



폐경기 골다공증 환자에서 데노수맙 사용에 대한 비용-효과 분석

배그린¹·권혜영^{2*}

¹이화여자대학교 약학대학, ²목원대학교 의생명보건학부
(2018년 2월 20일 접수 · 2018년 6월 16일 수정 · 2018년 6월 16일 승인)

Cost-Effectiveness of Denosumab for Post-Menopausal Osteoporosis in South Korea

Green Bae¹ and Hye-Young Kwon^{2*}

¹College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

²Division of Biology & Public Health, Mokwon University, Daejeon 35349, Republic of Korea

(Received February 20, 2018 · Revised June 16, 2018 · Accepted June 16, 2018)

ABSTRACT

Background: In South Korea, 22.3% of women ≥ 50 years of age and 37% of women ≥ 70 years of age visit the doctor to obtain treatment for osteoporosis. According to the analysis of the National Health Insurance Services claim data between 2008 and 2012, the number and incidence of hip and vertebral fractures increased during the same period. Denosumab, a newly marketed medicine in Korea, is the first RANK inhibitor. **Methods:** A cost-utility analysis was conducted from a societal perspective to prove the superiority of denosumab to alendronate. A Markov cohort model was used to investigate the cost-effectiveness of denosumab. A 6-month cycle length was used in the model, and all patients were individually followed up through the model, from their age at treatment initiation to their time of death or until 100 years of age. The model consisted of eight health states: well; hip fracture; vertebral fracture; wrist fracture; other osteoporotic fracture; post-hip fracture; post-vertebral fracture; and dead. All patients began in the well-health state. In this model, 5% discounted rate, two-year maximum offset time, and persistence were adopted. **Results:** The total lifetime costs for alendronate and denosumab were USD 5,587 and USD 6,534, respectively. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for denosumab versus alendronate was USD 20,600/QALY. Given the ICER threshold in Korea, the results indicated that denosumab was remarkably superior to alendronate. **Conclusion:** Denosumab is a cost-effective alternative to the oral anti-osteoporotic treatment, alendronate, in South Korea.

KEY WORDS: Osteoporosis, cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomics, denosumab

골다공증(Osteoporosis)은 주로 폐경 이후의 여성과 노년기의 골절과 관련이 깊은 질환이다. 노령인구가 증가함에 따라 골다공증으로 인한 골절 환자 수는 증가하고 이로 인한 의료비의 증가는 심각한 사회경제적 손실을 초래한다. 2050년이 되면 아시아의 65세 이상 인구가 현재 1억 4500만명에서 8억 9,400만 명으로 증가되고, 전 세계적으로 626만명이 대퇴골 골절이 발생하며, 그 중 50% 정도가 아시아에서 발생할 것으로 예측된다.^{1,2)} 한국에서 65세 이상 인구는 502만 명으로 총 인구의 10.3%를 차지하고 있다. 통계청 발표에 의하면 2000년 7.2%로 고령화 사회에 진입한 후로 2018년에는 14.3%로 고령 사회, 2026년에는 20.8%로 초고령사회에 도달할 것으로 전망

하고 있다.²⁾ 고령화에 따른 노인성 질환 중 골다공증으로 인한 각종 골절이 특히 문제가 될 것으로 예상되며, 골다공증으로 발생하는 골절들은 골절 후 환자의 거동 불편 등으로 사회적, 경제적 손실뿐 아니라, 환자의 가족 구성원 및 사회에 미치는 영향이 매우 심각하다. 골다공증은 그 자체로는 큰 증상이 없으나, 특히 척추와 대퇴부 골절과 같은 주요 골절이 발생할 경우 골다공증 환자의 삶의 질 및 생존에 있어 결정적인 영향을 미치므로 골다공증 치료의 최종 목표는 골절을 예방하는 것이고, 이를 예방하기 위해 주로 약물치료가 시행되고 있다.³⁾ KFDA지침에 따르면, 호르몬 요법은 골다공증의 예방과 치료에 그 사용이 허가되고 있으며, 람록시펜, 비스포스포네이트,

*Correspondence to: Hye-Young Kwon, Division of Biology & Public Health, Mokwon University, 88 Doanbuk-ro, Seo-gu, Daejeon 35349, Republic of Korea

Tel: +82-42-829-7595, Fax: +82-42-829-7590

E-mail: haeyoungkwon0111@gmail.com

칼시토닌, PTH, 활성 비타민 D 대사물은 골다공증 치료에만 그 사용이 승인되어 있다. 이 외에도 비타민 K, 불소, 이프리플라본이 골다공증의 치료에 사용이 승인되고 있다.⁴⁾ 비스포스포네이트는 폐경 후 골다공증 치료의 일차적 선택 약제이다. 비스포스포네이트는 약제 종류가 다양하고, 투여 경로에 따라 경구 투여제와 정맥주사제로, 투여 주기에 따라 매일, 매주, 한 달 간격의 경구 투여제와 3달, 1년 간격의 정맥주사제가 사용되고 있다. 한국에서는 5종류의 비스포스포네이트 제제가 골다공증 치료로 사용이 허가되었다. 드물기는 하나 심각한 이상 반응으로 골교체의 과도한 억제⁵⁾, 턱뼈 괴사⁶⁻⁸⁾, 비 전형적 대퇴부 전자간하 골절⁹⁾, 식도암의 발생위험¹⁰⁾ 등이 보고되었다. FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months) trial에 따르면, 데노수맵은 긴 반감기로 6개월마다 60 mg을 피하 주사하며, 3년간의 임상 연구에서 골밀도를 증가시키고, 척추 골절은 68%, 대퇴부 골절은 40%, 비척추 골절은 20% 감소시켰으며, 위약에 비하여 부작용이 증가하지 않았다. 비스포스포네이트(알렌드로네이트)와 비교한 임상 연구에서 척추, 대퇴골, 요골 모두에서 더 많은 골밀도의 증가를 보였고, 골교체 표지자의 억제 효과도 컸다. 특히 알렌드로네이트는 골교체 표지자가 3개월째에 최대로 감소하였는데 반해, 데노수맵은 빠른 효과를 보여 1개월째부터 최대로 감소하였다.¹¹⁾ 동물 실험에서 비스포스포네이트가 파골세포의 세포골격에 손상을 주어 골흡수를 억제하는 반면, 데노수맵은 파골세포를 손상시키지 않고, 수효만 저하시켰다. 데노수맵은 효과가 빠르고, 강력하지만, 비스포스포네이트와는 달리 투여를 중단하면 곧 골흡수 억제 효과가 회복되는 특징을 지니고 있다. 류마티스 관절염과 인공 관절 후 해리에 의하여 발생하

는 골흡수는 비스포스포네이트로 잘 억제되지 않는데 비하여 데노수맵은 좋은 억제 효과를 보였다.¹²⁾

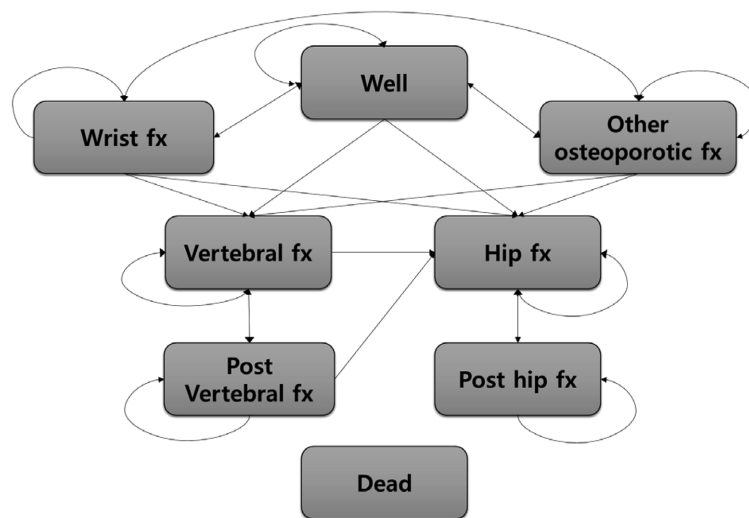
데노수맵은 폐경 후 여성 골다공증의 치료 및 골다공증성 골절 예방을 위한 새로운 생물학적 제제로, 2017년 10월 1일부터 한국에서 건강보험 급여목록에 등재되었다. 그러나 급여가 적용되는 대상은 적응증보다는 좁은 비스포스포네이트 제제를 1년 이상 충분히 투여했음에도 새로운 골다공증성 골절이 발생하거나, 1년 이상 투여 후 골밀도 검사 상 T-score가 이전보다 감소한 경우와 신부전, 과민반응 등 비스포스포네이트 제제 금기에 해당하는 경우에 제한하고 있다.¹³⁾ 투여 기간은 1년에 2회로, 추적검사에서 T-score가 -2.5이하이거나 골다공증성 골절이 발생하여 약제 투여가 계속 필요한 경우 추가 2년까지 급여 혜택을 받을 수 있다.¹³⁾

이에 본 연구에서는 RANK-L을 억제하는 인간 단일 클론 항체인 데노수맵(프롤리아 프리필드 시린지)의 비용효과성을 경구용 비스포스포네이트 제제인 알렌드로네이트와 비교하여 한국에서 폐경기 여성 골다공증 환자에 대한 골절위험감소 효과의 비용-효과성을 평가하고자 한다.

연구 방법

분석 모형

폐경 후 여성 골다공증의 치료 및 골다공증성 골절 위험감소목적으로 데노수맵을 투약하는 골다공증 진단 혹은 골다공증성 골절 환자의 질병 진행과정을 반영하는 마르코프 모델(Markov model)은 골다공증 예방 및 치료와 관련된 연구에 널리 사용되고 있는 모델^{14,15)}을 기본으로 모형을 구축하였다(Fig. 1).



Note on structure of the model: the transition arrows to the dead health state are excluded in the figure for simplification (Source: Borgstrom et al 2006)

Fig. 1. Model structure

이 모델은 골다공증 연구에서 비용-효과 분석의 질과 비교 가능성을 개선시키기 위해 개발된 모형으로써 그 타당성이 광범위하게 검토된 모형으로 알려져 있다.³⁾ 테노수맙 투약과정 동안 골다공증 환자가 경험할 수 있는 주요 임상적 상태는 크게 8가지로 정의하며, 골절이 없는 골다공증 및 골절 고위험 골감소증 상태(Well), 손목 골절(Wrist fracture), 기타 골다공증성 골절(other fracture), 척추 골절(Vertebral fracture), 대퇴부 골절(Hip fracture), Post-척추골절(Post vertebral fracture), Post-대퇴부 골절(Post hip fracture), 사망(Dead)으로 구성되었다. 모든 환자들은 well 상태에서 시작한다. 매 주기(6개월)마다 환자들은 동일한 건강상태를 유지하거나 또는 골절이 발생하거나 사망한다. 골절이 발생한다면 골절 종류에 따라 대퇴부, 척추, 손목, 기타 골다공증성 골절 상태로 전이한다. 단, 척추 골절과 post-척추 골절 상태의 환자들은 미래에 손목 골절과 기타 골다공증 골절이 발생하지 않고, 대퇴부 골절과 post-대퇴부 골절을 경험한 환자들은 손목 골절, 척추 골절, 기타 골다공증성 골절이 발생하지 않는 것으로 가정한다. 척추 및 대퇴부 골절 상태에서 1주기(6개월)가 지난 이후에 환자는 새로운 골절이 발생할 수도 있고, post-척추 골절 또는 post-대퇴부 골절 상태로 전이하거나 사망할 수 있다. 척추 골절과 대퇴부 골절을 경험한 환자는 골절 전의 상태인 well 상태로 돌아갈 수 없고, 골절 후 환자에게 미치는 영향이 1주기 이상 지속되는 것으로 가정하여 이들 건강상태에서 1주기 이후에 새로운 골절이 발생하거나 사망하지 않는다면 post-척추 골절 또는 척추 골절이나 post-대퇴부 골절 상태로 전이하게 된다. 단, 손목 골절과 기타 골다공증 골절은 골절 후 1주기 동안만 비용과 질병 이환에 영향을 준다고 가정하고, 1주기 후에 새로운 골절이 발생하거나 사망하지 않는다면 well 상태로 돌아간다. Post-척추 골절 상태의 환자들은 이 상태를 유지하거나 새로운 척추 골절 또는 대퇴부 골절이 발생하거나 사망한다. Post-대퇴부 골절의 환자들도 이 상태를 유지하거나 새로운 대퇴부 골절 발생 또는 사망한다. 참조 모델의 코호트에서 골다공증성 골

절의 시작 연령은 국민건강영양조사 자료에 의한 50세 이상 골다공증 유병인구의 평균 연령인 70세로 가정하였다. 또한, 8 가지 임상적 상태들은 투약상태 변화를 가져오지 않고, 투약을 지속하는 것으로 가정하였으며, 사망을 초래할 수 있다고 가정하였다. 마куп 주기 진행에 따라 환자의 연령이 올라가는 것을 감안하여 연령별 모든 원인 사망률을 적용하였다.

본 모형에서는 척추 및 대퇴부 골절 이후에 손목 및 기타 골다공증 골절이 발생하지 않는 것으로 가정하였다. 안정훈의 연구³⁾에서 임상전문의의 자문 결과 척추 및 대퇴부 골절 이후에는 손목 및 기타 골다공증 골절 발생확률이 낮다는 의견이 있었다. 이러한 추계는 경미한 골절의 발생확률을 다소 과소 추계할 수 있지만 대부분의 마이크로시뮬레이션 모델(memory of disease history)에서 다양한 골절을 수용할 수는 있지만, 부족한 데이터 때문에 보통 최악의 결과만 포함하는 경향을 보이며, 본 코호트 모델에서 과소 추계된 골절의 결과는 다른 마이크로시뮬레이션 분석들에서도 계속 포함시키지 않아왔다.

분석 조건

모형에 사용된 주요 변수와 자료원

골절발생률

골절발생률은 건강보험심사평가원에서 장선미 외(2009)¹⁶⁾가 수행한 골다공증 질환의 의료이용 및 약제처방 양상에 관한 연구 보고서 자료를 이용하였다(Table 1). 구체적으로 이 연구 보고서에 수록된 부록 표 6의 의사진단 골다공증 발생건수 및 발생률 가운데, 가장 최근 자료인 2008년 부위별 골절 발생률 자료를 사용하였다. 건강보험심사평가원 연구 보고서에서 정의된 골다공증성 골절은 6개월 내 골다공증 부위 골절 진단명이 있고, 입원 1회 또는 외래 3회 이상 이용한 50세 이상 환자의 발생 건을 의미한다. 기타부위 골절은 전체 골절 발생건수에서 손목, 척추, 대퇴부 골절 발생 건수를 제외한 나머지 골절 건수와 보고서에서 제시하는 2008년 추계인구를 가지고 산출하였다.

Table 1. Incidence of fracture, cost, and mortality rate

Age	Incidence (per 10,000)				Cost (Won)				Mortality rate (RR)			
	Vertebral	Hip	Wrist	Others	Vertebral	Hip	Wrist	Others	Vertebral	Hip	Post-vertebral	Post-hip
50-54	16.57	1.26	34.76	27.72	2,571,532	1,308,517	1,799,628	2,438,773	6.85	2.81	4.86	1.75
55-59	37.02	2.31	59.78	38.18	6,593,563	1,785,387	1,532,859	2,267,528	9.08	2.66	6.44	1.84
60-64	78.05	5.1	72.19	41.03	5,032,056	1,675,057	1,745,438	2,202,032	5.31	2.22	3.68	1.56
65-69	178.86	14.11	83.99	44.08	5,606,808	2,123,010	2,148,074	3,530,506	5.26	1.85	3.64	1.3
70-74	273.76	28.98	79.49	41.75	5,978,983	2,060,976	2,368,323	3,116,865	2.77	1.69	2.02	1.25
75-79	367.65	55.37	78.92	39.73	6,351,390	2,660,776	2,549,820	2,913,761	3.6	1.83	2.62	1.38
80-84	409.07	93.12	81.21	38.33	6,232,857	2,786,516	3,666,161	3,159,456	2.59	2.1	1.86	1.56
85-89	400.3	136.93	89.98	42.30	6,728,683	3,086,196	3,003,544	5,565,286	3.65	2.34	2.62	1.79
90-94	327.01	146.31	84.52	39.83	6,728,683	3,086,196	3,003,544	5,565,286	7.53	3.51	5.48	2.81
95-100	186.13	112.59	48.81	35.14	6,728,683	3,086,196	3,003,544	5,565,286	7.53	2.95	5.48	2.21

사망률

척추 골절 발생 후 사망률은 이영균 외(2012)¹⁷의 연구에서 제시한 2008년 기준 척추 골절 발생 1년, 2년 이후의 5세 간격 SMR (Standardized mortality ratio)을 이용하였고, 2008년 통계청 간이 생명표의 5세 간격 사망률을 이용해 사망의 상대적 위험도를 산출하였다. 대퇴부 골절 발생 후 사망률은 윤현구 외(2011)¹⁸의 연구에서 제시하는 1년, 2년 이후의 10세 간격 SMR (Standardized mortality ratio)과 2008년 통계청 간이 생명표와 사망자수 통계를 이용해 사망의 상대적 위험도를 산출하였다. 기타 부위 골절 1년 이후 연령별 사망률 자료는 국내 자료로 반영하기 어려워 Barret 외(2003)¹⁹과 Kannis 외(2001)²⁰의 연구결과를 결합하여 산출하였다(Table 1). 연령별 자료가 없어서 전 연령 같은 값을 사용하였기 때문에 저 연령의 경우 과소추정 되었을 수 있고 고연령의 경우 과대추정 되었을 수 있다.

효용

이 연구에서 분석모형에 필요한 효용 변수는 크게 두 가지로 구분되었다. 정상인 집단의 연령별 효용값과 대퇴부, 척추, 손목, 기타 부위 골절 후 1년내 효용값과 척추 및 대퇴부의 골절 후 2년 이후의 효용값이다. 정상인 집단의 연령별 효용값은 국민건강영양조사 2014년 자료에서 50대부터 5세 간격으로 EQ-5D값을 추출하여 산출하였다. 골절 후 효용값은 한국인의 자료가 확인되지 않아 Peasgood (2009)의 논문²¹에서 대퇴부, 척추, 손목 골절 후 1년의 효용값과 대퇴부 골절 후 2년의 효용값을 구하였고, Kanis (2004)²²의 연구결과 값과, Borgstrom (2006)²³ 값 및 전문가 의견을 반영하여 척추 골절 2년 후의 효용값을 구한 것을 사용하였다. Peasgood 외(2009)의 논문²¹에서 구할 수 없는 기타 골다공증성 골절과 척추골절 후 2년 차 효용값은 Kanis 외(2004)의 연구²²를 통해 구하였다. Oleksik 외(2000)²⁴의 연구에 따르면 Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) 연구에서 척추 골절을 경험한 사람의 경우 삶의 질이 약 9% 정도 감소한 것으로 보고되었다. 이에 따라 보수적으로 적용하기 위해 0.929를 곱해 골절 후 2년차의 효용은 0.5로 적용하였다(Table 2).

효과변수

비용효과성을 평가하기 위한 데노수맙과 대조약제인 알렌드로네이트의 부위별 골절감소 효과 데이터는 freemantle 외(2013)²⁵의 random-effect 메타분석 연구에서 차용하였다. 이 값은 데노수맙과 알렌드로네이트를 포함하고 있는 골다공증 치료제 효과에 대한 가장 최근의 연구이며 강력한 체계적 문헌고찰을 수행한 연구이기 때문에 선택되었다. 데노수맙의 골절 위험 감소효과는 2009년 RCT 연구인 FREEDOM 임상시험연구의 효과 값과 비교결과 큰 차이를 보이지 않았다. 플라

시보와 비교한 고전적 무작위 효과 메타분석결과 데노수맙은 대퇴부 골절을 39% (RR 0.61, 95% CI 0.37, 0.98), 척추 골절을 67% (RR 0.33, 95% CI 0.26, 0.41), 손목 골절을 16% (RR 0.84, 95% CI 0.64, 1.11), 기타 골절을 19%(RR 0.81, 95% CI 0.69, 0.96) 감소시켰다. 알렌드로네이트의 경우, 플라시보 대비 대퇴부 골절을 37% (RR 0.63, 95% CI 0.34, 1.19), 척추 골절을 43% (RR 0.57, 95% CI 0.44, 0.75), 손목 골절을 18% (RR 0.82, 95% CI 0.25, 2.53), 기타 골절을 17% (RR 0.83, 95% CI 0.65, 0.1.02) 감소시켰다.

치료 유지기간은 5년으로 설정하였다. 기존 알렌드로네이트의 허가사항을 보면, 안전성 및 유효성 데이터가 4년간의 임상시험 데이터를 기반으로 하고 있기 때문에 3~5년 투약 후 투약 지속 여부를 재검토하도록 규정하고 있고, 데노수맙은 3년간의 임상시험 데이터를 기반으로 하고 있으며, 두 약제가 유사한 치료주기를 가질 것으로 가정하여 5년 주기로 재평가할 것을 가정하였다.

환자가 골다공증 치료를 중단하면, 치료 효과는 즉각 중단되지 않고, 일정기간(오프셋 타임)동안 골절 예방효과가 지속된다고 알려져 있다. 비용효과 분석을 수행한 선행연구에서도 오프셋 타임을 모델에서 가정하였다. 오프셋 타임 동안 효과는 지속적으로 감소한다고 가정하였다. Bone HG (2011)의 연구²⁶에서 6개의 RCT 연구를 고려한 결과 denosumab의 경우 2년의 오프셋 타임 동안 BMD 값의 변화에 영향을 미치는 것으로 보고되어 본 모델에서 오프셋 타임을 2년으로 가정하였다. Curtis (2008)의 연구²⁷에서 경구용 비스포스포네이트 제제를 복용하는 여성들 중 2년이상 복용한 그룹과 2년 이후 복용을 중단한 그룹을 비교한 연구 결과 복용중단 후 9개월까지 효과가 영향을 미치는 것으로 보고되어 오프셋 타임을 9개월로 제안해볼 수 있으나 골다공증 치료 약제별 오프셋 타임의 차이를 증명할 강력한 근거가 없고, 더 보수적인 접근을 위해 데노수맙과 알렌드로네이트 모두 동일하게 오프셋 타임을 2년으로 가정하였다.

복용 지속성(persistence)은 골다공증 약제 복용에 있어서 중

Table 2. Utilities

Age	Utility	Fracture type/period	Utility multipliers
50	0.94	First year after fracture	
55	0.93	Hip fracture 1st year	0.700
60	0.91	Vertebral fracture 1st year	0.590
65	0.88	Wrist fracture	0.956
70	0.85	Other fracture	0.902
75	0.79	Second and following years after fracture	
80	0.75	Hip fracture 2nd and following years	0.800
85	0.82	Vertebral fracture 2nd and following years	0.929
90	0.90	following years	

요한 문제이다. 복용 지속성의 측정은 환자가 행태를 바꾸게 되는 등 바이어스를 가질 수 있기 때문에 보수적인 분석을 위해 자료를 후향적 자료를 사용하였다. 테노수맙의 복용 지속성 값은 Jonsson E 외(2014)의 연구²⁸⁾에서 전향적 연구와 후향적 연구를 체계적으로 검토한 결과에 따라 보고한 값을 사용하였고, 알렌드로네이트의 복용 지속성 값을 구하기 위해 2004년 1월부터 2014년 4월까지 총 39개의 후향적 경구용 골다공증치료제 복용 지속성 연구를 체계적으로 검토하였다. 이 중 14개 연구에서만 투약빈도가 조사되었고, 이 중 11개 연구는 1년 이후의 복용 지속성이 보고되지 않았다. Li *et al* (2012)의 연구²⁹⁾에서만 5년 동안의 복용지속성 값이 보고되었다. Li (2012)의 연구²⁹⁾는 대규모 환자 코호트이면서 장기 추적 연구이기 때문에 이 연구에서 보고된 알렌드로네이트의 복용지속성 값을 적용하였다. 이 연구에 따르면 알렌드로네이트의 복용지속성은 매주 복용하는 경우 12개월 시점에 41%, 36개월 시점에 25%, 60개월 시점에 17%였다. 이 연구에서 총 5년치 값이 보고되었는데 본 모델에서 가정하는 치료기간 5년과도 일치한다. 그러나 5년 이후의 값은 추정된 결과를 사용하였기 때문에 실제와 차이가 있을 수 있다.

치료 비용은 약제비, 진료비, 주사비, 약국방문비용, BMD 검사비가 포함되었다. 이 단위 비용은 건강보험요약급여비용 수가과일(2014년 1월 1일 기준)을 참고하였고, 대조약제인 알렌드로네이트의 약가는 2015년 의약품 주성분별 가중평균가격(건강보험심사평가원, 2016)에서 알렌드로네이트 70 mg 1 tablet 기준을 참고하였다.

본 분석에서는 부작용으로 대조약제인 알렌드로네이트의 흔한 부작용인 소화기계 부작용으로 인한 비용을 포함시키지 않았다.

민감도 분석

본 분석에 사용된 각 모형 입력값과 가정들이 불확실성에 미치는 영향을 분석하기 위해 주요 변수들에 대해 단변량 민감도 분석을 수행하였다. 단변량 민감도 분석은 비용과 효과에 대한 할인률을 0%, 3%, 5%(기본 분석)로 적용하였고, 오프셋 타임을 2년(기본 분석)과 5년으로 나누어 검토하였다. 또한, 복용 지속성을 고려하는 것과 고려하지 않는 것에 대해서도 수행하였다.

테노수맙과 알렌드로네이트의 효과, 비용, 효용, 복용지속성, 대퇴부 골절 후 장기요양시설 이용 비율에 대해 각 값의 표준오차를 적용한 확률적 민감도 분석을 수행하여 모델 전반적인 불확실성을 확인하고자 하였다. 말굽 모델을 이용하여 테노수맙, 알렌드로네이트, 치료하지 않은 경우에 대한 1000개 샘플을 이용한 2차 확률적 민감도 분석을 수행하였다. 확률적 민감도 분석은 기본 분석 조건에 대해서 수행하였다. 치료 효과는 Freemantle 외(2013)²⁵⁾에서 테노수맙과 알렌드로네이트의 표

준 오차값을 이용하였고, 비용은 Borgstrom 외(2006)의 연구²³⁾에서 각 골절부위별 신뢰구간에 따른 표준오차 산출한 것을 참고하여 대퇴부, 척추, 손목 각각 5%, 13%, 7%로 적용하였다. 기타 골절의 경우 불확실성이 가장 큰 유형으로 척추 골절과 동일한 것으로 가정하였다. 효용값은 한국 자료가 없어 Peasgood 외(2009)의 논문²¹⁾에서 인용하여, 대퇴부, 척추, 손목 각각 0.64-0.77, 0.46-0.83, 0.86-1.00이었으며, 대퇴부 골절 2년차는 0.68-0.96이었다. 각 골절 별 평균 표준오차는 3%, 6%, 4%를, 대퇴부 골절 2년차는 7%를 적용하였다. 기타 골절의 경우 척추골절과 동일하게 간주하였다. 본 연구에서 대퇴부 골절환자들이 요양병원을 이용한다는 가정하에 대퇴부 골절 후 장기요양시설 이용비율의 표준오차는 Zethraeus 외(2006)의 연구³⁰⁾에서 나온 5%를 인용하였다. 시뮬레이션 결과는 QALY당 지불의사금액 역치값에 대한 비용 효과성 수용 곡선으로 표시하였다.

연구 결과

기본 분석

68세 이상의 골다공증 여성에게 테노수맙과 알렌드로네이트 투약 시 총 이환 비용과 총 치료 비용 및 할인된 수명 연장 이득과 QALY는 Table 3과 같다. 본 분석에서는 알렌드로네이트와 비교한 테노수맙의 점증적 비용-효과비(ICER)에서 1 QALY를 추가로 얻기 위해 지불하고자 하는 최대지불의사 금액인 ICER 역치값과 비교하여 비용-효과성을 판단하고자 하였다. 테노수맙의 QALY당 비용은 \$ 20,600으로 테노수맙은 알렌드로네이트 대비 비용-효과적인 것으로 나타났다. World Health Organization (WHO)이 제시한 역치값을 기준으로 해석한 결과, 이 연구의 기본분석 결과인 \$ 20,600/QALY는 2016년 한국의 인구당 GDP (\$ 25,990, IMF)의 약 79.2%로 알렌드로네이트와 비교한 테노수맙은 한국에서 비용-효과적인 것으로 판단된다. 테노수맙은 알렌드로네이트 대비 약제비 자체는 조금 더 비싸지만, 척추골절 위험의 감소효과가 탁월하여 비용-효과적인 것으로 분석된다.

민감도 분석

테노수맙과 알렌드로네이트의 단변량 민감도 분석 결과는 Table 4에 정리했다. 단변량 민감도 분석은 비용과 효과에 대한 할인률을 0%, 3%, 5%인 세 가지 경우로 분석하였고, 분석 결과 ICER의 범위는 \$ 16,158~20,600인 것으로 나타났다. 오프셋 타임의 경우에도 기본분석인 2년 외에 5년을 추가로 분석한 결과 ICER 범위는 \$ 20,178~20,600인 것으로 분석되었다. 마지막으로 복용지속성의 경우, 가장 강력한 효과를 미치는 결과를 보여 복용지속성을 고려하지 않은 경우 ICER가 \$ 30,610으로 분석되었다. 그러나 이 값은 한국의 1인당 GDP와 유사한 수준으로 가장 보수적인 관점을 취하더라도 한국에서

Table 3. Life time cost, QALYs, ICER of Denosumab and Alendronate

	Denosumab	Alendronate
Total morbidity cost (\$*)	4,812	4,963
Total Intervention cost (\$*)	2,474	624
Total cost (\$*)	6,534	5,587
Life years(discounted)	12.056	12.048
QALYs (discounted)	9.384	9.338
Cost/QALY	20,600	

* Exchange rate: 1\$=1,113 Korean won (Nov 7, 2017)

Table 4. One-way sensitivity analyses

Base case analysis	Unit: \$*
Discounted rates 0.00	16,158
Discounted rates 0.03	20,175
Discounted rates 0.05 (base case)	20,600
Offset time 2y (base case)	20,600
Offset time 5y	20,178
Persistence on (base case)	20,600
Persistence off	30,610

* Exchange rate: 1\$=1,113 Korean won (Nov 7, 2017)

데노수맙이 비용-효과적임을 알 수 있다.

확률적 민감도 분석을 통해 도출한 비용-효과성 수용 곡선도 확인하였다. 확률적 민감도 분석에 적용된 비용, 효과, 효용, 대퇴부 골절 후 장기요양시설에 가는 비용 중 치료 효과에 대한 비용-효과 수용 곡선을 분석 결과 지불의사 금액이 \$ 20,600이하에서 알렌드로네이트 대비 데노수맙이 비용-효과적인 선택안으로 확인되었다.

고찰

이 분석은 폐경기 이후 한국인 여성을 대상으로 골다공증성 골절의 예방과 치료에 적용하기 위한 전제로 실시하였고, 한국에서 가장 빈번하게 사용되는 경구용 비스포스포네이트 제제인 알렌드로네이트를 대조약제로 비용효과성을 분석하였다. 알렌드로네이트와 데노수맙을 비교한 FREEDOM 임상시험 결과에서도 알렌드로네이트 대비 데노수맙이 안전성(위장장애 감소), 효과성(척추골절 위험감소), 편의성(투약횟수 감소 등)에서 더 우수함을 알 수 있다.

본 비용-효과 분석결과로도 경구용 비스포스포네이트 제제인 알렌드로네이트의 약가가 워낙 저렴하여 데노수맙의 비용이 상대적으로 비싼 것으로 나왔지만, 대퇴부나 척추 골절 감소 효과가 뛰어나 비용-효과적인 것으로 확인되었다. 단변량 민감도 분석과 확률적 민감도 분석 수행 결과 주요한 대부분의 변수들이 결과에 큰 변화없이 상당히 안정적인 것으로 확

인되었다.

이 연구는 한국에서 수행된 첫 번째 데노수맙과 알렌드로네이트의 비용-효과 분석이다. 그러나, 본 연구는 한국의 상황을 반영한 자료를 최대한 활용하고자 하였으나, 골절 관련 효용과 연령별, 골절부위별 BMD에 따른 상대위험도는 우리나라 자료를 사용하지 못한 제한점이 있다. 특히, 효용 자료의 경우 골다공증과 부위별 골다공증성 골절 자료가 없는 것은 매우 안타까운 현실이다. 선행연구에서 지역이나 국가, 문화별로 효용값의 차이가 존재한다는 결과³¹⁾가 보고된 바 있어, 한국의 효용 자료를 통한 비용-효과 분석의 보완이 아쉬운 부분이며, 향후 보완되어야 할 부분이다. 또한 복용 지속성이 비용-효과분석 결과에 가장 강력한 영향을 미치는 변수인 것으로 단변량 민감도 분석을 통해 밝혀졌다. 복용 지속성 역시 보건의료시스템과 임상적 진료 관행에 따라 큰 차이를 보일 수 있기 때문에, 한국의 임상적 상황에서 추후 쌓이게 될 자료들이 중요한 근거가 되어 줄 것이다.

결론

골다공증은 골절의 주요 원인 중 하나이며, 특히 대퇴부 골절의 경우 대부분 수술적 치료가 필요하고 치료 후에도 수술 전의 건강상태로 회복이 힘들 뿐 아니라 내과적 합병증도 빈번히 발생하여 사망에 이르기에도 하는 것으로 보고되었다.¹⁶⁾ 골다공증은 나이에 비례하여 유병률이 높아지는 노인성 만성 질환으로, 인구의 고령화를 겪고 있는 우리 나라에서 심각한 문제로 대두될 것으로 예상된다. 골다공증 치료 및 골절 예방을 위해 그동안 사용되어 온 알렌드로네이트는 골다공증 치료 효과는 우수하나 위장 장애의 부작용을 가지고 있고 주 1회 복용으로 순응도 문제가 있다. 이에 따라 기존 골다공증 치료제는 투약에 따르는 불편감이 크고, 이로 인해 투약 중단률, 골다공증의 치료 중단률이 높은 문제점을 가지고 있다(Rabenda 외, 2008). 골다공증 환자의 골절위험 감소목적으로 개발된 데노수맙(Prolia Prefilled syringe®, 프롤리아 프리필드 시린지)는 근육 주사제로서 알렌드로네이트와 직접 비교한 FREEDOM 임상시험결과, 알렌드로네이트와 동일 수준의 안전성을 가지며 효과는 더 우수한 결과를 보였다.¹¹⁾ 본 연구결과, 골다공증성 골절 고위험 환자에서 데노수맙의 비용-효과성은 우수한 것으로 판단된다. 따라서, 국내 골다공증 환자들이 데노수맙의 이러한 임상적, 경제적 혜택을 누릴 수 있기 위해 환자들의 접근성을 더 폭넓게 보장해주는 것이 필요하다.

감사의 말씀

본 연구는 암젠 코리아의 연구비로 수행된 연구결과를 바탕으로 추가 연구했으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Cooper C, Campion G, Melton Lr. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2(6):285-9.
2. Ha YC. Epidemiology and Economic Burden of Osteoporosis in South Korea. *J Korean Fract Soc* 2011;24(1).
3. Ahn JH, Hyun MK, Park SY, *et al.* Development of reasonable Korean evaluation criteria for osteoporosis. *NECA* 2011;1:295.
4. Park HM. Current use of drugs for osteoporosis in Korea. *Korean J Obstet* 2010;53(2).
5. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, *et al.* Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1294-01.
6. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surge Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod* 2006;102(4):433-41.
7. Shane E, Goldring S, Christakos S, *et al.* Osteonecrosis of the jaw: more research needed. *J Bone Miner Res* 2006;21(10):1503-05.
8. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, *et al.* Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009;140(1):61-6.
9. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008;358(12):1304-06.
10. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360(1):89-90.
11. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65.
12. Jang JS. Osteoporotic Fracture-Medical Treatment. *J Korean Fract Soc* 2010;23(3):326-40.
13. Service HIRA. [Pharmaceutical] Notification No. 2017-180 Information on the criteria of health care service reimbursement. In: standards Pb, ed. Wonju 2017.
14. Ström O, Borgström F, Sen S, *et al.* Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries-an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int* 2007;18(8):1047-61.
15. Zethraeus N, Borgström F, Ström O, *et al.* Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis—a review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int* 2007;18(1):9-23.
16. Jang SM, Park CM, Jang SH, *et al.* A study on the medical utilization and prescription pattern of osteoporosis. *Health Insurance Review and Assessment*; 2009.
17. Lee YK, Jang S, Lee H, *et al.* Mortality after vertebral fracture in Korea. *Osteoporos Int* 2012;23(7):1859-65.
18. Yoon HK, Park C, Jang S, *et al.* Incidence and mortality following hip fracture in Korea. *J Korean Med* 2011; 26(8):1087-92.
19. Barrett JA, Baron JA, Beach ML. Mortality and pulmonary embolism after fracture in the elderly. *Osteoporos Int* 2003;14(11):889-94.
20. Kanis J, Oden A, Johnell O, *et al.* The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12(5):417-27.
21. Peasgood T, Herrmann K, Kanis J, *et al.* An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int* 2009;20(6):853.
22. Kanis JA, Oden A, Johnell O, *et al.* Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15(2):108-12.
23. Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, *et al.* Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2006;17(5):637-50.
24. Oleksik A, Lips P, Dawson A, *et al.* Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women With Low BMD With or Without Prevalent Vertebral Fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15(7):1384-92.
25. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, *et al.* Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013;24(1):209-17.
26. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, *et al.* Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *JCEM* 2011;96(4):972-80.
27. Curtis LA. Unit costs of health and social care 2008, ed. Personak Social services research unit, 2008.
28. Jonsson E, Cheng L, Ström O, *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of Persistence With Denosumab in Patients With Osteoporosis. *Value in Health* 2014;17(7):A383-4.
29. Li L, Roddam A, Gitlin M, *et al.* Persistence with osteoporosis medications among postmenopausal women in the UK General Practice Research Database. *Menopause* 2012;19(1):33-40.
30. Zethraeus N, Strom O, Borgstrom F. What is the risk of institutionalization after hip fracture? Paper presented at: *Osteoporosis International* 2006.
31. Si L, Winzenberg T, de Graaff B, *et al.* A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life for osteoporosis-related conditions. *Osteoporos Int* 2014;25(8):1987-97.