

류마티스관절염 치료에 있어  
아달리무맙의  
비용-효과성 평가

연세대학교 보건대학원  
보건정책관리학과  
김 윤 선

# 류마티스관절염 치료에 있어 아달리무맙의 비용-효과성 평가

지도 강혜영 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함.

2008년 12월 일

연세대학교 보건대학원  
보건정책관리학과  
김 윤 선

김윤선의 보건학 석사학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 보건대학원

2008년 12월 일

## 감사의 글

대학교 졸업 후 직장 생활 중 우연히 뵙게 된 강혜영 교수님 영향으로 시작한 대학원 생활이 이제 마무리가 되려나 봅니다. 전혀 실감이 나지 않았었는데, 이 감사의 글을 쓰고 있자니 조금은 실감이 되면서 아쉬운 마음만 커져 갑니다. 대학교 졸업 후 3년 만에 다시 시작한 학교 생활이 큰 즐거움이었는데 졸업 후에는 많이 허전할 것 같습니다. 또 그 동안 배운 것에 비해 저의 논문은 그 수준에 한참 못 미치는 것 같아 부끄럽기도 하고 아쉽기도 합니다.

많이 부족한 제가 본 논문을 완성 할 수 있도록 많은 지도와 격려의 말씀을 주시고 항상 따뜻하게 맞아 주신 강혜영 교수님께 무한한 감사의 마음을 전하고 싶습니다. 또 정말 바쁘신 와중에도 기꺼이 심사를 맡아 주시고 세심하게 지도해 주시고 신경 써 주신 배상철 교수님과 배승진 박사님께도 감사의 말씀을 올립니다.

어려운 상황에서도 무사히 학위 과정을 마칠 수 있도록 물심양면으로 도와주시고 뒤에서 항상 응원해 주신 저희 엄마, 너무나 감사하고 사랑합니다.

2008년 12월 김윤선

## 목 차

I. 서론 .....	1
1. 연구의 필요성 및 의의 .....	1
2. 연구목적 .....	3
3. 이론적 고찰 .....	3
II. 연구방법 .....	13
1. 연구대상 .....	13
2. 분석 모형 .....	16
3. 효과 변수와 자료 .....	35
4. 비용 변수와 자료 .....	36
III. 연구결과 .....	42
1. 모델에 사용 된 변수 및 값 .....	42
2. 효과의 추정 .....	43
3. 비용의 추정 .....	48
4. 비용-효과 분석 .....	55
5. 민감도 분석 .....	59
IV. 고찰 및 결론 .....	63
참고문헌 .....	67

## 표 목차

표1. 류마티스관절염 판단에 사용 되는 주요 지표 .....	5
표2. 미국 류마티스학회의 진단 기준 .....	6
표3. 류마티스관절염 치료제의 국내 요양급여 세부 인정 기준 .....	14
표4. 모델A의 건강상태와 전이상태의 정의 .....	27
표5. 모델B의 건강상태와 전이상태의 정의 .....	30
표6. 모델에 사용 된 변수와 자료원 .....	35
표7. 비용 변수와 자료원 .....	40
표8. 모델에 사용 된 변수 및 그 값 .....	42
표9. 모델A_아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법에 의한 시뮬레이션 결과 .....	45
표10. 모델B_아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법에 의한 시뮬레이션 결과 .....	46
표11. 모델A,B_메토티렉세이트 단독요법에 의한 시뮬레이션 .....	47
표12. 약품별 가격 및 소비량 .....	48
표13. 약국에서 발생하는 행위수가와 횡수 .....	49
표14. 모니터링과 관련 된 행위수가와 횡수 .....	50
표15. 치료법별 한 주기 동안의 비용 .....	51
표16. 모델A_아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법에 의한 비용 .....	52
표17. 모델B_아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법에 의한 비용 .....	53
표18. 모델A,B_메토티렉세이트 단독요법에 의한 비용 .....	54
표19. 사회적 관점_모델A와 모델B의 ICER 값 .....	56
표20. 환자의 관점_ 모델A와 모델B의 ICER 값 .....	57
표21. 간접비 포함_모델A와 모델B의 ICER 값 .....	58
표21. 민감도 분석_모델A .....	59
표22. 민감도 분석_모델B .....	60

## 그림 목차

그림1. 류마티스관절염 치료제로서 아달리무맙의 비용-효과 분석 .....	18
그림2. 모델A의 전이상태 다이어그램 .....	21
그림3. 모델B의 전이상태 다이어그램 .....	23
그림4. 모델A의 마르코프 모델 .....	25
그림5. 모델B의 마르코프 모델 .....	26
그림6. 민감도 분석 .....	61

## 국문초록

**연구목적:** 류마티스관절염 치료에 사용 되는 중양괴사인자억제제 중 국내에 가장 최근에 도입 된 아달리무맙의 비용-효과 분석을 통해 이 약제를 사용하고자 하는 의료진과 환자에게 정보를 제공하고자 하였다.

**연구방법:** 우리나라에서 아달리무맙의 사용을 보험급여로 인정해주는 기준과 가장 유사한 환자를 대상으로 실시한 아달리무맙의 임상시험인 ARMADA study를 근거로 비교대상 약제를 메토티렉세이트 단독요법과 아달리무맙, 메토티렉세이트 병용요법으로 설정하고 한 주기를 6개월로 설정하였고 분석기간을 총 8주기로 하였다. 분석관점은 사회적 관점과 환자의 관점으로 하였고 마르코프 모델을 이용하여 분석하였다. 모델은 다른 중양괴사인자억제제인 에타너셉트로의 교체투여를 인정하지 않았을 때(모델A)와 인정했을 때(모델B)로 나누어 설계하였고 효과변수는 8주기 중 ACR20을 기준으로 개선 된 상태로 사는 기간으로하고 비용항목은 직접비와 간접비로 나누어 간접비를 포함했을 때와 포함하지 않았을 때로 나누어 각각 분석하였다. 환자 상태의 개선 여부를 판단하는 기준, 치료의 중단율, 비용의 발생을 종합병원으로 가정했을 때, 개선된 상태에서의 생산성 정도에 따라 민감도 분석을 시행하였다.

**연구결과:** 사회적 관점에서 분석했을 때 모델A의 ICER 값은 약 2,500 만 원, 모델B의 ICER 값은 약 2,700 만 원으로 나타났으며 생산성 손실을 고려했을 때에는 약 2,100 만 원, 2,300 만 원으로 다소 감소하였다. 환자의 관점에서는 모델A의 ICER 값은 약 750 만 원, 모델B는 약 820 만 원으로 나타났다. 민감도 분석 결과 개선 된 환자가 일반인구 집단의 생산성에 어느 정도 도달하는 지에 가장 크게 영향을 받는 것으로 나타났다.

**결론:** 우리나라의 의료환경 하에서 아달리무맙과 메토티렉세이트의 병용요법이 비용-효과적인지 판단하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료 된다.



# I. 서론

## 1. 연구의 필요성 및 의의

경제성 평가는 어떤 사업에 투입된 비용과 그 결과 나오는 산출물을 비교, 검토함으로써 그 사업의 경제적 효율성을 평가하는 분석 방법이다. 이용 가능한 자원이 무제한이라면 이러한 분석은 의미가 없으며 언제나 가장 좋은 결과물을 얻을 수 있는 대안을 선택하면 될 것이다. 그러나 인간이 이용할 수 있는 모든 자원은 희소성을 가지며 가장 효율적인 방법을 선택하고자 하는 노력이 필요한 것이다. 보건의료부문에서도 가용자원의 제약으로 인해 경제성을 고려한 자원의 배분에 관심이 집중되고 있으며 투입된 비용과 산출을 동시에 고려하는 경제성 평가는 정책결정에 있어 일부의 정보를 제공할 수 있는 분석 방법이다. 특히 류마티스관절염과 같이 만성질환으로 개인뿐만 아니라 사회적으로도 많은 경제적 부담을 초래하는 분야에서는 합리적인 의사결정이 반드시 동반되어야 할 것이다. 또한 최근에는 매우 고가이지만 그 효과가 매우 뛰어난 약제들이 개발 되어 류마티스학에서는 이들 약제들을 중심으로 약물 경제학의 연구가 활발하게 진행 되고 있다(1).

류마티스관절염은 완치가 힘들고 평생 동안 치료해야 하는 만성 질환으로 신체 기능 상실은 물론 정신적 사회적 기능이 저하되거나 수명이 감소되기도 하므로 환자 개인뿐만 아니라 사회적으로도 매우 높은 비용 손실을 일으킨다. 미국의 경우 질병 치료와 관련된 직접 의료비용과 사회적 노동력 손실로 인한 간접비용은 연간 260~320억 달러(1998년 기준)가 소요 되는 것으로 연구된 바 있으며, 유럽과 북미의 주요 선진 9개국을 조사 분석한 결과 직간접, 사회적 비용으로 류마티스관절염 환자 1인당 연간 12,210~15,238 달러가 소요된다고 보고된 바 있다(2). 류마티스관절염 환자는 같은 연령, 같은 성별의 류마티스관절염이 없는 일반 사람과 비교했을 때 질병의 치료와 관련된 직접 의료비가 2~3배 더 높으며(3), 류마티스관절염이 발병한 지 5년 이내에 약 1/3의 환자가 실직하게 된다고 보고 되었으며(4) 10년 후에는 50%에서 일상생활에 장애를 갖게 된다고 한다(5).

류마티스관절염의 치료 목적은 통증을 최소한으로 억제하고 신체 기능을 보존하여 삶의 질을 유지시키며, 관절의 염증을 조기에 억제하여 손상을 최소화하고 불가역적인 변형을 방지하는 것이다. 아직까지 류마티스관절염의 완치를 기대하기는 힘들지만, 당뇨병 고혈압 등의 다른 만성 질환과 마찬가지로 개발된 약물 치료뿐 아니라, 운동치료, 재활

치료, 직업 치료, 수술 등 포괄적인 접근을 통해, 환자들에게 큰 도움을 줄 수 있다(6).

류마티스관절염의 치료에는 물리치료나 작업치료, 관절치환 수술 및 활막제거 수술 등이 있는데 무엇보다도 약물요법이 가장 많이 널리 활용되고 있다. Michaud et al.(2003) 연구에서는 미국에서의 류마티스관절염 치료 비용을 제시하고 있는데 연간 직접의료비용이 1인당 9,519(2001년 기준) 달러로, 이 중 약제비는 6,324 달러로서 전체 비용의 66%를, 입원비용은 1,573 달러로 17%를 차지하는 것으로 제시하고 있다. 즉, 약물요법은 관절염 치료에 가장 널리 활용되고 있을 뿐 아니라 직접비에서 약품비가 차지하는 비중도 높으므로 적절한 치료제를 선정하는 것은 매우 중요하다. 특히 류마티스관절염은 장기간 치료가 요구되므로 경제성 평가를 통하여 비용-효과적인 치료 대안을 선택하는 것이 바람직하다(7).

더욱이 최근 중양괴사인자억제제가 개발되었는데 이러한 신약은 기존의 항류마티스약제의 투여에도 반응을 보이지 않는 중증의 류마티스관절염 환자 및 조기 류마티스 관절염 환자에서 메토틀렉세이트 보다 우월한 골미란 억제 효과가 증명 되었다. 그러나 가격이 상당히 비싸므로 비용 또한 함께 증가 되어 경제성평가의 대상이 되고 있다. 1998년 11월에 에타너셉트가 미국 식약청으로부터 류마티스관절염의 치료제로 최초로 승인 받아 상용화 되어 판매 되기 시작한 후 인플릭시맵과 아달리무맵 등이 시판되고 있다. 국내에도 이들 약제들이 도입되어 사용 가능하나 그 가격이 매우 고가여서 우리나라 보험 재정 및 환자에게 큰 부담을 주고 있다.

우리나라에서는 이의경 등과 김중주에 의해 에타너셉트를 포함한 류마티스관절염 치료제의 비용-효과 분석이 이루어 진 것을 제외하고는 이들 약제에 대한 경제성 평가 연구가 드문 실정이다. 반면에 외국에서는 류마티스관절염 치료제의 경제성 평가가 이들 약제들을 대상으로 매우 활발하게 이루어지고 있다. 그러나 비용-효과 분석은 각 나라마다 의료관행과 문화가 달라 환자들이 느끼는 삶의 질이나 노동생산성의 상실 정도가 차이가 있으며 직접, 간접 비용 또한 각 나라마다 매우 다르기 때문에 다른 나라의 연구결과를 우리나라에 일반화 시킬 수는 없다.

이들 약제 중 아달리무맵은 가장 최근 국내에 출시 된 제품이며 이 약제에 대한 경제성 평가가 국내에서 시행된 바가 없어 그 필요성을 인식하게 되었다. 이에 대한 가장 현실적인 자료를 제공하기 위해서는 류마티스관절염 환자들에게 사용 되는 다른 중양괴사인자억제제들을 비교대안으로 삼아 분석하고 그 결과를 제시해야겠지만 아직까지 이들 약제간의 효과와 부작용 측면에서의 비교에 무리가 있으므로 이러한

연구는 아직까지는 시기상조의 시도라고 판단 되었다. 메토티렉세이트 단독요법은 중양피사인자억제제들의 임상시험에서 그 효과 및 부작용을 비교하기 위한 대조군으로 설정 되는 주요 약물대안이며 중양피사인자억제제들의 경제성 평가 시에 비교 대안 중 하나로 자주 포함 되는 대안이다. 따라서 본 연구는 기존의 항류마티스약제 치료에 실패한 류마티스관절염 환자의 치료에 사용 되는 아달리무맙의 비용-효과성을 메토티렉세이트 단독요법을 비교 대안으로 하여 분석을 실시하였으며 이를 통해 이 약제를 사용하려는 의료진과 환자에게 경제적 측면에서의 정보를 제공하고자 하였다. 이는 향후 중양피사인자억제제들 간의 효율성에 대한 비교가 이루어질 때까지 제한적으로나마 비용-효과성에 대한 자료를 제공하는 데 의의가 있다.

## 2. 연구목적

국내에서 가장 최근에 출시 된 중양피사인자억제제인 아달리무맙을 류마티스관절염 치료에 사용 할 때 얻을 수 있는 효과와 발생하는 비용을 추계하여 비용-효과 분석을 실시하고자 한다.

본 연구의 세부 목적은 다음과 같다.

첫째, 임상시험의 결과를 이용해 아달리무맙에 의한 류마티스관절염의 치료 효과를 추정한다.

둘째, 사회적 관점과 환자의 관점에서 각 약제의 사용과 관련 된 비용을 추계한다.

셋째, 위에서 추계한 비용 및 효과를 이용하여 비교대안 대비 점증적 비용-효과비(incremental cost-effectiveness ratio; ICER)를 제시한다.

## 3. 이론적 고찰

### 3.1 류마티스관절염의 개요

류마티스관절염(Rheumatoid arthritis; RA)란 대칭적인 미란성 활막염과 일부의 경우에는 관절 이외의 기관이 침범되는 특징을 나타내는 원인 미상의 자가면역 질환이다. 대부분의 환자는 치료에도 불구하고 호전과 악화를 반복하여 점차적인 관절 파괴, 변형, 장애를 야기하고 사망에 이를 수도 있다.

류마티스관절염의 주요 문제점을 살펴보면 첫째, 관절 주위에 고열과 통증이다. 주로 견관절, 주관절, 수관절, 고관절, 슬관절, 족관절에 고열과 통증을 호소하는데 심한 경우에는 움직이기도 어려울 정도이다. 둘째, 전신에 피곤감을 느낀다. 셋째, 전신의 근력이 약화되며 여러 관절 가동범위에 제한을 가져온다. 더욱 더 진행될 경우 관절의 변형을 초래하게 된다. 넷째, 관절부위에 부종이 생기고, 아침에 강직이 있게 된다. 다섯째, 위와 같은 증상 때문에 정상적인 집안 일과 직업을 지속적으로 갖기 어려우며 미래에 대한 불안이 생기므로 정신적인 문제도 가져올 수 있다(8).

이 질환은 세계적으로 다양한 유병율을 보이고 있지만 보통 평균 유병율 0.8%로 추정되며 여성이 남성보다 약 3배 정도 많이 발생한다(5). 우리나라의 유병율은 2003년도에 두 지역에서 938명 중 1.4%로 보고(9)되었고 더 광범위한 자료는 없지만 0.5~1%로 추정되고 있으며 건강보험심사평가원의 최근 자료에 의하면 매년 약 10,000명씩 환자가 증가하는 것으로 나타났다(10). 유병율은 나이가 많아짐에 따라 증가하는데, 나이가 많아질수록 성별에 따른 유병률의 차이는 적어진다(5).

류마티스관절염은 환자의 자각 증상, 이학적 검사, 검사실 검사, 방사선 검사 등을 통해 종합적으로 판단하여 진단(표1)하게 되는데, 1987년에 개정된 미국류마티스학회(American College of Rheumatology;ACR)의 관절염 진단 기준이 가장 널리 사용 되고 있다(표2).

표1. 류마티스관절염 판단에 사용 되는 주요 지표

	지표	정상치	의미
검사실 검사	ESR; erythrocyte sedimentation rate	<30mm/hr	- 적혈구 침강속도 - 염증 여부 - 류마티스관절염의 활성도
	CRP; C-reactive protein	<0.7pg/ml	- 염증 여부 - 류마티스관절염의 활성도
	RF; rheumatoid factor	negative	- 류마티스관절염 환자의 70~80%에서 양성으로 나올 수 있음. - 관절염 주위에 있는 형질세포에서 생산되며 류마티스관절염의 발생 및 진행에 관련이 있음.
	ANA; anti-nuclear antibody	negative	- 항핵항체 - 약 20~30%의 환자에서 양성으로 나타남. - 관절외 증상을 나타내는 환자에게 잘 나타남.
이학적 검사			- 종창 관절 및 압통 관절 수 - 관절의 기계적인 문제 ; 운동성의 상실, 관절 마찰음, 불안정, 정렬불능, 변형 - 관절 외의 증상
방산선 촬영 검사			- 골다공증, 관절간격의 협소, 뼈의 파괴 등을 확인

표2. 미국 류마티스학회의 진단 기준

기준	정의
1. 조조강직	관절이 아침에 뻣뻣하며 1시간 이상 지속 됨
2. 3개 관절 부위 이상의 관절염	14 군데의 관절 중 적어도 3개 관절 부위 이상에 연조직이 부었거나 관절액이 차 있음.
3. 손에 있는 관절 부위의 관절염	손목, 중주지절관절이나 근위지관절 중 하나 이상 관절 부위가 부음.
4. 대칭적 관절염	몸의 양쪽에 있는 같은 관절들이 동시에 발병
5. 류마티스 결절	뼈가 튀어나온 곳, 관절이 퍼지는 쪽이나 관절 주위에 있는 피하 소결절
6. 혈청 류마티스 인자	혈청 류마티스 인자의 양성
7. 방사선 검사 변화	손과 손목을 전후 방향으로 찍은 사진에 류마티스 관절염의 특징적인 변화로써 발병 관절에 국한되거나 심한 뼈의 파괴(미란)나 뚜렷한 뼈 농도의 감소

\* 위의 7가지 항목 중 4가지 이상을 만족해야 류마티스 관절염으로 진단함, 1~4번 항목은 최소 6주 이상 지속되어야 함.

류마티스관절염 치료의 궁극적인 목표는 관절의 손상을 방지하거나 조절하여 기능의 손실을 최소화하고, 통증을 감소시키는 것이다. 류마티스관절염 치료의 첫 단계는 정확한 진단, 환자 상태에 관한 기초 자료 분석, 예후 예측 등을 통해 이루어진다. 류마티스관절염을 적절히 치료하여 이를 수 있는 관해(remission)란 관절염의 증상이 없는 상태로 미국류마티스학회에서는 다음과 같은 것이 없는 상태로 정의하고 있다: 1)활동성 관절 염증으로 인한 통증이나 부종(기계적 관절 통증이 아님), 2)아침에 뻣뻣한 증상, 3)피로, 4)관절 검사에서 윤활막염 소견, 5)연속적인 방사선 검사에서 관절 파괴가 점진적으로 진행되고 있다는 소견, 6)적혈구 침강속도(ESR) 혹은 C-반응단백(CRP) 검사 수치의 상승(11). 과거 변변한 항류마티스제제가 없었던 1950년대에는 관해율이 겨우 10% 정도였으나 최근 수 년 동안 류마티스관절염의 관해율에 관한 광범위하고 구체적인 보고는 아직 나오지 않고 있지는 않으나 많은 임상 의사들은 성공적인 관해를 예상보다 많이 경험하고 있다(12). 최근에 류마티스관절염의 병태생리, 경과 및 진행, 치료에 대한 연구가 활발히 진행되면서 질병의 조기 진단이 가능해지고 생물학적 제제 등을 포함한 다양한 약물이 개발 되었고 다양한 병합요법으로 치료 방법에 대한 선택의 폭이 넓어지면서 많은 환자에서 관해가 가능하게 된 것이다(13).

### 3.2 류마티스관절염 치료의 약물요법

예전에는 류마티스관절염으로 인한 관절 파괴가 아주 서서히 진행 되는 것으로 파악 되어 1970, 80년 대에는 치료가 “Pyramid Therapy”라는 방식으로 이루어졌다. 이 방법에선 류마티스관절염의 초기에 통증을 덜어주기 위해 비스테로이드성 항염증제(Non-steroidal anti-inflammatory drug)를 주로 사용하였고, 이후 질병이 진행됨에 따라 항류마티스약제(DMARDs; Disease modifying anti-rheumatic drug), 스테로이드, 면역억제제가 추가적으로 처방되었다. 그러나 최근 연구 결과에 의하면, 관절 악화가 단 2년 안에 30% 정도 진행되는 것으로 밝혀져 치료의 초점이 좀 더 초기 단계에서 강하게 치료하는 것으로 변경되었다. 메토티렉세이트가 류마티스관절염 치료제로는 1992년 미국과 유럽에서 처음으로 사용 되었는데 이로 인해 초기 단계에서 뼈의 파괴를 조절할 수 있게 되었다. 항류마티스약제는 비스테로이드성 항염증제, 스테로이드와 함께 처방되는데, 전자는 서서히 염증과 면역 반응을 조절하고, 후자들은 단기적으로 통증을 제거하는데 효과적이기 때문이다(14).

미국 류마티스학회는 2002년 새로운 류마티스관절염 치료 가이드라인을 발표하였는데 그 핵심사항은 초기 진단과 진단 직후 3개월 동안 항류마티스약제, 비스테로이드성 항염증제, 스테로이드들로 치료하고, 이후 치료 효과에 따라 여러 가지 더 강력한 약물과 생물학적 의약품, 그리고 각종 조합된 약물을 사용하는 것이다. 따라서 최근 발표된 치료법은 “발병 초기 진단과 집중치료”라 할 수 있다(15).

가) 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs; non-steroidal anti-inflammatory drugs)

NSAIDs, salicylate, 선택적 COX-2 길항제 등 다양한 계열의 약제가 개발되어 있으며, 관절 부종과 통증을 경감할 목적으로 사용 되지만, 질병의 경과를 바꾸지는 못한다. 그러므로 대부분 항류마티스약제와 함께 사용 되어야 한다. 약물의 작용 기전을 프로스타글란딘 합성을 억제함으로써 작용하나, 중성구 또는 대식세포의 기능 억제 작용도 관여할 것으로 생각 된다.

일반적으로 진통 효과는 24시간 이내에 나타나지만 항염 효과는 3~4일 지나서 나타난다. 한 가지 약물을 2~3주 사용 후 반응이 없으면 교체하며, 환자의 상태와 부작용을 고려하여 독성이 가장 적을 것으로 선택하는 것이 바람직하다. NSAIDs를 병합 투여하는 것은 상승효과가 없고, 오히려 부작용의 빈도가 높아지므로 피해야 한다. 그러나 아세트아미노펜, 트라마돌 같은 진통제는 병합 사용할 수 있다(6).

#### 나) 부신피질 호르몬제(glucocorticoids)

부신피질 호르몬 제제는 관절의 염증 통증에 일시적이고 빠른 경감효과를 보인다. 또한 방사선학적 골 변화의 진행을 늦출 수도 있다. 질병 경과 중에 증상의 악화를 겪게 되는 경우 증상의 경감을 위해 사용하며, 경구로 투여하는 외에도 관절강 내 주사요법을 사용하기도 한다. 그러나 장기 사용에 따르는 부작용으로 인해, 1일 프레드니솔론 10mg 이하, 트리암시놀론 4~8mg 이내로 사용하며, 대개의 경우 항류마티스약제의 효과가 충분히 나타나기 전까지 가교효과를 위해 사용한다. 용량은 천천히 감량하여 효과가 나타나는 최소한의 용량으로 사용하여야 한다. 장기적으로 투여할 경우 골다공증, 백내장, 쿠싱증후군, 혈당 상승 등의 부작용이 발생할 수 있으며, 3개월 이상 사용하는 경우 골다공증을 예방하기 위해 칼슘과 비타민 D를 투여하는 것이 권고된다(6).

#### 다) 항류마티스 약제(disease modifying anti-rheumatic drug; DMARDs)

항류마티스 약제는 류마티스관절염의 진행을 억제하는 효과를 가진 약제들로서, 면역조절기능을 이용하여 치료 효과를 나타낸다. 특히 이들 약제들은 류마티스관절염으로 인한 골미란과 관절 손상을 막을 수 있는 장점이 있어 류마티스관절염 치료의 근간을 이루고 있다. 이들 약제의 특징은 임상적 효과가 1~6개월 후에 나타나며, 통증을 직접적으로 억제하는 작용은 부족하며, 류마티스관절염의 치료에 효과는 분명히 있으나 완전하지는 않으며, 다양한 부작용을 나타낼 수 있다. 대표적인 약물로 메토트렉세이트가 해당 된다.

메토트렉세이트가 류마티스관절염의 치료에 사용된지는 20년이 경과했으며, 전 세계적으로 최소한 50만 명 이상의 류마티스관절염 환자에서 처방되고 있다. 다른 항류마티스약제와 가장 흔히 병용 투여되는 약제로 치료 효과가 대개 투여 시작 후 1개월 경에 나타나므로 다른 약제에 비해 빠른 치료 효과를 기대할 수 있다. 1990년대 초반에는 소량으로 시작하여 점차 증량하였으나, 최근에는 그 용량을 주당 10mg에서 시작하여 6주째에 17.5mg, 12주째에 20mg 이상까지 증량하는 방법도 있다.

항류마티스 작용기전은 림프구나 활액막 세포의 증식을 억제하기 보다는 메틸레이션 반응을 억제하여 폴리아민의 축적을 저해하고, 아데노신 수용체를 경유하여 아데노신을 세포 밖으로 배출함으로써 치료 효과 및 독성을 나타낸다. 가장 흔히 나타나는 엽산 결핍에 의한 구내염, 위장장애 등의 부작용은 경구로 엽산을 보충하여 예방할 수 있다(16). 메토트렉세이트의 대사는 대개 신장을 통해 12시간 내에 일어나는데,



신기능의 장애가 있는 환자에서는 특히 분화가 활발한 세포에 독성을 나타내어 골수억제 현상이 나타날 수 있다. 메토티렉세이트의 부작용 중, 생명을 위협할 수 있는 심각한 독성으로는 드물게 간섬유화나 간경화, 간질성 폐렴을 들 수 있다. 안전한 약제의 투여를 위해 신기능, 간기능 검사 및 흉부방사선 검사가 요구된다.

#### 라) 생물학적 제제

생물학적 제제는 류마티스관절염의 발생과 진행에 관여하는 염증성 물질들을 차단하여 활막염과 골미란을 억제한다는 목적으로 개발되었으며, 가장 먼저 선보인 생물학적 제제로는 종양괴사인자억제제(anti TNF- $\alpha$ )가 있다.

현재 국내에서도 사용 가능한 종양괴사인자억제제로는 종양괴사인자- $\alpha$  합성 단일클론 항체(chimeric anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody)인 인플릭시맙(레미케이드®)과 75kD 수용성 TNF 수용체 길항제(soluble TNF receptor: Fc fusion protein)인 에타너셉트(엔브렐®), 항 TNF- $\alpha$  사람 단일클론 항체(fully human anti TNF- $\alpha$  monoclonal antibody)인 아달리무맙(휴미라®)이 있다.

이러한 종양괴사인자억제제들은 고가인 관계로 그리 널리 사용되지는 못하지만, 기존의 항류마티스약제의 투여에도 반응을 보이지 않는 중증의 류마티스관절염 환자 및 조기 류마티스관절염 환자에서 메토티렉세이트보다 우월한 골미란 억제 효과가 있음이 증명되었다. 종양괴사인자억제제의 부작용으로는 주사부위반응, 정맥주사 시 반응, 감염, 탈수초질환, 혈액 이상, 심부전, 악성 종양, 루푸스, 간 기능 이상 등이 있다.

종양괴사인자억제제 이외의 생물학적 제제로서 IL-1 수용체 길항제인 아나킨라와 항 B 림프구 단일클론 항체인 리툽시맙, CTLA4-immunoglobulin인 아바타셉트 등이 있으며, 이들 약제는 진행된 류마티스관절염 환자에서 관절의 손상과 기능적 장애를 호전시킨다는 연구 결과가 보고 되었다(16).

#### ① 에타너셉트

종양괴사인자의 수용체 부위에 강한 친화력으로 결합하여 종양괴사인자의 작용을 경쟁적으로 억제한다. 이 약물의 임상적 효과와 안전성을 연구한 대단위 연구로는 1999년에 발표된 메토티렉세이트를 복용하는 류마티스관절염 환자에게 에타너셉트를 추가로 투여한 연구가 있는데 여기에서 메토티렉세이트 단독으로 치료한 환자군에 비해 에타너셉트와 메토티렉세이트를 병합으로

치료한 환자군에서 ACR20, 50, 70 반응 모두에서 더 좋은 임상 효과를 보였다(17). 2004년에 발표된 TEMPO(Trial of Etanercept Outcomes) 연구에서는 에타너셉트와 메토티렉세이트를 단독으로 투여한 환자군에 비해 에타너셉트와 메토티렉세이트를 병합투여한 환자군에서 더 우수한 임상적 효과를 보았고 방사선적 진행도 유의하게 줄었다(18).

## ② 인플릭시맵

가장 먼저 개발된 종양괴사인자억제제로 종양괴사인자에 강한 친화력을 가져 종양괴사인자가 그 수용체와 결합하는 것을 억제하여 종양괴사인자의 생물학적 작용을 억제한다. 이 약물의 효과와 안전성을 시험한 연구로는 ATTRACT(the Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant therapy) 연구가 있다(19). 이 연구에서 ACR 20, 50, 70 반응을 비교해 볼 때 인플릭시맵과 메토티렉세이트 병용군이 속임약과 메토티렉세이트 병용군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 증상의 호전은 투여 2주 후부터 시작되어 102주 후까지 지속되었다. 단순 방사선 검사에서 손가락, 손목, 발가락 관절의 골미란 정도를 비교하여 구조학적 손상을 54주 후와 102주 후에 비교한 결과 구조적 손상이 진행되지 않은 결과가 나왔다. 건강평가설문서(HAQ)로 평가한 신체기능반응에서 인플릭시맵과 메토티렉세이트 병용군이 임상적으로 현저한 호전을 보였다. 또 다른 인플릭시맵과 메토티렉세이트 병용 임상시험에서 속임약과 메토티렉세이트 병용군에 비해 ACR20(17%:42%), ACR50(8%:21%), ACR70(2%:10%) 반응범주에서 유의한 차이를 보여 인플릭시맵의 우수한 효과를 반영하였다. 그러나 결핵이나 기회감염의 위험이 증가되는 부작용이 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다.

## ③ 아달리무맵

이 약물은 종양괴사인자에 강한 친화력을 가지며 종양괴사인자가 그 수용체와 결합하는 것을 경쟁적으로 억제하여 종양괴사인자의 생물학적 작용을 억제한다. 인플릭시맵과는 달리 온전히 사람단백질로 재조합된 IgG1 종양괴사인자억제 단클론항체이므로 이에 대한 항체가 발생되지 않는다.

류마티스관절염의 치료제로 미국에서는 2002년에 승인을 받고 2003년 유럽에서도 승인을 받았다. 국내에서는 2006년 7월 식약청으로부터 허가를 득하였고 건선관절염과 강직척추염에도 적응증을 추가하였다.

류마티스관절염 환자를 대상으로 한 이 약물의 대단위

임상시험연구는 에타너셉트나 인플릭시맵에 비해 많지는 않다. 효과와 안전성을 확인하기 위한 이 약물의 대표적인 임상시험은 2003년 1월에 발표된 ARMADA(Anti-TNF Research Study Program of the Monoclonal Antibody Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) study이다. 이 연구에서는 메토틀렉세이트에 반응하지 않는 불응성 류마티스관절염 환자에게 아달리무맵과 메토틀렉세이트를 함께 투여한 군과 메토틀렉세이트와 속임약을 투여한 환자군을 비교하였는데 아달리무맵과 메토틀렉세이트를 함께 투여한 환자군이 부작용의 발현 빈도는 차이가 없이 치료 효과가 유의하게 높았다(20). 2006년 6월에 발표된 ARMADA study의 4년 연장 임상시험에서도 아달리무맵과 메토틀렉세이트를 4년 동안 사용하였을 때 심각한 부작용의 발생이 더 증가하지 않고 스테로이드와 메토틀렉세이트의 사용량을 줄였음에도 불구하고 임상적인 관해가 지속적으로 유지된 것을 확인할 수 있었다(21).

아달리무맵 치료 중 다양한 부작용이 나타날 수 있으며 때로는 치명적인 부작용이 나타날 수 있다. 가장 흔하고 중요한 부작용은 감염이다. 그 중 결핵이 가장 중요하고 그 외에 곰팡이 감염 등 다양한 기회감염이 발생할 수 있다. 따라서 아달리무맵 치료 전에 반드시 잠복결핵에 대한 검사와 치료가 필수적이다. 예방주사가 필요한 경우, 사백신은 접종이 가능하지만 생백신의 접종은 하지 않는다. 아달리무맵을 투여한 후 유행성혈독이 발생되거나 악화된 경우가 발생되었으므로 이 환자들에게는 사용하지 않도록 한다. 705명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 나타난 부작용을 보면 상기도감염 17%, 부비동염 11%, 주사부위 통증 12%, 두통 12%, 발진 12% 등으로 나타났다(12).

### 3.3 치료 효과의 평가

류마티스관절염의 치료에 대한 평가는 생화학적 지수를 통해 관절염 관리 효과를 측정하거나 조조강직 시간, 압통 관절, 부종 관절수 및 방사선상의 변화 평가 등을 통해 이루어진다.

#### 가) ACR20

관찰시점에서 초기의 압통 관절수와 부어있는 관절수가 20% 이상 호전되고 환자 통증 평가, 환자 종합 평가, 의사의 종합 평가, 환자 자가 측정 활동 제한성, 급성기 반응(ESR 또는 CRP) 중 세 가지가 초기 보다 20% 이상 호전 됨을 의미한다. 50%와 70%의 호전이 있을 때는 각각 ACR50,

ACR70이라 한다. RCT(randomized clinical trial)에서 효과 지표의 gold-standard로 인정 되어 최근의 임상시험에서 ACR20 개선 효과를 보인 환자수 비율을 결과변수로 사용하여 이를 이용하기 편리하다. 그러나 장기간의 관절 부식에 관한 데이터를 제공할 수 없고 관절의 부식 예방이나 방사선학적 소견상 골 파괴 진행억제에 대한 예방이라는 약물의 유익성 등이 간과 된다(22).

#### 나) DAS28(Disease activity score 28)

류마티스관절염에 공통적인 28가지 요소를 바탕으로 평가하는데 압통 관절 수, 부어있는 관절수, ESR 또는 CRP, 환자의 전반적인 평가 등을 사용하여 정량적으로 질병의 활성도를 평가한다. 0~10으로 질환 정도를 나타내며 5.1 이상이면 활성도가 높고 3.2 이하이면 낮고 2.6 이하이면 관해 됨을 나타낸다(23).

#### 다) HAQ(Health assessment questionnaire)

HAQ는 성인 관절염 환자의 일상생활수행 어려움을 측정하기 위하여 기능적 활동장애를 측정하는 도구로서 Fries 등(1980)이 개발하였다. 이 도구에서는 과거 1주일간 일상 활동을 측정하는데 항목으로는 옷입기와 손질하기, 일어서기, 식사하기, 걷기, 개인위생, 올리기와 내리기, 잡기 및 옥외활동 등의 8개의 하부 영역으로 구성되어 있다. 평가방법은 '0 = 전혀 어려움이 없음', '1 = 약간 어려움', '2 = 무척 어려움 또는 타인이나 기구의 도움이 필요', '3 = 할 수 없음' 등으로 점수를 매겨 각 항목에서 가장 높은 점수를 합하여 이를 8로 나눈 값(범위 = 0~3)으로 나타난다. 지수가 증가할수록 활동장애가 큰 것을 의미한다.

HAQ 값은 0~3까지의 자연수로서 의약품 투약에 따른 개선효과를 계량화하는데 용이한 장점이 있다. 이러한 특성으로 인하여 HAQ는 장기 모델링에 주요한 성과변수로 활용되고 있으며, 구간값 분류를 통하여 류마티스 질환의 위중도를 평가하는 데에도 활용된 바 있다(7).

## II. 연구방법

### 1. 연구대상

본 연구는 류마티스관절염 치료제로서 국내에 가장 최근에 도입된 중양피사인자억제제인 아달리무맙의 비용-효과성을 평가하고자 하였다. 아달리무맙에 대한 대규모 무작위 대조군 임상시험 중 ARMADA study는 우리나라에서 아달리무맙의 사용에 대한 급여 인정 기준에 가장 근접한 환자군을 대상으로 진행한 연구로 본 연구는 기본적으로 이 임상시험에 바탕을 두고 설계하고 분석하였다. 따라서 본 연구의 연구대상은 아달리무맙과 메토틀렉세이트의 병용요법으로 설정하였는데 실제로 아달리무맙은 허가사항 상에 메토틀렉세이트와의 병용을 추천하고 있다. 이 연구대상의 비용-효과 분석을 위한 비교 약물대안으로는 메토틀렉세이트 단독 요법으로 설정하였다. 현실적인 경제성 평가 결과를 제시하기 위해서는 대상 환자들의 다른 선택 대안들 즉, 다른 중양피사인자억제제들을 모두 비교대상으로 설정해야 하겠으나 지금까지의 임상 자료만으로는 이들 약제들의 임상적 효과를 비교하는 것에 큰 무리가 따르므로 본 연구는 아달리무맙의 효과와 부작용을 평가한 한 가지의 임상 연구에 근거하여 메토틀렉세이트 단독 요법과 비교 시 아달리무맙과 메토틀렉세이트의 병용 요법을 시행하여 어느 정도의 효과를 더 얻을 수 있고 그를 위해 어느 정도의 비용이 더 필요한지를 평가하는 데 국한하였다.

아달리무맙은 애보트사의 휴미라®라는 제품으로 판매되고 있으며 1회 투여 용량인 40mg이 하나의 시린지에 충전 되어 있는 프리필드 시린지 형태로 공급 되어 환자 스스로 투여가 가능하다. 한 시린지의 보험 약가는 478,164원이며 국내 급여 인정 기준은 다음 표3의 내용과 같다. ARMADA study에서 아달리무맙은 격주로 20mg, 40mg, 80mg을 투여하는 세 가지 시험군을 설정하고 있지만 국내 허가사항이며 가장 추천 되어지는 용량인 격주 40mg을 투여하는 용법만을 연구대상으로 하였다.

메토틀렉세이트는 국내에 총 네 개의 제품이 유통 되고 있으며 1정당 2.5mg을 포함하고 있다. 심사평가원에서 제공한 2008년 상반기의 사용량 가중평균가 자료에서 메토틀렉세이트 성분의 정당 가격은 131원이며 국내 급여 인정 기준은 다음 표3의 내용과 같다.

표3. 류마티스관절염 치료제의 국내 요양급여 세부 인정 기준

약제	요양급여 세부 인정 기준
<b>메토트렉세이트</b>	<p>류마티스관절염에 투여 시(경구제)는 일반 소염진통제, 항류마티스성 제제 등 1차 약제에 효과가 없는 부득이한 중증의 류마티스관절염의 2차 약제로 투여하는 경우 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외 허가사항 범위 내에서 류마티스관절염에 투여하는 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p>
<b>레플루노마이드</b>	<p>메토트렉세이트 정제 투여가 곤란하거나 충분한 효과가 없는 경우에 단독 또는 병용요법으로 투여 시 인정하며 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p>
<p><b>에타너셉트, 레미케이드, 아달리무맙</b></p>	<p>아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래-</p> <p>1. 성인의 활동성 및 진행성 류마티스관절염</p> <p>가) 투여대상(다음 1), 2) 조건을 동시에 충족하는 경우)</p> <p>1) 미국류마티스학회(ACR) 표준진단기준(1987년 제정)에 부합하는 성인</p> <p>    ; 성인 : 중증의 활동성 만성 류마티스관절염 환자로서 다음 각호의 조건을 동시에 충족하는 경우</p> <p>(가) ESR&gt;28mm/hr 이거나 CRP&gt;2.0mg/dL</p> <p>(나) 아침 강직이 45분 이상 지속되는 경우</p> <p>(다) 활성 관절수가 적어도 20 관절 이상이거나 다음 중 4개의 대관절을 포함한 6관절 이상인 경우</p> <p style="text-align: center;">- elbow, wrist, knee, ankle : 압통 및 부종으로 평가</p>

- shoulder, hip : 수동적 관절운동(passive movement)의 제한 및 통증으로 평가

2) 두 가지 종류 이상(메토트렉세이트 포함)의 DMARDs로 6개월 이상(각 3개월 이상) 치료 하였으나 치료효과가 미흡하거나, 상기 약제들의 부작용 등으로 치료를 중단한 환자 : 다만, 메토트렉세이트 사용이 불가능한, 간질환 혹은 신부전 등의 경우에는 메토트렉세이트를 제외한 두 가지 종류 이상의 DMARDs 사용

나) 투여기간 및 평가방법

1) 성인

- 동 약제를 3개월간 사용 후 평가 시 ESR 28mm/hr 이하이거나 CRP 2.0mg/dL 이하인 경우 또는 동 검사 수치가 기본보다 20% 이상 감소한 경우로서

- 활성 관절수(압통 및 부종)가 기준보다 50% 이상 감소된 경우 추가 6개월간의 사용을 인정함.

- 이후에는 지속적으로 6개월마다 평가를 하여 첫 3개월째의 평가 결과가 유지되면 지속적인 투여를 인정함(최대 51개월)

2. 한 가지 중양괴사인자억제제에 효과가 없거나 부작용으로 투약을 지속할 수 없는 경우에 교체 투여를 급여로 인정하며 이 경우 교체 투여에 대한 사유서를 첨부하여야 한다.

3. 교체 투여 전 투여기간도 교체 된 약제의 최대 급여기간에 포함하여 계산함.

가) 투여대상

### 리특시법

미국류마티스학회 표준진단기준에 부합하는 성인 류마티스관절염 환자 중 1종 이상의 중양괴사인자억제제에 반응이 불충분한 중증의 활동성 류마티스관절염 환자로서 다음 각호의 조건을 동시에 충족하는 경우 인정 한다.

1) ESR>28mm/hr 이거나 CRP>2.0mg/dL

2) 아침 강직이 45분 이상 지속되는 경우

3) 활성 관절수가 적어도 20 관절 이상이거나 다음 중 4개의 대관절을 포함한 6관절 이상인 경우

- elbow, wrist, knee, ankle : 압통 및 부종으로 평가

- shoulder, hip : 수동적 관절운동(passive movement)의 제한 및 통증으로 평가

※ 종양괴사인자억제제 요법에 반응이 불충분한 경우란 종양괴사억제제의 계속 투여 조건에 해당하지 않는 경우로 한다.

나) 투여기간 : 1코스(1회 1,000mg씩 2주 간격으로 2번 투여하되 메토티렉세이트와 병용투여를 인정함.)

## 2. 분석 모형

### 2.1 분석기간

류마티스관절염은 완전 치유가 어려운 만성 질환으로 치료효과 및 비용이 장기간에 걸쳐 발생하므로 장기간의 분석이 바람직하다. 그러나 신약에 대한 임상 결과는 단기간의 RCT(randomized controlled trials)로부터 활용할 수밖에 없다. 그래서 단기간 임상결과와 장기간에 걸쳐 발생하는 질병의 역학적 측면, 삶의 질, 사망률, 관련 자원 이용 등에 대한 측면을 결합하기 위하여 모델을 사용할 수 있다. 류마티스관절염은 질환의 특성상 이용 가능한 약물요법들을 시행하여 반응에 실패하는 경우 다른 약물요법으로 변경하면서 장기간의 치료가 시행되고 있기 때문에 약물요법의 치료순서를 반영한 모델을 설계해야 한다. 그러나 국내의 류마티스관절염 치료의 실재를 정확하게 반영하는 모델을 설계하기에는 국내 임상 자료, 치료 현황, 역학 자료, 환자의 삶의 질에 대한 자료 등의 부재로 매우 제한적이다. 따라서 본 연구에서는 아달리무맙의 급여 인정 최대 기간인 51개월 중 초기 반응 평가가 이루어지는 3개월을 제외한 48개월로 설정하였다. 초기 반응 평가가 이루어지는 3개월을 제외한 이유는 ARMADA study로부터 3개월 시점의 효과에 대한 자료를 얻을 수 없기 때문이었다. 그러나 ARMADA study에서 제시하고 있는 ACR20에 도달하는 시간에 대한 자료에 의하면



6개월에 평가 시점에 ACR20에 도달한 환자의 95%가 4주 이내에 효과를 나타냈음을 알 수 있으므로 결과에 큰 영향을 미치지 않을 것으로 사료된다.

## 2.2 분석관점

우리나라 심사평가원에서는 의약품 경제성평가 지침에서 기본적으로 사회 전체의 관점에서 분석할 것을 제시하고 있다. 본 연구에서도 기본적으로 사회적 관점에서 분석을 실시하고자 한다. 또한 본 연구는 메토트렉세이트를 포함한 두 가지 이상의 DMARDs 요법에 충분한 효과를 보지 못한 환자에게 메토트렉세이트 단독요법의 대체안으로서 아달리무맙과 메토트렉세이트 병용요법의 효과와 비용에 대한 정보를 제공하는 것을 주요 목적으로 하고 있으므로 환자의 관점에서 분석하고자 한다.

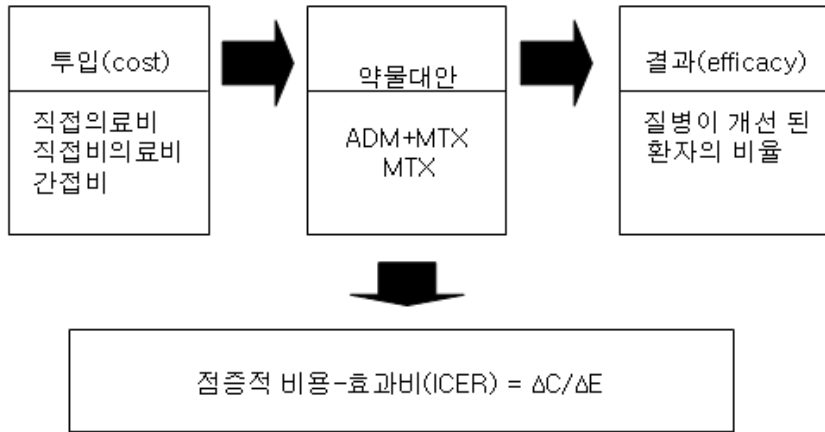
## 2.3 환자의 특성

본 연구는 우리나라의 아달리무맙 사용의 급여 인정 범위 내에 해당하는 환자를 대상으로 하고 있으므로 메토트렉세이트를 포함한 두 가지 이상의 DMARDs의 치료에도 불구하고 활동성 류마티스관절염으로 진단 되는 환자를 대상으로 하고 있으며 이를 반영하기 위하여 이와 동일한 특성을 갖는 환자군을 대상으로 하는 ARMADA study를 바탕으로 분석하였다.

## 2.4 분석방법

ARMADA study로부터 얻을 수 있는 임상적 효과와 우리나라의 의료 환경하에서 발생하는 환자 1인당 비용을 이용하여 비용-효과 분석을 실시하고자 한다.

그림1. 류마티스관절염 치료제로서 아달리무맙의 비용-효과 분석



## 2.5 할인율

우리나라의 심사평가원에서 제시하는 의약품 경제성 평가 지침에 따라 비용과 효과 측면에서 각각 연간 5%의 비율을 적용하였다.

## 2.6 모델 설계의 개요

ARMADA study는 6개월간의 임상 연구로, 본 연구에 필요한 기본적인 자료원이지만 분석 기간인 48개월에 대한 자료를 완벽하게 제공하지는 못한다. 본 연구에서 분석 기간으로 설정한 48개월 동안의 비용과 효과를 적절하게 추정하기 위해서는 이 기간 동안의 질병에 대한 역학 자료, 사망, 관련 자원의 이용, 치료 방법의 전환 등 연구대상의 약물대안에 의한 효과와 비용의 변화를 반영할 수 있는 모델을 설계할 필요가 있었다. 본 연구는 ARMADA study 결과를 바탕으로 하여 매 6개월마다 반응평가를 실시하여 질병의 개선 여부를 판단하고 그 여부에 따라 현 약물대안의 유지 혹은 변경을 결정하는 건강상태가 매 주기마다 반복되므로 마르코프 모델을 설계하고 이를 활용하였다. 모델을 설계하는 데 세워진 가정과 내용은 다음과 같다.

본 연구의 대상 환자에게 한 가지 약물대안(아달리무맙과 메토트렉세이트 병용요법 또는 메토트렉세이트 단독요법)으로 치료를 시작하면 6개월 후에 반응을 평가하여 질병이 개선된 경우에는 그

치료법을 유지하고 그렇지 않을 경우에는 다른 치료법으로 전환하도록 한다. 이 때 질병의 개선 여부는 ACR20을 기준으로 하였다. 즉, 반응 평가 시 ACR20에 도달하지 못한 환자 또는 중간에 치료를 중단한 경우는 질병이 개선 되지 않은 건강상태로 판단하였다. 질병의 개선 여부를 ACR20으로 설정한 이유는 ACR20이 류마티스관절염 치료에 반응을 하는지 판단하는 최소한의 기준이며 류마티스관절염 치료제의 임상 연구 시 효과를 측정하는 표준 지표로 널리 사용 되고 있기 때문이다. 그러나 우리나라 급여 인정 기준 상 반응평가가 ESR 또는 CRP 수치의 20% 개선과 활성 관절수의 50% 개선으로 되어 있어 ACR20을 개선 여부로 판단하는 것이 우리나라의 의료 환경을 정확하게 반영한다고 볼 수 없다. 이러한 문제를 보완하기 위하여 개선 여부를 ACR50, ACR70으로 기준을 변경하여 민감도 분석을 실시하여 결과를 제시하고자 하였다.

한 가지 약물대안의 치료로 개선 되지 않은 경우에는 다른 약물대안으로 전환하도록 하고 있는데 현실을 정확하게 반영하기 위해서는 우리나라 의료 환경 하에서 어떠한 순서에 따라 치료가 이루어지고 있는지에 대한 자료를 바탕으로 모델이 설계 되어야 한다. 그러나 국내 의료진이 활용하는 지침이나 실제 처방 패턴에 대한 공개된 자료를 구할 수 없으므로 류마티스관절염 치료제의 급여 인정 기준과 에타너셉트를 류마티스관절염 치료에 도입하는 순서에 따른 국내 경제성 평가 자료(이의경 등, 2005)의 일부 내용을 근거로 하였다.

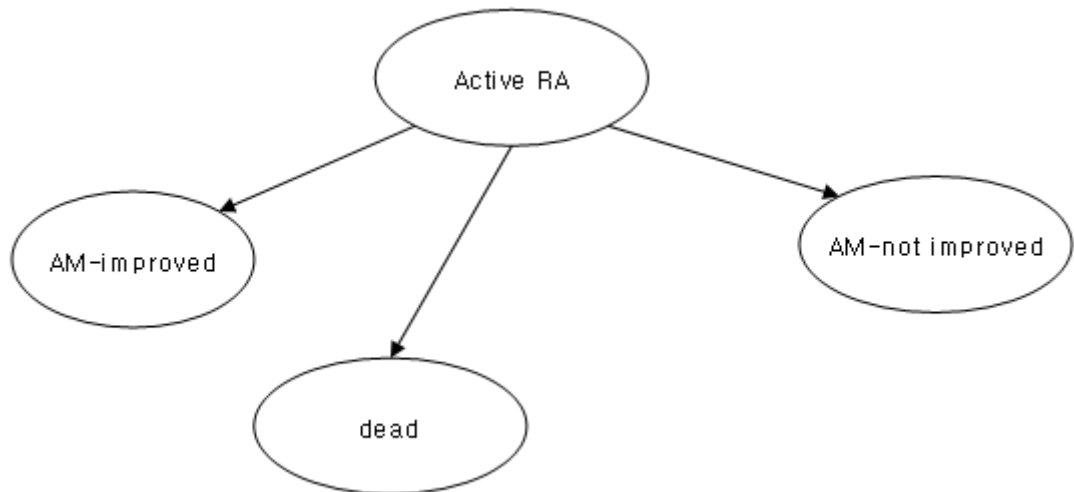
아달리무맙 치료에 개선을 보이지 못한 환자에게 다른 항종양괴사인자 제제로 교체 투여를 인정하지 않았던 기준이 최근에 에타너셉트로 교체 투여를 인정하는 것으로 개정 되었다. 이러한 급여 인정 기준의 개정을 반영하여 교체 투여를 인정하지 않는 경우(모델A)와 인정하는 경우(모델B) 각각에 대하여 모델을 설계하고 분석하였다. 따라서 모델B에서는 아달리무맙 치료에 개선을 보이지 못한 경우 에타너셉트로 전환하여 투여하게 된다. 모델A에서 아달리무맙 치료에 개선을 보이지 못한 환자와 모델B에서 에타너셉트 치료에 개선을 보이지 못한 환자의 다음 치료법으로 리툽시맙을 고려해 볼 수 있다. 그 이유는 급여 인정 기준 상에 항종양괴사인자의 치료에 개선을 보이지 못한 환자에게 투여 시 급여를 인정해 주는 약제로 리툽시맙이 설정 되어 있기 때문인데 기준이 고시 된 지 3개월 정도로 그 기간이 매우 짧아 실제 임상에서의 사용 현황을 파악할 수 없고 실제로 사용 건수가 많지 않다는 리툽시맙 공급 회사의 의견이 있었고 단 한 코스(6개월, 2회 투여)만을 급여 인정하고 있어 그 이후 주기에서 효과의 유지, 효과의 감소, 새로운 치료법의 도입 여부 등을 모델에 포함시키기 위한 최소한의 자료도 구하기 어려운 점을 감안하여 다음 치료법으로 선정하지 않고 이의경 등의 연구 내용을 근거로 메토티렉세이트 단독요법을 다음 치료법으로 하였다. 이의경 등의 연구(2005)에서는 메토티렉세이트를 사용한 후

반응이 없는 경우, 상대적으로 최근에 개발된 고가의 약제인 레플루노마이드와 메토틀렉세이트 병용요법, 그 다음에 에타너셉트와 메토틀렉세이트 병용요법으로 이행하되, 이 모두에 저항성을 보이는 경우 메토틀렉세이트를 이용한 유지요법으로 마무리하는 치료 순서를 가정하고 있다. 이는 “미국 류마티스학회(American college of rheumatology, ACR) 2002년 진료지침” 과 국내 류마티스 내과 임상 의사의 자문, 임상문헌자료의 확보 가능성 등에 따라 결정된 것으로 본 연구에 인용하는 것이 부적절하지 않다고 판단하였다. 결론적으로 모델A에서 약물치료법의 순서는 아달리무맙과 메토틀렉세이트의 병용요법 메토틀렉세이트가 되고 모델B에서는 아달리무맙과 메토틀렉세이트의 병용요법 에타너셉트와 메토틀렉세이트의 병용요법 메토틀렉세이트로 가정하였다.

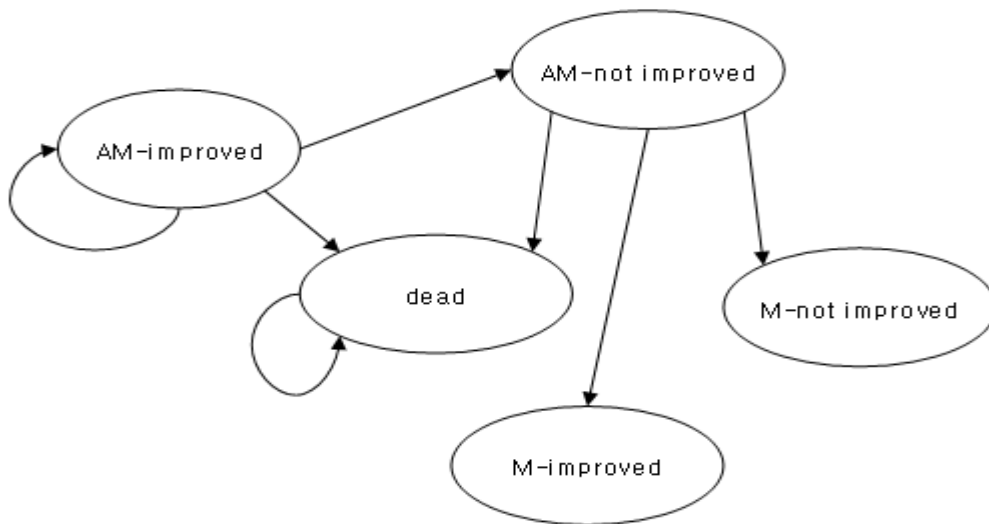
위의 내용을 토대로 마르코프 모델의 건강상태는 치료법과 개선여부의 조합으로 결정될 수 있다. 즉, 치료 전의 류마티스관절염 상태와 치료법에 의해 개선 또는 개선 되지 않음과 사망 상태로 나누어 볼 수 있는데 모델A에서는 치료법이 두 가지이고 개선 여부도 두 가지로 나누어지므로 총 네 가지의 조합이 발생하고 여기에 치료전의 상태 한 가지와 사망 상태 한 가지가 있으므로 총 여섯 가지의 건강상태로 표현할 수 있다. 모델B에서는 치료법이 세 가지이므로 위와 같은 원리로 총 여덟 가지의 건강상태로 표현할 수 있다. 그리고 이를 전이상태 다이어그램으로 나타내면 다음 그림2, 그림3와 같다.

그림2. 모델A의 전이상태 다이어그램

Cycle1



Cycle2



Cycle3 이후

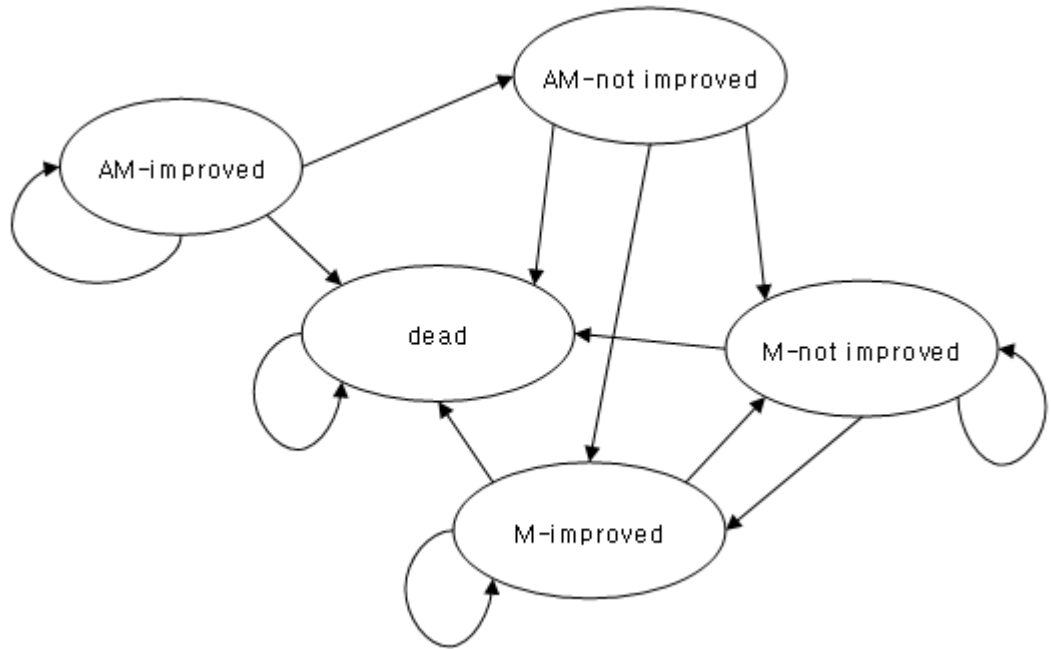
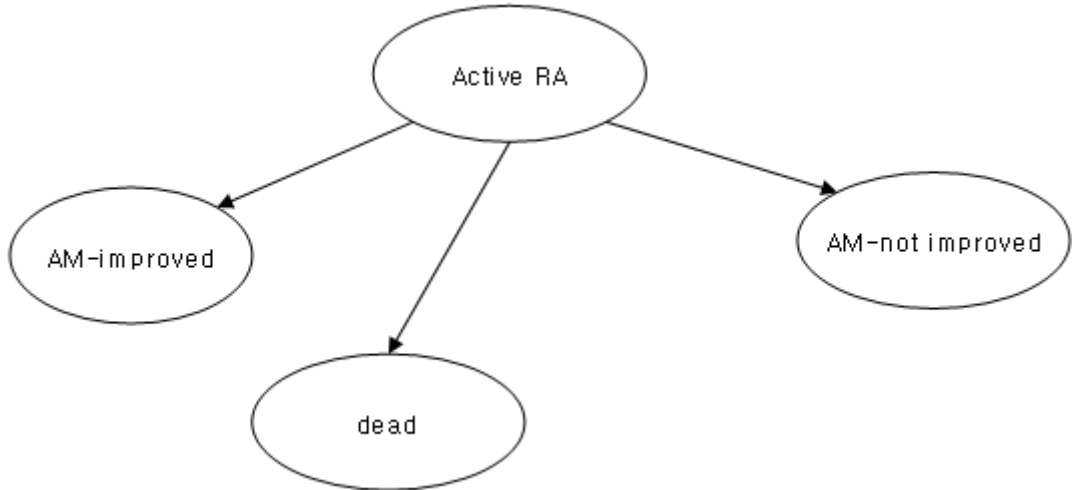
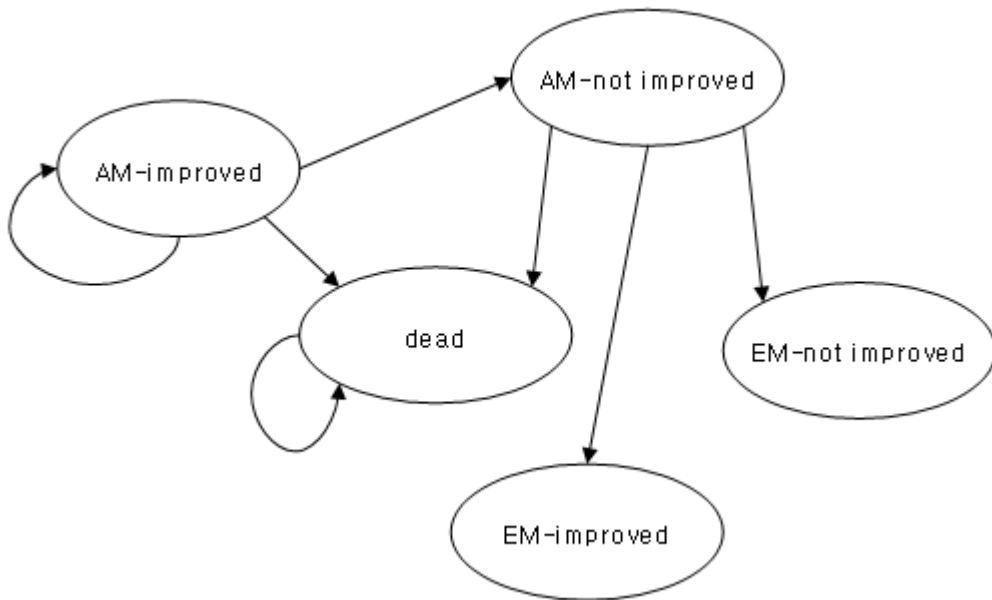


그림3. 모델B의 전이상태 다이어그램

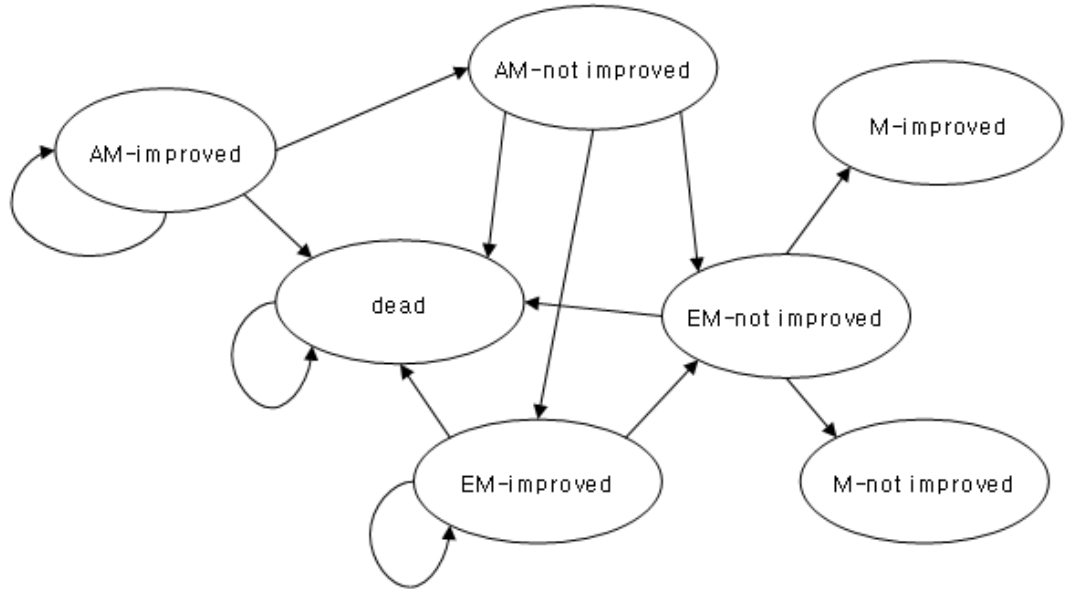
Cycle1



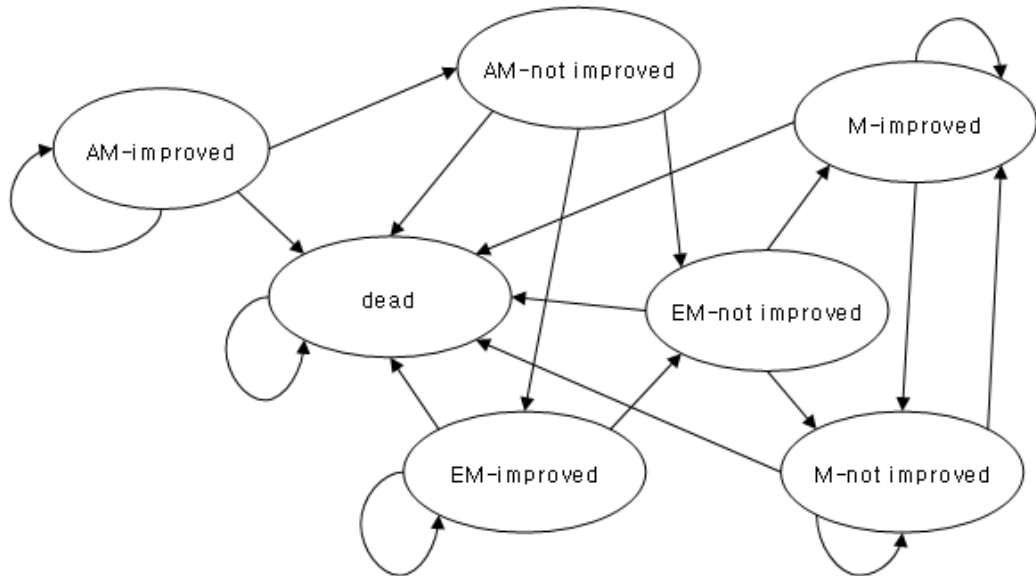
Cycle2



Cycle3



Cycle4 이후





이를 마르코프 모델의 형태로 나타내면 다음 그림4, 그림5와 같다.

그림4. 모델A의 마르코프 모델

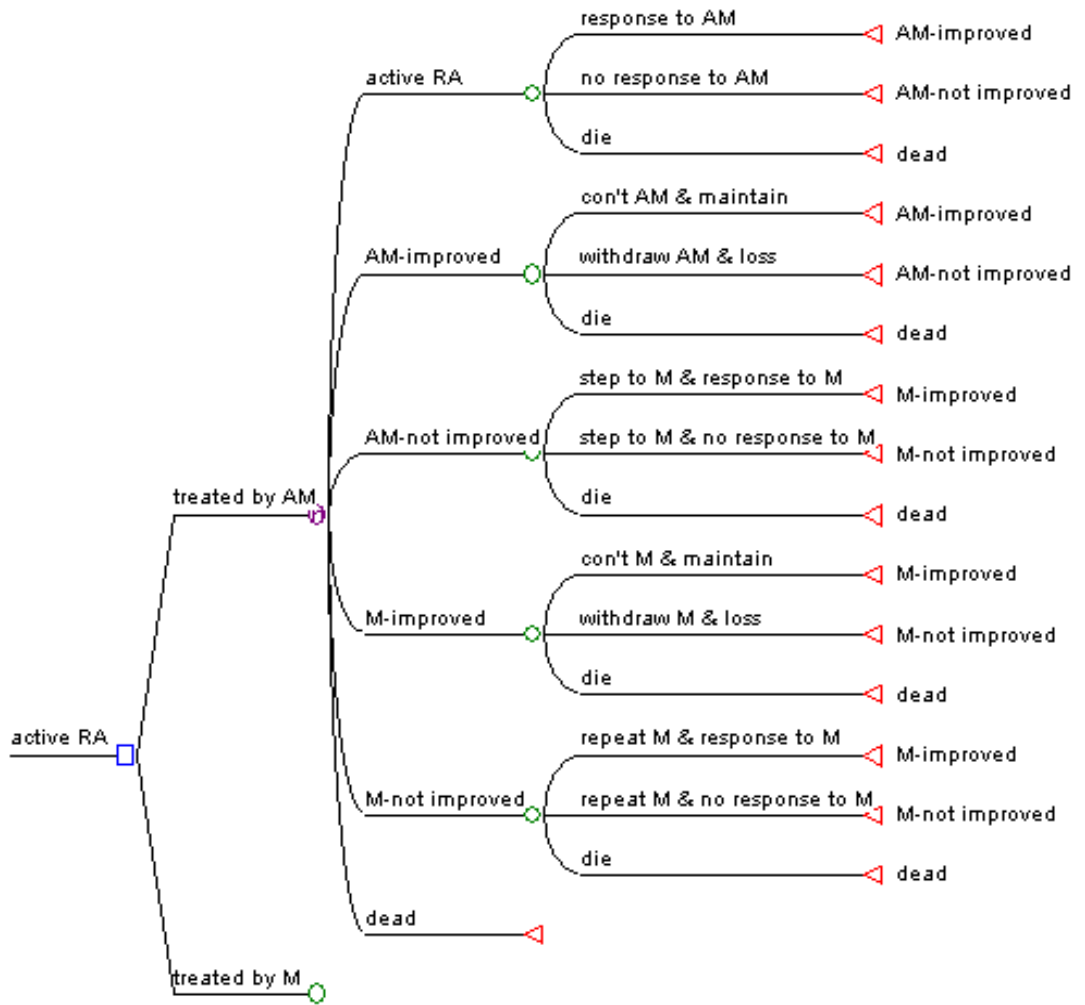
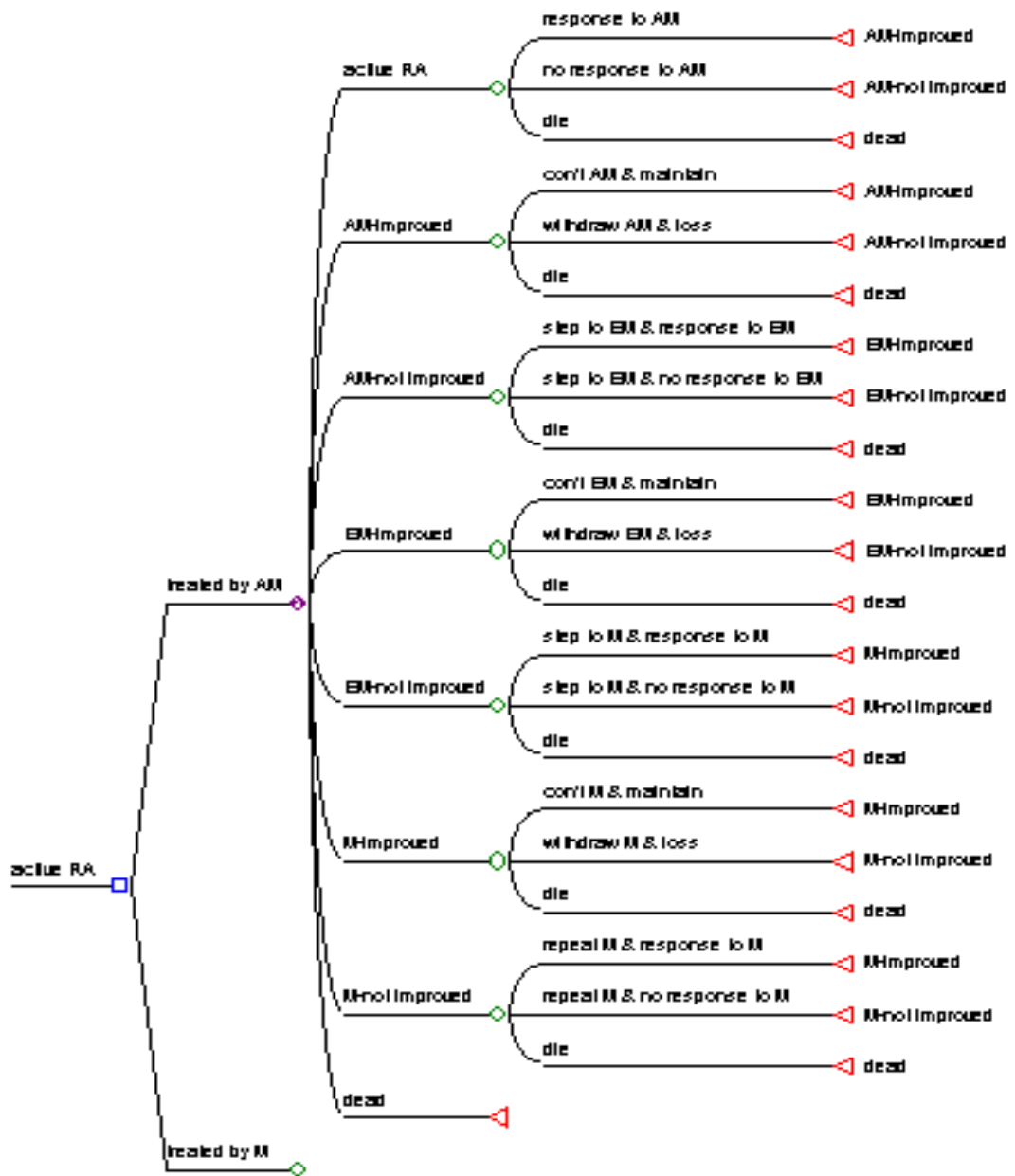


그림5. 모델B의 마르코프 모델



여기에서 사용 된 건강상태와 전이상태의 정의는 다음 표4, 표5와 같다.  
 표4. 모델A의 건강상태와 전이상태의 정의

**건강상태**

상태	정의
<b>Active RA</b>	메토트렉세이트를 포함하는 두 가지 이상의 DMARDs 치료에 실패함 활동성 류마티스관절염 환자의 상태
<b>AM-improved</b>	아달리무맙과 메토트렉세이트 병용요법으로 치료하고 그 결과 질병의 상태가 개선 됨.
<b>AM-not improved</b>	아달리무맙과 메토트렉세이트 병용요법으로 치료하였지만 질병의 상태가 개선 되지 않음.
<b>M-improved</b>	메토트렉세이트 단독요법으로 치료하고 그 결과 질병의 상태가 개선 됨.
<b>M-not improved</b>	메토트렉세이트 단독요법으로 치료하였지만 질병의 상태가 개선 되지 않음.
<b>Dead</b>	사망한 상태

전이상태

상태	정의
<b>Response to AM</b>	아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법을 처음으로 시행하여 반응을 보여 개선 된 상태가 됨.
<b>No response to AM</b>	아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법을 처음으로 시행했으나 반응을 보이지 않아 개선 되지 않은 상태가 됨.
<b>Con't AM &amp; maintain</b>	전 주기에 아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법에 의해 개선 된 상태를 보이고 그 효과를 다음 주기에도 유지하여 개선 된 상태가 됨.
<b>Withdraw AM &amp; loss</b>	전 주기에 아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법에 의해 개선 된 상태를 보였으나 주기 중간에 치료를 중단하여 그 효과를 유지하지 못하여 개선 되지 않은 상태가 됨.
<b>Step to M &amp; response to M</b>	메토티렉세이트 단독요법을 처음으로 시행하여 반응을 보여 개선 된 상태가 됨.
<b>Step to M &amp; no response to M</b>	메토티렉세이트 단독요법을 처음으로 시행했으나 반응을 보이지 않아 개선 되지 않은 상태가 됨.
<b>Con't M &amp; maintain</b>	전 주기에 메토티렉세이트 단독요법에 의해 개선 된 상태를 보이고 그 효과를 다음 주기에도 유지하여 개선 된 상태가 됨.

<b>Withdraw M &amp; loss</b>	전 주기에 메토틀렉세이트 단독요법에 의해 개선된 상태를 보였으나 주기 중간에 치료를 중단하여 그 효과를 유지하지 못하여 개선 되지 않은 상태가 됨.
<b>Repeat M &amp; response to M</b>	전 주기에 메토틀렉세이트 단독요법에 의해 개선 되지 않아 다음 주기에 다시 메토틀렉세이트 단독요법으로 치료하고 반응을 보여 개선된 상태가 됨.
<b>Repeat M &amp; no response to M</b>	전 주기에 메토틀렉세이트 단독요법에 의해 개선 되지 않아 다음 주기에 다시 메토틀렉세이트 단독요법으로 치료하였으나 반응을 보이지 않아 개선 되지 않음.
<b>Die</b>	사망에 이름.

표5. 모델B의 건강상태와 전이상태의 정의

건강상태	
상태	정의
<b>Active RA</b>	메토트렉세이트를 포함하는 두 가지 이상의 DMARDs 치료에 실패함 활동성 류마티스관절염 환자의 상태
<b>AM-improved</b>	아달리무맙과 메토트렉세이트 병용요법으로 치료하고 그 결과 질병의 상태가 개선 됨.
<b>AM-not improved</b>	아달리무맙과 메토트렉세이트 병용요법으로 치료하였지만 질병의 상태가 개선 되지 않음.
<b>EM-improved</b>	에타너셉트와 메토트렉세이트 병용요법으로 치료하고 그 결과 질병의 상태가 개선 됨.
<b>EM-not improved</b>	에타너셉트와 메토트렉세이트 병용요법으로 치료하였지만 질병의 상태가 개선 되지 않음.
<b>M-improved</b>	메토트렉세이트 단독요법으로 치료하고 그 결과 질병의 상태가 개선 됨.
<b>M-not improved</b>	메토트렉세이트 단독요법으로 치료하였지만 질병의 상태가 개선 되지 않음.
<b>Dead</b>	사망한 상태

전이상태

상태	정의
<b>Response to AM</b>	아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법을 처음으로 시행하여 반응을 보여 개선 된 상태가 됨.
<b>No response to AM</b>	아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법을 처음으로 시행했으나 반응을 보이지 않아 개선 되지 않은 상태가 됨.
<b>Con't AM &amp; maintain</b>	전주기에 아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법에 의해 개선 된 상태를 보이고 그 효과를 다음 주기에도 유지하여 개선 된 상태가 됨.
<b>Withdraw AM &amp; loss</b>	전주기에 아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법에 의해 개선 된 상태를 보였으나 주기 중간에 치료를 중단하여 그 효과를 유지하지 못하여 개선 되지 않은 상태가 됨.
<b>Step to EM &amp; response to EM</b>	에타너셉트와 메토티렉세이트 병용요법을 처음으로 시행하여 반응을 보여 개선 된 상태가 됨.
<b>Step to EM &amp; no response to EM</b>	에타너셉트와 메토티렉세이트 병용요법을 처음으로 시행했으나 반응을 보이지 않아 개선 되지 않은 상태가 됨.
<b>Con't EM &amp; maintain</b>	전주기에 에타너셉트와 메토티렉세이트 병용요법에 의해 개선 된 상태를 보이고 그 효과를 다음 주기에도 유지하여 개선 된 상태가 됨.
<b>Withdraw EM &amp;</b>	전주기에 에타너셉트와 메토티렉세이트 병용요법에

<b>loss</b>	의해 개선 된 상태를 보였으나 주기 중간에 치료를 중단하여 그 효과를 유지하지 못하여 개선 되지 않은 상태가 됨.
<b>Step to M &amp; response to M</b>	메토틀렉세이트 단독요법을 처음으로 시행하여 반응을 보여 개선 된 상태가 됨.
<b>Step to M &amp; no response to M</b>	메토틀렉세이트 단독요법을 처음으로 시행했으나 반응을 보이지 않아 개선 되지 않은 상태가 됨.
<b>Con't M &amp; maintain</b>	전주기에 메토틀렉세이트 단독요법에 의해 개선 된 상태를 보이고 그 효과를 다음 주기에도 유지하여 개선 된 상태가 됨.
<b>Withdraw M &amp; loss</b>	전주기에 메토틀렉세이트 단독요법에 의해 개선 된 상태를 보였으나 주기 중간에 치료를 중단하여 그 효과를 유지하지 못하여 개선 되지 않은 상태가 됨.
<b>Repeat M &amp; response to M</b>	전 주기에 메토틀렉세이트 단독요법에 의해 개선 되지 않아 다음 주기에 다시 메토틀렉세이트 단독요법으로 치료하고 반응을 보여 개선 된 상태가 됨.
<b>Repeat M &amp; no response to M</b>	전 주기에 메토틀렉세이트 단독요법에 의해 개선 되지 않아 다음 주기에 다시 메토틀렉세이트 단독요법으로 치료하였으나 반응을 보이지 않아 개선 되지 않음.
<b>Die</b>	사망에 이침.



각 건강상태 간의 전이확률은 각 치료법에 대한 반응률과 치료 중단율로부터 구할 수 있다. 한 환자에게 어떤 치료법을 처음으로 시행할 경우 그로 인해 개선된 상태에 이를 확률은 그 치료법에 대한 반응률로 볼 수 있다. 개선된 상태에 이른 이 환자에게 다음 주기에는 같은 치료법을 반복하게 되고 이 때 개선된 상태에 여전히 남아있을 확률은 치료를 중단하지 않는 한 그 효과가 4년 동안 유지된다는 가정 하에 치료를 계속할 확률로부터 구할 수 있다. 치료를 계속할 경우 4년 동안 효과가 유지된다는 가정은 장기간의 관찰연구 등을 통해 어느 정도 타당성을 확보할 수 있었다. 아달리무맙의 경우 ARMADA study를 연장하여 4년 동안 관찰연구를 시행한 결과에 의하면 ACR20, ACR50, ACR70에 도달한 환자의 비율이 4년 동안 거의 일정하게 유지되는 것을 알 수 있었다(21). 에타너셉트 또한 TEMPO trial에서 2년 동안 효과가 유지되는 것을 확인할 수 있었다(17).

첫 번째 치료에 대한 반응율은 임상 연구 결과의 ACR 개선 기준에 도달한 환자의 비율에 해당할 것이고 그 이후 치료에 대한 반응율은 치료를 중단하지 않고 유지한 환자의 비율이 된다. 이 때 반응율에 대한 변수값을 임상 연구 결과의 계산된 값을 그대로 이용할 수 없었는데 그 이유는 임상 연구 결과 값은 사망률이 반영되지 않은 자료이기 때문이다. 즉, 류마티스관절염 환자의 사망률 위험비 1.32(Yelin E et al., 2002)를 반영하더라도 55~59세의 류마티스관절염 환자의 사망률은 0.0056로 1년 동안 류마티스관절염 환자 10,000명 중 56명이 사망한다는 의미로 총 129명이 참여하고 6개월간 진행한 임상 시험에 의해서는 사망 건이 발생하기에 확률적으로 희박함을 알 수 있다. 따라서 임상 시험에 참여한 환자 수를 사망률에 의해 제외된 것으로 하여 원래 배정된 환자 수를 추정하고 이를 이용하여 ACR 기준에 부합하는 환자 수의 비율을 계산하여 이를 반응율로 인용하였다.

치료의 중단율을 인용하기 위해서는 임상 시험 중 치료를 중단한 환자의 수에 대한 자료가 필요하다. ARMADA study에서는 치료 시작 후 16주 이전에 치료를 중단한 환자 수에 대해 보고하고 있는데 이들의 치료 중단 이유는 크게 부작용, 효과의 부족, 그 외의 이유가 포함된다. 그 외의 이유에는 추적 조사의 불가, 환자의 치료 거부 등이 언급되고 있다. 실제 류마티스관절염의 치료 중 치료 중단은 부작용의 발생, 효과의 부족, 복약 순응도의 감소 등에 의해 나타날 것이다. 복약 순응도에 대한 국내의 자료는 부재하며 외국의 자료는 있다 하더라도 복약 순응도가 의료 환경이나 문화 등에 의해 영향을 많이 받을 수 있는 만큼 인용이 어렵다. 그런데 ARMADA study에서 치료 중단의 이유 중에 추적 조사의 불가, 환자의 치료 거부 등이 포함되어 있는데 이는 실제 진료 시 나타날 수 있는 복약 순응도의 감소로 생각되어진다. 그 발현 빈도는

실제 진료 시보다 훨씬 낮게 측정 되었을 것으로 예상 되지만 인용 가능한 자료가 없으므로 본 연구에서는 ARMADA study에서 보고 하고 있는 치료 중단 비율을 그 원인을 불문하고 그대로 적용하였다.

아달리무맙과 메토티렉세이트 치료에 대한 반응을 및 중단율은 ARMADA study로부터 자료를 얻을 수 있지만, 아달리무맙에 실패하고 에타너셉트로 교체 투여하는 경우에 대한 반응을 및 중단율에 대한 자료를 얻을 수는 없다. 따라서 인용 가능한 자료를 찾기 위하여 Pubmed에서 검색을 실시하였다. 검색어를 rheumatoid arthritis AND second TNF AND adalimumab AND etanercept로 하여 총 15건의 문헌 자료를 얻었고 제목을 통해 관련이 없는 문헌은 배제하였다. 최종적으로 선택 된 문헌은 UK national cohort study(24) 자료와 South Swedish arthritis treatment group(25)의 연구 두 가지였다.

위와 같은 모델을 활용하여 분석하기 위하여 가상의 류마티스관절염 환자 코호트 10,000명을 구축하였는데 본 연구는 ARMADA study를 바탕으로 하고 있으므로 이 연구의 환자 특성과 유사하도록 설정하였다. ARMADA study에 참여한 환자들의 평균 연령은 55.5세였으며 이를 반영하여 가상의 코호트 연령을 55세로 가정하였다. 류마티스관절염이 여성에게 호발하며 ARMADA study의 환자 특성도 여성의 비율이 76.8%로 높게 나타났다. 이를 반영한 가상의 코호트를 구축하기 위하여 남성과 여성의 비율을 1:3으로 설정하였다.

모델의 주기는 급여 기준에서 제시하고 있는 반응 평가 기간인 6개월로 설정하였다.

## 2.7 모델에 사용 된 변수와 자료원

모델에 사용 된 변수와 자료원은 다음 표6과 같다.

표6. 모델에 사용 된 변수와 자료원

변수	자료원
아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법에 대한 반응율	ARMADA study
에타너셉트와 메토티렉세이트 병용요법에 대한 반응율	SSATG
메토티렉세이트 단독요법에 대한 반응율	ARMADA study
아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법의 치료 중단율	ARMADA study
에타너셉트와 메토티렉세이트 병용요법의 치료 중단율	UK national cohort study
메토티렉세이트 단독요법의 치료 중단율	ARMADA study
일반 인구 집단의 사망 확률(55세~59세)	우리나라 통계청 자료(2005년)
일반 인구 집단 대비 류마티스관절염 환자의 사망 위험비	Yelin E et al. 2002

\* SSATG: South Swedish arthritis treatment group

## 3. 효과 변수와 자료

### 3.1 효과 변수

류마티스관절염은 만성질환으로 삶의 질이 매우 중요한 요소이다. 따라서 가장 이상적인 효과변수는 삶의 질을 반영한 QALY 이지만, 국내 류마티스관절염 질환의 경과에 따른 삶의 질에 대한 연구 자료가 부재하고 외국의 자료도 아달리무맙에 의한 치료 효과에 대하여 삶의 질을 평가하고 시간의 경과에 따라 어떻게 변해가는 지에 대한 자료가 부재하여 QALY로서 결과를 제시하지는 못 하였다. 본 연구에서는 임상 연구에서 사용한 효과 변수인 ACR20 개선을 보인 환자에 대해 개선 된

상태로 정의하고 한 환자가 분석 기간 동안 개선 된 상태에 머무르는 기간으로서 효과를 나타내고자 하였다.

아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법으로 치료를 하는 경우 1주기에서는 가상의 코호트 10,000명이 병용요법에 의해 반응을 보여서 개선 된 상태, 그렇지 않은 상태, 사망에 이른 상태로 반응율과 사망률에 따라 나누어지게 된다. 1주기에서는 병용요법에 의해 개선 된 상태에 속한 환자 수가 개선 된 상태의 환자 수이고 1주기는 0.5년이므로 1주기의 개선 된 상태에 해당하는 환자의 인-년(patient-year)은 병용요법에 의해 개선 된 상태에 속한 환자 수 \* 0.5이다. 2주기에서는 병용요법을 계속 유지하여 효과를 유지한 환자와 1주기에서 병용요법에 의해 개선 된 상태에 이르지 못하여 다음 치료로 전환하여 이에 대해 반응을 보여서 개선 된 환자가 개선 된 상태에 속한 환자가 된다. 1주기와 마찬가지로 (병용요법을 유지하여 개선 된 상태에 속한 환자 수 + 다음 치료로 전환하고 개선 된 상태에 속한 환자 수) \* 0.5가 2주기의 개선 된 상태에 해당하는 환자의 인-년이다. 이러한 방법으로 8주기까지 매 주기별 개선 된 상태의 인-년을 구하고 이를 모두 합하면 가상의 코호트 10,000명이 각 약물대안에 의해 얻을 수 있는 개선 된 상태의 인-년이 도출 되고 이를 10,000으로 나누면 1명의 환자가 4년 동안 개선 된 상태로 지낸 년 수가 계산 되는 것이다.

### 3.2 자료원

본 연구의 효과 변수에 대한 결과는 각 치료법 즉, 아달리무맙과 메토티렉세이트의 병용요법, 에타너셉트와 메토티렉세이트의 병용요법, 메토티렉세이트 단독요법 각각에 대한 반응율, 치료 중단율과 우리나라 류마티스관절염 환자의 사망률에 의해 계산 되어질 수 있고 각 치료법의 반응율, 치료 중단율, 사망률은 위 2.7 모델에 사용 된 변수와 자료원의 내용과 같다.

## 4. 비용 변수와 자료

보건의료에 대한 경제성평가에서 비용은 진료비, 의약품비, 모니터링비, 부작용 비용 등의 직접의료비와 의료기관 방문에 따르는 교통비용 및 시간비용 등의 직접비의료비, 질병으로 인한 조기 사망이나 노동력 상실로 인한 생산성 손실 등과 같은 간접비로 나누어 볼 수 있다. 어떤 항목을 비용으로 포함시킬 것인지는 분석 관점에 따라 달라지는데 사회적

관점을 취한다면 비용 지불 주체가 누구인지와 관련 없이 의약품 치료와 관련한 모든 적절한 비용을 포함하도록 되어 있다. 본 연구는 사회적 관점과 환자의 관점에서 분석하고자 하였으므로 직접의료비와 직접비의료비, 간접비를 모두 고려하고 환자가 지불 주체일 때 발생하는 비용에 대해 별도로 분석하였다. 비용을 추계하기 위하여 micro-costing 기법을 사용하였다.

#### 4.1 의약품비

비용은 단위 비용에 자원소모량을 곱하여 산출 되는데 약품의 단위 비용은 건강보험심사평가원에서 공개하고 있는 2008년 상반기 의약품 성분별 가중평균가를 참고하였다. 자원소모량은 한 환자가 한 주기인 6개월 동안 소모하는 의약품의 양으로 산출하였는데 약물별 용법·용량에 따라 계산하였다.

아달리무맙은 2주 1회 40 mg을 투여하도록 되어 있는데, 한 관에 40mg이 포함 되어 있으므로 1회 투여량은 1관이다. 메토티렉세이트는 1주 1회, 7.5mg~25mg을 투여하도록 되어 있다. ARMADA study에서는 메토티렉세이트의 안정된 용량의 평균값이 단독군에서는 16.5mg, 아달리무맙과의 병용군에서는 16.4mg으로 보고 되었다. 본 연구에서는 정당 2.5mg인 메토티렉세이트로 투여 가능하며 이 수치에 가장 가까운 용량인 17.5mg을 설정하였다. 메토티렉세이트를 투여하는 환자의 경우에는 부작용을 줄이기 위하여 ACR 가이드라인을 따라 엽산을 주당 1mg 병용하는 것으로 하였다. 에타너셉트는 주당 2회 투여하며 1회 투여량은 25mg으로 1관이다.

모든 환자들은 통증완화를 위하여 경구 prednisolone을 가정하였다. 이는 ARMADA study에 참여한 환자들도 기존에 복용하던 prednisolone을 허용한 것에 기초한다. 그 용량은 환자마다 1~10mg/일로 다양하였으므로 본 연구에서는 5mg으로 설정하였다.

의약품비에는 조제료와 약국 방문에 따른 행위료가 포함 되어야 하는데, 조제료는 처방 일수에 따라 달라지며 약국 방문에 따른 행위료에는 방문한 건당 발생하는 비용으로 약국 관리료, 조제기본료, 복약지도료가 포함된다. 조제료를 산정하기 위하여 약물요법별 모니터링 스케줄에 따라 의사를 방문하고 이 때마다 처방전을 발행 받는 것으로 가정하였고 처방간격을 근거하여 처방일수를 계산하고 그에 따라 산정하였다. 약국 방문 횟수는 처방전 발행 횟수로 계산하였다. 처방 일수에 따른 조제료와 약국 방문에 따른 행위료는 2008 건강보험요양급여비용의 약국 수가 자료를

이용하였다.

#### 4.2 모니터링비용

모니터링비용은 의사 방문비용과 검사비용으로 구성되며 2008년 건강보험요양급여비용의 의과 수가 자료를 통해 얻은 급여비용에 의사방문횟수 및 검사횟수를 곱하여 산출하였다.

본 연구에서는 외래 진료만을 기반으로 하고 있는데 이는 치료 대안별로 입원율의 차이에 대한 근거 자료가 전혀 없을 뿐 아니라 이의경 등의 연구에서 류마티스관절염 치료에서 입원 비용의 규모가 상당히 작다고 보고하고 있으므로 비용 발생에서 고려하지 않았다.

진료비는 이용하는 의료기관 종별로 그 수가가 다르게 책정 되어 있다. 이를 반영하기 위하여 종합전문병원, 종합병원, 병원, 의원의 수에 따라 가중치를 두어 수가의 평균을 산출하였다. 의원의 경우에는 내과와 가정의학과만을 포함하였다.

대상환자가 이미 류마티스관절염으로 치료를 받아오던 환자들이므로 진료비는 재진을 기준으로 산정하였고 약물에 따른 모니터링은 ACR 가이드라인과 제품 설명서에 근거하여 매 두 달마다 의사를 방문하고 검사를 시행하는 것으로 가정하였다. 검사 항목에는 전체혈구계산(CBC), 크레아티닌 검사, 간기능 검사, 흉부 엑스선 촬영, 결핵 검사를 위한 PPD를 포함하였고 PPD는 아달리무맙을 투여하는 군에서만 투여 전 한 번 검사하며 흉부 X선 촬영은 메토티렉세이트를 투여하는 경우 매 6개월마다 실시하는 것으로 가정하였다. 나머지 항목은 약물 투여 전과 매 두 달마다 검사하는 것으로 하였다.

아달리무맙은 프리필드시린지 형태로 되어 있고 피하주사할 수 있어 환자가 익숙해지면 자가투여가 가능하다. 따라서 첫 투여만을 병원에서 투약하는 것으로 하고 그 이후부터는 자가투여하는 것으로 가정하였다. 아달리무맙의 치료를 중단하고 에타너셉트로 교체 투여하는 경우에는 이미 아달리무맙의 투여 경험이 있으므로 자가투여하는 것으로 가정하였다.

#### 4.3 부작용 비용

메토티렉세이트는 비교적 안전하지만 구역감, 구강 궤양, 간독성, 골수

억제, 약물 유발성 폐렴 등의 부작용을 나타낼 수 있다. 아달리무맙과 같은 중양괴사인자억제제의 부작용으로는 주사부위반응, 감염, 탈수초질환, 혈액이상, 심부전, 악성종양, 루푸스, 간 기능 이상 등이 있으나 아직까지 발현 양상이나 비율에 대한 자료가 부족한 실정이다. 또한 국내에는 이러한 부작용의 발생에 대한 발현 시점, 치료 방법 등에 대한 자료가 부재하여 본 연구에 부작용 비용을 포함하기 어려웠다. 그런데 본 연구가 기초로 하고 있는 ARMADA study에서 아달리무맙과 메토틀렉세이트 병용군이나 메토틀렉세이트 단독군에서 비슷한 부작용 발현을 보이고 있어 비용이 서로 상쇄 될 수 있어 최종적으로 제시 되는 ICER 값에는 영향을 미치지 않을 것으로 판단 된다.

#### 4.4 교통비

외래방문에 소요 되는 교통비를 산출하기 위해 참고할 수 있는 자료원으로 2002년에 보건복지부에서 발표한 국민건강영양조사 자료의 외래 방문 평균왕복 교통비 항목이 있는데 2001년 기준으로 남자 1,681원, 여자 1,700원으로 보고 되고 있다. 이는 2001년 자료이므로 물가지수를 이용하여 현재의 가치로 보정해야 하겠지만 그 비용이 다른 비용에 비해 매우 미미하며 모든 대안에 공통으로 포함 되는 비용인 점을 고려하여 본 연구에서는 제외하도록 하였다.

#### 4.5 생산성 손실

생산성 손실 비용은 질병에 의한 근로기회의 상실로 발생하는 비용을 말한다. 질병에 의해 근로기회가 상실되는 경우로 치료를 위한 입원이나 외래 방문 등 의료자원의 이용에 의한 것과 질병 자체에 의한 활동 제한으로 직장의 상실 또는 근무 시간의 단축 등과 같은 요인이 있을 수 있다. 따라서 이 비용항목을 포함하기 위해서는 류마티스관절염 질환 자체에 의한 근로기회의 상실 정도와 치료에 따라 질병이 개선 되었을 때, 개선 되지 않았을 때의 변화, 환자들의 의료자원 이용 형태 등의 자료들이 필요하다. 그러나 이들에 대한 인용 가능한 국내 자료를 얻기 어려우므로 본 연구에서는 생산성 손실 비용을 포함하지 않은 기본분석을 실시하고 가정을 통한 생산성 손실 비용을 포함하여 별도로 분석을 실시하였다.

대상 환자의 생산성을 일반 인구집단 생산성의 50%로 가정하고 ACR20을 개선 여부의 기준으로 할 때 개선 된 환자는 70%, 개선 되지 않은 환자는 여전히 50% 인 것으로 가정하고 이 비용을 포함하여 분석을 실시하였다.

즉, 개선된 상태에 속한 환자들에게서는 일반 인구 집단 생산성의 70%에 해당하므로 30%(100%-70%)의 생산성 손실이 나타나고 개선되지 않은 환자들에게서는 50%(100%-50%)의 생산성 손실이 나타나는 것으로 추정하였다.

대상 환자의 생산성을 일반 인구집단 생산성의 50%로 가정한 것은 ARMADA study에 포함된 환자의 HAQ 점수가 약 1.5 정도로 일반적인 활동에 전혀 어려움이 없는 0과 전혀 할 수 없는 3의 중간 정도인 점과 질병 발생 10년 정도 후에 환자의 약 50%가 일상생활에 장애를 갖는다는 보고(5)를 고려한 것이다. 또한 ACR20을 기준으로 개선된 환자는 일반인구 집단의 70%에 해당하는 생산성을 갖는 것으로 가정한 것은 ACR20 기준이 환자의 상태가 치료 전에 비해 20% 개선 되었음을 의미하는 데서 착안하였다.

일반인구 집단의 생산성에 대해서는 우리나라의 연령별 평균 임금을 이용하여 6개월 동안의 급여를 한 주기 동안 발생하는 생산성으로 하였다.

우리나라 55세의 평균 임금을 구하는 데 있어, 본 연구에서 가정하고 있는 코호트의 특성상 여성이 많은 점을 고려하여 이에 대한 가중치를 둔 평균을 구하는 것이 타당하다고 판단하였다. 따라서 남성과 여성의 평균 임금이 1과 3만큼의 가중치를 두어 평균을 산출하였다.

#### 4.6 본인부담비용

국민건강보험법시행령에 의하면 환자가 이용하는 의료기관의 종별로 본인부담액의 비율이 달라진다. 요양급여비용총액 중 본인부담액은 종합전문요양기관의 경우에는 50%를 초과하며 종합병원은 50%, 병원은 40%, 의원은 30%로 설정되어 있다. 본 연구에서는 의과 수가를 종별수에 따른 가중평균가를 인용하였으므로 본인부담액의 비율도 의료기관의 종별 수량 분포에 따라 가중치를 두어 산출하여 33.5%를 적용하였다. 약국 이용 시 발생하는 비용에 대해서는 요양급여비용의 30%를 본인부담액으로 하고 있으므로 의약품비와 약국에서 발생하는 비용은 30%를 본인부담액으로 적용하였다.

표7. 비용 변수와 자료원

분류	비용항목	포함여부	자료원
직접의료비	의약품 비용	포함	건강보험 수가 및 약가
	모니터링 비용	포함	
	부작용 비용	불포함(자료의 부족)	



<b>직접비 의료비</b>	교통비	매우 미미하여 배제함	국민건강영양조사
<b>간접비</b>	생산성 손실	불포함(자료의 부족); 민감도 분석 시행함.	노동부 자료

### III. 연구결과

#### 1. 모델에 사용 된 변수 및 값

모델에 사용 된 변수와 그 값은 표8과 같다.

표8. 모델에 사용 된 변수 및 그 값

변수	값	자료원
아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법에 대한 반응율	0.67	ARMADA study
에타너셉트와 메토티렉세이트 병용요법에 대한 반응율	0.51	SSATG
메토티렉세이트 단독요법에 대한 반응율	0.15	ARMADA study
아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법의 치료 중단율	0.03	ARMADA study
에타너셉트와 메토티렉세이트 병용요법의 치료 중단율	0.27	UK national cohort study
메토티렉세이트 단독요법의 치료 중단율	0.14	ARMADA study
일반 인구 집단의 사망 확률(55세~59세)	0.0021	우리나라 통계청 자료(2005년)
일반 인구 집단 대비 류마티스관절염 환자의 사망 위험비	1.32	Yelin E et al. 2002

ARMADA study로부터 아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법 치료 시 6개월 후에 ACR20에 도달한 환자는 67.2%였으며 사망률을 반영하여 다시 계산하여 얻은 반응율은 67.0%였다. 마찬가지로 메토티렉세이트 단독요법 시의 반응율은 14.5%로 계산 되었다. 치료를 중단한 경우는 메토티렉세이트 단독군에서 9명이 발생하였고 아달리무맙과 메토티렉세이트 병용군에서는 모두 9명이 발생하였지만 우리가 분석대상으로 하고 있는 40mg 투여군에서는 몇 명이 발생하였는지에 대한 언급이 없다. 다만 20mg 투여군과 80mg 투여군에서 부작용으로 인한 치료 중단의 경우가 각각 4명과 1명 발생한 것으로 되어 있어 40mg

투여군에서는 최소 0명에서 최대4명의 치료 중단이 일어났을 것으로 추정이 가능했다. 따라서 기본분석에서는 2명이 치료를 중단한 것으로 하여 분석하였다. 이를 비율로 계산한 값은 각각 14%와 3%였다. 민감도 분석을 통해 치료 중단율이 결과에 미치는 영향을 살펴보았다.

에타너셉트로 교체 투여 했을 때의 반응율과 치료 중단율에 대한 자료를 얻기 위해 실시한 검색에서 최종적으로 두 가지 문헌이 선택되었는데, 이 두 가지 연구 모두 아달리무맙에 실패한 환자에게 에타너셉트를 투여했을 때에 대한 데이터를 제시하는 것은 아니며 약제의 종류와 상관 없이 첫 번째 중양괴사인자억제제에 실패하여 약제를 바꾸었을 때 두 번째 중양괴사인자억제제에 대한 반응율과 치료 중단율을 제시하고 있다. SSATG는 1999년 3월부터 2006년 12월에 이르는 기간 동안 관찰 연구를 통해 한 번의 교체투여 시 반응율과 두 번의 교체투여 시 반응율을 제시하고 있다. 본 연구에서 에타너셉트로 교체투여하는 경우는 한 번의 교체투여에 해당하므로 SSATG에서 제시하고 있는 ACR20에 이르는 환자 비율 51%를 인용할 수 있었다. UK national cohort study에서는 6,739명의 환자들을 대상으로 15개월 동안 관찰 연구를 시행하였다. 다른 중양괴사인자억제제로 교체 투여한 사람들의 73%가 연구 기간이 끝날 때까지 그 치료를 유지하는 것으로 보고 되어 이 값을 에타너셉트로 교체 투여 한 경우의 치료 중단율로 적용하였다.

사망률 자료는 우리나라 통계청에서 발표한 2005년 자료를 인용하였는데, 그 자료에 따르면 55~59세에 해당하는 남성의 사망빈도는 1년 동안 10,000명 당 850.3명, 여성은 289.1명으로 나타났다. 본 연구가 대상으로 하고 있는 가상 코호트의 남녀 성비는 1대 3이므로 이를 반영하여 한 주기의 사망률을 계산한 결과 0.21%가 산출 되었다.

우리나라 류마티스관절염 환자의 사망 위험비에 대한 자료를 인용할 수 없어 외국의 자료를 그대로 인용하였다. 2002년 Yelin E et al.의 연구에 의하면 일반 인구집단에 비해 류마티스관절염 환자의 경우 사망 확률이 32% 높은 것으로 보고되어 있으므로 본 연구에서는 류마티스관절염 환자의 사망에 대한 위험비를 1.32로 인용하였다.

## 2. 효과의 추정

비교대안으로 선정 된 메토티렉세이트 단독요법으로 인한 효과는 1.24년으로 나타났다. 이는 메토티렉세이트를 포함한 두 가지 이상의 DMARDs 치료에도 불구하고 활동성 류마티스관절염을 나타내는 환자가 메토티렉세이트 단독요법으로 치료할 때 4년의 기간 중에 치료 시작 시점의 상태에 비해 20%의 개선을 보인 상태로 지낼 수 있는 기간이 1.24년임을 의미한다. 모델A의 아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법 시

즉, 아달리무맙 치료에 실패하더라도 에타너셉트로 교체 투여를 인정하지 않을 경우에는 4년 중 2.54년을, 교체투여를 인정하면 2.67년을 20% 개선된 상태로 지낼 수 있는 것으로 나타났다. 교체투여를 인정할 경우 약 1.5개월을 더 개선된 상태로 지낼 수 있는 것으로 분석되었다.

모델A와 모델B에서 아달리무맙과 메토틀렉세이트 병용요법에 의한 시뮬레이션 결과는 각각 표9, 표10과 같으며 메토틀렉세이트 단독요법에 의한 시뮬레이션 결과는 표11과 같다.

표9. 모델A\_아달리무맙과 메토틀렉세이트 병용요법에 의한 시뮬레이션 결과

Cycle <sup>†</sup>	Active RA	AM-improved	M-improved	AM or M-not improved	dead	Total improved	Disc @ 5% <sup>‡</sup>	
<b>0</b>	10,000							
<b>1</b>		6,697		3,274	28	6,697	6,536	
<b>2</b>		6,479	474	2,990	57	6,953	6,622	
<b>3</b>		6,268	837	2,811	85	7,105	6,603	
<b>4</b>		6,063	1,120	2,703	113	7,184	6,516	
<b>5</b>		5,866	1,346	2,647	141	7,212	6,384	
<b>6</b>		5,675	1,531	2,626	169	7,205	6,224	
<b>7</b>		5,490	1,685	2,629	197	7,174	6,048	
<b>8</b>		5,311	1,817	2,648	224	7,127	5,864	
			<b>sum</b>			56,658	50,797	
		<b>1명의 환자가 4년 중 개선된 상태로 살 수 있는 년 수</b>					<b>2.83</b>	<b>2.54</b>

<sup>†</sup>1cycle = 6 months, <sup>‡</sup>5%의 비율로 할인함.

표10. 모델B\_아달리무맙과 메토틀렉세이트 병용요법에 의한 시뮬레이션 결과

Cycle <sup>†</sup>	active RA	AM-improved	EM-improved	M-improved	AM or EM or M not improved	dead	Total improved	Disc @ 5% <sup>‡</sup>	
0	10,000								
1		6,697			3,274	28	6,697	6,536	
2		6,479	1,670		1,794	57	8,149	7,761	
3		6,268	1,316	231	2,101	85	7,815	7,263	
4		6,063	1,055	473	2,295	113	7,592	6,886	
5		5,866	863	708	2,422	141	7,437	6,583	
6		5,675	719	928	2,509	169	7,322	6,325	
7		5,490	612	1,129	2,572	197	7,231	6,096	
8		5,311	531	1,310	2,623	224	7,152	5,884	
<b>sum</b>								59,395	53,334
<b>1명의 환자가 4년 중 개선된 상태로 살 수 있는 년 수</b>								<b>3.00</b>	<b>2.67</b>

<sup>†</sup>1cycle = 6 months, <sup>‡</sup>5%의 비율로 할인함.

표11. 모델A,B\_메토티렉세이트 단독요법에 의한 시뮬레이션

Cycle <sup>†</sup>	active RA	M-improved	M-not improved	dead	Total improved	Disc @ 5% <sup>‡</sup>
0	10,000					
1		1,447	8,524	28	1,447	1,413
2		2,468	7,476	57	2,468	2,350
3		3,186	6,730	85	3,186	2,961
4		3,690	6,198	113	3,690	3,347
5		4,042	5,817	141	4,042	3,578
6		4,288	5,544	169	4,288	3,704
7		4,457	5,346	197	4,457	3,758
8		4,573	5,202	224	4,573	3,762
		<b>sum</b>			28,151	24,872
	<b>1명의 환자가 4년 중 개선된 상태로 살 수 있는 년 수</b>				<b>1.41</b>	<b>1.24</b>

<sup>†</sup>1cycle = 6 months, <sup>‡</sup>5%의 비율로 할인함

### 3. 비용의 추정

#### 3.1 의약품비 산출

아달리무맙의 6개월간 필요한 아달리무맙의 수량은 총 13관이며 그 비용은 약 626만 원이었고 에타너셉트로 교체 투여하는 경우 6개월 동안 총 52관이 필요하고 비용은 약 698만 원이었다. 메토티렉세이트는 6개월 동안 182정을 투여하며 비용은 23,842원이었다. 약품별 소비량 및 비용은 표12와 같다.

표12. 약품별 가격 및 소비량

약품명	단위 당 가격	용법 용량	6개월 동안의 복용량	6개월 동안의 약품비
아달리무맙	478,164원	1회 1관, 2주 1회	13관	6,261,132원
에타너셉트	134,316원	1회 1관, 1주 2회	52관	6,984,432원
메토티렉세이트	131원	1회 7정, 1주 1회	182정	23,842원
엽산	13원	1회 1정, 1주 1회	26정	338원
프레드니솔론	15원	1회 1정, 1일 1회	183정	2,730원

\*2008년 기준



조제료 등과 같이 약국에서 발생하는 행위와 그 수가는 다음 표13과 같다.

표13. 약국에서 발생하는 행위수가와 횟수

행위명	수가	6개월 동안 발생 횟수
약국관리료	650원	3회
조제기본료	350원	3회
복약지도료	620원	3회
처방조제-내복약 60일분	7,480원	1회
처방조제-내복약 61일분	7,570원	2회
의약품 관리료 60일분	3,340원	1회
의약품 관리료 61일분	3,840원	2회

\*2008년 기준

### 3.2 모니터링비용 산출

우리나라 요양기관의 종별 분포를 단순 수량으로 파악해 보면 의원(내과와 가정의학과 포함)이 약 70%를, 병원이 25%, 종합병원과 종합전문병원이 5%를 차지한다. 이 비율을 반영하여 진료비와 검사비를 산출하였다. 그 결과는 다음 표14와 같다.

표14. 모니터링과 관련 된 행위수가와 횟수

행위명	수가	6개월 동안 발생 횟수
외래 환자 진찰료(재진)	8,755원	3회
전혈구계산	5,496원	3회
적혈구 침강 속도	953원	3회
C-반응성 단백 검사	7,853원	3회
간기능 검사	4,079원	3회
크레아티닌 검사	1,661원	3회
PPD 검사	1,637원	1회(아달리무맙 투여 첫 주기에만 발생함)
흉부 엑스선 검사	5,484원	1회
피하주사 투여	1,111원	1회(아달리무맙 투여 첫 주기에만 발생함)
조제 및 의약품 관리_1일	1,566원	1회(아달리무맙 투여 첫 주기에만 발생함)

\*2008년 기준

### 3.3 생산성 손실 비용 산출

2007년 노동부의 임금구조기본통계조사에 의하면 우리나라의 55~59세에 해당하는 인구집단의 남성 평균 임금은 연간 약 29,810,796원, 여성은 16,841,244원으로 보고 되었다. 여기에 남자와 여자의 성비(1:3)를 반영하고 6개월 동안의 임금으로 환산하면 10,041,816원이다. 이 금액을 일반 인구 집단의 생산성으로 인용하였다.

### 3.4 치료 중단 시의 비용 산출

주기 중간에 치료를 중단하는 경우에는 그 시점을 주기의 정중양으로 가정하였다. 이 때 비용은 완료 했을 때 비용의 절반으로 계산하였다. 현실적으로는 치료를 중단하는 경우, 질환을 가지고 있는 한 병원의 방문은 계속 될 것이고 필요 적절한 처치가 이루어질 것이며 이미 처방 받은 의약품의 비용은 발생할 것이다. 따라서 이러한 비용들은 모두 포함 되어야 할 것이다. 반면에 치료를 중단할 경우에 어떤 검사는 제외 될 수 있고 남은 기간 동안은 투약하던 약물의 의약품비는 발생하지 않게 되어 이러한 비용들은 제외되어야 할 것이다. 그러나 이러한 요소들에 대한 정량적인 자료가 없으므로 중간값을 취하였다.

표15. 치료법별 한 주기 동안의 비용

	아달리무맙과 메토틀렉세이트 병용요법				에타너셉트와 메토틀렉세이트 병용요법		메토틀렉세이트 단독요법	
	첫 주기 완료	첫 주기 중단	완료	중단	완료	중단	완료	중단
의약품비	6,243	3,122	6,243	3,122	7,011	3,506	27	13
약국비용	39	19	39	19	39	19	39	19
병원비용	96	48	92	46	92	46	92	46
합계	6,378	3,189	6,373	3,187	7,142	3,571	157	79
본인 부담	1,917	958	1,915	958	2,146	1,073	50	25

\* 단위; 천 원

### 3.5 각 대안별 비용의 추정

모델A와 모델B의 아달리무맙과 메토틀렉세이트 병용요법 시 추정 되는 비용은 표16, 표17과 같고 메토틀렉세이트 단독요법 시 추정 되는 비용은 표18과 같다.

표16. 모델A\_아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법에 의한 비용

Cycle <sup>†</sup>	active RA	AM-improved	M-improved	AM or M -not improved	dead	Sum	Disc @ 5% <sup>‡</sup>
0	62,647,507					62,647,507	62,647,507
1		41,929,056		476,308	0	42,405,364	41,383,401
2		40,562,161	68,945	435,013	0	41,066,119	39,110,596
3		39,239,827	121,738	408,846	0	39,770,412	36,963,768
4		37,960,602	162,952	393,269	0	38,516,822	34,935,904
5		36,723,079	195,829	385,071	0	37,303,979	33,020,380
6		35,525,900	222,666	381,987	0	36,130,553	31,210,944
7		34,367,749	245,097	382,414	0	34,995,259	29,501,690
8		33,247,353	264,279	385,224	0	33,896,856	27,887,044
<b>sum</b>						<b>366,732,872</b>	<b>336,661,235</b>
<b>1명당 4년 동안 발생 비용(간접비 배제)</b>						<b>36,673</b>	<b>33,666</b>
<b>1명당 4년 동안 발생 비용(간접비 포함)</b>						<b>72,354</b>	<b>66,250</b>
<b>1명당 4년 동안 발생한 비용 중 본인부담액</b>						<b>11,030</b>	<b>10,125</b>

\*단위; 천 원, <sup>†</sup>1cycle = 6 months, <sup>‡</sup>5%의 비율로 할인함

표17. 모델B\_아달리무맙과 메토틀렉세이트 병용요법에 의한 비용

cycle <sup>†</sup>	active RA	AM- improved	EM- improved	M- impro- ed	AM-not improved	EM or M not improved	dead	Sum	Disc @ 5% <sup>‡</sup>	
0	62,647,507							62,647,507	62,647,507	
1		41,929,056			20,160,892		0	62,089,949	60,593,590	
2		40,562,161	10,282,055		1,227,502	232,041	0	52,303,759	49,813,111	
3		39,239,827	8,102,786	33,588	1,187,485	277,511	0	48,841,198	45,394,418	
4		37,960,602	6,497,688	68,801	1,148,773	306,770	0	45,982,633	41,707,616	
5		36,723,079	5,310,772	103,052	1,111,323	326,124	0	43,574,349	38,570,727	
6		35,525,900	4,428,587	135,049	1,075,093	339,578	0	41,504,207	35,852,910	
7		34,367,749	3,768,615	164,272	1,040,045	349,633	0	39,690,314	33,459,713	
8		33,247,353	3,270,832	190,637	1,006,140	357,821	0	38,072,783	31,322,591	
				<b>sum</b>				<b>434,706,699</b>	<b>399,362,185</b>	
		<b>1명당 4년 동안 발생 비용(간접비 배제)</b>							<b>43,471</b>	<b>39,936</b>
		<b>1명당 4년 동안 발생 비용(간접비 포함)</b>							<b>78,602</b>	<b>72,011</b>
		<b>1명당 4년 동안 발생한 비용 중 본인부담액</b>							<b>13,069</b>	<b>12,006</b>

\*단위; 천 원, <sup>†</sup>1cycle = 6 months, <sup>‡</sup>5%의 비율로 할인함

표18. 모델A,B\_메토티렉세이트 단독요법에 의한 비용

cycle <sup>†</sup>	active RA	M-improved	M-not response	dead	Sum	Disc @ 5% <sup>‡</sup>
0	1,454,696				1,454,696	1,454,696
1		210,567	1,240,006	0	1,450,574	1,415,615
2		358,982	1,087,481	0	1,446,463	1,377,584
3		463,414	978,949	0	1,442,363	1,340,574
4		536,725	901,551	0	1,438,276	1,304,559
5		588,012	846,187	0	1,434,199	1,269,511
6		623,717	806,418	0	1,430,135	1,235,405
7		648,395	777,687	0	1,426,082	1,202,215
8		665,272	756,768	0	1,422,040	1,169,917
<b>sum</b>					<b>12,944,828</b>	<b>11,770,075</b>
<b>1명당 4년 동안 발생 비용(간접비 배제)</b>					<b>1,294</b>	<b>1,177</b>
<b>1명당 4년 동안 발생 비용(간접비 포함)</b>					<b>42,700</b>	<b>38,968</b>
<b>1명당 4년 동안 발생한 비용 중 본인부담액</b>					<b>415</b>	<b>377</b>

\*단위; 천 원, <sup>†</sup>1cycle = 6 months, <sup>‡</sup>5%의 비율로 할인함

#### 4. 비용-효과 분석

모델A에서는 아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법으로 치료를 시작한 환자가 4년 중 20% 이상 개선된 상태로 살 수 있는 기간이 2.54년으로 메토티렉세이트 단독요법을 시행했을 때 얻을 수 있는 1.24년에 비해 1.3년 즉, 약 16개월을 더 개선된 상태로 살 수 있고 이 때 필요한 추가 비용은 약 3,200 만 원이 더 필요한 것으로 분석되었다. 이를 점증적 비용-효과비(ICER)로 나타내면 약 2,500 만 원으로 메토티렉세이트 단독요법에 비해 아달리무맙과 병용요법을 시행하면 개선된 상태로 1년을 더 사는 데 약 2,500 만 원의 비용이 필요한 것으로 해석된다.

에타너셉트로의 교체투여를 인정한 모델B에서는 병용요법으로 치료를 시작한 환자가 4년 중 20% 이상 개선된 상태로 살 수 있는 기간이 2.67년으로 단독요법에 비해 1.42년 즉, 약 17개월을 더 개선된 상태로 살 수 있고 이 때 필요한 추가 비용은 약 3,900 만 원으로 분석되었다. ICER 값은 약 2,700 만 원으로 나타났다.

교체투여를 인정함으로써 비교대안인 메토티렉세이트 단독요법에 비해 개선된 상태로 더 지낼 수 있는 기간이 0.13년(2.54년 대비 2.67년) 즉, 한 달 반 정도가 증가하게 되었다. 비용도 함께 증가하였는데 약 630 만 원으로 계산되어 교체투여 인정 전 대비 교체투여 인정 후의 ICER 값이 4,900 만 원으로 분석되었다.

분석 관점을 환자로 하여 비용 추계 시 환자의 본인부담액으로 적용했을 때에는 모델A와 모델B에서 ICER 값은 각각 750 만 원과 820 만 원으로 나타났다.

간접비를 포함하여 분석하였을 때 모델A와 모델B에서 ICER 값은 각각 2,100 만 원과 2,300 만 원으로 간접비를 배제하였을 때보다 다소 감소하는 것을 볼 수 있었다.

표19. 사회적 관점\_모델A와 모델B의 ICER 값

모델A						
약물대안	비용	효과	비용-효과비	점증적 비용	점증적 효과	점증적 비용-효과비
M	₩1,177,008	1.24	₩946,450			
AM	₩33,666,123	2.54	₩13,255,169	₩32,489,116	1.30	₩25,064,003
모델B						
약물대안	비용	효과	비용-효과비	점증적 비용	점증적 효과	점증적 비용-효과비
M	₩1,177,008	1.24	₩946,450			
AM	₩39,936,218	2.67	₩14,975,895	₩38,759,211	1.42	₩27,235,811



표20. 환자의 관점\_ 모델A와 모델B의 ICER 값

모델A						
약물대안	비용	효과	비용-효과비	점증적 비용	점증적 효과	점증적 비용-효과비
<b>M</b>	₩377,074	1.24	₩303,211			
<b>AM</b>	₩10,124,935	2.54	₩3,986,432	₩9,747,861	1.30	₩7,520,070
모델B						
약물대안	비용	효과	비용-효과비	점증적 비용	점증적 효과	점증적 비용-효과비
<b>M</b>	₩377,074	1.24	₩303,211			
<b>AM</b>	₩12,005,754	2.67	₩4,502,102	₩11,628,680	1.42	₩8,171,388

표21. 간접비 포함\_모델A와 모델B의 ICER 값

모델A						
약물대안	비용	효과	비용-효과비	점증적 비용	점증적 효과	점증적 비용-효과비
<b>M</b>	₩38,967,662	1.24	₩31,334,498			
<b>AM</b>	₩66,250,112	2.54	₩26,084,276	₩27,282,450	1.30	₩21,047,276
모델B						
약물대안	비용	효과	비용-효과비	점증적 비용	점증적 효과	점증적 비용-효과비
<b>M</b>	₩38,967,662	1.24	₩31,334,498			
<b>AM</b>	₩72,010,680	2.67	₩27,003,668	₩33,043,018	1.42	₩23,219,084

## 5. 민감도 분석

민감도 분석의 결과는 다음 표21, 표22와 같다.

표21. 민감도 분석\_모델A

	Inc. Cost	Inc. Effect.	ICER
<b>개선 여부의 기준</b>			
<b>ACR50</b>	₩27,801,145	1.30	₩21,344,423
<b>ACR70</b>	₩16,667,215	0.67	₩24,966,794
<b>AM 치료중단을</b>			
<b>최대</b>	₩35,789,911	1.47	₩24,264,387
<b>최소</b>	₩29,574,594	1.14	₩25,970,530
<b>요양기관 종별</b>			
<b>종합병원 기준</b>	₩32,494,992	1.30	₩25,068,536
<b>간접비 포함</b>			
<b>생산성_60%</b>	₩29,885,783	1.30	₩23,055,640
<b>생산성_100%</b>	₩19,472,451	1.30	₩15,022,187

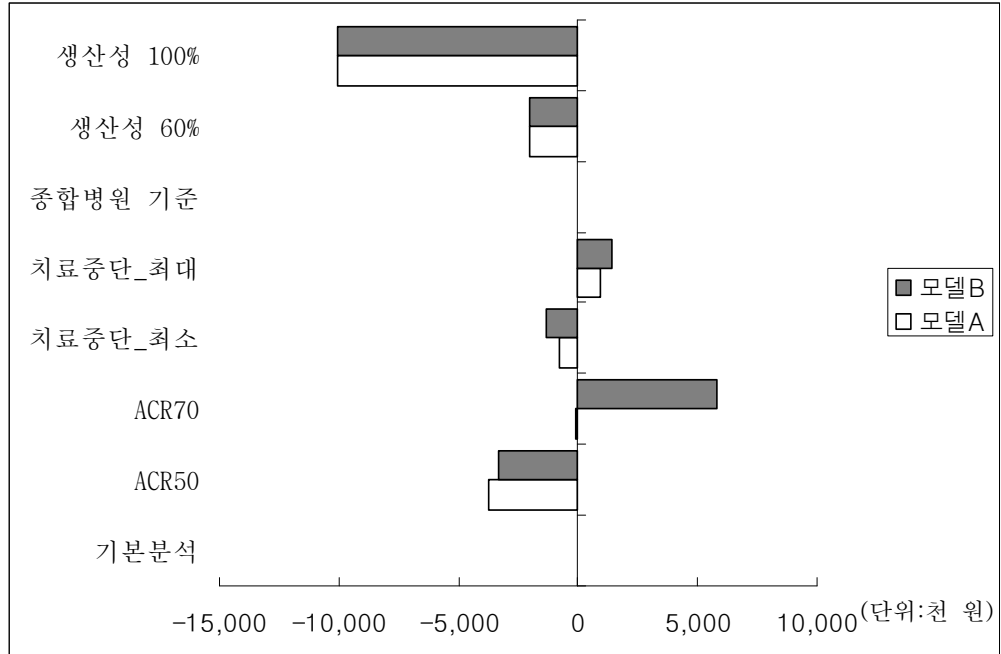
\* AM 치료중단을 최대; 아달리무맙과 메토틀렉세이트 병용요법 시 주기 중간에 치료를 중단할 확률이 6%(4명) 일 때, 최소 중단; 아달리무맙과 메토틀렉세이트 병용요법 시 주기 중간에 치료를 중단할 확률이 0%(0명) 일 때, 간접비 포함 생산성\_60% ; 개선 된 환자의 생산성이 일반 인구 집단 생산성의 60%에 이를 때, 생산성\_100% ; 개선 된 환자의 생산성이 일반 인구 집단 생산성의 100%에 이를 때

표22. 민감도 분석\_모델B

	Inc. Cost	Inc. Effect.	ICER
<b>개선 여부의 기준</b>			
ACR50	₩33,434,007	1.40	₩23,904,392
ACR70	₩22,169,187	0.67	₩33,064,100
<b>AM 치료중단을</b>			
최대	₩40,705,351	1.57	₩25,880,663
최소	₩37,014,980	1.29	₩28,670,568
<b>요양기관 종별</b>			
종합병원 기준	₩38,763,912	1.42	₩27,239,114
<b>간접비 포함</b>			
생산성_50%	₩35,901,115	1.42	₩25,227,447
생산성_100%	₩24,468,729	1.42	₩17,193,995

\* AM 치료중단을 최대; 아달리무맙과 메토틀렉세이트 병용요법 시 주기 중간에 치료를 중단할 확률이 6%(4명) 일 때, 최소 중단; 아달리무맙과 메토틀렉세이트 병용요법 시 주기 중간에 치료를 중단할 확률이 0%(0명) 일 때, 간접비 포함 생산성\_50% ; 개선 된 환자의 생산성이 일반 인구 집단 생산성의 50%에 이를 때, 생산성\_100% ; 개선 된 환자의 생산성이 일반 인구 집단 생산성의 100%에 이를 때

그림6. 민감도 분석



\* 기본분석의 ICER 값을 기준(모델A 2,500 만 원/모델B 2,700 만 원 = 0)으로 했을 때 각각의 경우에 대한 ICER 값의 차이를 나타냄.

질병의 개선 여부를 판단하는 기준을 ACR50과 ACR70으로 바꾸어 분석을 실시하고 그에 따른 ICER 값의 변화를 살펴보았다. ACR50으로 기준을 변경하였을 때 모델A와 모델B 모두 점증적 효과에는 거의 변화가 없고 ICER 값이 다소 감소하는 경향을 보였다. 그러나 ACR70을 기준으로 삼았을 때에는 모델A에서는 약간 감소하였지만 모델B에서는 증가하는 모습을 보였고 점증적 효과는 두 모델에서 모두 기본분석 시에 비해 거의 절반으로 떨어지고 두 모델 간의 차이가 없어졌다. 모델B에서 증가한 ICER 값은 약 천 만원 정도로 그 변화 폭이 매우 컸다.

ARMADA study에서 아달리무맙 40mg을 투여한 시험군에서 발생한 치료 중단 환자의 수를 명시하고 있지 않아 최소 0명에서 최대 4명으로 추정하였고 기본분석에서는 2명으로 가정하고 적용하였다. 따라서 이 변수 값에 대한 민감도 분석을 시행하고자 치료 중단 환자 수를 0명으로 했을 때와 4명으로 했을 때에 대해 각각 분석을 시행해 보았다. 치료 중단율이 최소일 때에는 점증적 효과가 두 모델에서 모두 약 2개월 정도씩 증가하였고 ICER 값은 조금씩 감소하였다. 치료 중단율이 최대일 때에는 점증적 효과가 두 모델에서 모두 약 1.5~2개월 정도 감소하였고 ICER 값은 증가하였다. 그러나 그 변화 폭은 모두 크지 않았다.

비용을 추계하는 데 있어 병원에서 발생하는 진료비나 검사비가 요양기관 종별로 차이가 나는데 현실적인 분석을 위하여 우리나라 류마티스관절염 환자의 요양기관별 이용 현황을 반영해야 하지만 적절한 자료가 없어 기본분석에서는 이들의 수량을 반영한 수가를 구하여 적용하였다. 그러나 대상환자들이 이미 상당 기간 질병을 앓았고 다른 치료법을 시도해 본 것을 감안할 때 많은 환자들이 종합병원급 이상의 요양기관을 이용할 것으로 예상 된다. 따라서 종합병원을 기준으로 한 수가를 이용하여 비용을 추계하여 결과를 분석하였다. 그 결과는 매우 미미하였다.

비용 항목에 간접비를 포함시키는 데 있어 인용 가능한 적절한 자료가 없어 매우 개략적인 가정을 통해 그 비용을 추계하였다. 기본분석에서는 류마티스관절염 환자의 생산성을 일반 인구 집단의 50%로 가정하고 개선되면 20%가 증가하고 개선 되지 않으면 그대로 50%인 것으로 가정하였는데 민감도 분석에서는 개선 된 환자에서의 생산성이 10% 증가했을 때(일반 인구집단의 60%)와 50%(일반 인구집단의 100%) 증가 했을 때를 살펴보았다. 그 결과 개선 되었을 때 생산성이 10% 증가하면 ICER 값이 모델A에서는 2,300만 원, 모델B에서는 2,500만 원으로 약간 증가하였고 생산성이 50% 증가하면 ICER 값이 모델A와 모델B에서 각각 1,500만 원과 1,700만 원으로 크게 감소하였다.

## IV. 고찰 및 결론

본 연구는 류마티스관절염 치료에 사용 되는 중양피사인자억제제 중 가장 최근에 국내에 도입 된 아달리무맙을 메토티렉세이트와 병용했을 때 메토티렉세이트 단독요법 대비 비용-효과 분석을 실시하였다. 아달리무맙과 같은 중양피사인자억제제를 류마티스관절염 치료에 사용 할 때 급여를 인정받을 수 있는 최대한의 기간은 초기 반응 평가 기간을 제외하고 4년이다. 본 연구는 이 기간 동안에 나타나는 ICER 값을 제시하였다.

### 기본 분석

메토티렉세이트를 포함하는 두 가지 이상의 항류마티스약제에도 충분한 효과를 보지 못 한 환자를 대상으로 아달리무맙과 메토티렉세이트를 병용 투여하면 4년의 기간 중 총 2.54년을 개선 된 상태로 살아갈 수 있으며 이는 메토티렉세이트를 단독 투여했을 때 보다 1.3년(2.54년 대비 1.24년)을 더 개선 된 상태로 살아갈 수 있으며 사회적 관점에서는 약 3,200만 원의 비용이 추가로 소요 되는 것으로 분석 되었다. 이는 최근에 개정 된 중양피사인자억제제 간의 교체투여를 인정하지 않았을 경우의 결과이고 개정 된 내용을 반영하여 아달리무맙의 치료에 충분한 효과를 보이지 않아 에타너셉트로 변경 투여하였을 경우에는 증가 되는 효과가 1.3년에서 1.42년(2.67년 대비 1.24년)으로 증가하였고 추가 소요 되는 비용 역시 3,200만 원에서 3,800만 원으로 증가하였다. 각각의 경우에 있어 ICER 값은 2,500만 원과 2,700만 원으로 메토티렉세이트 단독요법에 비해 1년을 더 개선 된 상태로 살게 하기 위하여 각각 2,500만 원과 2,700만 원의 비용이 필요함을 의미한다.

이 값을 통해 아달리무맙의 비용-효과성은 의사 결정자의 점증적 비용-효과비 역치값에 따라 달라지는데 현재 우리나라에서는 공식적인 점증적 비용-효과비 역치값이 부재한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 세계보건기구에서 제시하고 있는 역치값을 기준으로 아달리무맙의 비용-효과성을 판단해 보았다. 세계보건기구에서는 그 나라의 1인당 GDP(Gross Domestic Product)의 3배 보다 적을 경우 그 의료서비스는 경제성이 우수한 것으로 정의(26)하고 있는데 2007년 우리나라 1인당 GDP는 1,863만 원이므로 세계보건기구가 제시하는 점증적 비용-효과비 역치값은 5,589만 원이 된다. 이 값을 기준으로 했을 때에는 교체투여를 인정하기 전과 인정한 후의 점증적 비용-효과비는 약 2,500만 원과 2,700만 원으로 점증적 비용-효과비 역치값 5,589만 원보다 모두 적어 아달리무맙과 메토티렉세이트의 병용요법은 비용-효과적이라 할 수 있다. 그러나 점증적 비용-효과비 역치값은 국가마다의 지불능력, 건강에 대한 국민들의 가치 및 선호도, 보건의료를 둘러싼 정치사회적 환경 등에 따라 달라지므로 본 연구의 결과가 우리나라에서 의사결정에 활용되기 위해서는 우리나라의 공식적인 점증적 비용-

효과비 역치값이 제시 되어야 할 것이다.

아달리무맙의 투여를 고려하는 환자의 입장에서는 사회적 관점에서 제시하는 결과 보다는 실제 본인이 얻을 수 있는 효과와 부담해야 하는 비용이 가장 중요한 요인일 것이다. 이에 해당하는 결과는 본 연구에서 교체투여를 인정하는 경우의 모델에서 환자의 관점으로 분석하여 얻은 값이다. 즉, 약 1,200만 원의 비용을 투자하여 4년의 기간 중 2.67년을 개선된 상태로 살 수 있으며 이는 비교대안인 메토티렉세이트와 비교했을 때 1년을 더 개선된 상태로 살기 위하여 약 800만 원의 비용이 소요되는 것으로 나타났다. 따라서 이 환자가 1년을 더 개선된 상태로 지내는 데 800만 원의 비용을 들일 의지가 있다면 이 환자에게 있어 아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법은 메토티렉세이트 대비 비용-효과적인 대안으로 판단 될 것이다.

본 연구가 모델A와 모델B로 두 가지를 설정한 것은 최근에 개정된 급여기준안에 의해 어떠한 변화가 일어났는지를 살펴보기 위함이다. 즉, 중앙괴사인자억제제 간의 교체투여를 인정하지 않았을 때의 메토티렉세이트 단독요법 대비 아달리무맙과 메토티렉세이트 병용요법의 ICER 값과 교체투여를 인정했을 때의 ICER 값을 비교해 보고자 함이었다. 기본분석에 의하면 교체투여를 인정하지 않았을 경우에는 메토티렉세이트 단독요법에 비해 1.3년 만큼의 개선된 효과를 더 볼 수 있었지만 교체투여를 인정하는 경우에는 1.42년 만큼의 개선된 효과를 볼 수 있어 교체투여를 인정하기 전 보다 약간 증가된 이익을 얻을 수 있다. 그러나 비용 역시 증가하는 것으로 나타났으며 ICER 값은 각각 2,500만 원과 2,700만 원으로 나타났다. 이 결과를 통해 교체투여를 인정한 개정안의 경제성 여부를 평가할 수는 없다. 왜냐하면 교체투여를 인정한 후에 ICER 값이 더 높게 나타났지만 교체투여를 인정함으로써 더 높은 효과를 얻을 수 있고 더 높은 효과를 얻기 위해서 효과 한 단위 당 소요되는 비용이 증가한 것이므로 이에 대한 경제성 여부를 판단하기 위해서는 교체투여를 인정하지 않는 대안 대비 교체투여를 인정하는 대안에 대한 ICER 값과 비용 지불 주체의 지불의사능력에 대한 분석 연구가 필요할 것이다.

### 민감도 분석

불확실한 변수들에 대해 민감도 분석을 실시하여 그 영향을 살펴보았는데 질병의 개선 여부 기준, 아달리무맙과 메토티렉세이트의 병용요법의 치료 중단율, 비용의 발생을 종합병원 기준으로 했을 때, 개선된 환자에서의 생산성 향상 비율을 달리했을 때 기본 분석 결과 값에 어떠한 영향을 미쳤는지 살펴보았다. 질병의 개선 여부 기준을 ACR50으로 했을 때에는 기본분석과 거의 유사한 효과의 증가분을 보이면서 ICER 값이 감소하는 결과를 나타냈고 ACR70으로 했을 때에는 효과의 증가분이 기본분석 시



의 값의 절반 정도로 감소하면서 모델B에서는 ICER 값이 약 580만 원 정도 증가하는 것으로 나타났다. 본 연구에서 효과를 나타내는 변수로 4년의 기간 중에 개선된 상태로 지내는 기간을 사용하고 있다. 따라서 질병의 개선 여부 기준을 ACR50으로 설정했을 때 기본분석 시의 결과와 유사한 값을 나타낸다는 것은 50% 이상의 개선이 있을 때에만 개선된 상태로 본다 할지라도 같은 기간을 개선된 상태로 지낼 수 있다는 의미이므로 실질적으로는 같은 기간 동안 더 많이 개선된 상태를 얻을 수 있다는 의미이다. 또한 ACR70을 기준으로 했을 때 개선된 상태는 거의 관해 상태에 이른 것으로 볼 수 있다. 따라서 거의 관해 상태에 이르렀을 때에만 개선된 상태로 판단했을 때에는 개선된 상태로 지낼 수 있는 기간이 매우 짧아 지는 것이다.

비용의 발생을 종합병원 기준으로 하여 분석했을 때 그 결과 값은 기본분석 시와 크게 다르지 않았는데, 이는 병원에서 발생하는 비용이 전체 발생하는 비용 중 차지하는 비율이 매우 작기 때문에 당연한 결과라 할 수 있겠다.

간접비를 포함하였을 때는 포함하지 않았을 때에 비해 ICER 값이 약간 감소하는 것을 볼 수 있었다. 개선된 환자의 생산성 향상이 커질수록 ICER 값의 감소는 당연한 결과라 할 수 있는데 최대 약 1,000만 원 정도가 감소하여 모델A에서는 ICER 값이 약 1,500만 원, 모델B에서는 약 1,700만 원으로 나타났다. 그러나 간접비를 포함한 분석에서는 그 가정이 너무 개략적이어서 결과의 해석에 신중을 기해야 할 것으로 사료 된다.

### 연구의 제한점

본 연구는 현실에서 가장 우선적으로 고려 되는 아달리무맙의 대체 약제인 에타너셉트와 인플릭시맙을 분석 대상에 포함시키지 못 하였다. 그것은 이들 약제들의 효과를 직접적으로 비교한 임상 문헌이 없고 이 약제들의 효과에 대해 아직까지 어떠한 합의에도 도달하지 못한 상태로 이러한 상황에서 이들 약제들을 모두 포함하여 경제성 평가를 수행하는 것은 큰 무리가 따르기 때문이었다. 따라서 본 연구의 결과는 현실적으로 의사 결정을 하려는 자에게 온전한 정보를 제공하지는 못하며 제한적인 정보만을 제공하는 데 그친다.

그 외에 본 연구의 제한점으로는 다음과 같은 것들을 들 수 있다.

첫 째, 류마티스관절염이 만성질환임을 고려할 때 장기간에 걸친 분석이 바람직하지만 본 연구는 4년이라는 상대적으로 짧은 기간에 그치고 있다.

둘 째, 류마티스관절염 환자에게 있어 삶의 질이 매우 중요한 부분임을 감안할 때 효과에 대한 결과 지표로서 QALY가 가장 타당할 것이나 국내

류마티스관절염 환자에 대한 삶의 질에 대한 연구가 부재하고 아달리무맙 치료가 삶의 질에 미치는 영향에 대한 자료를 구할 수 없어 본 연구는 삶의 질을 반영한 연구 결과를 제시하지 못 하였다. 외국에서는 HAQ 점수를 이용하여 QALY로 변환 가능하도록 한 연구, HAQ 점수와 의료이용도, 비용 발생 등과의 상관관계 연구 등을 이용하여 많은 경제성 평가에서 ICUR로서 결과를 제시하고 있다. 국내에서도 향후에는 다양한 연구들을 바탕으로 국내 현실에 맞는 ICUR로서 결과를 제시할 수 있을 것으로 사료 된다.

셋 째, 중앙괴사인자억제제의 부작용으로 감염이 가장 흔하게 나타나며 중대한 부작용으로 림프종, 탈수초 질환 등이 있는데 이러한 부작용의 발현 비율 및 치료에 대한 자료 부재로 비용 추계 시 포함하지 않았다. 이는 비용이 과소 추계 되었을 것으로 예상 된다. 그러나 아달리무맙의 사용으로 진통제나 메토티렉세이트 약물 같은 병용약물의 용량이 감소하거나 중단이 가능한 것으로 임상 시험 결과 나타났으나 본 연구에서는 이러한 부분이 고려 되지 못 하여 비용이 과다 추계 되었을 것이며 질병의 개선으로 물리치료 등과 같은 다른 의료자원의 이용이 감소했을 것으로 예상 되므로 이 또한 비용이 과다 추계 되었을 것으로 예상 된다.

넷 째, 류마티스관절염 환자의 사망률이 일반 인구 집단에 비해 32%가 높은 것으로 가정하여 분석하였는데, 우수한 치료 효과로 류마티스관절염이 개선 되면 그 사망률에도 영향을 미칠 것으로 예상 되지만 적절한 자료가 없어 질환의 개선과 상관 없이 동일한 사망률을 적용하였다. 이는 류마티스관절염 치료제로 얻을 수 있는 효과를 과소 추계하는 결과를 초래했을 것으로 예상 된다.

## 참고문헌

1. Kavanaugh A. Economic issues with new rheumatologic therapeutics.[Miscellaneous]. Curr Opin Rheumatol 2007;19(3):272-6.
2. K.M. P, D.I. S, J.W. H, K. H. The cost of rheumatoid arthritis: And international long-term view. Semin Arthritis Rheum 2000;29(5):305-20.
3. T.K K. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomics 2004;22(Suppl.1):1-12.
4. A. Y, J. D, N. C. How does functional disability in early rheumatoid arthritis(RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the early RA study(ERAS). Rheumatology 1999;26:2337-43.
5. PE L, editor. Rheumatoid arthritis 16 ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
6. 함상근. 류마티스관절염의 약물 치료. 가정의학회지 2008;29(4):320-3.
7. 이의경, 유근춘, 정영호, 임재영, 고숙자, 박세정, et al. 신의료 기술등의 경제성 평가 및 활용을 위한 정책방안: 의약품을 중심으로. : 한국보건사회연구원; 2005.
8. 원종임. 류마티스관절염 환자를 위한 물리치료. 한국전문물리치료 학회지 1994;1(1):88-91.
9. 박남규, 김우규, 신동혁, 최영미, 이윤중, 이은봉, et al. 두 지역사회의 골관절염 및 류마티스관절염의 유병률. 대한류마티스학회지 2003;10:151-7.
10. 서기현. 항류마티스약제가 처방된 류마티스관절염 환자분석. 대한류마티스학회; 2005. p. 12-8.
11. Guidelines. Acorsora. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis:2002 update. Arthritis Rheum 2002;46(2):328-46.
12. 송정수. 류마티스관절염의 완치를 향하여. 대한내과학회지 2005;69(6):581-9.
13. Breeveld FC KJ. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:627-33.
14. 조병성. Rheumatoid arthritis 치료와 신약개발 현황 - 바이오 신약을 중심으로. [cited; Available from: <http://bric.postech.ac.kr/webzine> vol.8 No.1
15. 서창희. 류마티스질환의 생물학적 약물. 대한내과학회지 2005;69(부록2):S608-S12.
16. 민준기. 류마티스관절염 치료의 최신 지견. 대한내과학회지 2002;63(S523-28).
17. Weinblatt M, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann

- RM, Fox FI, Jackson CG, Mary Lange, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Eng J Med* 1999;340(253-59).
18. Klareskog L vdhD, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M;TEMPO(Trial of Patient outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
19. R M, EW SC, F B, D F, J K, M W, et al. Infliximab(chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT study group. *Lancet* 1999;354(1932-39).
20. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, LW M, MH W, CA B, 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(35-45).
21. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:753-9.
22. Bethesda M. American hospital formulary service drug information.: Authority of the board of directors of the American Society of Health-System pharmacists.
23. A. C, Marra, C. J, Woolcott, A. J, Kopec, et al. A comparison of generic, indirect utility measures and disease specific instruments in rheumatoid arthritis. *Social Science & medicine* 2005;60:1571-82.
24. L. K, Hyrich, Lunt M, D. K, Watson, P.M. D, et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor agent to a second anti-tumor necrosis factor agent in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56(1):13-20.
25. J.A. K, L.E. K, Kapetanovic, A. G, T. S, P. G. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology* 2008;47:507-13.

26. World Health Organization. World health Report 2002: Geneva: World Health Organization; 2002.

## Abstract

# Cost-effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis

Kim, Yoon Sun  
Graduate School of  
Public health  
Yonsei University

(Directed by Professor Hye-Young Kang, Ph. D)

**Objective:** The aim of this study is to analyze the cost-effectiveness of adalimumab which is introduced into Korea recently and provide the information to medical staffs and patients who want to use this drug.

**Methods:** A cost-effectiveness analysis was performed for total 4 years with setting up the one cycle as 6 months comparing combination therapy of adalimumab + methotrexate and methotrexate monotherapy based on the ARMADA study which is the clinical trial of adalimumab conducted with the most similar patients to the standard accepted by our government for using adalimumab as a reimbursable product in Korea. The analysis was performed on both social and patients perspectives by using Markov model. It is set up as model A and B, and in the model A, switching to etanercept when patients fail to adalimumab was not permitted but in the model B, switching to etanercept was permitted. The value for the effectiveness is the year of improved status based on ACR20 during 4 years, and the cost is

categorized into direct and indirect, and analysis was performed separately for each case whether indirect cost is included or not. The sensitivity analysis is performed under the following assumption: a criterion of improved status, the rate of withdrawal, cost based on general hospitals, productivity of improved status.

**Results:** From the social perspective, in the model A, the ICER(incremental cost-effectiveness ratio) was about KW 25 million per 1 year improved status, and KW 27 million in the model B. When the indirect cost was included, the ICER of model A and B turned out to be a little bit decreased as KW 21 million, KW 23 million respectively. From the patients' perspective, the ICER was KW 7.5 million in the model A, and KW 8.2 million in the model B. In the result of analysis, the ICER was the most sensitively responded to the productivity of improved patients group comparing to productivity of normal population group.

**Conclusions:** Further analysis should be conducted to estimate the cost-effectiveness of combined therapy of adalimumab and methotrexate in Korea.