



## 피하주사로 투여하는 생물학적 항류마티스 제제의 비용 최소화 연구

박승후 · 이민영 · 이의경\*

성균관대학교 약학대학

(2016년 2월 23일 접수 · 2016년 3월 11일 수정 · 2016년 3월 12일 승인)

### Cost-Minimization Analysis of Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Administered by Subcutaneous Injections in Patients with Rheumatoid Arthritis

Seung-Hoo Park, Min-Young Lee, and Eui-Kyung Lee\*

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, 2066, Seobu-ro, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeong gi-do 16419, Republic of Korea

(Received February 23 2016 · Revised March 11, 2016 · Accepted March 12, 2016)

#### ABSTRACT

**Background:** The subcutaneous formulation of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) was preferred due to favored self-administration and would be an economical treatment option for patients with rheumatoid arthritis. This study was to compare the economic impact of biologic DMARDs administered by subcutaneous injection in patients with rheumatoid arthritis who had inadequate response to conventional DMARDs. **Methods:** The cost-minimization analysis was conducted to estimate the lifetime health care costs of treatment sequences with subcutaneous biologic DMARDs as first-line therapy from a health care system perspective. The Markov model was developed to represent the transitions through treatment sequences based on American College of Rheumatology response rate and discontinuation rate. The health care costs comprised the cost of medications, administration, dispensing, outpatient visits, test/diagnostic examination, palliative therapy and treatment of serious infection. All costs were expressed in 2016 Korean Won (KRW) and discounted at 5%. **Results:** The mean lifetime health care cost per patient was lowest in the etanercept sequence, which was estimated at KRW 63,441,679. The incremental costs of the treatment sequence started with adalimumab, golimumab, abatacept, and tocilizumab were KRW 7,985,730, KRW 4,064,669, KRW 2,869,947, and KRW 4,282,833, respectively, relative to etanercept sequence. These differences in costs mainly were attributable to medication costs. One-way and probabilistic sensitivity analyses confirmed that etanercept represented the option with the lowest cost compared with comparators. **Conclusion:** This study found that etanercept is likely a cost-saving treatment option among subcutaneous biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis.

**KEY WORDS:** Biologic disease-modifying antirheumatic drugs, rheumatoid arthritis, subcutaneous injection, cost-minimization analysis

류마티스 관절염은 관절을 둘러싸고 있는 얇은 막인 활막에 지속적인 염증반응이 나타나는 것을 특징으로 하는 만성 염증성 전신질환이다. 류마티스 관절염의 진행은 관절 연골의 파괴나 골 미란을 야기하고, 심한 경우 관절의 기능장애를 초래할 수 있다. 류마티스 관절염의 발병요인은 정확히 알려져 있지 않지만 자가면역질환의 일종으로, 유전적 소인을 가진 사람에게서 그렇지 않은 사람에 비해 더 많이 발생하는 것으로 나타났다.<sup>1)</sup> 최근 연구에 따르면 국내 류마티스 관절염의 유병

률은 1.1-2.1% 정도로 보고되고 있으며, 건강보험 청구자료에 기반한 2010-2015년 국내 류마티스 관절염의 평균 연간 유병 환자수는 288,734명 정도이다.<sup>2-5)</sup>

류마티스 관절염으로 진단된 환자는 methotrexate와 같은 기존의 비생물학적 항류마티스 제제(conventional disease-modifying antirheumatic drugs, conventional DMARDs)로 치료를 시작하며, conventional DMARDs에 적절한 반응을 보이지 않는 경우 생물학적 항류마티스 제제(biologic DMARDs)

\*Correspondence to: Eui-Kyung Lee, College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, 2066, Seobu-ro, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeong gi-do 16419, Republic of Korea  
Tel: +82-31-290-7786, Fax: +82-31-299-4379  
E-mail: [ekyung@skku.edu](mailto:ekyung@skku.edu)

로 치료를 수행한다.<sup>6,7)</sup> 국내 급여기준은 두 가지 이상의 conventional DMARDs 치료에도 적절한 반응을 보이지 않는 환자에서 biologic DMARDs를 사용할 것을 권고하고 있다. 현재 국내에서 1차 치료제로 사용 가능한 biologic DMARDs는 TNF inhibitor인 adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab과 selective costimulation modulator인 abatacept, interleukin-6 inhibitor인 tocilizumab이 있다.<sup>8-13)</sup>

Biologic DMARDs는 정맥주사 또는 피하주사의 투여경로를 가진다. 국내 허가 받은 용량용법에 따르면 adalimumab, etanercept은 피하주사로, infliximab은 정맥주사로 투여하며, golimumab, abatacept, tocilizumab은 정맥주사와 피하주사 투여가 모두 가능하다. 정맥주사와 피하주사 투여가 모두 가능한 약제들의 경우 투여경로에 따라 투여하는 용량 및 간격은 다르지만 동등한 효과와 안전성을 갖는다고 보고되고 있다.<sup>14,15)</sup> 그러나 일반적으로 의료진이나 환자들은 biologic DMARDs 치료에 있어 정맥주사보다는 피하주사를 선호하는 경향이 있다.<sup>16,17)</sup> 피하로 투여하는 경우에는 정맥으로 투여하는 경우와 달리 환자의 체중에 상관없이 고정된 양으로 투여할 수 있어 용량조절 부담이 적고, 환자 스스로 투약이 가능하기 때문에 투여가 용이하다는 이점을 지닌다.<sup>18,19)</sup> 또한 동일한 성분의 약제에서 정맥주사에 비하여 피하주사가 더 적은 비용이 소요되는 것으로 보고되고 있어, 환자 개인과 사회에 있어 더 경제적인 치료대안이 될 수 있다.<sup>20,21)</sup> 뿐만 아니라, 피하주사에 대한 환자의 선호도는 치료 순응도를 높여 치료효과를 높이고, 효과적이지 않은 치료로 인한 경제적 부담을 줄여 줄 수 있다.<sup>22)</sup>

이처럼 피하주사로 투여하는 biologic DMARDs는 정맥주사로 투여하는 약제에 비하여 경제적인 치료대안이라고 할 수 있으나, 피하주사로 투여하는 biologic DMARDs간의 경제성을 비교 평가한 국내 연구는 아직 수행된 바가 없다. 따라서 본 연구는 피하주사로 투여하는 biologic DMARDs의 경제성을 평가하기 위하여, biologic DMARDs간 ACR 반응률과 같은 효능에 유의한 차이가 없다는 다수의 간접비교 및 혼합비교 연구 결과에 근거하여 비용 최소화 분석을 수행하고자 한다.<sup>23-25)</sup> 피하주사로 투여하는 biologic DMARDs의 임상적 효과가 동일한 경우, 약제에 따른 치료비용은 처방된 약제의 약가와 투여빈도로 산출된 약품비에 따라 다르게 나타날 것이다. 그러나 실제 임상현실에서는 지속적으로 약제를 교체하여 투여하므로 처음에 사용한 약제뿐만 아니라 해당 약제에 적절한 반응을 보이지 않는 경우 교체하여 사용되는 약제에 따라서 치료비용이 달라질 수 있어, 평생 동안 발생할 수 있는 모든 치료를 포괄한 치료비용을 확인할 필요가 있다. 또한 약제의 종류에 따른 작용기전이나 투여빈도의 차이로 인하여 의료이용이 달라질 수 있으며, 이로 인하여 소요되는 전체 의료비용이 다르게 나타날 수 있다. 따라서 본 연구에서는 피하주사로 투여하

는 biologic DMARDs를 1차 치료로 포함하는 순차적인 치료 경로에 대하여 전체적인 의료비용을 산출하고 이를 약제 별로 비교하고자 한다.

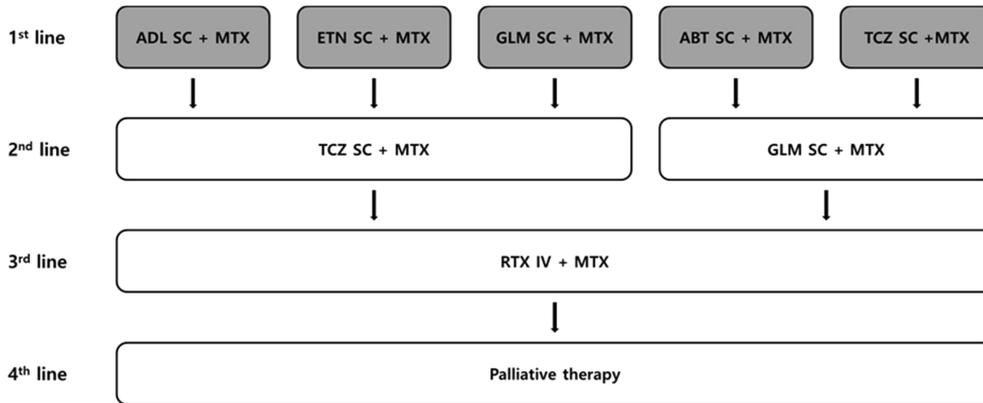
## 연구방법

### 모형 개요

본 연구에서는 피하주사를 통하여 투여하는 biologic DMARDs에 대하여 마르코프 모형을 이용한 비용 최소화 연구를 수행하였다. 연구모형은 conventional DMARDs 치료에 부적절한 반응을 보이는 환자를 대상으로, 피하주사로 투여하는 각 biologic DMARDs에 따라 순차적인 치료 과정에서 발생하는 의료비용을 추정할 수 있도록 구축되었다. 의료비용은 의료기관을 이용하여 소요되는 모든 비용을 고려하는 보건의료체계 관점에 근거하여 평생 동안 발생하는 비용을 산출하였으며, 국내 '의약품 경제성평가 지침'에 근거하여 연간 5%의 할인율을 적용하여 2016년 시점의 기준으로 산출하였다.

본 연구의 비교대안은 피하경로로 투여하여 자가주사가 가능한 biologic DMARDs로, 현재 국내에서 류마티스 관절염에 허가되어 사용하고 있는 adalimumab, etanercept, golimumab, abatacept, tocilizumab이 선정되었다. 연구대상 환자들은 각 비교대안 약제로 1차 치료를 시작한 후 적절한 반응을 보이지 않는 경우 계속하여 다른 약제로 교체하는 순차적 치료경로에 따라 치료를 시행하게 된다. 치료경로는 작용기전을 고려하여 1차 치료로 adalimumab, etanercept, golimumab과 같은 TNF inhibitor를 사용한 환자들은 2차 치료로 다른 기전의 biologic DMARDs인 tocilizumab을 사용하는 것으로, 1차 치료로 abatacept, tocilizumab과 같이 다른 기전의 biologic DMARDs를 사용하는 환자는 2차 치료로 TNF inhibitor인 golimumab을 사용하는 것으로 치료경로를 구성하였다. Tocilizumab과 Golimumab은 중단없이 투여하는 경우에 소요되는 약품비가 다른 약제들에 비하여 유사하므로, 2차 치료제의 선정이 전체 의료비용에 미치는 영향을 최소화할 수 있어 각각 TNF inhibitor와 다른 기전의 약제 사용 후 교체되어 사용되는 2차 치료제로 선정되었다. 2차 치료에 적절한 반응을 보이지 않는 환자는 3차 치료로 rituximab을 투여하며, 이에 실패한 환자는 palliative therapy를 시행하는 것으로 가정하였다(Fig. 1). 1차, 2차, 3차 치료과정에서 투여하는 모든 biologic DMARDs는 methotrexate와 병용하여 투여하는 것으로 하였다.

국내 biologic DMARDs의 급여기준에 따라 methotrexate 포함 두 종류 이상의 conventional DMARDs에 적절한 반응을 보이지 않는 중등도에서 중증의 활동성 성인 류마티스 관절염 환자에 대하여 10,000명의 가상적인 환자 코호트를 구성하였다. 코호트 환자들의 기본특성은 국내 건강보험 청구자료를 분석하여 biologic DMARDs 치료를 시작하는 환자의 의료비



**Fig. 1.** Treatment sequence included in model. Abbreviations: ADL (Adalimumab); ETN (Etanercept); GLM (Golimumab); ABT (Abatacept); TCZ (Tocilizumab); RTX (Rituximab); MTX (Methotrexate); SC (subcutaneous); IV (intravenous).

**Table 1.** Characteristics of model cohort and clinical model parameter.

Variable	Value
Characteristics of the model cohort	
Age, years <sup>26)</sup>	52
Proportion of males <sup>26)</sup>	0.168
Weight, kg <sup>26,27)</sup>	60.546
Probability of discontinuation	
First-line treatment	
First cycle(< ACR20) <sup>23)</sup>	0.248
Subsequent cycles <sup>26)</sup>	0.178
Second-line treatment <sup>26)</sup>	0.345
Third-line treatment <sup>26)</sup>	0.723
Mortality risk of RA patients vs. general population <sup>29)</sup>	1.540
Probability of serious infection per cycle <sup>35)</sup>	
ADL	0.025
ETN	0.017
GLM	0.027
ABT	0.016
TCZ	0.031
RTX	0.018

Abbreviations: ACR (American College of Rheumatology); RA (Rheumatoid Arthritis); ADL (Adalimumab); ETN (Etanercept); GLM (Golimumab); ABT (Abatacept); TCZ (Tocilizumab); RTX (Rituximab)

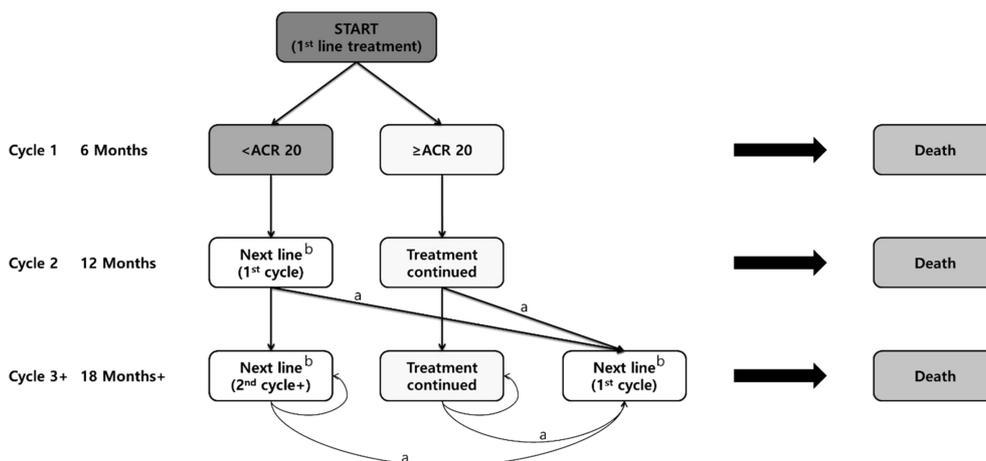
용을 파악한 연구에 근거하여, 평균 연령은 52세이며 남성의 비율은 16.8%인 것으로 적용하였다. 체중은 일반 한국인 남녀의 평균 체중을 코호트를 구성하는 환자들의 남녀비율로 가중 평균하여 산출하였다(Table 1).<sup>26,27)</sup>

류마티스 관절염 치료 가이드라인 및 국내 biologic DMARDs의 급여기준에 따르면 약제의 효과를 6개월마다 평가하여 치료를 지속할지를 판단하므로, 이에 근거하여 연구모형에서 환자들은 6개월의 주기(cycle) 마다 치료상태의 전이

가 발생하는 것으로 하였다. 1차 치료제를 투여하기 시작한 후 처음 6개월에 ACR 기준에 따라 ACR20 반응률에 도달한 환자는 해당 약제를 계속해서 투여하게 되며, 효과의 부족이나 이상반응의 발생으로 인하여 다음 약제로 교체할 때까지 해당 치료를 지속하게 된다. 1차 치료제를 투여한 후 첫 6개월에 ACR20 반응률에 도달하지 못한 환자의 경우에는 치료경로의 다음 약제로 치료를 변경하게 되며, 마찬가지로 효과의 부족이나 이상반응으로 인하여 약제를 중단하고 다음 치료로 교체할 때까지 해당 약제의 치료를 지속한다. 이러한 치료의 교체 과정은 완화요법을 시행할 때까지 계속되는 것으로 가정하였다(Fig. 2).

### 약제중단과 사망에 대한 전이확률

본 연구에 적용된 모형에서 1차 치료제의 투여를 지속할지에 대한 판단 기준은 ACR20 반응률에 도달하였는지 여부이다. 1차 치료제 투여 시작 후 처음 6개월에 ACR20 반응률에 도달하지 못한 환자는 치료경로의 다음 약제로 교체하게 된다. 이때 ACR20 반응률은 Buckley 등의 문헌에 제시되어 있는 TNF inhibitor, abatacept, tocilizumab의 ACR20 반응률에 대한 평균값을 사용하였다.<sup>23)</sup> 해당 연구는 biologic DMARDs를 투여한 후 6개월 시점에서의 ACR 반응률을 비교하기 위하여 네트워크 메타분석을 수행한 연구로, 본 연구의 비교대안 약제인 adalimumab, etanercept, golimumab을 포함하는 TNF inhibitor와 abatacept, tocilizumab의 ACR20 반응률이 각각 74.1%, 74.3%, 77.1%로 비슷한 수준의 효능을 가진다고 보고하고 있다. 따라서 본 연구에서도 약제에 따라 ACR20 반응률에 차이가 없다는 가정 하에, 해당 연구의 ACR20 반응률 평균을 비교대안에 상관없이 동일하게 적용하였다. 1차 치료제 투여 시작 6개월 이후 해당 약제를 지속하여 투여하거나, 2차, 3차 치료에 사용되는 biologic DMARDs를 투여하는 경우의 약제중단 전이확률은 Pan 등의 문헌에 제시된 TNF inhibitor의



**Fig. 2.** Diagram of treatment state transition in Markov model. <sup>a</sup>Discontinuation due to lack of efficacy or adverse effect. <sup>b</sup>Follow-up treatment sequence: Patients in the first 6 months of follow-up treatment failure move to the next treatment line in the treatment sequence. Patients not responding 3<sup>rd</sup> line therapy move to palliative care sequence and remain.

약제지속기간 중앙값(median drug survival time)으로부터 산출하였다. 약제중단 확률은 치료경로를 구성하는 생물학적 제제의 종류와 치료위치가 모두 고려되어야 하나 이에 대한 임상적 근거가 부족하여, TNF inhibitor를 순차적으로 사용하였을 때의 약제중단 확률을 모든 약제에 치료위치만을 고려하여 적용하였다. 약제중단이 지수분포(exponential distribution)를 따른다는 가정 하에 해당 문헌에 제시된 TNF inhibitor의 1차, 2차, 3차 치료에 대한 약제지속기간 중앙값에 역수를 취하여 산출한 연간 약제중단 확률을 6개월 전이확률로 보정하였으며, 이를 본 연구모형에서 biologic DMARDs의 1차, 2차, 3차 치료에 대한 약제중단 전이확률로 적용하였다(Table 1).<sup>28)</sup>

사망에 대한 전이확률의 경우 류마티스 관절염 환자는 일반인구에 비해 사망률이 1.54배 더 높다는 Sokka 등의 문헌에 근거하여, 일반인구 사망확률에 해당 사망 위험비를 적용하여 산출하였다.<sup>29)</sup> 일반인구의 사망확률은 2014년 완전생명표(통계청)의 연령과 성별에 따른 사망률 자료를 근거로, 본 연구대상 코호트의 남녀 비율을 적용하여 산출한 연간 기중평균 연령별 사망률을 6개월 사망확률로 보정하여 추정하였다.<sup>30)</sup> 산출된 연령별 6개월 사망확률은 각 주기에서 코호트의 평균 연령에 따라 적용되었다.

**비용**

본 연구의 분석기간인 평생 동안 발생하는 의료비용은 보건 의료체계 관점에서 2016년의 화폐가치로 산정하였다. 1개월은 30일, 3개월은 13주, 6개월은 26주로 가정하였으며, 모든 비용은 6개월의 주기 별 비용으로 산정하였다. 분석에 포함된 비용항목으로는 약품비, 진찰료, 투약료, 약국발생비용, 검사료, 이상반응 치료비용, 완화요법 비용과 같은 직접 의료비가 포함되었다

약품비는 의약품 주성분별 기중평균가와 약제급여목록 및 급여상한금액표에 제시되어 있는 단위비용에 6개월 동안 처방 또는 투여되는 횟수를 적용하여 주기 별 비용을 산출하였다. 각 biologic DMARDs의 투여횟수와 투여량은 식품의약품 안전처의 허가 받은 용량용법에 근거하여 결정하였다. 본 연구의 비교대안인 피하주사로 투여하는 약제들의 경우, etanercept 50 mg 1주에 한번, adalimumab 40 mg 2주에 한번, golimumab 50 mg 1달에 한번, abatacept 125 mg 1주에 한번, tocilizumab 162 mg 2주에 한번 투여하는 것에 근거하여 비용을 산정하였으며, 1차 치료에 실패하여 2차 치료에 사용하는 경우에도 동일한 용량용법으로 투여되는 것으로 산정하였다. 3차 치료에 사용하는 rituximab의 경우에도 허가 받은 용량용법에 근거하여 1,000 mg을 2주간격으로 2번 점적정맥투여하는 것을 1코스로 하고, 24주마다 추가 코스를 재 투여하는 것으로 적용하였다. 모든 biologic DMARDs 치료는 methotrexate 15 mg을 1주에 한번 복용하는 치료와 병용하는 것으로 간주하였다. Palliative therapy에는 methotrexate, leflunomide, cyclosporin, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine와 같은 conventional DMARDs와 진통제(celecoxib), 글루코코르티코이드제(prednisolone)가 사용되는 것으로 산정하였다. 이러한 약제들의 경우에도 허가된 용량용법에 근거하여 투여하는 것으로 산정하였으며, 임상전문가의 자문을 근거로 palliative therapy를 수행하고 있는 환자 중 해당 약제를 사용하는 환자의 비율을 적용한 기중평균가를 본 연구 모형에 적용하였다 (Table 2).

진찰료의 경우 요양기관별 외래진찰료 수가에 요양기관별 환자방문 비율을 적용하여 외래방문 당 진찰료를 구한 후, 주기에 따른 외래방문 빈도를 적용하여 산출하였다. 주기에 따른 외래방문 빈도는 각 약제의 허가 받은 용량용법과 급여기

**Table 2.** Treatment and serious infection related costs per cycle.

Variable	Estimates, KRW
Medication costs <sup>31,32)</sup>	
ADL + MTX	5,576,792
ETN + MTX	3,905,377
GLM + MTX	4,741,968
ABT + MTX	4,575,948
TCZ + MTX	4,837,274
RTX + MTX	5,212,496
Palliative therapy	
First cycle	621,398
Subsequent cycles	608,770
Administration and dispensing costs <sup>34)</sup>	
ADL/ETN/GLM/ABT/TCZ + MTX	
First cycle	34,231
Subsequent cycles	19,790
RTX + MTX	46,704
Palliative therapy	48,720
Outpatient visit <sup>34)</sup>	
ADL/ETN/GLM/ABT/TCZ + MTX	
First cycle	71,886
Subsequent cycles	35,943
RTX + MTX	47,924
Palliative therapy	47,924
Test/diagnostic examination <sup>34)</sup>	
Laboratory test	136,612
Radiography	11,305
Bone densitometry	19,664
Palliative treatment-related(exclude medication) costs	
161,174	
Serious infection-related costs <sup>31,32)</sup>	
ADL + MTX	57,971
ETN + MTX	39,042
GLM + MTX	62,822
ABT + MTX	36,676
TCZ + MTX	74,416
RTX + MTX	42,828

Abbreviations: KRW (Korean won); ADL (Adalimumab); ETN (Etanercept); GLM (Golimumab); ABT (Abatacept); TCZ (Tocilizumab); RTX (Rituximab); MTX (Methotrexate)

준에 근거하여 추정하였다. 비교대안인 피하주사로 투여하는 biologic DMARDs의 경우 급여기준 상 처음 6개월 동안에는 최대 4주분이 처방 가능하고 안정된 후 최대 8주분이 처방 가능하므로, 이에 근거하여 처음 6개월은 한 달에 한번 방문하고, 이후에는 2개월마다 한번 방문하는 것으로 산정하였다. 3차 치료로 투여하는 rituximab의 경우 1주기 동안 정맥투여를 위하여 2회, 외래진료를 위하여 2회 의료기관에 방문하여, 총 4회

의 외래방문을 하는 것으로 산정하였다. Palliative therapy의 경우 1-2개월에 한번 외래진찰이 필요하다는 임상 전문가의 자문에 근거하여 평균 1.5개월에 한번 방문하는 것으로 산정하였다. 투약료 및 약국발생 비용은 각 biologic DMARDs의 방문 횟수에 근거하여 산출하였다. 피하주사로 투여하는 biologic DMARDs의 경우 자가투여가 가능하기 때문에, 첫 투여의 경우만 의료기관에서 행해지고 이후 투여부터는 자가투여 하는 것으로 산정하였으며, rituximab의 경우 정맥주사 투여하는 비용과 함께 투여 전 전처치 비용을 포함하여 산정하였다. 병용되는 methotrexate 및 palliative therapy에 사용되는 conventional DMARDs의 경우에는 조제료 등의 약국에서 발생하는 비용이 분석에 포함되었다. 검사료에는 혈액학 검사 및 생화학적 검사(혈장단백 검사, 지질관련 검사, 효소 검사, 일반 화학 검사), 방사선단순영상진단, 골밀도 검사가 포함되었다. 임상 전문가의 자문에 근거하여 혈액학 검사 및 생화학적 검사는 3개월에 한번, 방사선진단 및 골밀도 검사는 1년에 한번의 빈도로 시행하는 것으로 설정하였으며, 종별가산율을 적용한 수가에 환자방문비용을 고려하여 산출한 검사 시행 비용에 검사빈도를 적용하여 주기 별 검사료를 산출하였다(Table 2).

Biologic DMARDs의 투여로 인해 발생할 수 있는 이상반응 중 임상적으로 가장 고려되어야 하며 치료에 높은 비용이 소요되는 질환은 중증감염이다. 본 연구에서는 이상반응 치료비용으로 중증감염 치료로 인해 발생하는 비용을 산정하였으며, 중증감염에 해당하는 질환으로는 폐렴과 결핵을 적용하였다. Biologic DMARDs의 중증감염 발생률은 각 약제에 대한 2상, 3상, 장기간 임상연구 결과를 메타분석을 이용하여 통합한 Gomez-Reino 등에 제시된 100인년 당 중증감염 발생 건수를 환자 1인당 6개월 동안의 발생건수로 환산하여 약제 별 6개월 발생률을 산출하였다(Table 1).<sup>35)</sup> 중증 폐렴과 결핵으로 인해 발생하는 비용은 2013년 건강보험통계연보에 제시되어 있는 입원환자 1인당 입원비용에 비급여 본인부담 비율을 적용하여 총 비용을 산출하였으며, 소비자 물가지수를 이용하여 2016년 비용으로 환산하였다. 산출된 중증감염 치료비에 6개월 중증감염 발생률을 적용하여 주기 별 biologic DMARDs로 인한 중증감염 부작용치료비용을 산출하고 모형에 적용하였다. 완화요법 비용으로는 관절강 내 주사, 관절 치환술, 대체치료(물리치료, 한방치료 및 그 외 대체치료) 비용이 포함되었다. 완화요법 시행 비용과 시행 비율에 있어 관절강 내 주사는 임상 전문가의 자문, 관절치환술 및 그 외 의료이용은 관련 연구문헌에 근거하여 산정되었다(Table 2).<sup>39,40)</sup>

**민감도 분석**

분석모델에 적용한 변수값과 가정들을 변화시켰을 때 기본 분석의 연구 결과가 안정적인지를 확인하기 위하여 일원 민감도분석(one-way sensitivity analysis)과 확률적 민감도 분석

**Table 3.** Distribution and input value assumption for probabilistic analysis.

Variable	Distribution	Input value
Characteristics of the model cohort		
Age, years	Normal ( $\mu, \sigma^2$ ), $\sigma^2 > 0$	52, 13.6
Proportion of males	Beta ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	140, 695
Probability of discontinuation		
First-line treatment		
First cycle(< ACR20)		
ADL, ETN, GOL	Beta ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	2.89, 0.86
ABT	Beta ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	3.40, 1.19
TCZ	Beta ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	3.37, 1.17
Subsequent cycles	Beta ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	12.97, 59.91
Second-line treatment	Beta ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	10.14, 19.24
Third-line treatment	Beta ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	3.71, 1.42
Cost		
Outpatient visits		
First cycle		
ADL, ETN, GOL, ABT, TCZ	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 71,886
RTX, Palliative care	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 47,924
Subsequent cycle		
ADL, ETN, GOL, ABT, TCZ	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 35,943
RTX, Palliative care	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 47,924
Administration, dispensing		
First cycle		
ADL, ETN, GOL, ABT, TCZ	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 34,231
RTX	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 46,703
Palliative care	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 48,270
Subsequent cycle		
ADL, ETN, GOL, ABT, TCZ	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 19,790
RTX	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 46,703
Palliative care	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 48,720
Test/diagnostic examination,		
Blood tests		
Biochemical laboratory tests	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 45,619
Biochemical laboratory tests	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 90,993
Radiographic test	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 11,305
Bone density test	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 19,664
Treatment of serious infection		
Palliative therapy		
Intra-articular corticosteroid injection	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 58,824
Knee and hip total joint arthroplasty	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 1,450
Physiotherapy, oriental medicine, and other alternative medicines	Gamma ( $\alpha, \beta$ ), $\alpha, \beta > 0$	1, 100,900

Abbreviations: ACR (American College of Rheumatology); RA (Rheumatoid Arthritis); ADL (Adalimumab); ETN (Etanercept); GLM (Golimumab); ABT (Abatacept); TCZ (Tocilizumab); RTX (Rituximab)

(probabilistic sensitivity analysis)을 수행하였다.

일원 민감도 분석에서는 할인율, 분석기간, 사망률, ACR20 반응을 및 약제중단 확률 변수의 변화가 분석결과에 미치는 영향을 파악하고자 하였다. 비용에 대한 할인율의 경우 기본

분석에서는 국내 ‘의약품 경제성평가 지침’에 근거하여 5%의 할인율을 적용하였지만, 민감도 분석에서는 0%, 3%, 7.5%의 할인율을 모형에 적용하여 분석하였다. 분석기간의 영향은 분석기간을 기본분석의 평생 대신 5년, 10년, 20년으로 설정하여

**Table 4.** Results of base-case analysis and one-way sensitivity analyses.

Variables	Total healthcare costs (Unit:KRW)				
	ETN + MTX	ADL + MTX	GLM + MTX	ABT + MTX	TCZ + MTX
Base case	<b>63,441,679</b>	<b>71,427,409</b>	<b>67,506,349</b>	<b>66,311,626</b>	<b>67,724,512</b>
Δ vs ETN + MTX (%)		7,896,302 (12.6)	4,064,669 (6.4)	2,869,947 (4.5)	4,282,833 (6.8)
Discount rate					
0.0%	<b>98,841,375</b>	<b>107,594,518</b>	<b>103,296,651</b>	<b>101,969,849</b>	<b>103,518,510</b>
Δ vs ETN + MTX (%)		8,753,143 (8.9)	4,455,276 (4.5)	3,128,474 (3.2)	4,677,135 (4.7)
3.0%	<b>73,646,715</b>	<b>81,913,965</b>	<b>77,854,539</b>	<b>76,611,502</b>	<b>78,074,148</b>
Δ vs ETN + MTX (%)		8,266,980 (11.2)	4,207,823 (5.7)	2,964,787 (4.0)	4,427,433 (6.0)
7.5%	<b>54,650,969</b>	<b>62,324,396</b>	<b>58,556,679</b>	<b>57,415,468</b>	<b>58,773,099</b>
Δ vs ETN + MTX (%)		7,673,428 (14.0)	3,905,710 (7.1)	2,764,500 (5.1)	4,122,131 (7.5)
Time Horizon					
5yr	<b>35,181,500</b>	<b>42,320,432</b>	<b>38,815,157</b>	<b>37,771,543</b>	<b>39,034,608</b>
Δ vs ETN + MTX (%)		7,138,932 (20.3)	3,633,656 (10.3)	2,590,043 (7.4)	3,853,107 (11.0)
10yr	<b>46,891,832</b>	<b>54,786,988</b>	<b>50,910,400</b>	<b>49,732,044</b>	<b>51,128,905</b>
Δ vs ETN + MTX (%)		7,895,156 (16.8)	4,017,543 (8.6)	2,840,212 (6.1)	4,235,829 (9.0)
20yr	<b>56,946,486</b>	<b>64,931,255</b>	<b>61,010,666</b>	<b>59,816,118</b>	<b>61,228,833</b>
Δ vs ETN + MTX (%)		7,984,769 (14.0)	4,064,181 (7.1)	2,869,632 (5.0)	4,282,347 (7.5)
Mortality risk of RA patients compared to general people					
Not related (RR=1)	<b>65,164,732</b>	<b>73,170,941</b>	<b>69,239,825</b>	<b>68,041,607</b>	<b>69,458,115</b>
Δ vs ETN + MTX (%)		8,006,209 (12.3)	4,075,093 (6.3)	2,876,875 (4.4)	4,293,383 (6.6)
Probability of discontinuation					
ACR 20					
Parameter of Buckley 2015					
Maximum	<b>63,627,863</b>	<b>71,775,514</b>	<b>67,774,949</b>	<b>66,564,459</b>	<b>68,005,993</b>
Δ vs ETN + MTX (%)		8,147,651 (12.8)	4,147,086 (6.5)	2,936,596 (4.6)	4,378,130 (6.9)
Minimum	<b>63,338,957</b>	<b>71,235,351</b>	<b>67,358,155</b>	<b>66,172,132</b>	<b>67,569,212</b>
Δ vs ETN + MTX (%)		7,896,394 (12.5)	4,019,198 (6.3)	2,833,175 (4.5)	4,230,255 (6.7)
Parameter of Strand 2013	<b>65,288,330</b>	<b>71,472,765</b>	<b>68,436,155</b>	<b>68,359,839</b>	<b>69,255,512</b>
Δ vs ETN + MTX (%)		6,184,434 (9.5)	3,147,825 (4.8)	3,071,509 (4.7)	3,967,182 (6.1)
Medication cost of ADL					
30% reduction in medication cost	<b>63,441,679</b>	<b>63,551,743</b>	<b>67,506,349</b>	<b>66,311,626</b>	<b>67,724,512</b>
Δ vs ETN + MTX (%)		110,064 (0.2)	4,064,669 (6.4)	2,869,947 (4.5)	4,282,833 (6.8)

Abbreviations: KRW (Korean won); ETN (Etanercept); ADL (Adalimumab); GLM (Golimumab); ABT (Abatacept); TCZ (Tocilizumab); MTX (Methotrexate); RR (Relative risk); ACR (American College of Rheumatology)

분석을 수행함으로써 확인하였다. 또한 일반인구와 류마티스 관절염 환자의 사망률이 동일하다는 가정을 모형에 적용하여 사망률이 분석결과에 미치는 영향을 확인하였다. 모형에 적용되는 약제중단 확률의 영향은 TNF inhibitor와 다른 기전의 biologic DMARDs에서 기전에 따라 약제중단 확률이 다르다고 보고하고 있는 Strand 등의 연구 결과를 적용하여 민감도 분석을 수행하였으며, 1차 치료제의 처음 6개월에서 ACR20 반응률을 TNF inhibitor, abatacept, tocilizumab의 평균값이 아닌 최대값(77.1%)과 최소값(74.1%)을 적용하여 분석결과에 미치는 영향을 확인하였다. 2016년에 특허가 만료되는 adali-

mumab의 경우 추후 약가가 인하될 수 있으므로, adalimumab 약가가 30% 인하된 경우를 적용하여 민감도 분석을 수행하였다.

확률적 민감도 분석은 2차 Monte Carlo simulation을 10,000 번 시행하여, 대상 환자의 특성, ACR20 반응률 및 약제중단 확률, 비용에 대한 분석 결과의 불확실성을 확인하기 위하여 수행되었다. 대상 환자의 특성에 대한 확률은 연령의 경우에는 정규분포, 성별 비율은 베타분포를 따른다고 가정하였다. ACR20 반응률과 약제중단 확률의 경우에는 베타분포를 따른다고 가정하였으며, 기본분석에 적용한 값과 그 값의 25%를

각각 평균과 표준편차로 가정하여 분포를 설정하였다. 비용에 대해서는 감마분포를 따르는 것으로 가정하였으며, 기본분석에 적용한 값을 평균과 표준편차로 가정하여 설정한 분포를 모형에 적용하였다(Table 3).<sup>41)</sup>

### 연구결과

Conventional DMARDs 치료에 부적절한 반응을 보이는 류마티스 관절염 환자에서 1차 치료제로 adalimumab, etanercept, golimumab, abatacept, tocilizumab을 피하주사로 투여하였을 때, 환자 1인에서 평생 동안 발생하는 평균 의료비용은 etanercept군 63,441,679원, adalimumab군 71,427,409원, golimumab군 67,506,349원, abatacept군 66,311,626원, tocilizumab군 67,724,512원으로 분석되었다. 의료비용이 가장 적게 발생하는 치료군은 etanercept군이었으며, etanercept군과 비교하였을 때 adalimumab군은 12.6%, golimumab군은 6.4%, abatacept군은 4.5%, tocilizumab군은 6.8% 더 많은 비용이 소요되는 것으로 나타났다(Table 4).

총 비용을 약품비와 그 외 비용으로 구분하였을 때, 환자 1인에서 평생 동안 발생하는 평균 약품비는 etanercept군 51,223,590원, adalimumab군 59,119,891원, golimumab군 55,175,915원, abatacept군 54,135,828원, tocilizumab군 55,370,416원이 소요되는 것으로 분석되었다. 약품비가 가장 적게 발생한 etanercept군의 약품비와 비교하였을 때, adalimumab군 15.4%, golimumab군 7.7%, abatacept군 5.7%, tocilizumab군 8.1% 정도로 비용이 증가하는 것으로 나타났다. 약품비를 제외한 기타 비용에서는 abatacept군에서 12,175,798원으로 가장 낮은 비용이, tocilizumab군에서 12,354,095원으로 가장 높은 비용이 발생하였으나 치료제간에 큰 차이는 없는 것으로 분석되었다.

순차적인 biologic DMARDs 치료 과정에서 발생하는 환자 1인당 평균 의료비용 중 1차 치료에서 소요되는 비용을 파악한 결과, etanercept군에서 19,740,088원으로 가장 적은 비용이 소요되었으며 abatacept군 22,896,903원, golimumab군 23,804,757원, tocilizumab군 24,309,788원, adalimumab군 27,725,818원 순으로 높은 비용이 소요되는 것으로 나타났다. 전체 소요되는 비용에서 1차 치료에 소요되는 비용이 차지하는 비율을 파악한 결과 etanercept군은 31.1%로 가장 낮은 것으로 나타났으며, adalimumab군은 38.8%로 가장 높은 것으로 분석되었다. 1차 치료 이후 다른 치료 단계에서 발생하는 비용은 43,414,723-43,701,591원으로 치료제간에 큰 차이가 없는 것으로 나타났다.

일일 민감도 분석을 수행한 결과, etanercept군에서 가장 낮은 의료비용이 발생하는 기본분석의 결과가 고려한 모든 변수에 대하여 안정적인 것으로 나타났다. 고려한 변수 중 분석기

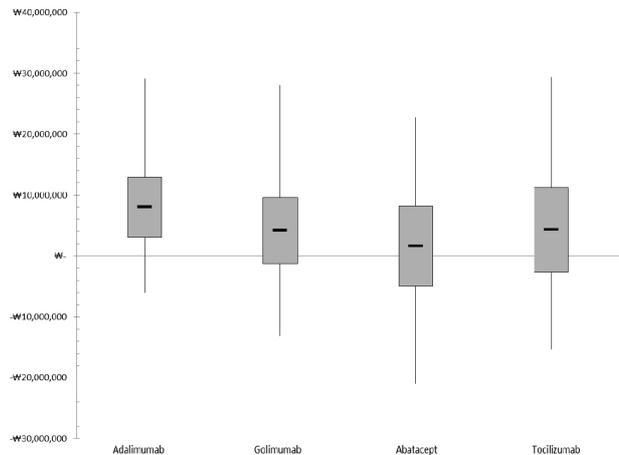


Fig. 3. Diagram of probabilistic sensitivity analysis. Box diagram illustrating incremental cost distributions obtained in the 10,000 simulations probabilistic sensitivity analysis where the boxes represent the standard deviation values, the horizontal lines within the boxes represent the mean values and the ends of both lines represent the maximum and minimum values.

간을 5년으로 하여 민감도 분석을 수행한 경우 다른 치료군에서 발생한 비용은 etanercept군 대비 7.4-20.3% 더 높은 것으로 분석되어, etanercept군과 다른 치료군의 비용 차이에 민감한 변수였다. 그러나 etanercept군과 다른 치료군의 비용 차이 금액 자체는 2,590,043-7,138,932원으로, 기본 분석과 유사한 비용 차이를 나타냈다. Adalimumab의 약가가 인하된 경우를 제외하고 수행한 모든 민감도 분석에서 분석된 환자 1인당 평균 의료비용은 etanercept군, abatacept군, golimumab군, tocilizumab군, adalimumab군 순으로 점차 증가하는 것으로 나타나 기본분석 결과와 동일하였다. Adalimumab의 약가가 30% 인하된 경우에 대하여 민감도 분석을 수행한 경우에도 etanercept군에서 가장 낮은 의료비용이 발생하는 것으로 나타났으나, etanercept군에 비하여 0.2% 증가된 것으로 분석되어 거의 유사한 의료비용이 소요됨을 확인할 수 있었다(Table 4).

확률적 민감도 분석으로 산출된 etanercept군 대비 점증적 비용의 분포를 통하여 etanercept군에 비하여 더 높은 의료비용이 발생할 확률이 abatacept군, tocilizumab군, golimumab군, adalimumab군 순으로 증가함을 확인할 수 있었다(Fig. 3). Etanercept군 대비 점증적 비용의 평균은 abatacept군 1,617,269원 (± 6,572,762원), tocilizumab군 4,269,220원(± 6,918,923원), golimumab군 4,181,213원(± 5,464,286원), adalimumab군 7,986,072원(± 4,915,278원)으로 산출되었다. 환자 1인당 평균 의료비용이 가장 낮을 확률은 etanercept군에서 47.4%로 가장 높았으며, adalimumab군에서 0.4%, golimumab군에서 10.3%, abatacept군에서 29.1%, tocilizumab군 12.9%으로 나타났다. Etanercept군과 각 치료군을 비교하는 경우, 더 높은 의료비용이 발생할 확률은 adalimumab군에서 97.2%, golimumab군에

서 80.6%, abatacept군에서 61.1%, tocilizumab군에서 73.5%로 분석되었다.

## 고 찰

본 연구는 conventional DMARDs에 적절한 반응을 보이지 않는 류마티스 관절염 환자에서 피하주사로 투여하는 biologic DMARDs를 대상으로 비용 최소화 분석을 수행하였다. 피하주사로 투여하는 adalimumab, etanercept, golimumab, abatacept, tocilizumab을 1차 치료로 포함하여 순차적인 biologic DMARDs 치료를 시행하는 환자 1인에서 평생 동안 발생하는 평균 의료비용은 etanercept군에서 63,441,679원으로 다른 치료군에 비하여 가장 낮은 것으로 나타났다. 다른 치료군에서는 etanercept군에 비해 평균 2,869,947-7,896,302원 더 많은 의료비용이 발생하는 것으로 나타났으며, 이는 etanercept군 대비 4.5-12.6% 더 높은 비용이다. 일원 민감도 분석 및 확률적 민감도 분석 결과에서도 etanercept로 치료를 시작하는 대안이 가장 적은 비용을 발생시키는 것으로 나타나, 기분분석 결과가 안정적임을 확인할 수 있었다.

이러한 의료비용의 차이를 발생시키는 주요 요인은 etanercept군에서 약품비와 1차 치료에 소요되는 의료비용이 다른 비교대안 치료군에 비하여 낮기 때문이다. 다른 치료군은 etanercept군에 비하여 5.7-15.4% 더 높은 약품비가 소요되었고, 16.0-40.5% 더 높은 의료비용이 1차 치료에 소요되었다. 환자 1인당 평생 동안 발생하는 평균 의료비용의 경우 다른 치료군에서 etanercept군 대비 4.5-12.6% 더 높은 비용이 발생한 것과 비교하였을 때, 비교대안간 비용의 차이는 약품비와 1차 치료에 소요되는 비용으로 인하여 발생하는 것임을 확인할 수 있었다. 본 분석에서 1차 치료에 소요되는 약품비만을 고려하였을 때 다른 치료군은 etanercept군 대비 3,167,993-7,896,302원의 비용이 더 소요되었으며, 1차 치료 이후 다른 치료 단계에서 발생하는 비용은 치료군간에 큰 차이가 발생하지 않았다. 이로부터 전체 의료비용 차이의 대부분 또는 그 이상이 1차 치료에 소요되는 약품비로 인한 것을 확인할 수 있었다. 이는 단위비용과 투여간격을 고려하였을 때 etanercept의 약품비가 다른 약제에 비하여 낮기 때문으로, 1개월(4주) 동안 중단 없이 치료를 지속한다고 가정하였을 때 etanercept군의 약품비는 597,755원으로 다른 치료군의 약품비 700,920-854,896원에 비하여 현저히 낮은 약품비가 소요되기 때문이다.

Fragoulakis 등의 연구는 류마티스 관절염 치료에 사용되는 TNF inhibitor인 etanercept, adalimumab, infliximab를 대상으로 1년 동안 발생하는 의료비용에 대하여 비용 최소화 분석을 수행하였는데, 피하주사로 투여하는 etanercept와 adalimumab을 비교하였을 때 치료 반응여부에 상관없이 etanercept에서 더 낮은 비용이 발생하여 본 연구결과와 동일한 결과를 보고

하였다.<sup>38)</sup> 청구자료를 이용하여 실제 임상에서 발생한 약제비를 비교한 Bonafede 등과 Schabert 등의 연구에서도 피하주사로 투여하는 etanercept와 adalimumab을 비교하였을 때, etanercept로 치료를 시작하는 경우 더 낮은 비용이 발생하는 것으로 나타났다.<sup>43,44)</sup> 이러한 연구들의 경우 etanercept의 의료비용이 더 낮은 이유는 실제 임상에서 adalimumab의 경우 용량의 증가가 필요하기 때문으로 보고하고 있어, adalimumab의 용량 증가를 고려하지 않았음에도 낮은 약품비로 인하여 etanercept에서 더 낮은 의료비용이 발생하는 본 연구의 결과와 다른 양상을 보였다. 그러나 국내 급여기준 상 제한적이기는 하나 adalimumab과 golimumab의 경우 증량이 고려될 수 있고 abatacept의 경우 정맥 부하투여가 필요할 수 있음을 고려할 때, 실제 임상에서는 본 연구결과보다 더 큰 비용차이가 발생할 것을 유추해볼 수 있다. 한편, Ariza 등의 연구에서는 스페인에서 1차 치료제로 사용될 수 있는 biologic DMARDs에 대하여 비용 최소화 분석을 수행한 결과, 피하주사로 투여하는 약제만을 고려하였을 때 abatacept에서 가장 낮은 비용이 발생하며 etanercept, golimumab, adalimumab 순으로 비용이 발생하는 것으로 보고하고 있다.<sup>45)</sup> 그러나 이러한 결과는 약제의 단위가격이 다르기 때문으로, 스페인의 경우 abatacept 125 mg 단위가격이 etanercept 50 mg에 비하여 낮은 반면 우리나라의 경우에는 etanercept 50 mg 단위가격이 abatacept 125 mg보다 낮기 때문에 동일한 방법을 적용한다면 etanercept에서 더 낮은 비용이 산출될 것으로 예상된다.

본 연구는 국내 류마티스 관절염 환자의 치료에 있어서 실제 임상현실을 최대한 반영한 연구모형을 적용하여 분석을 수행하였다는 측면에서 의의를 가진다. 류마티스 관절염은 만성적인 질환으로 지속적인 치료를 필요로 하며, 효과의 부족 또는 이상반응으로 인하여 약제를 중단하는 경우에는 다른 약제로 교체하여 치료를 지속하게 된다. 다른 비용 최소화 연구들이 처음 투여한 biologic DMARDs를 지속하는 1-3년 기간 동안의 비용을 산출하는데 반하여, 본 연구에서는 처음 투여한 비교 약제뿐만 아니라 그 이후의 순차적인 치료과정을 고려하고자 치료순서 경로를 구성하여 평생 기간 동안 발생하는 의료비용을 산출하였다.<sup>41,44)</sup> 또한 기존에 1차 치료제로 사용이 가능했던 TNF inhibitor뿐만 아니라 비교적 최근에 도입된 abatacept, tocilizumab 피하주사 제형과 golimumab을 비교대안에 포함하였고, etanercept의 경우에는 특히 만료로 인하여 인화된 약가를 적용하여 현재의 임상적, 정책적 상황을 최대한 반영하여 연구를 수행하였다.

한편, 본 연구는 다음과 같은 측면에서 한계점을 가진다.

연구모형의 치료경로를 구성하는 biologic DMARDs에 대하여 성분과 치료위치가 모두 고려된 약제중단 확률을 제시한 임상 연구가 부재하여, TNF inhibitor를 순차적으로 사용하였을 때의 1차, 2차, 3차 약제중단 확률을 다른 작용기전을 가지

는 약제에도 치료위치만을 고려하여 적용하였다.<sup>28)</sup> 본 연구모형에서 약제중단 확률은 치료상태의 전이를 나타내는 중요한 변수이나, 이러한 가정으로 인하여 비교대안에 따른 특성을 모형에 반영하지 못하였다. 그러나 연구결과의 불확실성을 확인하기 위하여 작용기전의 차이에 따른 약제중단 확률을 적용한 일원 민감도 분석 및 약제중단 확률의 분포를 고려한 확률적 민감도 분석을 수행한 결과, 기본분석 결과와 유사한 결과를 나타내어 약제중단 확률이 연구결과에 큰 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있었다.

임상 연구의 부재로 인하여 국내 류마티스 관절염 환자의 임상적 특성을 연구모형에 반영하지 못하였다. 본 연구모형에서 사망확률은 일반인구의 사망확률에 류마티스 관절염 환자의 사망위험을 반영하여 산출하였는데, 일반인구의 사망확률의 경우 국내 통계자료(완전생명표)를 사용하였으나 일반인구 대비 류마티스 관절염 환자의 사망위험은 국내 환자를 대상으로 수행된 연구가 없어 반영하지 못하였다. 그러나 본 연구에 사용된 사망위험은 문헌고찰을 통하여 2001-2008년에 보고된 28개의 연구결과로부터 산출한 사망률이므로, 일반인구 대비 류마티스 관절염의 사망위험을 대표한다고 간주할 수 있다. 또한 우리나라의 경우 결핵 유병 및 사망률이 높은 국가이므로 류마티스 관절염 환자에서 biologic DMARDs 사용으로 인한 결핵의 발생이 약제를 선택하는데 있어서 중요한 고려요소가 될 수 있다. 그러나 우리나라 류마티스 관절염 환자를 대상으로 사용한 biologic DMARDs에 따른 결핵발생률은 아직 연구된 바 없으므로, 본 연구에서는 중증감염 발생률을 이용하여 결핵 치료 비용을 산출하였다. 추후 국내 류마티스 관절염 환자를 대상으로 사망률과 biologic DMARDs간 결핵 발생률에 대한 연구가 수행된다면, 그 결과를 적용하여 보다 국내 임상 특성을 반영하여 분석을 수행할 수 있을 것이다.

또한 피하주사로 투여하는 biologic DMARDs를 투여하는 동안 약제에 상관없이 동일한 의료이용이 발생하는 것으로 적용하였다. 국내 급여기준에 따르면 피하주사로 투여하는 biologic DMARDs는 투여빈도에 상관없이 처음 6개월 동안 최대 4주분, 안정된 후 최대 8주분이 처방 가능하므로 동일한 의료이용이 발생할 것으로 예상된다. 그러나 투여빈도의 차이는 환자의 순응도에 영향을 주어 치료효과가 다르게 나타날 수 있으며, 투여와 관련된 이상반응의 발현에도 차이가 발생할 수 있다. 따라서 실제 임상에서는 의료기관 방문횟수 또는 검사빈도와 같은 의료기관 이용이 다르게 나타날 수 있으며, 이는 소요되는 의료비용에도 영향을 미치므로 연구결과가 달라질 수 있다. 피하주사로 투여하는 생물학적 제제에 대하여 실제 임상에서의 사용양상 및 의료이용을 파악하기 위한 연구가 수행된다면, 해당 결과를 본 연구모형에 적용함으로써 보다 실제적인 관점에서 의약품의 경제성을 평가할 수 있을 것으로 기대된다.

## 결론

현재의 약가 수준 하에서, conventional DMARDs 치료에 부적절한 반응을 보이는 류마티스 관절염 환자에서 피하주사로 etanercept를 투여하는 것은 다른 피하주사로 투여하는 biologic DMARDs에 비하여 낮은 의료비용이 소요되는 치료 대안이며, 이러한 의료비용의 차이는 약품비로 인하여 발생하였다. 류마티스 관절염 환자에서 biologic DMARDs 치료가 높은 의료비용을 발생시킬 수 있음을 고려할 때, 본 연구결과 는 경제적인 치료약제를 선택함에 있어 유용한 근거를 제시해 줄 수 있을 것이다.

## 감사의 말씀

본 연구는 한국 화이자 제약의 지원에 의해 수행되었습니다.

## 참고문헌

1. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Handout on Health: Rheumatoid Arthritis, August 2014. Retrieved July 2, 2015. Available from: [http://www.niams.nih.gov/health\\_info/Rheumatic\\_Disease/default.asp](http://www.niams.nih.gov/health_info/Rheumatic_Disease/default.asp). Accessed on Feb 2, 2016.
2. Park NG, Kim WK, Shin DH, *et al.* Prevalence of osteoarthritis and rheumatoid arthritis in two communities in Korea. *J Korean Rheum Assoc* 2003;10:151-157.
3. Hur NW, Choi CB, Uhm WS, *et al.* The Prevalence and trend of arthritis in Korea: results from Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Korean Rheum Assoc* 2008;15:11-26.
4. Choi HJ, Han WJ, Im JS, *et al.* The Prevalence and clinical features of musculoskeletal diseases in Incheon: results from chronic disease management surveys. *J Korean Rheum Assoc* 2009;16:281-290.
5. Health Insurance Review and Assessment Service. Disease/Service medical statistics M05, M06. Available from: <http://opendata.hira.or.kr>. Accessed on Feb 16, 2016.
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, *et al.* 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):1-26.
7. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):492-509.
8. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, *et al.* Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45.
9. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337(3):141-7.
10. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, *et al.* Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010;62(4):917-28.

11. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, *et al.* Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354(9194):1932-9.
12. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003;349(20):1907-15.
13. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, *et al.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371(9617):987-97.
14. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, *et al.* A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMATA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):69-74.
15. Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, *et al.* Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of abatacept administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a Phase II/III, randomized study. *Mod Rheumatol* 2014;24(6):885-91.
16. Huynh TK, Ostergaard A, Egsmose C, *et al.* Preferences of patients and health professionals for route and frequency of administration of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:93-9.
17. Sylwestrzak G, Liu J, Stephenson JJ, *et al.* Considering patient preferences when selecting anti-tumor necrosis factor therapeutic options. *Am Health Drug Benefits* 2014;7(2):71-81.
18. Keystone E, Alkhalaf A, Makkawy M. Subcutaneous abatacept in rheumatoid arthritis: current update. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15(8):1221-30.
19. Chilton F, Collett RA. Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care* 2008;6(1):1-14.
20. McLaughlin M, Östör A. Safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(3):429-37.
21. Román Ivorra JA, Ivorra J, Monte-Boquet E, *et al.* Cost analysis of biologic drugs in rheumatoid arthritis first line treatment after methotrexate failure according to patients' body weight. *Reumatol Clin* 2015.
22. Jin JF, Zhu LL, Chen M, *et al.* The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:923-42.
23. Buckley F, Finckh A, Huizinga TW, *et al.* Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21(5):409-23.
24. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012;7(1): e30275.
25. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-del Rey E, *et al.* Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(3):301-7.
26. Park SJ. Medical cost analysis of TNF antagonist in patients with rheumatoid arthritis using national health insurance claim data. M.S. Graduate School of Clinical pharmacy, Sookmyung Women's University. 2011.
27. Korean Statistical Information Service. National Physical Fitness Survey: Weight of adult in 2013. Available from <http://kosis.kr>. Accessed on Feb 11, 2016.
28. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, *et al.* Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61(5):560-8.
29. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.
30. Korean Statistical Information Service. Complete Life Table 2014. Available from: <http://kosis.kr>. Accessed on Feb 18, 2016.
31. Health Insurance Review and Assessment. Drug weighted average price in 2014. Available from: <http://www.hira.or.kr>. Accessed on Feb 11, 2016.
32. Health Insurance Review and Assessment. Drug reimbursement list and listed drug price. Available from: <http://www.hira.or.kr>. Accessed on Feb 18, 2016.
33. Ministry of Food and Drug Safety. Drug Information. Available from: <http://drug.mfds.go.kr>. Accessed on Feb 18, 2016.
34. Health Insurance Review and Assessment. Korean Medical Service Fee. Available from: <http://www.hira.or.kr>. Accessed on Feb 18, 2016.
35. Gomez-Reino, A. Hazra, C. Fosser, *et al.* Post-Hoc Analysis Of Serious Infection Events and Selected Clinical Factors In Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Tofacitinib. In: Poster presented at the ACR/ARHP Annual Scientific Meeting. San Diego, CA, USA, October 25-30, 2013
36. Health Insurance Review and Assessment. National Health Insurance Statistical Yearbook 2013. Available from: <http://www.hira.or.kr>. Accessed on Feb 18, 2016.
37. Korean Statistical Information Service in Statistics Korea. Consumer Price Index in Health Care. Available from: <http://kosis.kr>. Accessed on Feb 18, 2016.
38. Health Insurance Policy Institute in National Health Insurance Service. Survey on National Health Insurance in 2013. Available from: <http://kosis.kr>. Accessed on Feb 18, 2016.
39. Wolfe F, Zwillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(6):1072-82.
40. Lee TJ, Park BH, Son HK, *et al.* Cost of illness and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in South Korea. *Value Health* 2012; 15(1 Suppl):S43-9.
41. Briggs A, Claxton K, Sculpher M, *et al.* Decision Modelling for Health Economic Evaluation, 1st ed. London: Oxford University Press, 2006; 108.
42. Fragoulakis V, Vitsou E, Hernandez AC, *et al.* Economic evaluation of anti-TNF agents for patients with rheumatoid arthritis in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res* 2015;7:85-93.
43. Bonafede MM, Gandra SR, Watson C, *et al.* Cost per treated patient for etanercept, adalimumab, and infliximab across adult indications: a claims analysis. *Adv Ther* 2012;29(3):234-48.
44. Schabert VF, Watson C, Joseph GJ, *et al.* Costs of tumor necrosis factor blockers per treated patient using real-world drug data in a managed care population. *J Manag Care Pharm* 2013;19(8):621-30.
45. Ariza R, Van Walsem A, Canal C, *et al.* Cost-minimization analysis of subcutaneous abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. *Farm Hosp* 2014;38(4):257-65.