 방식이다. 한편, 절차연동방식(Pattern or Process of Care)은 임상적인 의사결정이나 실제 임상치료패턴에 순응했는지에 따라 급여여부를 결정하는 방

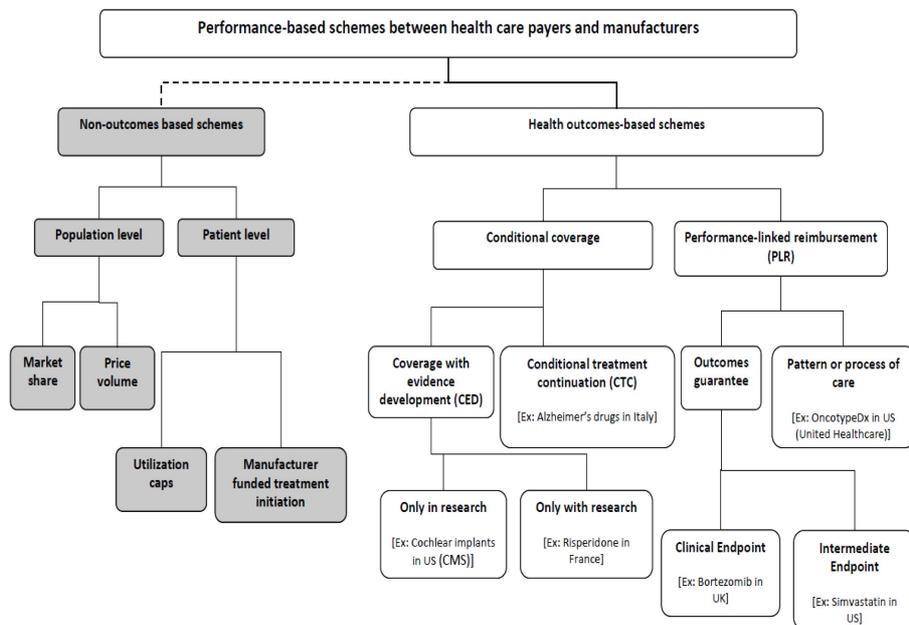


Fig. 1. Taxonomy of Risk Sharing Schemes (Source: Carlson JJ 2010)⁸⁾

Table 1. Risk Sharing Schemes in Other Countries for Anticancer Drugs and Their NHI Reimbursement Criteria in Korea. (Sources: Carlson JJ 2010⁸⁾, 건강보험심사평가원 약제급여기준정보⁴⁾)

Drug/Target Cancer	Country /Year	Manufacturer/ Payer	RS Scheme	Scheme Descriptions
Bevacizumab /대장암	USA/ 2005	Roche /CMS	CED	승인된 임상시험에 제한적으로 사용 허용
Bortezomib /다발성골수종	UK/2007	J&J/NHS	CTC-PLR	<ul style="list-style-type: none"> · 다음 표준요법 중 2가지 이상의 치료에 실패한 다발성골수종환자 <ol style="list-style-type: none"> 1) anthracycline 복합화학요법 (VAD, vincristine/doxorubicin/dexamethasone) 2) stem-cell transplantation 3) alkylating agent(melphalan/ prednisolone) 4) 다발성골수종 진단된 후 치료적 항암화학요법목적으로 고용량 dexamethasone 사용한 경우 5) thalidomide+dexamethasone 요법 · bortezomib+mephalan+prednisolone: 이전에 항암화학요법을 받지 않은 조혈모세포이식이 불가능한 환자에게 시행하는 경우(투여기간: 9주)
Cetuximab /대장암	UK /2008	Merck/Primary Care Trust	PLR	6주까지(합의된 최대량 3,200 mg까지) 투여한 후 비만용자(사전에 합의된 임상적결과에 도달하지 못한 환자)의 경우 해당기간 투여한 cetuximab에 대해 제약사가 지불자에게 직접 리베이트 제공
	USA /2005	SA, BMS, Pfizer, Genentech /CMS	CED	승인된 임상시험에 제한적으로 사용 허용
Imatinib /만성골수성백혈병	UK /2002	Novartis/NHS	CED	임상시험에 제한적 사용 허용
	Australia /2003	Novartis/ Medicare	CTC	18개월 시점에서 단기간의 효과평가 결과 효과가 있는 환자에게는 급여상환 지속
Nilotinib /만성골수성백혈병	Italy /2009	Novartis/AIFA	CTC-PLR	1개월 후 합의된 혈액학적반응에 도달하지 못한 환자에 대한 nilotinib 약제비를 제약사가 부담
Oxaliplatin-Irinotecan /대장암	UK /2002	SA, Pfizer/NHS	CED	임상시험에서 진행상태평가의 1차요법제로 irinotecan이나 oxaliplatin을 5-FU와 folinic acid와 병용하는 것을 제한적으로 사용 허용
	USA /2005	SA, BMS, Pfizer, Genentech/CMS	CED	승인된 임상시험에 제한적 사용 허용
Rituximab /Non-Hodgkin's Lymphoma	UK/2003	Roche/NHS	CED	임상시험에서 stage 1 diffuse large-B-cell lymphoma에 제한적 사용 허용
Sumatinib /신세포암	Italy /2003	Pfizer /AIFA	CTC	치료시작 처음 2/3개월에 50% 병원 확인 적용. 반응자인 경우 급여상환하고 확인 중단
Sorafenib /신세포암	Italy /2003	Bayer /AIFA	CTC	치료시작 처음 2/3개월에 50% 병원 확인 적용. 반응자인 경우 급여상환하고 확인 중단
Taxanes /유방암	UK /2000	Multiple companies /NHS	CED	임상시험에서 초기유방암에 taxanes 의 보조항암 요법제로 제한적 사용 허용
Temozolomide /뇌종양	UK /2001	Schering-Plough /NHS	CED	임상시험에서 뇌종양에 초기 항암화학요법제로 제한적 사용 허용

RS=Risk Sharing; CED=Coverage with Evidence Development; CTC=Conditional Treatment Continuation; PLR=Performance-Linked Reimbursement; NHI=National Health Insurance; NHS=National Health Service; CMS=Centers for Medicare & Medicaid Services; AIFA=Agenzia Italiana del Farmaco (Italian Medicines Agency)

NHI Reimbursement Criteria in Korea

Drug/Target Cancer	Country /Year	Manufacturer/ Payer	RS Scheme	Scheme Descriptions
Bevacizumab /대장암	USA/ 2005	Roche /CMS	CED	승인된 임상시험에 제한적으로 사용 허용
Bortezomib /다발성골수종	UK/2007	J&J/NHS	CTC-PLR	<ul style="list-style-type: none"> · 다음 표준요법 중 2가지 이상의 치료에 실패한 다발성골수종환자 <ol style="list-style-type: none"> 1) anthracycline 복합화학요법 (VAD, vincristine/doxorubicin/dexamethasone) 2) stem-cell transplantation 3) alkylating agent(melphalan/ prednisolone) 4) 다발성골수종 진단된 후 치료적 항암화학요법목적으로 고용량 dexamethasone 사용한 경우 5) thalidomide+dexamethasone 요법 · bortezomib+mephalan+prednisolone: 이전에 항암화학요법을 받지 않은 조혈모세포이식이 불가능한 환자에게 시행하는 경우(투여기간: 9주)
Cetuximab /대장암	UK /2008	Merck/Primary Care Trust	PLR	<ul style="list-style-type: none"> · 비급여 · 단 예외) 병용사용 허가를 받은 보호문제 약제와 병용요법을 실시하는 경우 허가사항 범위 내에서 병용투여되는 보호문제 약제(trinotecan, 2차 이상 병용투여시는 급여인정)
Imatinib /만성골수성백혈병	UK /2002	Novartis/NHS	CED	<ul style="list-style-type: none"> · 성인의 Kit(CD117) 양성 전제불가능, 전이성 악성 위장관기질 종양 · 성인의 Kit(CD 17) 양성인 위장관기질 종양환자로 다음의 조건을 모두 만족하는 경우(투여인정기간: 최초투여 후 최대 1년): <ol style="list-style-type: none"> ① 근치적 절제술 후 종양의 증대가 없고, ② high risk 이상의 위험도 환자 ③ 필라델피아염색체 양성인 만성골수성백혈병 (Ph+CMML) 기속기, 급성기, 만성기 이메티니브에 간수성 tyrosine kinases와 관련된 질환 · 새로 진단된 Ph+CMML 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 주요 부지학적, 세포유전학적 반응물을 근거로 한 Imatinib을 포함하는 실험요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 기속기의 Ph+CMML 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 세포유전학적, 혈액학적 반응물을 근거로 함. 질병과 관련된 증상 개선이나 생존율 증가와 같은 임상적 유의성을 나타낸 임상시험을 없음
Oxaliplatin-Irinotecan /대장암	UK /2002	SA, Pfizer/NHS	CED	<ul style="list-style-type: none"> · Oxaliplatin+Leucovorin+infusional 5-FU · Oxaliplatin에 주마다 130 mg/m² 투여하거나 매 3주마다 25 mg/m²씩 5일간 투여시 인정 · Oxaliplatin+Capecitabine · 엘루사틴(Oxaliplatin) 130 mg/m²(제1일) + 셀로타(Capecitabine) 2,000 mg/m²/일(2주 투약, 1주 휴약) 장기 용량으로 매 3주마다 투여시 인정 · 엘루사틴(Oxaliplatin) 85 mg/m²(제1일, 매 2주마다) + 셀로타(Capecitabine) 2,000 mg/m²/일(2주 투약, 1주 휴약)
Rituximab /Non-Hodgkin's Lymphoma	UK/2003	Roche/NHS	CED	<ul style="list-style-type: none"> (1) 림프종 (2) 류마티스 관절염 (3) 미국류마티스학회(ACR) 표준진단기준에 부합하는 성인 류마티스관절염 환자 중 1종 이상의 TNF-α 길항제에 반응이 불충분하거나 부작용으로 치료 중단한 중증의 활동성 류마티스관절염 환자 <ul style="list-style-type: none"> ※ TNF-α 길항제요법에 반응이 불충분한 경우만 다음 조건(TNF-α 길항제요법의 계속 투여조건에 해당하지 않는 경우) <ol style="list-style-type: none"> ① TNF-α 길항제를 3개월간 사용 후 평가시 ESR 28mm/hr 이하이거나 CRP 2.0mg/dl 이하인 경우 또는 동경사수치가 최초 투여시점보다 20% 이상 감소한 경우로서 활성 관절수(암통 및 부종)가 최초투여시점 보다 50% 이상 감소시 ② TNF-α 길항제를 3개월간 사용 후 평가에서 계속 투여조건에 적합한 경우에는 지속적으로 평가하여 첫 3개월제의 평가결과가 유지경우 · 재투여요전: 리치코스 투여 16주 후 반응평가에서 다음과 같은 반응을 보인 이후 리치코스 평가 결과보다 20% 이상 악화된 경우. 단, 활성관절수는 3개 이상이어야 함
Sumatinib /신세포암	Italy /2003	Pfizer /AIFA	CTC	<ul style="list-style-type: none"> · 전이성, 재발성 신세포암 저항성 및 불내성으로 인해 imatinib mesylate(골명: 글리베) 요법에 실패한 위장관기질종양
Sorafenib /신세포암	Italy /2003	Bayer /AIFA	CTC	<ul style="list-style-type: none"> · 이전의 cytokine 치료에 실패 경험 이 있거나, 이러한 치료법이 적절치 않은 진행성 신장세포암 · 간세포암
Taxanes /유방암	UK /2000	Multiple companies /NHS	CED	<ul style="list-style-type: none"> · 비스세포암, 유방암, 난소암, 두경부암 · 위암, 식도암, 근치적 수술 후 보조항암요법(Adjuvant Chemotherapy)으로 사용하는 경우에는 치료효과 등이 입증되지 않은 상 테이므로 인정치 않음
Temozolomide /뇌종양	UK /2001	Schering-Plough /NHS	CED	<ul style="list-style-type: none"> · 표준요법(수술+방사선요법+화학요법) 후에 진행되거나 재발되거나 제발된 다형성 교모양종(Glioblastoma multiforme) · Nitrosourea drugs인 procarbazine 등 치료에 재발되거나 치료효과가 없는 미분화 성상세포종(Anaplastic astrocytoma)

식이며, 예를 들어, 위험성이 예측되는 유전자검사 결과에 근거하여 제안되는 치료절차를 준수한 경우에만 급여하는 것이 해당한다.⁸⁾

1.2) 조건부급여방식(Conditional Coverage)

여기에는 근거생산조건부급여방식과 조건부치료지속방식이 해당하는데, 우선 근거생산조건부급여방식(Coverage with Evidence Development, CED)은, 해당 의약품에 대한 임상적 근거를 추가로 수집할 것을 조건으로 하여 급여를 해 주는 제도로서 미국 메디케어와 영국에서 적용되고 있다.^{4,10)} 근거를 생산하기 위한 임상시험이나 레지스트리(registry)에 신약의 사용현황과 성과를 등록하는 경우에 급여를 해 주는데, 이들 연구에 참여하고 있는 환자들에게만 조건부로 급여해주는 연구참여자급여방식(only in research)과 지불자가 제약사와 계약을 통해 환자집단에서 해당 의약품에 대한 사용연구를 수행하도록 한 상태에서 이에 참여하는 환자들에게 조건부로 급여해 주는 연구수행조건부급여(only with research) 방식으로 나뉜다.⁹⁾ 이러한 근거생산조건부급여방식은, 지불자 관점에서는 치료성과상의 불확실성이 크지만 우수한 치료 효과의 가능성이 있는 신약을 관리할 수 있는 조건 하에서 급여를 하기 때문에, 환자접근성은 충족시키면서 임상근거도 생산할 수 있는 대안이 되고, 제약사 관점에서는 근거가 불충분하여 비급여로 결정될 가능성이 높은 신약에 대해 우선 급여 조건을 확보한 상태로 제품출시를 앞당길 수 있다는 장점을 가진다. 근거자료를 수집하여 분석하는 데 추가비용이 투입되는 부담이 있지만, 환자보호와 치료목표를 균형있게 적용할 수만 있다면 근거중심 서비스 관점에서 볼 때 임상실무와 임상연구를 융합할 수 있는 창의적 방식으로 간주된다.^{8,11,12)}

한편, 조건부치료지속방식(Conditional Treatment Continuation, CTC)은, 단기적 치료목표(예, 종양반응이나 콜레스테롤저하)에 도달한 환자에게만 치료를 연장하는 것에 대해 보장해 주는 조건부급여형태이다. 하나의 사례로서, 이탈리아 보건당국과 알츠하이머약 제조사간의 계약에 따라 처음 3개월간은 제조사가 무상제공한 약을 투여하여 단기적 효과를 평가했을 때 치료목표를 달성한 환자에게는 최대 2년간 치료를 지속할 수 있게 하고 이때의 약제비는 국가보건서비스가 상환하는 방식이 있었다.⁸⁾

2) 비진장성과근거 위험분담제도

비성과근거제도(non-outcome based schemes)는 주로 과거에 사용해 오던 비용관리방식(financial scheme)인데, 성과근거방식이 효과 측면에서의 위험분담인 반면에 비성과근거방식은 비용 측면에서의 위험분담이라고 할 수 있겠다. 여기에는 전체 인구집단수준에서의 시장점유율제한방식(market share)과 사용량-약가연동방식(price volume), 그리고 개별 환자수준에서의 사용량제한방식(utilization cap)과 제약사지원치료개시방식(manufacturer funded treatment initiation)등이 포

함된다.⁸⁾ 사용량-약가연동방식이 지불자의 예산 초과 부분에 대해 제약사가 리펀드하는 방법이라면, 사용량제한방식은 환자별 기대 평균비용을 줄이기 위해 최대사용량을 제한하는 것이고, 제약사지원치료개시방식은 무상치료주기와 같은 형태로 제약사가 할인을 제공해 주는 방식을 취한다. 그리고, 미국에서 흔히 적용되는 리베이트(rebate) 역시 제약사가 급여목록에 등재시킨다거나 계약된 사용량을 달성했을 때 일정액이나 일정비율을 지불자에게 환급해 주는 것으로서, 비용 근거 위험분담의 한 형태라고 볼 수 있다.¹³⁾

항암제의 위험분담

1) 외국의 사례

다른 문헌에서는 충분한 자료가 검토되지 않아 최종적으로 Carlson (2010)이 보고한 항암제 사례를 중심으로 고찰하였으며 1997-2009년 사이에 적용되었던 위험분담계약 사례들 가운데 항암제와 관련된 총 15건을 살펴보았다(Table 1). 이들의 국가별 분포를 보면 영국이 8건으로 가장 많았고 이탈리아와 미국이 각각 3건, 그리고 호주가 1건이었다.⁸⁾ 실제 이루어진 위험분담계약의 형태로는 근거생산조건부급여방식(CED)이 총 8건으로 가장 많았고, 조건부치료지속방식-치료성과연동급여방식이 복합된 사례가 3건, 조건부치료지속방식(CTC)이 3건이었고, 치료성과연동급여방식(PLR)은 단 1건에 불과했다. 이는 근거생산조건부급여방식이 추가적인 자료 수집을 통해 해당 약을 재평가한다는 점에서 쌍방간에 수용하기가 무난한 방식인 반면, 치료성과연동방식은 치료성과를 평가할 때의 기준에 대한 합의가 쉽지 않고 시행 과정의 복잡성 때문에 상대적으로 시행하기가 쉽지 않은 점을 드러내고 있다고 해석된다. 이들 사례들은 7가지 암종에 대한 11가지 항암제에 관한 것들이었는데, 대장암치료제인 bevacizumab, cetuximab 및 oxaliplatin-Irinotecan, 다발성골수종치료제인 bortezomib, 만성골수성백혈병치료제인 imatinib 및 nilotinib, 비호지킨스림프종치료제인 rituximab, 신세포암치료제인 sunitinib 및 sorafenib, 유방암치료제인 taxanes, 뇌종양치료제인 temozolomide 등이 포함되었다. 이들 사례들을 보면 동일 항암제라 하더라도 시행된 국가마다 위험분담의 방식들이 서로 다르게 적용되었는데, 예를 들면 cetuximab의 경우 영국에서는 치료성과연동급여방식으로, 미국에서는 근거생산조건부급여방식이 적용되었고, imatinib의 경우 영국에서는 근거생산조건부급여 방식으로, 호주에서는 조건부치료지속 방식이 적용되었다.⁸⁾

2) 위험분담사례 항암제의 국내 급여기준 비교

위에서 설명했던 위험분담방식이 적용된 항암제들 가운데 bevacizumab과 cetuximab을 제외한 나머지 항암제들은 우리나라에서 모두 보험급여 대상약들이었고, 이들의 급여기준은 허가된 적응증과 사용방법에 근거한 포괄적 급여기준¹⁴⁾이 적용되고 있다(Table 1).

Table 2. Expected Benefits, Risks, Considerations and Barriers of Outcome-Based Risk Sharing Implementation: In Payer, Drug Provider and Patient Perspectives.

	Payer	Drug Manufacturer	Patient
Benefits	<ul style="list-style-type: none"> · 불확실성을 낮춘 상태로 보험급여가 가능해짐 · 효과가 불확실한 고가약의 광범위한 사용에 따르는 비용부담을 줄일 수 있음 · 비반응자에게 지출되는 비용을 최소화할 수 있음 · 부적절한 약물사용을 최소화할 수 있음 · 추가적인 임상자료의 생성이 가능함 · 대외적 평판을 개선할 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> · 제안가격을 수용해 줄 가능성이 높아짐 · 할인 제공 등의 방법을 사용하여 등재가격 유지가 가능함 · 등재조건을 유지함으로써 병원 의약품집 등재가 수월해짐 · 출시 후 바로 보험적용이 가능함 · 비용효과성이 향상됨 · 회사의 평판이 개선되고, 신약개발에 재투자할 동기가 형성됨 	<ul style="list-style-type: none"> · 첨단 신약에 대한 접근성이 증대됨 · 의약품 선택권이 확대됨
Risks	<ul style="list-style-type: none"> · 예산/성과/근거/이용 측면의 불확실성이 존재함 · 타 제약사 또한 유사계약 추진이 가능함 · 성과 평가 및 행정절차 진행 및 관리에 시간과 비용이 투자되어야 하므로 또 하나의 비용부담 요인이 됨 · 의사의 처방권 보장에 대한 압력 및 약사의 저항에 따르는 행정적 업무 부담이 증가될 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> · 지불자가 타제품과 타적응증에 대한 위험분담의 요구 가능성이 있음 · 손익분기점에 도달하지 않거나 이익감소 가능성이 있음 · 혁신 신약의 약가 제안시 지불자의 회의론적 견해 제시 가능성이 있음 	<ul style="list-style-type: none"> · 불확실성 하의 약제에 노출될 가능성이 있음
Considerations	<ul style="list-style-type: none"> · 절차개발 및 계약추진을 위한 제도 협상과정에 소요되는 시간, 노력, 비용의 투입 필요 · 성과 추적 및 정보 수집을 위한 자료시스템 구축 필요 · 할인이나 리베이트 등을 통한 자금의 운용 원칙 확립 필요 · 계약해지 절차 확립 필요 · 제약사의 치료실패시의 환급과 형평성있는 치료성공시의 프리미엄 요구 가능성에 대한 대비 필요 · 성과 달성 평가기준의 확립 필요(치료효과의 명확성, 성과의 질환별 성과의 특화성 고려) · 평가 근거의 체계적 방법론 개발 · 이해당사자간의 담합 방지책 필요 	<ul style="list-style-type: none"> · 조직적인 시간, 노력, 비용의 투입 필요 · 계약의 이행도 측정 방안 마련 필요 	<ul style="list-style-type: none"> · 의약품에 관한 지식 정보 필요 · 건강관련삶의질의 모든 측면이 고려된 위험분담방식인지에 대한 고찰 필요
Barriers	<ul style="list-style-type: none"> · 계약세부사항(성과측정, 비용심결과정 등)에 대한 쌍방합의의 도달의 어려움 · 무임승차자(free-rider)문제: 타경쟁자들이 임상증거/제도를 자유롭게 사용할 수 있어 위험부담계약을 하지 않고도 이익 얻을 가능성 · 지불자와 제약사간 기본적인 신뢰의 결여 · 치료성과 목표 설정 및 목표 환자집단 확립의 어려움 · 임상평가지표의 타당성 확보의 어려움 · 지불자와 제약사측 관리비용의 발생 		

위험분담제도에 대한 현재까지의 평가

외국에서 시도된 위험분담 사례에서 볼 수 있듯이, 성과근거 위험분담은 우수한 치료효과의 가능성은 있으나 아직 그 근거가 불확실한 신약의 급여결정을 치료성과와 연동하는 개념이라서 그 계약방식이 국가마다, 지불자마다, 품목마다 그리고 시기마다 다양하다. 따라서 위험분담제도를 시행한 결과에 대해서 한마디로 평가하기는 매우 어려워 보인다. 그러나, 지불자, 제약사 및 환자 관점에서 위험분담제도 시행에 따른 기대 편익, 위험 및 장애물과, 아울러 제도 시행시 고려해야 할 사항들로 거론되고 있는 점들을 정리해 보았다 (Table 2).^{8,9,15,16} 우선 지불자 관점에서 본다면, 치료효과가 불확실한 고가약 사용에 따르는 지불비용의 부담을 줄이는 편익을 얻는 대신, 관리비용이 발생하는 등 또 하나의 추가적인 비용부담 요인이 생기는 위험이 수반된다는 것이다. 제약사 관점에서는 제안하는 가격의 지불자로부터의 수용가능성이 높아지면서 급여목록의 등재조건을 유지할 수 있는 편익을 얻는 반면 비용분담으로 인한 이익 감소의 가능성이 있다. 환자 관점에서는 첨단신약에 대한 접근성이 확보되는 대신에 아직은 불확실한 신약에 대한 노출 위험이 커진다.

따라서, 이러한 위험분담방식이 제도화되기 위해서는, 지불자의 경우 해당 절차나 계약과정에서 소요되는 시간과 비용 문제를 해결하고 성과 측정이나 정보 수집을 위한 시스템을 구축해야 할 것이다. 이러한 추가 비용과 시간의 문제는 제약사에게도 역시 마찬가지이며, 환자들은 의약품에 대한 지식 정보를 더 많이 파악하여 궁극적으로 자신의 삶의 질이 개선되는 결과를 가져올 것인지를 평가해 보아야 한다. 이런 부분들이 준비된다 하더라도, 성과근거 위험분담제도를 시행함에 있어서 가장 큰 어려움은, 임상성과를 평가하는 지표를 무엇으로 할 것인지, 그리고 어느 정도 성과를 달성해야 해당 약의 가치를 인정할 수 있고 목표에 도달한 것으로 간주할 것인지 등을 포함하여 세부적인 계약내용에 대해 쌍방간에 합의를 이루어내는 것이 문제가 될 것이다. 이외에도, 보험자와 제약사간에 체결되는 비공개 계약 하에 치료성과에 따른 환급(payment) 형태로 비용이 조정되기 때문에, 실제 보험자가 지불한 비용이 얼마인지 투명하게 평가되지 못하고 이것은 결국 이 제도가 과연 긍정적인 비용절감 효과를 가져다 주는지를 평가하기가 어려운 이유가 될 것이다.¹⁶ 특히 항암제 신약의 경우 고가라는 점이 위험분담제도를 적용하고

자 한 동기가 되었지만 지금까지 시행된 다양한 방식들이 임상효과성과 비용효과성 측면에서의 실질적 가치와 관련성이 크지 않다는 평가 또한 있기 때문에 매우 신중한 결정이 필요해 보인다.⁴⁾

고찰 및 결론

본 고에서는 위험분담이라는 개념이 도입되어 여러 국가에서 시행되는 사례들을 조사해 봄으로써 신약이 발매되는 시점에서의 불확실성을 고려한 가치를 반영하여 약가결정 및 급여체계를 다양화하면서 새로운 의약품 가격규제방식의 하나로 위험분담방식이 시도되고 있는 흐름을 확인할 수 있었다. 주로 유럽을 중심으로 신약의 혁신성에 대한 분류의 투명성을 개선하고 혁신성의 정도와 약가결정을 연동하면서 지불자의 재정영향이 큰 고가신약의 급여를 제한할 수 있는 방법을 논의하면서 얻어진 결과로 볼 수 있는데, 다른 한편에서는 혁신 신약에 대해 프리미엄가격을 줄 수 있는 새로운 지불방식 등 약제비와 관련된 많은 문제들을 해결하기 위한 방법들이 논의되고 있다.⁷⁾

본 고에서는 영국, 호주, 이태리, 미국 등 다양한 국가에서 항암제의 특성에 따라 성과근거 위험분담제도를 다양한 방식으로 시도하고 있음을 확인하였다. 대부분의 국가에서 약가정책의 방향은 환자접근성 증대와 재정안정성이 큰 축을 이루고 있고, 혁신 신약에 대한 유연한 약가정책은 그 필요성에 대한 인식정도나 보건의료 환경에 따라 국가마다 다르게 적용되고 있다. 우리나라 건강보험공단 역시 건강보험의 재정안정화를 유지하면서 신약의 환자 접근성을 균형있게 유지해야 하는 목표로부터 자유롭지 못하기 때문에 성과근거 및 비용근거의 약가운영방안을 검토 중인 것으로 알고 있다.¹⁷⁾

이러한 국내 상황에 기반할 때 본 고에서 신약의 성과와 비용의 불확실성에 대한 위험을 제약사와 지불자간 공유하는 개념으로 정의하고 실시되는 외국의 선행 모델들을 성과근거와 비용근거로 나누어 고찰한 것은 시의적절하다. 특히, 우리나라에서 환자의 접근성 보장 요구가 큰 항암제 신약을 대상으로 하여 외국에서 현재까지 실시된 경험적 사례들을 조사해 보고, 제도적 장단점과 고려사항들을 살펴봄으로써 위험분담제도를 이해하는 데 도움이 되었으면 한다. 물론 이러한 제도를 국내에 적용할지에 대해서는 추후 더 많이 논의되어야 할 텐데, 국내 현 상황에서 적용이 타당한지에 대해 충분히 재고하고 관련 정책결정자들과 여러 이해당사자들 간 의견 교환을 거쳐 적절성을 평가해야 할 것이다. 특히 우리나라 보건의료 환경과 약가결정 및 급여체계 하에서 이러한 제도 시행에 따르는 편익 대비 위험을 어떻게 산출하고 평가할 것인지 또한 면밀한 연구를 통해 결정되어야 할 것이다. 그리고, 인구학적 변화, 임상치료 목표치의 상승, 그리고 고가신약의 발매 등으로 의약품 소비지출이 급증하는 추세 속에서⁷⁾, 신약이 가져오는 건강상의 성과에 대한 불확실

성에 대한 우려 또한 증가하고 있는 게 사실이다. 최근 제약사들이 Scottish Medicines Consortium에 제출한 281개 의약품에 대한 분석결과를 보면 신약의 건강성과 개선 수준이 매우 작지만(연장된 삶의 질보정생존년수(Quality Adjusted Life Years, QALYs) 중앙값이 0.097)¹⁸⁾ 그럼에도 불구하고 일반인들은 많은 신약들이 획기적으로 효과가 개선된 것으로 인식하고 있기 때문에 신약의 가치를 제대로 평가하는 것은 위험분담제도의 사회적 합의 도달에 중요할 것이다. 아울러, 지금까지 살펴본 위험분담방식들이 장점과 단점, 편익과 위험을 동시에 갖고 있는 만큼, 긍정적 측면만이 아니라 부정적 측면이나 우려되는 측면들을 심도있게 고찰하고 특히 선행 경험사례들로부터 수렴되는 문제점이나 제한점에 대한 분석 또한 필요할 것이다.

결론적으로, 고가 신약의 성과와 비용의 불확실성을 해결하기 위하여 의약품 가격결정이나 급여정책을 유연하게 접근해 가는 위험분담방식은 우리에게 새로운 개념으로 이해되었다. 위험을 분담한다는 것이 합리적으로 보이지만 제도적 고려시에는 검토할 사항이 많고 복잡하므로 본 고를 통해 우리나라에 아직은 생소한 위험분담에 대해 조금 더 이해를 높일 수 있는 계기가 되었기를 기대한다.

감사의 말씀

본 연구는 한국화이자제약(주)의 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. 박실비아. 신약의 가격지불에서 위험분담계약의 동향과 고찰. 보건경제와 정책연구 2010; 16(2): 125-53.
2. 보건사회연구원/한국노바티스. 혁신적 약가모델 연구를 위한 국제 워크숍. 2011. 10. 4. Seoul, Korea.
3. 한국약료경영학회. 약료경영개론 제2개정판. 제6장 전문제제. 2011. 신일북스.
4. Cohen JP. Risk-Sharing: Why, What, and Where. The 23rd AMCP Annual Meeting. April 28, 2011. Minneapolis, Minnesota, USA.
5. 보건복지부/국립암센터. 책자: 통계로 본 암 현황 2010.
6. 보건복지부/국립암센터. 책자: 통계로 본 암 현황 2011.
7. Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, et al., Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. BMC Health Serv Res 2010; 10: 153.
8. Carlson JJ, Sullivan SD, Neumann PJ. A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. Health Policy 2010; 96: 179 - 90.

9. Garrison L. Performance-based risk sharing agreements: A framework and taxonomy. ISPOR 15th Annual Meeting. Educational Symposium. May 18, 2010. Atlanta, GA, USA.
10. CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services): Coverage with Evidence Development. Available at https://www.cms.gov/CoverageGenInfo/03_CED.asp. Accessed Feb 12, 2012.
11. Millder FG, Pearson SD. Coverage with evidence development: ethical issues and policy implications. *Medical care* 2008; 46(7): 746-51.
12. Tunis DR, Pearson SD. Coverage options for promising technologies: Medicare's coverage with evidence development. *Health Affairs* 2006; 25(5): 1218-30.
13. Navarro RP, *Managed Care Pharmacy Practice* 2nd edition 2009. 151-80. Jones and Bartlett.
14. 건강보험심사평가원. 약제급여기준정보. Available at <http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA030010000000>. Accessed August 5, 2012.
15. Sullivan SD. Taxonomy of Risk-Sharing Agreements. International Innovative Pricing Model Workshop. October 4, 2011. Seoul, Korea.
16. Towse A. Performance-based risk sharing schemes: A European perspective. ISPOR 15th Annual Meeting. Educational Symposium. May 18, 2010. Atlanta, GA, USA.
17. 약업신문 보도자료. Available at <http://www.yakup.com/news/?mode=view&cat=11&nid=146191>. Accessed 2011. 10.5.
18. McCabe C, Stafinski T, Edlin R, *et al.*, Access with evidence development schemes-a framework for description and evaluation. *Pharmacoeconomics* 2010; 28(2): 143-52.