

녹내장치료에 있어서 Tafluprost와 Latanoprost의 경제성평가

강숙현 · 송현진 · 하지행 · 이의경*

숙명여자대학교 임상약학대학원

(2010년 8월 26일 접수 · 2010년 11월 18일 수정 · 2010년 12월 1일 승인)

Pharmacoeconomic Analysis of Tafluprost compared with Latanoprost on the Treatment of Primary open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension in Korea

Sukhyun Kang, Hyunjin Song, Jiheong Heo, and Eui Kyung Lee*

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

(Received August 26, 2010 · Revised November 18, 2010 · Accepted December 1, 2010)

The main objective of this study is to evaluate the cost-effectiveness of tafluprost compared with latanoprost in primary open Angle Glaucoma (POAG) or ocular hypertension OH patients in Korea. A decision analytic model was developed from a societal perspective to estimate clinical outcome, drug cost and glaucoma related cost. The model assumes branch like following: successful treatment, switching to other drug, adding other drug, laser or surgery. Treatment success rate is defined as the percentage of patients with elevated IOP achieving <20% reduction, and discontinuation rate is the percentage of patients who were withdrawn due to severe adverse events. A model that is comprised of 1 month cycle length has 1 year. Treatment success rate and discontinuation rate were obtained from published literatures searched in database. Resource utilizations and costs were calculated with national health insurance data and clinical expert opinions. Sensitivity analyses were performed on crucial parameters. Tafluprost is less costly than latanoprost, \$609.0 vs \$651.2 expected cost. Thus tafluprost was shown to be dominant compared with latanoprost. The results of sensitivity analysis revealed stable across most of the included parameters. According to this study, tafluprost shows more clinical outcome for 1 year than latanoprost. In addition, first-line treatment of tafluprost is a more cost-minimizing strategy associated with POAG or OH compared with latanoprost.

□ Key words - Cost-effectiveness, cost-minimizing Glaucoma, Tafluprost, Latanoprost

녹내장은 눈에 받아들여진 빛을 뇌로 전달하는 시신경의 손상을 초래하는 질환이다. 진단 후 완치될 수 없고, 일생을 치료 및 관찰해야 하는 진행성 질환으로 시신경의 손상에 따라서 시야가 점차적으로 좁아지면서 시야 결손이 발생하고 더 심하면 시력을 상실하게 된다.

녹내장의 주요한 원인은 안압상승이며, 안압은 시신경의 손상을 가져오는 가장 중요한 요인으로 알려져 있다. 보통 일반인의 평균 안압은 14~16 mmHg이며 10~21 mmHg 사이를 일반적으로 정상범위로 인정하고 있다. 반면에 22 mmHg 이상이면 녹내장을 의심할 수 있다.¹⁾

녹내장은 원발개방각 녹내장(Primary Open-Angle

Glaucoma), 고안압증(Ocular Hypertension), 정상안압 녹내장(Normal Tension Glaucoma), 속발성 녹내장, 선천성 녹내장으로 나눌 수 있다. 전세계적으로 녹내장 환자수는 약 6,600만 명으로 조사되고 있으며 점차적으로 환자수가 증가하는 추세에 있다.²⁾ 녹내장의 유병율은 국가별로 조금씩 차이를 보이는데, 서양에서는 40세 이상 인구에서 원발성 개방각 녹내장의 유병율이 0.5~1%으로, 전체 녹내장의 60~70%를 차지하고 있는 반면, 동양에서는 정상안압녹내장 및 폐쇄각 녹내장이 서양보다 많은 것으로 보고되고 있다.³⁾

녹내장의 치료는 우선적으로 약물 치료를 실시하고, 약물 치료로 안압이 조절되지 않는 경우에는 레이저치료 또는 수술을 실시하게 된다. 녹내장 치료 약물로는 베타차단제, 탄산탈수효소 억제제, 선택적 교감신경 작용제, 부교감 신경계약물, Prostaglandin제제 등이 있으며, 이 중 Prostaglandin제제가 강력한 안압 하강 효과와 적은 부작용으로 인해 일차 치료제로 각광받고 있다.

본 연구는 국내에서 처음으로 Prostaglandin 계열의 신약인

Correspondence to : 이의경

숙명여자대학교 임상약학대학원
서울특별시 용산구 청과동 2가 53-12
숙명여자대학교 약학대학 307호 (140-742)
Tel: +82-2-710-9799, Fax: +82-2-6395-1214
E-mail: ekyung@sm.ac.kr

Tafluprost와 기존 치료제인 Latanoprost간의 비용-효과 분석을 실시하는데 있다. Prostaglandin 계열 약물은 기존 약물과 다르게 1일 1회 투약하여 환자 순응도가 높으며 기존 약물보다 안압감소효과가 높고 전신부작용이 거의 없는 장점이 있다. 그러므로 경제성 평가를 통해 기존약에 대한 신약의 비용-효과성을 파악하는 것은 환자와 의료인 모두에게 약물 선택의 판단 근거를 제공한다는 점에서 그 의의가 있다고 할 수 있다.

연구 방법

녹내장의 일차적인 치료법은 약물치료이다. 한 가지 약물로 치료를 시작하여 치료에 실패하면 다른 약물로 변경하거나, 다른 약물들과 병용하여 치료한다. 약물변경이나 병용으로도 치료효과가 없을 경우에는 수술이나 레이저 치료를 실시하고 이후 약물 치료를 병행하는 치료패턴을 가지고 있다. 본 연구에서는 이러한 임상 현실에서 일어날 수 있는 전반적인 치료양상을 모두 반영하여 모형을 구축하였으며, 본 연구의 대상환자군은 개방각 녹내장 및 고안압증 환자이다.

본 연구의 목적은 신약인 Tafluprost와 기존 치료제와의 비용 및 효과 분석을 실시하는데 있다. 비교대안 선정을 위해 허가 적응증, 교과서, 녹내장 치료 가이드라인, 전문가의견, 시장점유율 (M/S) 등을 고려하였으며 최종적으로 Latanoprost (Xalatan®)을 선정하였다(Fig. 1).

약물 치료를 시작하고 1개월이 되면 약물에 대한 효과가 안정화되고 1개월 이후에도 그 효과가 지속됨을 임상문헌을 통해 확인할 수 있었다.^{4,5)} 또한 1개월 시점에서 부작용과 약물의 효과를 판단하여 약물의 사용여부를 결정하게 된다는 임상 전문가의 자문을 통해 효과의 판단 기간을 1개월로 결정하고, 각 단계에서 다음 단계로 넘어가는 기간을 1개월로

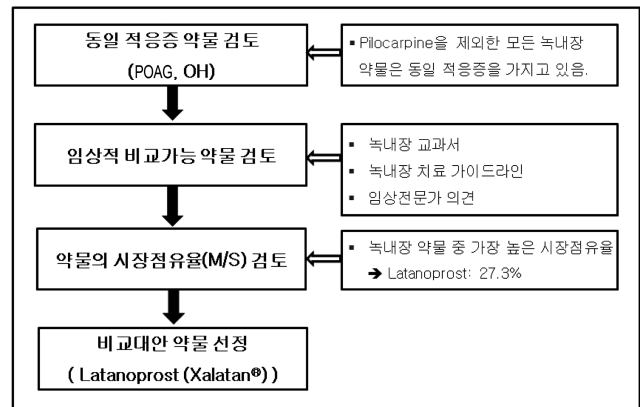


Fig. 1. 비교대안 약물 선정과정.

하였다. 또한 1년의 기간 동안 임상현실에서 발생할 수 있는 모든 치료양상을 관찰할 수 있다는 임상 전문가의 자문을 통하여 1년을 전체 분석기간으로 하였다. 분석기간이 1년이므로 별도의 할인율을 적용하지 않았다. 녹내장은 치료 패턴 간단하고 비교적 일관된 치료 과정을 거치므로 마크로프 모형대신 decision analytic model이 구축하였으며, ‘TreeAge Pro 2008’ 프로그램을 이용하여 분석하였다. 질병의 치료방법에 따른 임상현실을 근거로 branch를 설정하고 각각의 branch에 대해 정의하였으며, 이를 Fig. 2에 도식화하였다. 본 연구의 기본틀은 건강보험심사평가원에서 제시한 경제성 평가지침을 따랐다.

Branch의 정의

Branch의 기본적인 구조는 다음과 같다(Fig. 2). 초기 치료 (Initial therapy)로 시작한 Prostaglandin (PG) 계열 약물을 지

Table 1. 비교대안 약제 시장점유율

No.	Profile					Daily Dose(mL)	Daily Dose 보정 판매량 점유율(%)
	성분	성분 계열	함량 (%)	포장단위 (mL/BTL)	Daily Dose(적)		
1	Latanoprost	PG	0.005	2.5	1	0.05	27.3%
2	Dorzolamide+Timolol	fixed combi.	0.5 +2	5.0	2	0.1	24.2%
3	Brimonidine	α효능	0.15	5.0	3	0.15	11.5%
4	Travoprost	PG	0.004	2.5	1	0.05	6.4%
5	Brimonidine+Timolol	fixed combi.	0.2 +0.5	5.0	2	0.1	4.1%
6	Betaxolol	β차단	0.25	5.0	2	0.1	4.1%
7	Timolol	β차단	0.5 (0.25)	2.5	1	0.05	4.1%
8	Carteolol	β차단	2 (1)	5.0	2	0.1	3.3%
9	Latanoprost+Timolol	fixed combi.	0.005 +0.5	2.5	1	0.05	3.0%
10	Timolol	β차단	0.5 (0.25)	5.0	2	0.1	2.0%

주: IMS 2008

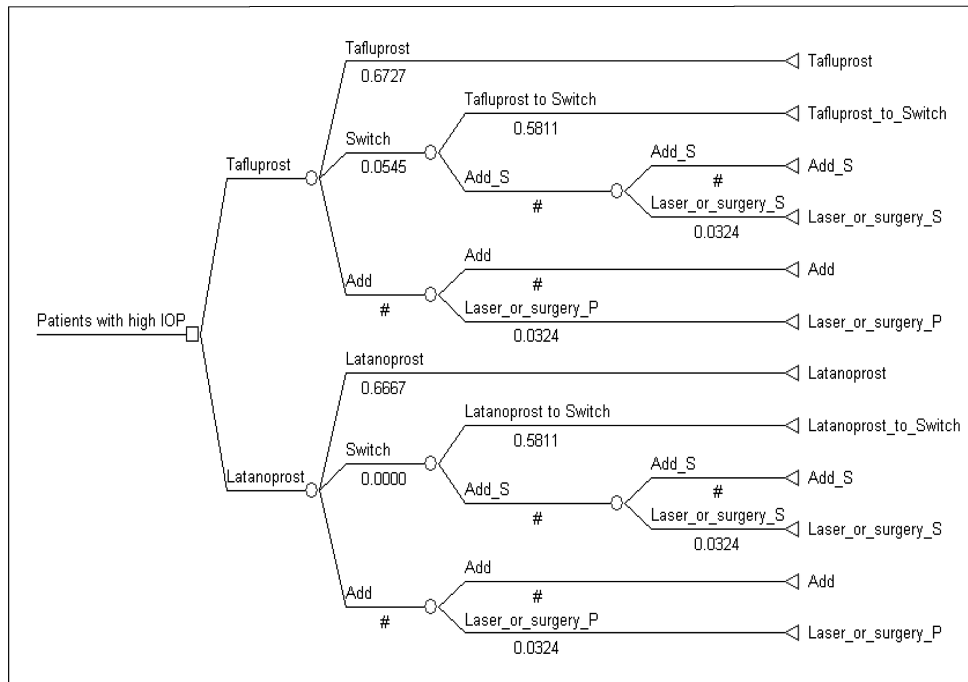


Fig. 2. Decision Tree.

속적으로 사용하거나, PG계열 약물을 사용하는 환자에 있어서 부작용으로 약물을 더 이상 사용할 수 없는 환자는 다른 약물로 대체(Switch)하는 것으로, PG로 효과가 충분하지 않은 환자는 다른 약물을 병용(Add)하는 것으로 한다. 이때, 대체한 약물로 효과가 충분하지 않은 환자의 경우도 추가적인 약물을 병용(Add_S)하는 것으로 한다. 병용(Add) 또는 대체 후 병용(Add_S)에 효과가 없는 환자의 경우 레이저 또는 수술(Laser_or_surgery_S)을 실시하는 것으로 모델을 구축하였다. 본

모델의 구축시에는 Table 2에 제시되어 있는 Hommer A. et al., (2008a)의 선행 경제성 평가 문헌을 참조하였다.

대체(Switch)약물과 병용(Add)약물은 점안액의 시장점유율(Table 1)과 임상전문가의 자문을 근거로 비교대안인 Latanoprost 다음으로 점유율이 높은 Fixed dorzolamide/timolol combination(이하 Dorzolamide/timolol) (24.2%)과 Brimonidine (11.5%)을 선정하였다. 이는 병원 규모를 고려하여 구성된 6인의 임상전문가의 자문에 따라, 녹내장 약물은 각 환자의

Table 2. 경제성 평가 선행연구요약

저자, 연도	비교대안	분석 기간/ 분석주기	분석 방법/ 모형	Pathways (Status)	성과지표
Hommer A. 등, 2008a	non fixed brimonidine + timolol, fixed brimonidine + timolol, non fixed dorzolamide + timolol, fixed dorzolamide + timolol	12개월	비용최소화 분석, 비용-효과분석/ decision analytic treatment pathway	자세한 언급 없음	IOP 감소 평균비율 치료를 중단하게 된 약물관련 부작용
Hommer A. 등, 2008b	fixed bimatoprost (0.03%) + timolol (0.5%), fixed travoprost (0.004%) + timolol (0.5%), fixed latanoprost (0.005%) + timolol (0.5%)	3개월	비용-효과분석 / decision analytic model	단독 약물 사용, 대체	baseline 대비 3개월 후의 평균 안압 감소 안전성 관련 중단
Lachaine J. 등, 2008	Latanoprost (0.005%), Travoprost (0.004%), Bimatoprost (0.03%)	3개월	비용-효과분석 / decision analytical model	단독 약물 사용, 약물 사용 중단	baseline과 비교한 안압감소 (mmHg) withdrawal하게 한 부작용의 발생비율
Payet S. 등, 2008	travoprost, latanoprost	5년 / 1개월	비용-효과분석 / markov model	단독약물 사용, 병용, 대 체, 수술, 사망	치료변경 평균 시간 MTTC; mean time to treatment change (≤20, 21-23, ≥24 mmHg)

Table 2. 경제성 평가 선행연구요약(계속)

Goldberg LD. 등, 2006	Bimatoprost (0.03%), Timolol (0.5%), Latanoprost (0.005%), Timolol (0.5%) + Dorzolamide (2.0%)	1년	비용-효과분석 / decision analytical model	단독약물사용, 병용	목표안압에 도달한 환자의 비율 (13-17 mmHg을 목표로 설정한 각각의 안압)
Holmstrom S. 등, 2006	Bimatoprost (0.03%), Latanoprost (0.005%), Timolol (0.5%)	1년 (3개월 시점에 효과를 평가)	비용-효과 분석 / decision analytical model	단독약물 사용, 병용	부작용으로 인한 치료 변경(중단비율) 불충분한 안압감소(특정 IOP level에 도달한 환자, 13-18 mmHg 사이의 각각 IOP 목표)
Bernard L.M. 등, 2003	first-line으로 beta-blocker를 사용하고 Latanoprost로 switch하는 치료법	2년 또는 3년 /1개월	비용-효과 분석 / decision analytic model	단독 약물 사용, 수술, 대체	약물중단까지의 시간 치료변경 횟수 안압이 조절된 일수 안과의사 방문빈도 수술을 경험하는 환자비율

특성에 따라 병용 및 대체하여 사용하므로 시장점유율이 대체 및 병용되는 약물의 양상을 반영한다는 결론에 근거하였다.

PG 사용 후 부작용으로 약물을 대체 (Switch)하는 경우 50%의 환자는 Dorzolamide/timolol를, 나머지 50%는 Brimonidine 사용하는 것으로 가정하였다. 대체 후 병용(Add_S)의 경우 이전에 Dorzolamide/timolol를 사용한 환자는 추가로 Brimonidine는, Brimonidine을 사용한 환자는 추가로 Dorzolamide/timolol을 사용하는 것으로 하였다. 대체 후 병용(Add_S)에도 효과가 없어 레이저 또는 수술(Laser_or_surgery_S)을 하는 경우 수술로 인해 안압 감소가 수술 전보다 원활히 이루어지므로 수술이후 사용약물은 수술 이전에 사용했던 약물 한가지만 사용하는 것으로 하였다.

PG 사용후 효과 부족으로 병용(Add)하는 경우 50%의 환자에게는 투약하던 기존의 PG 계열 약물과 함께 Dorzolamide/timolol을, 나머지 50%에게는 추가적으로 Brimonidine을 투약하는 것으로 하였다. 병용(Add)요법에 효과가 없어, 레이저 또는 수술(Laser_or_surgery_P)요법 시행시에도 마찬가지로 수술의 효과를 고려하여 수술 이전에 사용했던 PG계열 약물 한가지만 사용하는 것으로 가정하였다.

성과지표

최종효과

안내압(IntraOcular Pressure, IOP)은 녹내장의 진행에 중요한 위험요인이라고 할 수 있다. IOP의 상승은 녹내장의 직접적인 원인은 아니지만, IOP가 높아진 90%의 환자에서 녹내장이 개선되지 않음을 볼 수 있다. IOP가 높지 않은 정상 또는 낮은 안압의 녹내장 환자에게서도 IOP를 감소시키는 것은 효과적이며, 많은 연구에서 IOP를 감소시키는 것이 시신경 손상과 녹내장이 원인이 된 실명을 예방할 수 있다고 보고한다. 따라서 임상연구에서는 높아진 IOP를 낮추는 것을 첫 번째 치료목표로 한다.⁸⁾ 녹내장 환자대상 대규모 임상 연

구중 하나인 EMGT(The Early Manifest Glaucoma Trial)에서는 녹내장 치료를 시작한 이후에 IOP의 하강을 유도하여 녹내장으로 인한 시야결손 및 시신경 유두 장애의 진행을 막을 수 있다고 보고하였다.¹³⁾ 이러한 문헌의 근거 및 6인의 국내 임상전문가와와의 자문회의 결과에서도 녹내장 치료의 1차 목적을 IOP 감소에 두고 있음을 확인 할 수 있었다.

녹내장의 악화는 IOP의 상승에 따라 증가하며, 질병이 좀 더 진행되는 것도 높은 IOP와 관련이 있다. 현재 개방각 녹내장의 유일한 치료법은 IOP를 낮추는 것인데 이것은 약물요법 (점안액), 수술적인 방법, 레이저 또는 이 방법들 중 둘 이상을 병용하여 사용한 치료법이 가능하다.¹⁴⁾

그러므로 IOP 감소비율을 최종성과지표로 보고 이에 대한 지표를 임상문헌에서 확인하였다. 본 연구의 비교대상인 Tafluprost와 Latanoprost의 유일한 무작위 비교대조 임상시험에서 4주 후 안압을 측정된 결과는 baseline에 비해서 Tafluprost -6.6±2.5 mmHg, Latanoprost -6.2±2.5 mmHg (95% 신뢰구간 -1.42, 0.60)로 유의한 차이가 없음을 확인할 수 있었다.¹⁵⁾

두 대안간 효과 비교에 대한 임상적 정당성을 확보하기 위하여 임상문헌의 통계적 유의성 이외에 임상전문가 6인의 자문을 통하여 임상적 유의성을 검토하였다. 자문 결과 두 비교대안간에는 유의한 차이가 없음을 재차 확인할 수 있었다. 이상의 절차를 통하여 두 대안간에는 유의미한 차이가 없다고 결론내렸으며, 이에 따라 비용최소화 분석을 이용하여 경제성평가를 수행하였다.

치료 성공률 및 중단율의 추정

본 연구에서 구축한 결정모델에서 다른 건강상태로 변경되는 치료 성공률 및 중단율 등을 활용하기 위하여, 일정한 안압 감소율이상으로 안압이 감소한 환자의 비율, 약물의 부작용으로 인한 치료중단율을 함께 추출하였다.

이 중에서 안압감소율은 환자군의 Baseline안압 대비 치료후의 안압 절대감소량의 비율(%)로 정의하였다.¹⁶⁾ 또한, 치료 성공으로 규정되는 안압 감소율의 기준은 20%로 정의하였다. 녹

내장에 대한 현재 치료 가이드라인을 살펴보면, 유럽 녹내장 학회에서는 20% 이상 안압 감소 또는 목표안압을 18 mmHg 이하로 설정하고 있고, 아시아태평양 녹내장학회에서는 안압이 20% 또는 30% 이상 감소되는 것을 치료 목표로 세우고 있다. 선행임상연구와 가이드라인, 그리고 임상 전문가들의 의견을 바탕으로 치료성공에 해당하는 기준을 안압 감소 비율 20%로 정하고, 이 범주에 해당하는 환자의 비율을 근거로 결정수형에서 약물을 지속적으로 사용하거나 다른 약물로 변경하는 경우, 그리고 기존에 사용하는 약물에 다른 약물을 추가하는 경우의 비율을 추출하였다.

위 임상값의 추출을 위하여 KERIS, PUBMED를 통하여 검색한 임상문헌을 활용하였다. 검색된 임상문헌의 선정기준으로는 안압의 측정값이 명확히 표시된 것이어야 하며, 모델에 적용할 결과값의 편차를 줄이기 위하여 약물의 안압측정 시점을 통일시켜서 치료기간 및 안압 측정 시점을 명확히 제시한 것, 환자군은 원발개방각녹내장(POAG) 및 고안압증(OH) 환자 또는 이전에 약물요법의 경험이 있는 환자는 일정한 Wash-out기간을 거쳐서 이전 약물의 효과가 없어졌다고 판단되는 환자인 경우로 제한하였다.

비용의 추정

경제성 평가에서 치료 대안에 대한 비용은 진료비(진찰료, 검사비), 약제비(약품비, 조제료), 수술치료 등의 직접의료비와 의료 기관 방문에 따르는 교통비용 등 직접 비의료비, 생산성 손실 비용 등의 간접비를 고려할 수 있겠으나, 본 연구에서는 직접의료비와 직접비의료비만 비용 추계에 포함하였다.

국내 경제성평가지침에 의하면 사회적 관점을 기본으로 하고 간접비는 기본 분석에서 제외하도록 권고하고 있다. 따라서 본 연구에서는 국내 지침에 따라 간접비는 제외하고 직접 비의료비로서 교통비를 포함하였는데, 이는 일종의 제한된 사회적 관점에서 실시한 분석이라고 할 수 있다.

비용 추정시 건강보험심사평가원의 의치과 수가 파일(2010년 1월), 녹내장 환자의 상병코드(H40)에 대한 통계 자료, 국내 상급 병원등의 안과 연보등을 사용하였다. 심평원 H40 자료 이용시, 하부 상병코드 중 'H400 녹내장 의증'의 경우는 임상전문가의 자문결과 녹내장으로 의심되나 약물을 치료 하지 않는 경우에 사용한다는 권고에 따라 약물 사용을 기본으로 하는 본 연구의 목적에 일치하지 않으므로 자료 이용시 상병코드 H400 녹내장 의증에 관련된 통계 사항은 제외하고 자료를 이용하였다.

각 항목별 추계시에는 각 요양기관 중별 단가에 전체 녹내장 환자 중 해당 요양기관을 방문하는 환자의 비율을 적용하여 평균 진찰료를 추계하여 산출값의 대표성을 확보하였다. 검사비의 경우 각 검사항목에 대해 기존 경제성 평가 선행 연구 및 임상 전문가 자문을 통해 대표적인 검사 항목 및 빈도를 선정하였으며, 이 때 녹내장이 단안 및 양안 모두 발생할 수 있으나 양안과 단안의 발생비가 각각 76.2%, 23.8%로 양안의 발생 빈도가 높고¹⁷⁾, 단안에서만 발생한 녹내장의 경우에도 양안으로 전이될 확률이 매우 높아 양안 치료를 한다는 임상전문가들의 자문에 따라 모든 비용은 양안으로 추계되었다.

부작용의 경우 문헌고찰결과 중증도(결막 충혈등) 및 빈도

Table 3. 항목별 단위 비용 및 자료원

항목	금액(1회, 1명/원)	자료원
1) 직접의료비용		
진료비	9,972	의치과수가 2010년 1월 31일 적용(심평원)
수술 및 레이저치료비	831,087	1) 심평원 자료이용 (2007년 상병기호 H40관련 요양급여비용 자료) 2) 2007년 건강보험환자의 본인부담진료비 실태조사 (국민건강보험공단) 3) 의치과수가 2010년 1월31일 적용(심평원) 4) 소비자물가지수(통계청) 5) 2007년 김안과 병원 연보 6) 2007년 가톨릭대학교 의과대학 연보 7) 2007년 연세대학교 의과대학 연보 8) 2007년 서울대학교 병원 연보
약품비	Taflopust 20,250 Latanoprost 23,618 Dorzolamide/ timolol 22,015 Brimonidine 23,618	의약품 주성분별 가중평균가격(2009년 연간, 심평원)
조제료	3,820	의치과수가 2010년 1월 31일 적용(심평원)
2) 직접비의료비		
환자교통비	입원편도 12,550 외래 편도 10,182	1) 2007 국민건강영양조사 2) 소비자물가지수(통계청) 1) 2007 국민건강영양조사 2) 소비자물가지수(통계청)

가 경미하였으며, 부작용 발생시 치료보다는 약물 대체를 주로 실시한다는 임상 자문결과를 반영하여 비용의 추계에서는 제외하였다.

Rylander NR (2008)¹⁸⁾ 등의 문헌에 따르면 약제비 계산시에 1병당 총적수(drops/bottle)를 약물별로 측정하여 계산하였으나 임상전문가들의 자문을 통해 확인한 결과 투약 중 손실되는 용량을 고려해 녹내장 약물 1병이 1개월 사용분량으로 계산되어 처방됨을 확인하여, 본 연구의 용량 계산 시에는 신청약 및 비교대안 모두 1개월=1병으로 사용량을 동일하게 적용하였다. 또한 병용 및 대체 약물로 사용되는 Brimonidine, Dorzolamide/timolol 약제의 용량 계산 시에도 동일한 가정을 적용하였다.

비용 추계시 약제비를 제외한 모든 비용은 Tafluprost와 Latanoprost에 동일하게 적용하였다. 관련 비용은 2010년을 기준으로 추계하였고, 과거 자료인 경우 통계청의 소비자 물가 지수에 근거한 물가 상승률을 반영하여 2010년의 화폐가치로 환산하였다(Table 3). 각 항목별로 산출한 비용항목을 모델 branch에 적용하여 각 branch의 1년 단위 비용을 산출하였다.

민감도 분석 방법

민감도 분석은 세 가지 방법으로 수행하였다.

첫째, 기본분석에 활용된 변수값의 불확실성을 보정하기 위하여 주요 가정이나 기타 불확실한 변수들에 대해 해당 변수들이 가질 수 있는 합리적 범위를 제시하였다. 제시된 범위에 걸쳐 결과에 미치는 영향이 큰 변수를 확인하여 일원(one way) 민감도 분석을 실시하였다.

둘째, 각 변수 항목이 Tafluprost와 Latanoprost 간의 비용차이에 얼마나 큰 영향을 미치는지 보기 위하여 토네이도 다이어그램을 이용하였다. 토네이도 다이어그램은 단변량 민감도 분석 결과를 하나의 그래프로 보여주는 것이다. 각 비용변수와 확률변수 항목에 대해 기본값의 25%를 범위로 하여 민감도 분석을 하였다. 각 비용변수와 확률변수의 변화 가능한 범위에 대하여 문헌을 확인하였으나, 자료가 없어 연구진 및 관련 전문가들과 논의하였다. 검토 결과 전반적으로 ±25% 수준에서 민감도 분석을 실시하는 것에 무리가 없

을 것으로 판단하여 이에 따라 민감도 분석에 포함한 변수 자료의 변이 범위를 정하였다.

셋째, 각 모수값(확률, 비용)들의 불확실성을 통합적으로 반영하기 위하여 monte carlo simulation, 즉 확률적 민감도 분석(probabilistic sensitivity analysis)을 수행하였다. 각 모수값에 대해 확률분포를 부여하여 이 분포로부터 모수값을 무작위로 추출하여 시뮬레이션을 10000번 반복하여 분석결과를 도출하였다. 각 branch에 적용한 비용변수는 gamma 분포를, 치료성공율 및 중단율은 triangular 분포를 사용하였다. 표준편차는 동일하게 모든 모수값에 대해 ±25%로 적용하여 계산하였다.

연구 결과

치료성공율 및 중단율 결과

치료 성공율인 안압이 20%이상 감소한 환자의 비율로 평가한 경우에는 PPS(Per Protocol Set) 환자군 기준으로 Tafluprost군에서 80.4%. Latanoprost군에서 70.6%으로 Tafluprost의 치료성공율이 더 높은 것으로 나타났다. 본 연구에서는 직접비교 임상문헌에 있는 ITT(Intent-to-treat) 환자군의 유효성을 분석에 반영하기 위하여, PPS 환자군의 치료 성공율을 ITT 환자수로 보정하여 ITT 환자군의 치료성공비율로 재계산하여 적용하였다. 두 약물의 부작용으로 인한 치료 중단율 역시 ITT 환자수 기준으로 산출하였다.

Dorzolamide/timolol의 치료성공률은 1개월 시점에서 측정된 적합한 임상문헌이 검색되지 않아서, 3개월 시점에서 측정된 치료성공률을 기본분석에 활용하였다. Dorzolamide/timolol을 장기간 투여한 임상문헌에 의하면, baseline를 기준으로 2주째에 안압이 급격하게 감소하고 이후 3개월 및 12개월까지 통계적으로 유의한 변화없이 안압이 비교적 안정적으로 유지되고 있음을 확인하였다. 이를 바탕으로 1개월 시점과 3개월 시점의 치료성공률은 유사하다고 가정하고 3개월 시점의 치료성공률을 1개월 시점의 성공률로 적용하였다. 전체 녹내장 환자 중 수술 및 레이저치료를 받게되는 환자 비율의 경우 국내 문헌자료에 명시되어 있지 않아서 심평원의 녹내장 상병코드 H40에 대한 2007년 건강보험 녹내장관

Table 4. 치료성공율 및 중단율

Branch IOP	하강율 20%이상 환자비율	자료원
Tafluprost	0.6727	Yasuaki Kuwayama et al, 2008
Latanoprost	0.6667	Yasuaki Kuwayama et al, 2008
Tafluprost to switching	0.0545	Yasuaki Kuwayama et al, 2008
Latanoprost to switching	0.0000	Yasuaki Kuwayama et al, 2008
Switching to switching	0.5811	Lesk MR et al, ¹⁹⁾ 2008, Cantor LB et al, ²⁰⁾ 2001, DuBiner HB et al, 2001 ²¹⁾
Laser or surgery	0.0324	심평원/서울대병원 연보 ¹⁾

주: 1) 심평원 H40자료_입원 :2007년 건강보험 녹내장관련 환자수 및 청구현황(단, H40 녹내장 의증 제외), 서울대학교병원 안과 연보(2007)

Table 5. 모델 branch별 연간 비용

branch	분석기간(1년) 비용(원)	
	Tafluprost	Latanoprost
단독사용 (Prostaglandin)	651,588	691,998
대체 (Switch)	671,053	674,423
대체후비용 (Add_S)	857,673	861,043
대체후비용+수술 (Laser_or_surgery_S)	1,685,960	1,689,330
비용 (Add)	893,803	934,213
비용+수술 (Laser_or_surgery_P)	1,703,420	1,743,830

련 환자수 및 청구현황자료(H400 녹내장 의증 제외)와 서울대학교 2007년 안과연보를 참고하여 산출하였다. 치료성공률 및 중단율은 Table 4에 기술하였다.

비용의 추정 결과

Table 3에서 구한 각 항목별 단위 비용을 구축한 모델에 대입하여 각 branch별 비용을 산출하였다(Table 5). Branch의 기간이 1년이므로 산출된 비용은 해당 branch를 거치는 환자 1명의 연간 소요비용을 의미한다.

비용최소화 분석결과

분석기간인 1년 동안 총 비용을 분석한 결과 환자 1인당 총 비용의 기대값은 Tafluprost 730,755원, Latanoprost 781,471원으로 Tafluprost가 Latanoprost보다 50,716원 더 적은 비용이 소요되는 것으로 나타났다(Table 6). 따라서 비용최소화 분석결과 Tafluprost는 Latanoprost과 비교하였을 때 동일한 효과에서 비용이 적은 우수한 대안으로 확인되었다.

민감도 분석 결과

우선 주요 변수에 대하여 일원 민감도 분석을 실시하였다. 본 연구의 기본분석에서는 안압 하강 감소비율이 20%이상인

Table 6. 비용최소화 분석 결과

(단위:원)			
구분	Tafluprost	Latanoprost	두 대안 간 비용차이
비용	730,755	781,471	-50,716

Table 7. 주요변수에 따른 민감도 분석결과

(단위:원)				
항목		Tafluprost	Latanoprost	비용차이
치료 성공률 및 중단율	안압하강감소비율을 30% 이상으로 하였을 때의 치료성공률	826,648	880,904	-54,256
	직접비교 문헌의 PPS 치료성공률 및 중단율 사용	695,427	770,948	-75,521
	환자본인에 의해 중지탈락한 예수를 제외한 대체 (Switch)의 비율	733,643	781,471	-47,828
비용	Tafluprost와 Latanoprost의 약가를 동일하게 가정	769,146	781,471	-12,325

환자의 비율을 치료 성공률로 사용하였다. 녹내장치료 가이드라인에 따르면 아시아태평양녹내장학회에서 목표안압을 20% 또는 30% 이상 감소로 하고 있음을 볼 수 있다. 이를 고려하여 안압 하강 감소비율을 30%로 이상으로 보았을 때 치료성공률을 사용하여 민감도 분석을 실시하였다. 이 비율은 본 분석에서 사용한 임상문헌과 동일한 문헌에서 추출하였다.

또한, 치료성공률 및 중단율에서 사용한 직접비교 문헌에서는 PPS로 비율이 제시되어 있다. 본 분석에서는 이를 ITT 방식으로 환자수를 계산하여 비용을 구하고 분석하였다. 이를 문헌에 제시되어 있는 PPS 방법으로 분석한 비율을 민감도 분석에 포함하였다.

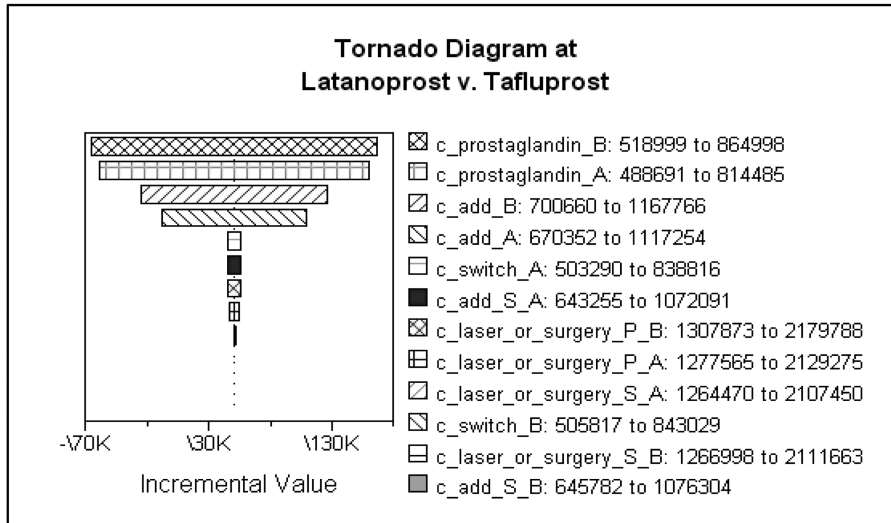
Branch에서 대체(Switch)에 해당하는 부작용으로 인한 약물 중단율의 경우 본 분석에서는 Tafluprost와 Latanoprost에 대한 유일한 직접비교 문헌에서 제시한 부작용으로 인한 약물 중단비율을 Switch에 적용하였다. 이 때, 최대한 신약에 대해 보수적으로 평가하기 위해, 제시된 중단 사유 중에서 Tafluprost의 경우 환자 본인에 의해 중지탈락된 레수도 부작용으로 인한 중단율로 간주하였다. 그러나 이는 약물로 인한 부작용이라기보다는 환자의 주관적인 판단에 의한 것이므로 민감도 분석에서는 이 경우에 해당하는 1례를 제외하고 비율을 재계산하여 분석을 실시하였다

마지막으로 Tafluprost의 약가를 Latanoprost와 동일하게 적용한 경우의 민감도 분석을 수행하였다.

민감도 분석 수행 결과 기본분석과 마찬가지로 분석기간인 1년 동안 총 비용은 Tafluprost가 Latanoprost보다 더 적은 비용이 소요되는 것으로 나타났고 그 범위는 12,325원에서 최대 75,521원까지임을 알 수 있었다(Table 7).

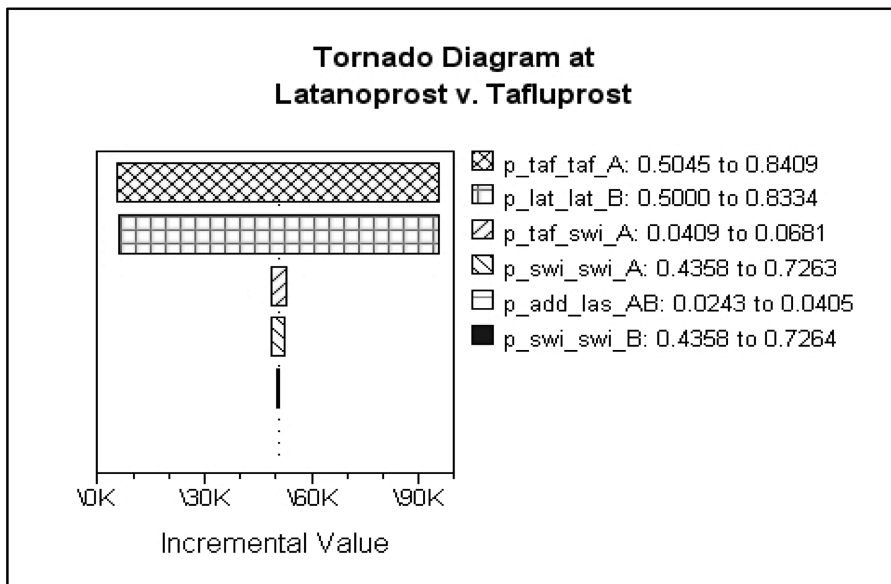
토네이도 다이어그램 분석결과 두 군간의 비용 차에 영향을 미치는 비용항목은 Tafluprost, Latanoprost 각각을 1년동안 사용한 branch의 비용과 Tafluprost, Latanoprost를 사용하다가 다른 약물을 추가(Add)로 사용한 branch의 비용이었다. 나머지 항목은 큰 영향을 주지 않음을 알 수 있었다(Fig. 3). 또한 치료성공률 및 중단율의 분석 결과 Tafluprost와 Latanoprost 치료에 성공하여 각각의 약물을 계속 사용하는 비율이 두 군간의 비용차이에 가장 큰 영향이 있음을 보이고 다른 비율의 영향은 미비한 것으로 나타났다(Fig. 4).

확률적 민감도 분석 결과 Tafluprost가 Latanoprost에 비해 평균적으로 53,840원의 비용이 더 적게 소요되는 것으로 나



주: c_prostaglandin_A; tafluprost 단독사용 연간비용, c_prostaglandin_B; latanoprost 단독사용 연간비용, c_switch_A; tafluprost 사용 후 대체하는 환자의 연간비용, c_switch_B; latanoprost 사용 후 대체하는 환자의 연간비용, c_add_A; tafluprost 사용 후 병용하는 환자의 연간비용, c_add_B; latanoprost 사용 후 병용하는 환자의 연간비용, c_add_S_A; tafluprost 사용 후 대체하였다가 병용하는 환자의 연간비용, c_add_S_B; latanoprost 사용 후 대체하였다가 병용하는 환자의 연간비용, c_laser_or_surgery_P_A; tafluprost 사용 후 병용하였다가 수술하는 환자의 연간비용, c_laser_or_surgery_P_B; latanoprost 사용 후 병용하였다가 수술하는 환자의 연간비용, c_laser_or_surgery_S_A; tafluprost 사용 후 대체하였다가 병용, 수술하는 환자의 연간비용, c_laser_or_surgery_S_B; latanoprost 사용 후 대체하였다가 병용, 수술하는 환자의 연간비용.

Fig. 3. 비용 Tornado diagram.



주: p_taf_taf_A; tafluprost 치료성공율, p_lat_lat_B; latanoprost 치료성공율, p_taf_swi_A; tafluprost 부작용으로 인한 치료중단을, p_swi_swi_A; switch한 약물의 치료성공율, p_swi_swi_B; switch한 약물의 치료성공율, p_add_las_AB; laser 또는 surgery를 한 비율.

Fig. 4. 치료성공율 및 중단을 Tornado diagram.

타났다. 이에 대한 95% 신뢰구간은 -436,873원과 315,232원 이었다(Table 8, Fig. 5).

고찰 및 결론

본 연구는 Prostaglandin 계열의 신약인 Tafluprost와 기존 PG 계열 중 국내 시장 점유율이 가장 높고 경쟁력 있는 기존 치료제인 Latanoprost에 대해 비용 효과를 분석함으로써 녹내장 치료제에 대한 합리적인 판단 근거를 제공하기 위해 시행되었다. Decision analytic model을 이용하여 12개월간 분석하였으며, 약물 사용 후 1개월 시점에서 부작용을 판단하여 약물의 지속여부를 결정하게 된다는 임상전문가의 자문을 통해 임상효과를 판단하는 시점을 1개월로 결정하고, 각 단계에서 다음 단계로 넘어가는 모든 기간은 1개월로 하였다. 본 연구에서 경제성 분석을 위해 설정한 기간인 12개월은 개방각 녹내장 및 고안압증 치료에서 발생할 수 있는 모든 branch를 볼 수 있는 충분한 시간으로 고려된다. 본 연구

의 모형은 개방각 녹내장 및 고안압증의 치료에서 일어날 수 있는 모든 임상적인 상태를 고려하여 적용하였고 또한 실제 임상에서 제시된 효과를 추정하지 않고 그대로 적용하였기 때문에 효과의 불확실성을 줄여 결과의 신뢰도를 높이고자 하였다. 선행 경제성 분석 수행 연구들에서도 이와 유사하게 대부분 decision analytic model을 사용하였고, 대부분의 분석기간은 3개월에서 1년 사이임을 알 수 있다.

그러나, 신약인 Tafluprost는 기존의 치료제인 Latanoprost에 비해 그 효과의 우월성을 입증한 임상 시험이 없어 Latanoprost에 대한 Tafluprost의 비용-효과 추정에는 한계가 있었다. 그러므로 본 연구에서는 두 대안의 안압 하강율에 대해, 임상 문헌에서 추출한 두 약물의 안압하강율의 평균값을 적용하였다. 다만, 비용에 있어서 약제간 약가에 차이가 있으므로 이를 각 약물의 모델 branch에 치료성공율 및 중단율을 적용해서 최종적으로 비용-최소화 분석을 실시하였다. 그 결과 분석기간인 1년 동안의 환자 1인당 총 비용의 기대값은 Tafluprost가 Latanoprost보다 50,716원 더 적은 비용이 소요되는 것으로 나타났다. 또한 민감도 분석결과 동일하게 Tafluprost가 Latanoprost에 비해 적은 비용이 드는 것으로 분석되었다.

이때, 각 branch별 효과값과 치료성공율 및 중단율을 기존의 임상 문헌에서 추출하여 모델에 적용하고자 하였으나 신약인 Tafluprost의 경우 발표된 문헌이 적어 모델의 모든 branch의 가정을 만족할만한 근거(evidence)를 추출하는데 어려움이 있었다. 그러므로 본 연구에서는 병용 및 대체 관련한 효과값에 대해 Latanoprost의 임상문헌 결과를 준용하였다는 한계점이 있다.

비용의 경우 모든 비용을 양안에 적용하였으므로, 녹내장

Table 8. 확률적 민감도 분석결과

	Tafluprost	Latanoprost	비용차이 (단위:원)
평균비용	730,098	783,938	-53,840
표준편차	126,846	140,242	190,596
10%분위값	571,362	612,450	-297,507
중간값	722,775	775,158	-50,729
90%분위값	897,190	968,653	186,485
95%신뢰구간	-436,873원, 315,232원		

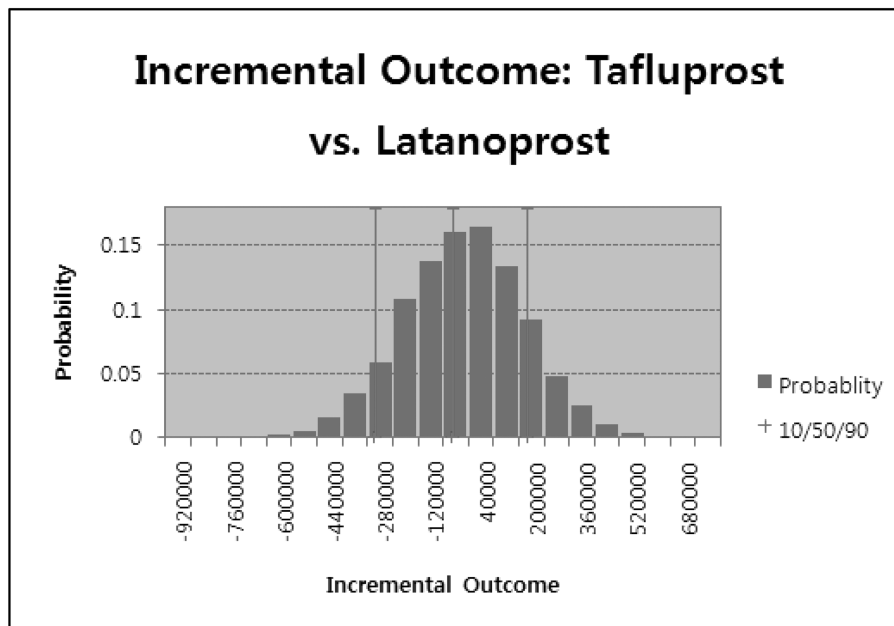


Fig. 5. Tafluprost와 Latanoprost 비용차이 확률적 민감도 분석.

이 항상 양안에 발생하는 것은 아니라는 점을 고려할 때 실제보다 비용이 크게 추정되었음을 간과할 수 없다. 또한 모니터링 주기등에 대해 각 요양기관별로 방문 주기가 다를 수 있으나 표준화를 위해 평균값을 사용하였다는 데에서 실제 보험 청구자료와 차이가 있을 수 있음도 고려해야 한다.

이러한 한계점에도 불구하고 본 연구는 신약 Taflurprost에 대해 국내 최초로 표준화된 모델을 개발해 경제성 평가를 실시하고 그 결과를 제시하였다는 점에서 그 의의가 있다.

참고문헌

1. 강자현 : 정상 안압 녹내장 자료 : 선산 안과 연구 재단 <http://www.cfer.co.kr/04e-09.htm> (2004).
2. Ikeda Y, Mori K, Ishibashi T, *et al.*, Effects of switching from topical beta-blockers to latanoprost on intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2008; 24(2): 230-4 .
3. He M, Foster PJ, GE J, *et al.*, Prevalence and clinical characteristics of glaucoma in adult Chinese: a population-based study in Liwan district, Guangzhou. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2782.
4. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, *et al.*, Robertson SM, Davis AA; Travoprost Study Group. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132(4): 472-84.
5. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, *et al.*, A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1999; 106 (12 Suppl): 10-6.
6. Hommer A, Thygesen J, Ferreras A, *et al.*, A European perspective on costs and cost effectiveness of ophthalmic combinations in the treatment of open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2008; 18(5): 778-86.
7. Hommer A, Wickstrøm J, Friis MM, *et al.*, A cost-effectiveness analysis of fixed-combination therapies in patients with open-angle glaucoma: a European perspective. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(4):1057-63. Epub.
8. Lachaine J, Hodge WG, Steffensen I, *et al.*, Prostaglandin analogues for ophthalmic use: a cost-effectiveness analysis. *Can J Ophthalmol*. 2008; 43(1): 33-41.
9. Payet S, Denis P, Berdeaux G, *et al.*, Assessment of the cost effectiveness of travoprost versus latanoprost as single agents for treatment of glaucoma in France. *Clin Drug Investig*. 2008; 28(3): 183-98.
10. Goldberg LD, Walt J. Cost considerations in the medical management of glaucoma in the US: estimated yearly costs and cost effectiveness of bimatoprost compared with other medications. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24(3):251-64.
11. Holmstrom S, Buchholz P, Walt J, *et al.*, The cost-effectiveness of bimatoprost, latanoprost and timolol in treatment of primary open angle glaucoma in five European countries. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(5): 897-905.
12. Bernard LM, Althin R, Dhawan R, *et al.*, Clinical and economic impacts of latanoprost 0.005% in first-line treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension in France. *Eur J Ophthalmol*. 2003; 13 Suppl 4: S30-43.
13. M. Cristina Leske, Anders Heijl, Leslie Hyman, Bo Bengtsson and Eugene Komaroff, Factors for progression and glaucoma treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial. *Current Opinion in Ophthalmology* 2004; 15: 102-106.
41. Burr JM, Mowatt G, Hernandez R, *et al.*, The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007; 11(41):iii-iv, ix-x, 1-190.
15. Kuwayama Y, Komemusi S. Phase III confirmatory study of 0.0015% DE-085 (Tafluprost) ophthalmic solution as compared to 0.005% Latanoprost ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension.[Japanese] *Atarashii Ganka*. 2008; 25: 1595-1602.
16. Ikeda Y, Mori K, Ishibashi T, *et al.*, Latanoprost nonresponders with open-angle glaucoma in the Japanese population. *Jpn J Ophthalmol*. 2006; 50(2): 153-7.
17. 홍철, 박찬기, 김창식 : 외래 환자를 대상으로 한 녹내장 역학 조사 다기관 연구. 한국녹내장연구회(2006).
18. Rylander NR, Vold SD. Cost analysis of glaucoma medications. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(1): 106-13.
19. Lesk MR, Koulis T, Sampalis F, *et al.*, Effectiveness and safety of dorzolamide-timolol alone or combined with latanoprost in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ann Pharmacother*. 2008; 42(4):498-504. Epub 2008 Mar 25.
20. Cantor LB, Hoop J, Katz LJ, *et al.*, Alphagan/Betaxolol Clinical Success Study Group. Comparison of the clinical success and quality-of-life impact of brimonidine 0.2% and betaxolol 0.25% suspension in patients with elevated intraocular pressure. 2001; *Clin Ther*. 23(7): 1032-9.
21. DuBiner HB, Mroz M, Shapiro AM, *et al.*, Brimonidine vs. Latanoprost Study Group. A comparison of the efficacy and tolerability of brimonidine and latanoprost in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a three-month, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group trial. 2001; *Clin Ther*. 23(12):1969-83.