

우리나라 폐동맥고혈압환자에 대한 Bosentan과 Iloprost의 비용-효용 분석

손현순 · 이태진*[#]

숙명여자대학교 약학대학, *서울대학교 보건대학원

(Received July 17, 2009; Revised October 25, 2009; Accepted February 18, 2010)

Cost-Utility Analysis of Bosentan Versus Iloprost in Korean Patients with Pulmonary Arterial Hypertension

Hyun Soon Sohn and Tae-Jin Lee*[#]

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

*School of Public Health, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract — This study was conducted to analyze cost-utility of bosentan versus iloprost indicated for pulmonary arterial hypertension (PAH) in a Korean healthcare setting from a payer's perspective. We constructed a Markov model to estimate total costs and outcomes for 1-year time horizon in a hypothetical cohort of 50-year-old patients with PAH. Base analysis showed that bosentan resulted in KW 5.5 billions saving and 18 quality-adjusted life year (QALY) gains per 100 patients compared to iloprost. Bosentan as a dominant strategy was found to be robust through various sensitivity analyses.

Keywords □ cost-effectiveness, cost-utility, pulmonary arterial hypertension, bosentan, iloprost

폐동맥고혈압(pulmonary arterial hypertension, PAH)은 폐에 혈액을 공급하는 혈관에 문제가 생겨서 폐동맥의 혈압이 상승하는 질환으로서, 평균 폐동맥압이 안정시 25 mmHg 이상이거나 운동시 30 mmHg 이상인 경우를 말한다.^{1,2)} 발병률에 대한 충분한 자료는 없지만, 미국과 유럽의 연구 보고에 따르면 폐동맥고혈압은 매우 드물게 나타나는 질환으로서 연간 발병률이 인구 100만 명당 2~3명 정도, 유병률은 100만 명당 15명 정도이며 성인 남성보다 여성에서 2~3배 정도 많고 특히 30대 중반 여성에게서 가장 흔하게 발병된다.³⁻⁵⁾ 폐동맥고혈압에 대한 우리나라 통계자료가 불충분하여 외국에서 보고된 자료와 우리나라 인구 통계자료를 근거로 산출하면 우리나라 폐동맥고혈압 환자수는 약 70여명 정도로 추정 가능하다. 최근까지 PAH는 조기사망에 이르게 하는, 치료하기 어렵고 예후가 매우 나쁜 질환으로 알려져 있었다.⁶⁾ 미국에서는 2004년 폐동맥고혈압으로 인한 사망이 314명이었고 PAH로 진단된 환자의 약 50%는 5년 이내에 사망하고 치료를 받지 않은 환자의 평균 생존기간은 약 3년 정도로 보고되었다.⁴⁾ 폐동맥고혈압은 특징적 증상이 없고 호흡곤란과 심

한 피로감 같은 증상만 나타나기 때문에 초기 진단이 어려울 뿐 아니라⁴⁾ 진단 이후 생존기간 중앙값은 2.8년이며, 이 가운데 기능상태(Functional Class, FC) I 및 II 단계의 환자는 거의 6년 정도 되지만 FC III 환자는 2.5년, 우심실 부전의 징후가 나타나는 FC IV 환자의 경우에는 생존기간이 6개월 정도로 보고되었다.^{7,8)}

기능상태 분류(Functional Classification)는 New York Heart Association/World Health Organization(NYHA/WHO)에서 정한 방법에 따라 기능수행의 중증도를 Class I, II, III 및 IV로 분류하는데 이는 환자의 생존을 결정하는 가장 중요한 변수로 알려져 있다: 기능상태 Class I은 일상적인 신체활동을 제한받지 않는 폐고혈압환자로서 평상시의 신체능력으로 호흡곤란, 피로, 흉통 또는 실신이 증가되지 않는 경우이고, Class II는 신체활동에 약간 제한을 받는 정도로서 휴식시에는 불편함이 없지만 정상적인 신체활동으로 호흡곤란, 피로, 흉통, 또는 실신이 증가되는 경우이다. Class III는 신체활동에 상당히 제한을 받는 정도로서 휴식시에는 불편함이 없지만 평상시 이하의 활동에서도 호흡곤란, 피로, 흉통, 또는 실신이 증가되는 경우에 해당되며, Class IV는 신체활동을 할 수 없고 휴식시에도 우심실부전 증상을 나타내고 휴식시에도 호흡곤란 및/또는 피로감이 나타나고 어떠한 신체활동으로도 증상이 증가되는 경우에 해당된다.⁶⁾ 폐동맥고혈압의 임상적 예후는 주로 운동능력과 기능상태에 따라 평가되는데, 운

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-880-2726 (팩스) 02-745-9104
(E-mail) tjlee@snu.ac.kr

동능력의 경우 6분보행검사(6-minute walk test, 6MWT)를 통하여 운동시의 호흡곤란 정도를 객관적으로 평가하게 되며 이는 폐동맥고혈압환자에서 독립적인 사망 예측인자로 보고된 바 있다.⁹⁾

현재 폐동맥고혈압의 치료제로는 프로스타노이드(prostanoid), 엔도텔린 길항제(endothelin antagonist), 포스포디에스테라아제-5 억제제(phosphodiesterase inhibitor) 등 3대 계열의 약물이 주로 사용되고 있다.⁶⁾ 프로스타시클린 유사체인 iloprost는 정맥주사 및 흡입투여가 가능하지만 주로 사용되는 흡입제는 하루 6~9회의 빈번한 흡입이 필요하다. Iloprost의 임상연구 결과 6분보행검사로 측정된 운동력과 기능상태가 유의하게 개선되는 것으로 나타났고 흡입제 iloprost의 부작용은 기침, 홍조, 두통 등이었다.⁸⁾ 한편, 새로 개발된 이중 엔도텔린 수용체 길항제인 bosentan은 경구용 제제로서 폐동맥고혈압의 발생에 중요한 역할을 하는 펩타이드 엔도텔린 수용체를 차단하여 엔도텔린 작용을 저해함으로써 효과적인 치료기전을 나타내는 약제이다. 임상연구 결과 bosentan은 6분보행검사에서 보행거리를 유의하게 증가시키고 기능상태를 개선시킬 뿐 아니라 삶의 질(quality of life) 향상, 입원율 감소, 질병의 진행 지연, 생존 개선을 가져오는 것으로 나타나 폐동맥고혈압 치료에 효과적인 약물로 사용되고 있다.^{1,10,11)} 우리나라에서 수행된 bosentan에 대한 임상연구에서 12주간 투여했을 때의 효과와 부작용을 평가한 결과, 운동능력과 기능상태가 상당히 개선되었고 125 mg 1일 2회 용량이 임상적으로 적절하고 안전한 용량임을 확인하였고, 궁극적으로 FC III/IV인 한국인 폐동맥고혈압 환자에게 치료적 가치가 있음을 제안하게 되었다.¹²⁾ Bosentan은 2001년 이후 미국, 캐나다, 스위스, 유럽연합, 일본 등에서 허가되었고,^{6,10)} 우리나라에서는 2007년 6월 식품의약품안전청의 허가승인을 받음으로써¹³⁾ 과거 제제에 비하여 사용이 편리한 경구제로서 폐동맥고혈압 치료제의 새로운 선택대안으로 등장하였다. 폐동맥고혈압은 그 질환의 중대성에 근거하여 우리나라 보건복지부에서 2006년 1월 희귀, 난치성 질환으로 등록하였다.¹⁴⁾ 이러한 희귀, 난치성 질환은 환자의 생존율 증가와 삶의 질 향상이 중요하게 고려되어야 하고 비용 부담 또한 최소화할 수 있는 치료 대안을 찾는 것이 필요하다. 이러한 배경에서 본 연구는 최근 국내에 도입된 bosentan을 우리나라 폐동맥고혈압환자에게 사용했을 때의 비용-효용성을 확인하고자 수행되었다.

연구방법

분석모형(Markov Model)

Bosentan의 비용-효용성을 평가한 본 연구에서는, 현재 국내에서 식품의약품안전청으로부터 폐동맥고혈압 치료제로 허가받아 의료기관에서 처방되고 있는 유일한 약제인 iloprost를 비교대안으로 채택하였다. 우심실부전 징후가 나타나는 FC IV 상태

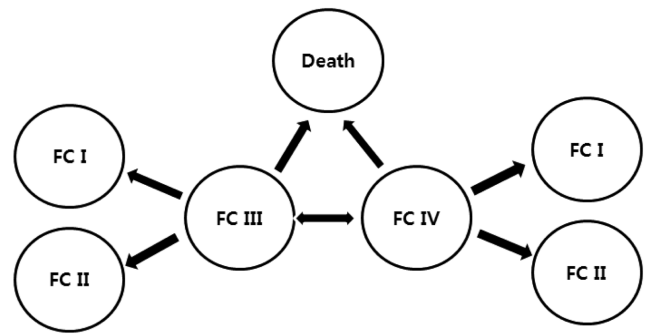


Fig. 1 - Functional classification based health states in PAH patients. PAH: pulmonary arterial hypertension. FC: functional class.

의 폐동맥고혈압은 이후의 예상 수명이 1년 이내인 점을 고려하여 본 연구의 분석기간을 1년으로 하였으며, 임상문헌상의 효과 자료를 근거로 하여 분석모형의 주기는 3개월로 하였고 따라서 1년의 연구기간 동안 총 4주기로 구성되었다. 본 연구의 분석대상약제로 선택한 bosentan과 iloprost의 임상적으로 승인된 적응증은 FC III/IV에 해당하는 폐동맥고혈압 환자의 운동능력 및 증상 개선이므로,¹³⁾ FC III/IV인 폐동맥고혈압환자로서 평균 연령 50세의 가상적 100명의 코호트를 분석대상으로 하였다. 그리고, 임상의학의 자문에 따라 의료기관을 방문하는 폐동맥고혈압환자의 기능상태 분류별 분포는 대략 FC I 5%, II 20%, III 50% 및 IV 25% 정도로 추정되었고, 본 연구의 분석대상 코호트는 이러한 국내 임상현실을 고려하여 FC III와 IV의 분포 구성을 2:1의 비율로 가정하였다. 폐동맥고혈압 환자 코호트의 건강상태는 질병의 임상적 중증도에 따라 개발된 기능상태 분류방법에 따른 4단계(FC I~IV)와 사망을 포함하여 총 5가지 단계로 구성하였으며(Fig. 1), 연구대상 약물요법 시행은 폐동맥고혈압 환자의 건강상태에 영향을 미쳐 건강상태의 개선, 유지, 악화가 모두 가능한 것으로 보였고, 폐동맥고혈압이라는 질환의 심각성을 고려하여 분석기간 중 치료의 중단은 없으며 건강상태의 변화와 무관하게 분석기간 동안 약물요법을 지속적으로 시행한다고 가정하였다. 한편, FC III로 상태가 개선된 환자는 이후에 개선된 상태가 그대로 유지된다고 가정하였다. FC I/II나 FC III/IV인 환자는 모두 동일하게 투약과 모니터링을 수행하며, 단 FC IV인 환자의 경우에는 입원상태로 치료를 받는 것으로 가정하였다. FC III/IV인 폐동맥고혈압 환자에게 bosentan 또는 iloprost를 1년간 투여하는 경우 각 대안별 비용, 수명 및 질보정생존년수(quality-adjusted life years, QALYs)를 추정하고 보험자 관점에서 이들 대안간의 차이를 비교한 본 비용-효용 분석은 결정분석의 한 형태인 마르코프 모형(Markov model)을 이용하였다(Fig. 2).

임상적 효과

Bosentan과 iloprost 약물요법시의 1차적인 효과는 기능상태에

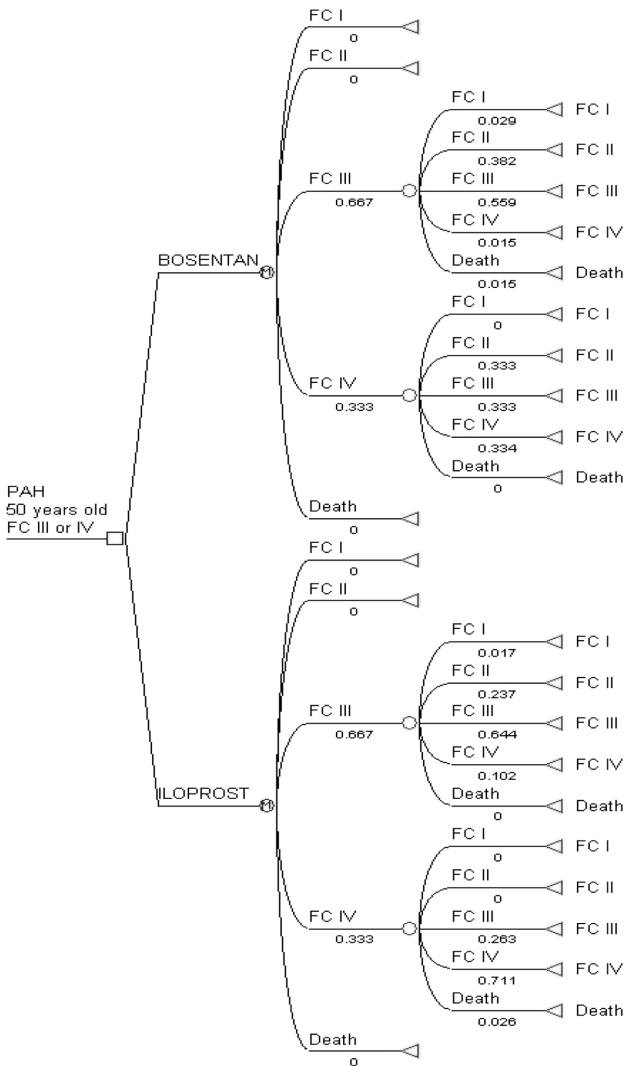


Fig. 2 – Markov model of bosentan versus iloprost: defined health states and transition probabilities.

근거한 건강상태의 변화로 평가하였다. 환자의 기능상태는 삶의 질을 결정하는 매우 중요한 변수로서 이들 2가지 약물요법의 치료효과에 따른 기능상태의 변화는 곧 삶의 질의 변화를 의미하기 때문에, 각 기능상태별 효용값(utility value)을 적용하여 임상적 성과로 얻어진 양적인 수명연장에 질적 성과를 고려한 질보정생존년수(QALYs)를 최종 성과변수로 하였다.

2가지 약물요법의 성과를 추정하기 위하여 시간경과에 따른 각 건강상태로의 전이확률(state transition probability)을 임상문헌으로부터 추출하였다. 국내 자료는 의학학술지 종합정보시스템(MEDLIS, <http://medlis.riss4u.net>)을 활용하여 제목 및 초록 필드에서 '폐동맥고혈압', 'bosentan', 'iloprost'를 검색어로 하고 비교임상시험을 검색하였으며, 국외 자료의 경우 미국립의학도서관 의학정보 검색엔진(PubMed, <http://ncbi.nih.gov>)을 활용하여 제목/초록 필드에서 'pulmonary arterial hypertension',

'bosentan', 'iloprost'를 검색어로 하고 인체를 대상으로 한 무작위배정임상시험으로 제한하여 문헌을 검색하였다(실행일: 2006. 5. 13). 이러한 검색과정을 통하여 얻어진 국내 문헌은 하나도 없었으며 외국 문헌으로는 bosentan 관련 문헌 7개 및 iloprost 관련 문헌 6개가 검색되었다. 외국에서 실시된 임상시험으로부터 얻어진 효과가 한국인에게도 동일하게 나타날 것인지에 대해서는 객관적인 입증자료가 없지만, 한국인에 있어서의 폐동맥고혈압 치료제의 효과 및 부작용 양상은 외국인과 큰 차이는 없을 것이라는 국내 임상사의들의 의견에 따라, 외국 임상문헌의 효과 자료를 그대로 이용하였다. 1차 검색된 문헌의 제목과 초록을 검토하여 주요 선정기준에 부합되지 않는 문헌들은 제외하였다. 임상문헌 선정기준으로는, 폐동맥고혈압 기능상태 분류단계가 FC III/IV인 성인환자를 대상으로 한 무작위배정 임상시험(randomized clinical trial)으로서 약물요법의 효과 및 안전성에 대한 평가를 목적으로 수행되었고, 각 군당 환자수가 30명 이상 이고, bosentan 또는 iloprost의 통상 1일 허용량 범위 내의 용량을 투여한 단독요법 연구로서 12주 이상 투여하고 치료 전 및 후(12주 이후) 시점에서 기능상태를 평가한 자료가 제시된 연구 문헌으로 한정하였다. 문헌 선정기준에 선행치료 경험유무는 포함하지 않았고, 일반적으로 약물의 치료효과에 영향을 미치는 중요한 요인으로 알려진 약물순응도 또한 질환 자체의 심각성으로 순응도가 매우 높을 것으로 판단되어 기준에 포함시키지 않았다. 선별된 문헌은 원문을 확보하여 모든 선정기준에 적합하지 정밀 평가하여 성과변수를 추정하기 위한 근거 문헌으로 최종 선정하였다. 선정기준을 모두 만족한 문헌은 bosentan 및 iloprost에서 각각 1편씩이었는데 bosentan의 BREATHE-1 임상연구¹⁰⁾는 유럽, 북아메리카, 이스라엘 및 호주 등을 포함한 27개 기관에서 수행된 이중맹검, 무작위배정, 위약대조시험이었고, iloprost의 임상연구¹⁵⁾는 유럽의 37개 기관에서 수행된 이중맹검, 무작위배정, 위약대조시험이었다. 이들은 bosentan과 iloprost 2가지 약제를 직접 비교한 head-to-head 임상시험이 아니라 개개 약물을 위약과 비교한 독립적인 임상시험이어서 이들 2개의 임상시험에서 모집된 환자군의 유사성을 통계학적인 방법으로 검증할 수는 없었으나, 개개 문헌에서 평균값으로 제시한 환자군의 특성을 보면, 연령이 47~53세, 여성 비율이 67~79%, 유병기간이 2.6년 정도이고, 선행치료경험이 모두 있는 환자들로 구성되어 크게 이질성을 띠지는 않는다고 판단하였다. 폐동맥고혈압의 발생 원인이 원발성인 환자비율에 있어서는 2개 연구 간에 다소 차이가 있었지만(iloprost 연구 50%, bosentan 연구 70~77%), 약물치료 후 효과는 원발성인 경우와 비원발성인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 없다는 보고에 근거하여¹⁵⁾ 병인이 약물의 치료 결과에 크게 영향을 미치지 않는다고 판단하여, 이들 2개 연구에서 모집된 환자의 폐동맥고혈압 병인에 따른 별도의 보정은 하지 않았다. 치료 전 기능상태에 있어서는 중증도가 심한 FC IV 환자

비율이 bosentan 보다 iloprost 연구에서 더 높았다(bosentan 6-10%, iloprost 41~42%).

이들 최종 선정 문헌으로부터 본 연구 모형에 필요한 효과변수값들을 추출하였으나 연구문헌에서 얻어진 값들에 대한 몇 가지 해석절차가 필요하였다. 첫째, bosentan 연구 사용에서 사용된 2가지 용량군 자료 가운데 국내에서 허가된 1일 용량인 250 mg 자료만을 사용하고 500 mg 용량군 자료는 배제하였다. 둘째, bosentan의 임상문헌은 4주간의 개시용량 투여기간과 12주간의 유지용량 투여기간을 포함한 총 16주간의 결과를 제시하고 있는 반면, iloprost 임상문헌에서는 고정용량으로 총 12주간 치료한 결과를 제시하고 있어서 2개 문헌 사이에 시험기간의 차이가 있었다. 본 연구의 분석모형에서 마르코프 주기를 3개월로 설정하였기 때문에 bosentan 연구에서도 12주 자료가 필요하였으나 임상문헌에서 해당값을 제시하고 있지 않아 bosentan 개발사로부터 해당 임상연구의 내부보고서 원자료¹⁶⁾를 제공받아 검토한 결과 bosentan 투약후 8주 이후부터 16주까지는 임상적 효과가 거의 일정하게 유지되는 것을 확인하였고, 이를 근거로 16주 시점의 효과가 12주 시점의 효과와 동일하다고 간주하고 마르코프 주기 3개월의 효과자료로 그대로 사용하였다. 셋째, 비교대안 2개 약제의 효과자료 문헌은 head-to-head 비교 연구가 아닌 개별 시험약과 위약간의 비교 연구로서 2개 연구에 모집된 환자집단의 동질성을 보증할 수 없기 때문에 위약효과를 배제한 시험약의 순 효과를 측정하는 것이 이상적일 수 있으나 위약효과를 기대할 수 없는 질환이기 때문에 각각의 시험군 자료를 그대로 사용하였다. 넷째, 최종 선정된 임상문헌에서 치료결과로 제시된 시험군의 포괄적인 기능상태 개선을만으로는 개별 기능상태간 전이확률을 추정할 수 없었고, 따라서 bosentan 논문의 임상시험보고서 원자료¹⁶⁾를 이용하여 전이확률값을 추출하였다. 다섯째, iloprost의 문헌¹⁵⁾에서는 치료 후의 질병상태 개선결과가 각각의 기능상태 전이 확률로 제시되어 있지 않아서 논문자료로부터

전이확률값을 계산하여 사용하였다. 문헌자료원으로부터 추출 또는 산출한 상태 전이확률(Table I)은 모든 주기에 동일하게 적용하였다.

효용

폐동맥고혈압환자의 각 기능상태별 효용값에 대한 국내 자료가 없었기 때문에 외국의 자료를 이용하였다. Dolan 등(1997)¹⁷⁾은 standard gamble과 EuroQol 자료에 근거하여 효용값을 추정하였고, Highland 등(2003)¹⁸⁾의 bosentan 에 대한 선행 경제성평가 연구에서도 사용된 이 효용값을 본 연구에서도 그대로 적용하여 기본분석을 수행하였다. 아울러, 효용값에 대한 대안값으로서 FC I의 경우 기본값에서 0.04 증가된 값을, 다음 단계의 FC에서는 추가로 0.02씩 증가한 값을, FC IV인 환자에서는 효용값을 0이 아닌 최소한의 삶의질을 고려한 0.10으로 하여¹⁸⁾ 민감도분석을 수행하였다. 각 기능상태별 효용의 기본값 및 대안값을(Table I) 생존기간에 곱하여 QALYs를 산출하였다.

비용

본 연구는 기본적으로 보험자 관점에서 분석하였기 때문에 질병 치료에 소요된 직접 의료비용만을 비용 범주에 포함시켰다. 직접 의료비용은 의약품 비용, 외래진료비, 입원진료비 및 모니터링 비용 등 의료서비스 이용과 관련된 비용을 고려하였고, 보험급여비용과 환자본인부담금을 모두 포함한 요양급여비용을 적용하였다. 환자본인부담금은 건강보험의 보장성과 관련된 보험자의 급여정책에 따라 결정되는 비용이기 때문에, 비록 보험자 관점에서 분석한다 하더라도 이를 포함시켜 분석하는 것이 의미 있다고 판단하였다. 모든 비용은 2008년 현재의 화폐가치를 기준으로 추계하였다.

약품비의 경우 현재 이들 2개 비교대안 성분 제품이 각각 1개씩만 국내에서 시판되고 있으므로, bosentan(Tracleer®, 트라클

Table I – Outcome variables: transition probabilities and utility values

(1) Transition probabilities

		To state (FC)					Sources	
		I	II	III	IV	Death		
From state (FC)	Bosentan	III	2.9%	38.2%	55.9%	1.5%	1.5%	[10, 16]
		IV	0.0%	33.3%	33.3%	33.3%	0.0%	
	Iloprost	III	1.7%	23.7%	64.4%	10.2%	0.0%	[15]
		IV	0.0%	0.0%	26.3%	71.1%	2.6%	

(2) Utility values

	FC					Sources
	I	II	III	IV	Death	
Base values	0.92	0.75	0.27	0	0	[17, 18]
Alternative values	0.96	0.81	0.35	0.10	0	

FC: Functional Class

리어® 정) 62.5 mg 정제와 iloprost(Ventavis®, 벤틀비스® 흡입액) 20 mcg 흡입제에 대한 2008년 7월 보험급여약제상한가 자료¹⁹⁾를 사용하였고, 의약품조제료는 방문당 약국관리료, 기본조제기술료, 복약지도료, 처방기간에 따른 처방전 조제료와 의약품관리료를 포함하며, 2008년 1월 기준 건강보험요양급여비용자료²⁰⁾를 사용하였다. 분석기간 1년 동안 약제의 1일 상용량은 임상적으로 허가된 대로 투여하는 것으로 하였다. 즉, bosentan의 경우 처음 4주간은 초기용량 125 mg(62.5 mg/정×2정)을, 그 이후에는 유지용량 250 mg(62.5 mg/정×4정)을 사용하는 것으로 하였고, iloprost는 허가된 1일 권장용량범위가 1회 2.5 mcg(최대 5 mcg)씩 15~45 mcg(하루 6~9회 흡입)으로서 그 중앙값인 30 mcg을 사용하는 것으로 하였다. 그러나, iloprost의 경우 흡입률이 대개 20% 정도이므로 20 mcg 포장단위 제품 1개를 사용할 때 흡입되는 양이 4 mcg 정도이므로 1일 사용량 30 mcg(4 mcg×7.5회)을 흡입하기 위해서는 평균 7.5회 흡입하는 것이 필요하다.¹³⁾ 1회 최대 흡입률을 25%(5 mcg 흡입)로 보는 경우 하루 6회 흡입하는 것이 가능하며 이에 대해서는 민감도분석을 시행하였다. 이외에, 흡입제인 iloprost의 경우 정확한 용량 투여를 위해 사용하는 네블라이저 관련 비용이 추가되었다.

한편, 모니터링비용은 검사비와 의사진료비로 구성되며 이들 비용은 2008년 1월 기준 건강보험요양급여비용자료²⁰⁾를 사용하였다. 모든 진료는 종합병원의 재진을 기준으로 하였고, 임상사의 자문에 따라 폐동맥고혈압환자의 1년간의 모니터링 일정 및 검사항목은 다음과 같이 가정하였다: bosentan 이나 iloprost 요법군 모두에서 1주기에는 치료전, 치료후 4주, 8주 및 12주에 진료를 실시하고 이 중 최초 진료는 입원 진료, 나머지 3회는 외래 진료로 이루어진다고 가정하였다. 최초 내원한 경우 임상병리검사(CBC/chemistry와 Urine hCG test), catheterization, 심초음파, 6MWT, lung scan, 폐기능검사, ABGA, X-ray 등을 실시하고, 이후 추적관찰조사의 경우 초기 3개월까지는 1개월 간격으로 총 3회 외래로 통원 치료를 하고 매 방문시마다 혈액검사(CBC/chemistry)를 수행하며, 약물요법 시작 후 3개월 및 12개월 시점에서는 심초음파와 6MWT를 추가로 시행하고, 12개월 시점에서는 X-ray 검사를 추가로 실시한다고 보았다.

2가지 대안 모두 약물요법 시작 시점에서 검사와 최적투여량 적정화를 위해 의료진의 정밀모니터링이 필요하기 때문에 1주일 동안 입원한다고 가정하였다. 또한 임상사의 자문에 따라 FC IV 환자는 모두 입원치료를 받는 것으로 하였고 때문에 이 경우에는 다른 기능상태의 환자 비용에 입원비용이 추가되었다. FC IV 상태에서 입원하는 경우에는 FC III 상태에서 적용된 외래진료비와 약국조제료가 제외되고, 대신 병원의 의약품관리료와 입원진료비가 추가되었다. 이 때의 입원진료비는 365일 입원에 대한 입원료 및 식대를 적용하였는데 입원료의 경우 16일~30일은 90%, 31일 이후는 85%를 적용하였다.²⁰⁾ 2가지 대안 약제의 부

Table II – Cost variables

Cost variables		Values (KW)	Sources
Drug cost	Bosentan (62.5 mg tablet)	22,835	[19]
	Iloprost (20 mcg inhalation)	30,597	
Dispensing cost per cycle		13,475	
Nebulizer device and distilled water for iloprost		1,668,294	
Physician visit cost		10,880	
Laboratory cost	CBC/chemistry	21,951	[20]
	Urine hCG test	650	
	Catheterization	215,888	
	Cardiac ultrasound	158,500	
	6MWT	4,975	
	Lung scan	47,738	
	Lung function test	7,200	
	ABGA	10,663	
	X-ray	126,238	
	Liver function test for bosentan	9,663	
Hospitalization	Daily hospitalization cost	29,030	
	Meal cost	5,680	

작용 처치 비용 등은 그리 크지 않기 때문에 부작용 관련 비용 부분은 고려하지 않았으나, bosentan의 경우 가장 중대한 부작용으로서 간기능 장애 가능성이 보고되었기 때문에^{11,21)} 간독성 모니터링 목적으로 실시하는 간효소 상승과 헤모글로빈 감소 등과 같은 간기능 검사항목을 1주기에 4회 그리고 2, 3, 4주에는 각각 1회씩 실시하는 것으로 하였다. 모니터링비는 $\sum(\text{모니터링 항목별 평균검사횟수} \times \text{항목별 수가})$ 로 산출하였으며 비용 추정 시 사용한 개개 항목별 단가는 Table II에 요약하였다.

연구결과

비용-효용 분석

본 연구의 분석은 TreeAge Pro® 2007 version software package(Williamstown, MA, USA)를 이용하였다. 기본분석 결과, FC III/IV인 50세의 가상적 폐동맥고혈압환자 100명에게 bosentan 또는 iloprost를 1년간 투여할 때 마르코프 주기에 따라 예측되는 비용은 bosentan의 경우 약 34억8천만원, iloprost는 89억8천만원으로 추계되어 bosentan에서 약 55억원이 절감되었고, 생존년수의 경우는 bosentan과 iloprost에서 각각 98.46년 및 98.41년으로서 두 대안간에 차이가 거의 없었으나, 질보정 생존년수(QALY)는 각각 51.09년, 33.09년으로서 bosentan에서 18 QALYs가 증가하는 것으로 추정되었다(Table III). 따라서, 폐동맥고혈압환자 치료시 bosentan이 iloprost 보다 비용은 적고 효과는 큰 절대 우위의 전략(dominant strategy)임을 알 수 있다.

기본분석에서 사용한 변수값들은 많은 불확실성을 갖고 있기 때문에 질병상태 전이확률, 각 건강상태별 효용기중치, bosentan의 가격, iloprost의 1일 흡입횟수 등을 변화시켰을 때 분석결과가 어떻게 달라지는지 각각의 변수에 대하여 일원민감도 분석

Table III – Base case analysis

(100 patients/year)	Bosentan	Iloprost	Difference (Bosentan-Iloprost)
Total cost (KW+000)	3,483,186	8,984,323	-5,501,137
Total life years	98.46	98.41	0.05
Total QALYs	51.09	33.09	18.00

(one-way sensitivity analysis)을 실시하였다(Table IV). Bosentan의 효과가 낮은 경우를 가정하여 상태전이확률을 변화시킨 경우, 즉 FC III에서 FC II로 개선되는 환자의 약 10%가 FC IV로 악화되고 FC IV에서 FC II, III, IV로 동일하게 전이되는 대신 FC III와 IV로만 동일하게 전이된다고 가정했을 때 bosentan 보다 iloprost에서 생존년수가 0.07년 증가하였으나 iloprost의 1년 수명연장을 위한 비용으로서의 점증적 비용-효과비(incremental cost effectiveness ratio, ICER)가 무려 750억원에 이르기 때문에 iloprost를 사회적으로 선택하기에는 너무 높은 ICER 값이다. 둘째, FC IV의 효용값을 0.1로 하고 기타 기능상태별 효용값도 기본분석에서 적용한 값보다 약간씩 증가시킨 효용값을 적용한

결과(Table I) 2가지 대안에서 총 비용의 변화는 없으나 bosentan에서 약 17 QALYs가 증가하였다. Bosentan의 상한금액을 기본 분석 가격보다 100% 증가시켜 아주 고가인 경우 bosentan의 총 비용은 약 67억원으로 증가하여 비용절감 규모가 감소하지만 여전히 bosentan이 우위 전략임에는 변화가 없었다. 그리고, iloprost 흡입횟수를 최소화시킬 수 있도록 1회 최대흡입량인 5mcg씩 6회 흡입하는 경우에는 iloprost의 총 비용이 약 73억원으로 감소하여 bosentan 투여에 따른 비용절감 규모가 감소하지만 효과는 변화가 없기 때문에 여전히 bosentan이 우위 전략임을 알 수 있다.

건강보험재정 영향 분석

Bosentan에 대한 건강보험급여가 이루어질 경우 연간 보험재정에 미치는 영향을 추정하기 위한 기본 모형은 다음과 같다.

$$\text{재정영향} = \{ \text{COST(I)} - \text{COST(B)} \} \\ \times (1 - \text{COPAY}) \times N \times P(T) \times \text{MS(B)}$$

여기에서, COST(I) 및 COST(B)는 각각 iloprost 및 bosentan

Table IV – One-way sensitivity analysis

Variables	Ranges	(100 patients/year)	Bosentan	Iloprost	Difference (Bosentan - Iloprost)
Bosentan transition probability	Bad efficacy scenario ^a	Total cost ^c	3,583,729	8,984,323	-5,400,594
		Total life years	98.34	98.41	-0.07 ^d
		QALYs	42.38	33.09	9.29
Utility weight	Alternative values ^b	Total cost ^c	3,483,186	8,984,323	-5,501,137
		Total life years	98.46	98.41	0.05
		QALYs	57.99	40.91	17.09
Bosentan drug price	Highest price (100% increase from base value)	Total cost ^c	6,706,075	8,984,323	-2,278,248
		Total life years	98.46	98.41	0.05
		QALYs	51.09	33.09	18.00
Iloprost inhalation frequency	Low frequency (5 mcg*6 times/day)	Total cost ^c	3,483,186	7,331,389	-3,848,203
		Total life years	98.46	98.41	0.05
		QALYs	51.09	33.09	18.00

^aFor the scenario of bad efficacy for bosentan: i) 10% patients who changed from FC III to FC II would be worsened to FC IV, and ii) changes from FC IV to both FC III and FC IV with no patients to FC II.

^bAccording to Table 1: FCI 0.96, FCII 0.81, FCIII 0.35, FCIV 0.10.

^cUnit: KW+000.

^dICER for iloprost: KW75 billions.

Table V – Budget impact analysis - Budget savings from substitution of iloprost to bosentan (unit: KW+000)

Co-payment	Bosentan market share	Proportion of PAH patients medically treated			
		25%	50%	75%	100%
10%	30%	367,296	734,593	1,101,889	1,469,185
	50%	612,160	1,224,321	1,836,481	2,448,642
	70%	857,025	1,714,049	2,571,074	3,428,098
20%	30%	326,486	652,971	979,457	1,305,942
	50%	544,143	1,088,285	1,632,428	2,176,570
	70%	761,800	1,523,599	2,285,399	3,047,199
30%	30%	285,675	571,350	857,025	1,142,699
	50%	476,125	952,250	1,428,374	1,904,499
	70%	666,575	1,333,149	1,999,724	2,666,299

의 연간 진료비로서 이 연구에서 추정한 1~4주기 진료비 총액을 사용하였고, COPAY는 본인부담률로서 10~30%로 가정하였다. N은 연간 폐동맥고혈압 환자수로서 100명으로 추정하였으며, P(T)는 이들 폐동맥고혈압 환자 중 병원치료를 받는 환자의 비율로서 25%, 50%, 75%, 100%인 경우를 고려하였다. MS(B)는 bosentan의 시장점유율로서 iloprost를 bosentan으로 대체하여 bosentan의 시장점유율이 각각 30%, 50%, 70%인 경우에 대해 연간 보험계정 영향을 추계하였다. 재정 영향을 추정한 결과, 2가지 대안약제의 약품비가 현재의 약제상한금액과 동일한 상태에서 bosentan이 iloprost를 대체하는 경우, 본인부담률이 10%이고 bosentan의 시장점유율이 70%이고 병원치료를 받는 환자 비율이 100% 일 때 약 34억원 이상의 재정 절감효과가 있는 것으로 나타난 반면, 본인부담률이 30%이고 시장점유율이 30%이고 병원치료 환자 비율이 25% 일 때는 약 2억9천만 원의 재정 절감효과가 있는 것으로 나타났다(Table V).

고 찰

폐동맥고혈압환자에 대한 새로운 치료제인 bosentan의 비용-효용성을 평가하기 위하여 iloprost와 비교 분석한 결과, bosentan은 iloprost에 비해 직접 의료비용을 줄이면서 생존년수나 QALY는 연장시키는 상대적 우위 전략임을 알 수 있었다. 이러한 결과는 주요 성과 및 비용 변수값을 변화시켜 적용한 민감도분석 결과에서도 여전히 같은 경향을 띠는 것으로 나타났다. 한편, iloprost를 대체하여 처방되는 경우 bosentan은 건강보험재정을 유의성 있게 절감하는 것으로 나타났다.

Bosentan, treprostinil 및 epoprostenol 이들 3가지의 폐동맥고혈압치료제를 1년간 투여하는 경우의 생존, 비용 및 삶의 질 등을 마르코프 형태의 결정모형을 이용하여 비교한 Highland 등의 연구(2003)에서도¹⁸⁾ WHO 기능상태 분류 FC I~IV 및 사망 상태를 포함한 5가지 건강상태를 구분하였고, 임상문헌에 근거하여 기능상태의 전이확률을 산출하고 EuroQol로 측정된 효용치를 사용하고 평균 도매가와 Medicare 보험상환자료에 근거하여 비용을 추정한 결과, 연간 100명의 환자에 대한 분석시 bosentan은 epoprostenol이나 treprostinil 보다 비용은 각각 \$3,631,900 및 \$4,873,800 절감시키고 질보정생존년수는 모두 11 QALYs씩을 증가시켜 비용-효과적인 대안으로 평가되었고 이러한 결과는 전이확률이나 효용값 등을 보정한 후에도 영향을 받지 않았다.

한편, 본 연구는 다음과 같은 제한점을 가지고 수행되었기 때문에 분석결과를 해석함에 있어서 신중한 주의가 필요하다. 첫째, 약물의 경제성 평가는 가능한 한 국내 현실을 최대한 반영할 수 있도록 국내 임상문헌으로부터 성과자료값을 추출하는 것이 적절하지만 본 연구에서는 적절한 국내 자료가 없어 외국 임상문헌자료를 사용하였다. 그리고, 이들 성과 문헌 2개도 대안 약

물을 직접 비교한 임상시험이 아니라 위약과 비교한 별개의 임상시험으로서 2개 문헌상의 환자의 동질성이 충분히 확보되지 못하였는데, 특히, 약물요법 이전 환자의 기능상태가 나쁜 FC IV 환자 구성비율이 bosentan 연구에서보다 iloprost 연구에서 더 높았다(bosentan 6~10%, iloprost 41~42%). 그리고 연구모형에 적용한 마르코프 상태전이확률이 문헌상에 명확히 제시되지 않은 부분이 있어 개발회사의 미발표된 원 자료를 활용한 계산값들을 사용하는 등 자료의 객관성에 다소 취약성이 있어 전이확률의 불확실성을 보완할 수 있도록 민감도분석을 수행하였다. 둘째, 삶의 질을 고려한 QALYs 추정을 위하여 질병상태 변화에 따른 효용값을 적용하였으나 기능상태별 효용치에 대한 국내 자료가 없어 이 역시 외국 자료를 활용함으로써 국내 환자들의 삶의 질을 정확히 반영하는 데 한계가 있었다. 따라서 이 또한 효용값 변화에 따른 민감도분석을 수행하여 보정하였다. 셋째, 본 연구에서 수행한 재정영향 분석에서는 분석의 단순화를 위해 폐동맥고혈압환자가 병원치료시에 사용할 수 있는 타 치료제는 고려하지 않고 단순히 iloprost에서 bosentan으로 대체 투약되는 것만을 가정하였기 때문에 실제 현장에서 다양한 약제를 사용하는 경우에는 그 결과가 달라질 수 있으므로 본 분석 결과는 bosentan의 급여결정시 건강보험계정에 미치는 영향에 대한 개략적인 규모를 파악하는 정도로 이해해야 할 것이다.

결 론

위에서 열거한 몇 가지 제한점에도 불구하고 폐동맥고혈압 치료제인 bosentan과 iloprost의 비용-효용성을 분석한 본 연구결과는, 희귀질환이면서 예후가 나쁜 국내 폐동맥고혈압환자 치료에 있어 향후 적절한 약제를 선택하는 데 유용한 자료로 활용될 수 있을 것이다.

감사의 말씀

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

참고문헌

- 1) Rubin, L. J. and Badesch, D. B. : Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann. Intern. Med.* **143**, 282 (2005).
- 2) The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. : Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* **25**, 2243 (2004).
- 3) Pulmonary Hypertension Association. Available at: <http://>

- www.phassociation.org/Learn/What-is-PH/index.asp. (Accessed June 23, 2009).
- 4) American Lung Association Lung Disease Data 2008 : Pulmonary arterial hypertension. Available at: http://www.lungusa.org/atf/cf/%7B7a8d42c2-fcca-4604-8ade-7f5d5e762256%7D/ALA_LDD08_PAH_FINAL.PDF. (Accessed June 18, 2009).
 - 5) Chaouat, A., Gomez, E., Canuet, M., Weitzenblum, E. and Chabot, F : Clinical classification and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Rev Prat.* **58**, 1991 (2008).
 - 6) Lee, S. H. and Rubin, L. J. : Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J. Intern. Med.* **258**, 199 (2005).
 - 7) D'Alonzo, G. E., Barst, R. J., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., Fishman, A. P., Goldring, R. M., Groves, B. M. and Kernis, J. T. : Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* **115**, 343 (1991).
 - 8) 최혜숙, 이상도 : 폐동맥고혈압에서 폐혈관계 작용약물. *Tuberculosis and Respiratory Diseases.* **60**, 142 (2006).
 - 9) McLaughlin, V. V. and McGoon, M. D. : Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* **114**, 1417 (2006).
 - 10) Rubin, L. J., Badesch, D. B., Barst, R. J., Galie, N., Black, C. M., Keogh, A., Pulido, T., Frost, A., Roux, S., Leconte, I., Landzberg, M. and Simonneau, G. : Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* **346**, 896 (2002).
 - 11) Raja, S. G. and Dreyfus, G. D. : Current status of bosentan for treatment of pulmonary hypertension. *Ann. Card. Anaesth.* **11**, 6 (2008).
 - 12) Sohn, D. W., Kim, H. K., Kim, M. A., Song, W. and Noh, C. I. : Beneficial and adverse effects of bosentan treatment in Korean patients with pulmonary artery hypertension. *Korean Circ. J.* **39**, 105 (2009).
 - 13) 식품의약품안전청. 의약품정보. Available at: <http://ezdrug.kfda.go.kr/kfda2> (Accessed June 20, 2009).
 - 14) 한국희귀의약품센터. Available at: http://www.kodc.or.kr/search/srch_ac_disease.asp?code=00050 (Accessed June 22, 2009).
 - 15) Olschewski, H., Simonneau, G., Galie, N., Higenbottam, T., Naeije, R., Rubin, L. J., Nikkho, S., Speich, R., Hoepfer, M. M., Behr, J., Winkler, J., Sitbon, O., Popov, W., Ghofrani, H. A., Manes, A., Kiely, D. G., Ewert, R., Meyer, A., Corris, P. A., Delcroix, M., Gomez-Sanchez, M., Siedentop, H. and Seeger, W. : Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **347**, 322 (2002).
 - 16) Actelion Pharmaceuticals Ltd. : A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of Po 47-0203 (Bosentan) on Exercise Capacity in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. AC-052-352 Final Study Report (October 3, 2001).
 - 17) Dolan, P. : Modeling valuation for EuroQol health states. *Med. Care.* **35**, 1095 (1997).
 - 18) Highland, K. B., Strange, C., Mazur, J. and Simpson, K. N. : Treatment of pulmonary arterial hypertension: a preliminary decision analysis. *Chest.* **124**, 2087 (2003).
 - 19) 건강보험심사평가원. 약제급여목록 및 상한금액표, 2008년 7월.
 - 20) 대한의사협회. 건강보험요양급여비용, 2008년 1월.
 - 21) Kenyon, K. W. and Nappi, J. M. : Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Ann. Pharmacother.* **37**, 1055 (2003).