

## 국소진행성 두경부암에서 선행항암화학요법제로 사용되는 Paclitaxel과 Cisplatin 병용요법의 비용-효과성

손현순<sup>a</sup> · 이태진<sup>b</sup>

<sup>a</sup>숙명여자대학교 약학대학, <sup>b</sup>서울대학교 보건대학원

(2010년 4월 19일 접수 · 2010년 6월 8일 수정 · 2010년 6월 21일 승인)

### Cost-Effectiveness of Paclitaxel plus Cisplatin as a Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer

Hyun Soon Sohn<sup>a</sup> and Tae-Jin Lee<sup>b</sup>

<sup>a</sup>College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

<sup>b</sup>School of Public Health, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received April 19, 2010 · Revised June 8, 2010 · Accepted June 21, 2010)

This study was conducted to analyze cost-effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer in Korean healthcare setting. We constructed a decision analytical model to estimate total costs and outcomes of paclitaxel+cisplatin (PC) or docetaxel+cisplatin+5-FU (DCF) for 2 years time horizon in 100 patient cohort with locally advanced head and neck cancer. Base analysis showed that cost savings of PC regimen were 379 million Korean Won and 231 million Korean Won in societal and payer's perspectives, respectively, compared to DCF regimen, and life saved was 0.18. PC regimen as a dominant strategy was found to be robust through sensitivity analyses.

□ Key words - cost-effectiveness, neoadjuvant chemotherapy, head and neck cancer, paclitaxel, docetaxel, cisplatin, 5-FU

두경부암(head and neck cancer)은 우리나라 남성암 중 10번째로 발생률이 높은 암종이다.<sup>1)</sup> 국소진행성 두경부암에서 선행항암화학요법(neoadjuvant chemotherapy)은 원발병소의 크기를 줄여 병기를 낮추고 미세전이병소를 소멸시키므로 불가능한 수술을 가능하게 하거나 방사선요법의 효과를 증진시킬 수 있는 장점이 있기 때문에 지난 25년 동안 두경부암 치료에 많이 사용되어 왔다.<sup>2,3)</sup> 두경부암 환자에서 선행항암화학요법에 방사선요법을 추가함으로써 효과를 극대화하고 기관 보존이 가능하게도 하며<sup>4)</sup>, 항암제에 대한 반응 여부를 확인하여 화학요법제 선택에 도움을 주기도 하고, 선행항암화학요법에 관해를 보인 경우 방사선요법의 관해율이 높기 때문에 향후 치료방법 결정시에도 도움을 준다. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인과 우리나라 두경부암 치료권고안에는 표준치료법으로서 선행항암화학요법을 먼저 실시할 것을 권고하고 있다.<sup>2,5)</sup>

국소진행성 두경부암에 선행항암화학요법제로서 taxane 계열의 docetaxel 과 paclitaxel 이 효과가 있고, 특히 taxane 계열 약제가 포함된 선행항암화학요법 실시 후 방사선화학요법을 추가하는 경우 심각한 독성없이 효과가 좋은 것으로 밝혀졌다.<sup>6,7)</sup> 국내에서는 docetaxel+cisplatin+5-fluorouracil (DCF) 병용요법이 두경부암의 선행항암화학요법제로서 사용이 허가되어 있고, paclitaxel+cisplatin (PC) 병용요법 또한 국내 임상시험에서 효과가 확인되었다.

두경부암이 다른 고형암들과 비교할 때 비슷하거나 더 높은 사회적 비용을 지불하고 있다는 미국의 연구보고서를 참고하고<sup>8)</sup>, 암의 막대한 사회적 비용 지출과 자원의 효율적 사용에 대한 관심이 커진 현 시점에서, 우리나라에서도 두경부암 환자의 의료비용을 파악하고 아울러 최적의 약물요법을 선택하는 일은 매우 의미있는 일이라 하겠다. 현재 국소진행성 두경부암 환자에게 표준치료법으로 자리잡은 선행항암화학요법을 실시할 때 어떠한 약물요법이 비용-효과적인지 평가하여 두경부암의 임상적 치료전략 결정시 참고할 수 있는 정보 제공이 필요하다. 본 연구의 목적은 우리나라 국소진행성 두경부암에 있어서 선행항암화학요법제로 사용되는 DCF 병용요법과 PC 병용요법의 비용-효과성을 비교분석하는 데 있다.

Correspondence to : 이태진

서울대학교 보건대학원

서울시 관악구 관악로 599

Tel: +82-2-880-2726, Fax: +82-2-745-9104

E-mail: tjlee@snu.ac.kr

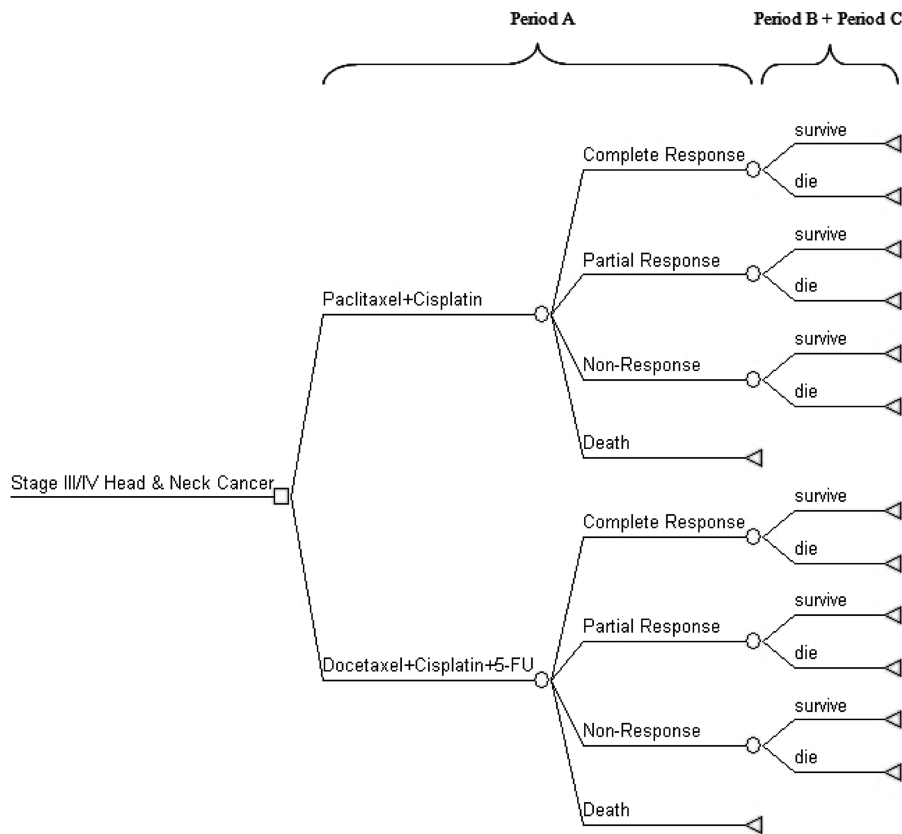


Fig. 1. Decision analytic model of PC combination therapy and DCF combination therapy in patients with locally advanced head and neck cancer (Period A: Neoadjuvant chemotherapy; Period B: Radiotherapy; Period C: Routine care)

### 연구방법

#### 분석모형 (Decision-analytical model)

선행항암화학요법제로서 DCF 병용요법과 PC 병용요법의 비용-효과 분석을 실시하기 위하여, 우선 임상문헌자료와 임상전문가의 의견을 바탕으로 두경부암 환자의 임상적 질병 경과 및 치료 과정을 반영한 결정분석모형(decision-analytical model)을 구축하였다(Fig. 1). 선행항암화학요법은 이후의 고식적 요법(definitive therapy) 이 전제된 치료법이기 때문에, 분석기간 동안의 대상환자 코호트의 치료과정을 다음과 같이 3단계로 나누었다: A단계는 선행항암화학요법 실시 시기, B 단계는 방사선요법 실시 시기, C단계는 방사선요법 이후 분석종료시점까지의 시기. A단계의 선행항암화학요법 시기에는 약물요법을 최대 주기까지 투여한 후 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)<sup>9)</sup>에 따라 평가된 최대 중앙반응에 근거하여 환자의 임상적 건강상태를 4가지로 분류하였다: 완전관해(complete response, CR), 부분관해(partial response, PR), 비관해(non-response, NR) 및 사망(Death). 비관해(NR)는 불변(stable disease, SD)과 악화(progressive disease, PD)를 합한 것이다. 한편, 선행항암화학요법 실시 이후 단계에서 생존한 환자는 모두 방사선요법을 실시하는

것으로 하였다. B단계에서는 6주 동안 방사선을 조사하고, 방사선요법 이후부터 분석기간 종료시점까지의 C단계에서는 통상적인 환자 관리를 하므로 이 기간에는 환자상태를 생존과 사망으로만 구분하였다. 2가지 비교대안의 효과는 이들 4 가지 건강상태로의 전이확률과 각 건강상태별 생존율이다. 대안별로 분석기간 동안의 총 효과와 총 비용을 추정하고, 대안간 차이를 근거로 점증적 비용-효과비(Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER)를 산출하였다.

#### 분석대상집단, 분석관점 및 기간

본 연구의 분석대상집단은 조직학적으로 확진된, stage III/IV인 국소진행성 성인 두경부암 환자로서, 과거에 어떠한 항암요법(화학요법, 수술요법이나 방사선요법)도 받지 않았고 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status가 0-1이며 혈액학적, 간, 및 신장 기능이 정상인 환자 코호트로 하였다. 본 연구의 효과자료원으로 사용한 임상문헌에서 모집된 환자의 인구학적 특성에 따라 분석대상환자는 평균 연령 54세, 체중 67.5 kg, 키 165.7 cm 인 환자로 가정하였다. 본 연구는 개별 환자 수준이 아닌 국소진행성 두경부암 환자 코호트의 질병 경과에 초점을 맞추었고, 사회적 관점과 보험자 관점에서 각각 분석하였다. 한편, DCF 요법

과 PC 요법은 3주 간격으로 총 3-4주기 투여하므로 중간성 과인 종양반응의 평균은 3개월 시점에서 가능하지만, 주로 처음 2년 동안에 약물요법 관련 독성, 종양 지속 또는 조기 재발 등으로 인한 사망이 발생되므로 2년 생존율은 화학요법의 전반적인 효과와 관련된다고 볼 수 있고, 따라서 본 연구의 분석기간은 2년으로 하였다.

### 할인 및 민감도분석

분석기간 동안 효과 및 비용에 대해 모두 연간 5% 할인을 적용하였다. 그리고, 분석모형에 적용한 변수값들의 불확실성을 보정하기 위하여 민감도분석을 실시하였다. 주요 변수들, 즉 PC 요법의 종양반응률, 관해군과 비관해군에서의 생존율을 변화시켰을 때 분석결과에 어떠한 영향을 미치는지 일원민감도분석(one-way sensitivity analysis)을 통하여 확인하였다.

### 연구모형의 가정

본 연구모형에서는 다음과 같은 가정들을 적용하였다: 환자들은 매 주기 투약 이전에 1회 외래 방문하여 검사를 받는 것으로 하였다. PC 요법 투약은 국내 임상시험에 근거하여 투약 당일 낮병동에서 paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>을 5% dextrose 500 ml에 혼합하여 3시간 동안 정맥주입하고 뒤이어 cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>을 5% dextrose 500 ml에 혼합하여 30-90분 동안 주입하는 것으로 하였다. DCF 요법은 매 주기마다 5일간 입원하여 허가된 약물사용방법에 따라 제1일에는 docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>을 1시간 동안 정맥주사한 후, cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>을 1시간 이상 정맥주사하고 그 이후에는 제1-5일 동안 5-fluorouracil을 750 mg/m<sup>2</sup>/day 로 연속 정맥주사하는 것으로 하였다. Docetaxel 은 허가사항에 근거하여 최대 4주기까지, paclitaxel 의 경우에는 권장되는 통상적인 선행항암화학요법 실시 주기가 3주기일 뿐 아니라<sup>2)</sup> 임상시험에서도 3주기로 시행했기 때문에 DCF 와 PC 의 선행항암화학요법 투여주기는 각각 4주기와 3주기로 하였고, 이들 2가지 요법 모두 투약간격은 3주로 하였다.

부작용으로 인한 투여 지연이나 중단은 없으며, 과민반응은 나타나지 않았다고 가정하였다. 선행항암화학요법 주입시 사용되는 수액은 dextrose 5%가 사용되며 PC 요법의 경우 주기별로 500 ml 포장단위 2개씩이, DCF 요법의 경우 500 ml 포장단위 2개와 1000 ml 포장단위 5개가 사용되는 것으로 하였다. PC 요법에서는 과민반응 예방을 위해 hydrocortisone 100 mg iv, chlorpheniramine 4 mg iv, famotidine 20 mg iv를 전처치하며, DCF 요법의 경우에도 과민반응 예방과 피부독성효과와 체액저류 감소를 위해 투약 전날 밤부터 dexamethasone (4 mg/12시간×6회)을 경구투여하는 것으로 하였다.<sup>10)</sup> 과민반응 예방을 위한 약물은 dextrose 5% 수액 50ml 와 함께 주입되는 것으로 하였다. Cisplatin의 신독성 예방을 위해 적절한 수화요법(intravenous hydration)을 하도

록 한 허가사항에 따라<sup>11)</sup> 모든 환자에서 dextrose 5% (Na 과 K2 가 포함된)를 2L씩 사용하고, 항구토 목적으로 granisetron 3 mg iv 투여 후 dolasetron 200 mg 경구제를 4일간 추가 투약하는 것으로 하였다. 부작용은 2개 대안간에 차이가 없다고 가정하였고, 선행항암화학요법 투여기간에는 방사선요법 등 다른 항암요법을 병행하지 않으며, 선행항암화학요법 기간 중 어떤 이유로든 사망한 경우 사망시점까지 약물요법이 실시된 것으로 가정하였다. 선행항암화학요법 기간 동안 종양반응에 대한 평균은 홀수 주기에는 물리적 검사(physical examination), 짝수 주기에는 컴퓨터단층촬영검사(CT scan)를 실시하는 것으로 하였다. 그리고, 선행항암화학요법에 따른 종양반응에 따라, 즉 완전관해, 부분관해, 비관해 환자에서 생존율과 생존기간이 다른 것으로 가정하였다.

### 문헌검색

분석모형에 적용할 선행항암화학요법 후의 종양반응에 따른 4가지 건강상태로의 전이확률과 종양반응별 생존율 및 생존기간을 추출하기 위하여 문헌을 검색하였다. 국내 문헌의 경우, 의학학술지 종합정보시스템(MEDLIS)의 RISS4U, 한국의학논문데이터베이스(KMBase), KoreaMed, Kisti, 국회도서관 전자도서관 데이터베이스를, 국외 문헌의 경우 미국립의학도서관 의학정보 검색엔진(PubMed)을 활용하여 문헌을 검색하였다(검색일 2008년 3-4월). 이외에 생존자료의 경우에는 대한암학회지를 추가로 수기 검색하였다. 종양반응 자료의 경우(paclitaxel AND cisplatin AND head and neck), (파클리탁셀 AND 시스플라틴 AND 두경부암), ((docetaxel AND cisplatin AND 5-fluorouracil AND (head and neck))), (도세탁셀 AND 시스플라틴 AND 5-플루오로우라실 AND 두경부암)을 검색어로 사용하였다. 생존자료의 경우 국내문헌은((두경부암 AND 생존 AND(선행항암화학요법 OR 유도화학요법)), ((head and neck) AND survival AND (neoadjuvant OR induction))의 검색어를, 국외문헌은 ((head and neck cancer) NOT (metastatic OR recurrent)) AND (induction OR neoadjuvant) AND ((paclitaxel AND cisplatin) OR (docetaxel AND fluorouracil AND cisplatin)) AND survival를 검색어로 사용하고 Human, English, Clinical Trial 로 제한하였다.

중간지표(종양반응별 전이확률)와 관련하여 1차 검색된 문헌수는 PC 요법의 경우 국내 0편 및 국외 80편, DCF 요법의 경우 국내 3편 및 국외 23편이었다. 이들 문헌들 중 다음의 문헌선정기준에 부합하지 않는 문헌은 배제하였다: 어떠한 항암요법도 받지 않은 국소진행성 성인 두경부암 환자군을 대상으로 선행항암화학요법의 효과 및 안전성을 평가한 환자수 30명 이상의 phase I-III 연구로서 허가된 용량 범위로 최대 3-4주기 동안 투약한 후 종양반응 결과를 제시한 연구. 선정기준을 모두 만족하여 최종 선정된 1편의 문헌은 비교하고자 하는 2가지 약물요법을 직접 비교한 연구(head-to-head

study)가 아닌 DCF 단독요법에 대한 외국문헌이었다.<sup>10)</sup> PC 요법에 대한 문헌은 검색되지 않아서 paclitaxel 관련기업 (BMS)이 국내에서 수행한 임상시험의 미발표보고서<sup>12)</sup>를 입수하여 사용하였다.

한편, 선행항암요법의 종양반응결과에 따라 생존에 차이가 있다는 선행연구에 근거하여<sup>13-17)</sup>, 관해군과 비관해군에 서로 다른 생존율을 적용하고자 하였다. 그러나, 위에서 종양반응별 전이확률을 추출한 임상문헌 2편<sup>10,12)</sup>에서는 종양반응별 생존율과 생존기간에 대한 자료를 제시하고 있지 않아서, 생존에 대한 별도의 문헌자료를 추가로 검색하는 것이 필요하였다. 이러한 최종지표값(종양반응별 생존율 및 생존기간) 추출을 위한 문헌검색결과 1차 검색된 문헌수는 국내 15편과 국외 11편이었으나, 다음과 같은 문헌선정기준을 모두 만족하는 문헌은 최종적으로 국내 1편과 국외 1편이었다: 국소진행성이고 이전에 치료경험이 없고 전이되거나 재발되지 않은 성인 환자 30명 이상을 대상으로 한 연구로서 선행항암화학요법 목적으로 사용되고 추적관찰기간이 2년 이상이며, 선행항암화학요법 이후에는 방사선요법이 뒤따르고, 종양반응군별 생존율이나 생존기간을 제시했거나 생존곡선으로부터 추정가능한 연구.

**Table 1. Outcome variables**

Outcome variables		Base values	Ranges for sensitivity analysis	Sources
Objective response in PC (%)	CR	2	1.6-2.3	[12]
	PR	70	55.9-81.5	
	NR	28	-	
	Death	0	-	
Objective response in DCF (%)	CR	8.5	-	[10]
	PR	59.3	-	
	NR	28.8	-	
	Death	3.4	-	
2 year survival (%)	CR	68	100	[13,17]
	PR	43	71	
	NR	0	28	
1 year survival (%)	CR	-	76-100	[13,17]
	PR	-	72-77	
	NR	-	0-57	
Median survival (month)	CR	30	9-63	[13,17]
	PR	23	7-65	
	NR	12	17	

PC=paclitaxel+cisplatin; DCF=docetaxel+cisplatin+5-fluorouracil; CR=complete response; PR=partial response; NR=non-response

**임상적 효과**

**종양반응별 전이확률** - 모형에 적용할 종양반응별 전이확률값을 추정하기 위해 최종 선정된 DCF 요법 관련 Vermorken 등의 연구(2007)는 EORTC Group이 1999-2002년 유럽 15개국 37개 기관에서 수행한 연구이며<sup>10)</sup>, PC 요법 관련 BMS Company 연구(2007)는 2005-2006년 국내 5개 기관에서 수행된 연구이다.<sup>12)</sup> 환자집단의 특성에 따라 종양반응률이나 생존율에 차이가 있을 수 있으므로<sup>18)</sup>, 이들 2개 문헌에서의 대상환자집단의 특성을 비교해 본 결과 인구학적 특성이나 질병 및 약물요법의 특성들이 유사하여 문헌에서 추출된 종양반응별 상대전이확률값을 그대로 모형에 적용하였다(Table 1).

**종양반응별 생존율 및 생존기간** - 생존관련 자료원으로서 최종 선정된 2편의 연구 중 Kim 등의 연구(1995)<sup>13)</sup>는 1987-1991년 우리나라 1개 의료기관에 입원한 비전이성 국소진행성, 치료경험이 없는 두경부암 환자에게 선행항암요법(5-FU+cisplatin)과 방사선요법을 순차적으로 실시한 후향적 관찰 연구이다. 한편, Rapidis 등의 연구(2006)<sup>17)</sup>는 2001-2003년 그리스의 1개 의료기관에서 치료경험이 없는 환자에게 선행항암화학요법(docetaxel+cisplatin+5-FU)과 방사선요법을 순차적으로 실시하고 18-56개월간 추적관찰한 전향적 관찰 연구이다. 이들 2개 문헌에서의 환자특성은 본 연구의 분석대상집단과 유사하였고, 선행항암요법과 방사선요법의 순차적 실시 후의 생존율이 제시되어 있다. 문헌으로부터 추출된 종양반응별 생존율과 생존기간은 2개 비교대안에 동일하게 적용되었다(Table 1).

**비 용**

분석기간 동안의 비용을 추정할 때, 사회적 관점에서는 직접 의료비(약품비, 모니터링비, 입원비) 와 직접 비의료비(교통비, 간병비)를 포함시키고 간접비(생산성손실비) 는 제외하였고, 보험자 관점에서는 직접의료비만 포함시켰다. 모든 비용은 2008년 화폐가치로 측정하였고, 2008년 이전 측정값은 통계청의 물가상승률을 적용하여 2008년 현재가치로 보정하였다. Period A 에 투입되는 약품비로는 선행항암화학요법과 주사액, 항암제 과민반응 예방을 위한 전처치약물, cisplatin 신독성 예방을 위한 수화용액 및 항구토제의 비용이 해당되었다. 선행항암화학요법 약품비는 약제급여상한금액자료<sup>19)</sup> 와 건강보험청구자료에 근거한 주성분코드별 가중평균가<sup>20)</sup> [ $\Sigma(\text{상한금액} \times \text{청구량}) / \Sigma \text{청구량}$ ]를 사용하였고, 주기별 투여량은 체표면적 산출공식<sup>21)</sup>에 따라 체중 67.5 kg, 키 165.7 cm 인 환자의 체표면적 1.76 m<sup>2</sup>를 적용하여 추정한 결과, paclitaxel 308 mg, cisplatin 132 mg, docetaxel 132 mg, 5-FU 6,600 mg이었다. 매 주기별 약품비 총액은 DCF 요법군 1,670,206원, PC 요법군 1,823,516원으로 산출되었다. 한편, PC 요법은 총 3주기 동안 매 주기별로 1회의 사전 외래진료

와 투약을 위한 1회의 낮병동 당일 입원이, DCF 요법은 매 주기별로 1회의 외래진료와 투약을 위한 5일 입원이 이루어지고, DCF 요법의 경우 간호등급 3등급(30% 가산)의 입원비를 적용하였다.<sup>22)</sup> Period B에는 1차례의 CT 촬영 결과 방사선 조사 범위를 결정하고 방사선 치료 계획 (simulation)을 수립한 다음, 외래에서 1회 180 cGy씩 주 5회 방사선을 분할조사하여 총 6주기 시행하며, Period C에는 3개월마다 외래에서 모니터링을 하며 일반화학검사와 CBC, X-ray 검사는 매 방문시마다, CT는 6개월마다 촬영하는 것으로 비용을 추정하였다. 환자 진료비 산출시 종합전문요양기관 재진환자로 정의하고 건강보험요양급여비용 중 종합전문요양기관 수가를 적용하였으며<sup>22)</sup>, 모니터링비는  $\Sigma(\text{항목별 평균검사횟수} \times \text{항목별 수가})$ 로 산출하였다. 외래 또는 입원 방문시의 교통비는 국민건강영양조사<sup>23)</sup> 자료에 근거하였고, 입원기간 동안 발생하는 간병비의 경우 가족 간병을 기준으로 하여 임금구조 기본통계조사<sup>24)</sup> 결과의 전 직종 평균 임금(2,577,070원/월)을 근거로 추정하였다(Table 2).

**Table 2. Cost variables**

Cost variables	Unit cost (KW)	Source
<b>Drug cost<sup>a)</sup></b>		
Neoadjuvant chemotherapy <sup>b)</sup>		
Paclitaxel 30 mg vial	138,314	[20]
300 mg vial	474,892	
Docetaxel 20 mg vial	220,759	[20]
80 mg vial	823,664	
Cisplatin 10 mg vial	4,483	[20]
50 mg vial	18,142	
5-FU 500 mg vial	1,040	[20]
Infusion solution		
Dextrose 5% 500 ml	976	[20]
1000 ml	1,172	
Premedication for preventing hypersensitivity		
Hydrocortisone 100 mg vial	1,393	[20]
Chlorpheniramine 4 mg amp	146	[20]
Famotidine 20 mg vial	2,574	[20]
Dexamethasone 4 mg tab	15	[20]
Dextrose 5% 50 ml	915	[20]
Hydration to prevent nephrotoxicity of cisplatin		
Dextrose 5%, Na, K2 1L	1,017	[20]
Antiemetics		
Granisetron 3 mg amp	34,819	[20]
Dolasetron 200 mg tab	17,401	[20]

**Table 2. Cost variables (continued)**

<b>Monitoring cost</b>		
Physician visit cost	12,330	[22]
Serum chemistry <sup>c)</sup>	20,527	[22]
CBC <sup>d)</sup>	5,577	[22]
Day hospitalization cost	31,410	[22]
Night hospitalization cost	41,000	[22]
X-ray	10,777	[22]
CT (computerized tomography)	109,239	[22]
Simplified CT	51,077	[22]
Radiation therapy simulation	161,798	[22]
Radiation cost	875,277	[22]
<b>Non-medical cost</b>		
Transportation cost - oneway, outpatient	8,607	[23]
Transportation cost - oneway, inpatient	10,667	[23]
Daily caregiver cost	85,902	[24]

<sup>a)</sup> Weighted average cost for active ingredient code calculated on the basis of NHI claims data

<sup>b)</sup> PC regimen: paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>; DCF regimen: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>\*5day

<sup>c)</sup> Serum chemistry: Total protein, Albumin, Total Bilirubin, Alkaline Phosphate, SGOT, SGPT, LDH, Serum creatinine, Sodium, Potassium

<sup>d)</sup> CBC (Complete Blood Count): RBC, WBC, Eosinophil, Hemoglobin, Hematocrit, Platelet

## 연구결과

가상적인 100명의 국소진행성 두경부암 환자에게 선행항암화학요법제로서 PC 요법 또는 DCF 요법을 투여한 후 2년 동안의 총 성과와 총 비용을 근거로 2개 대안을 비교 분석하기 위하여 최적의 자료원으로부터 추출한 효과값(Table 1)과 비용값(Table 2)을 모형에 적용하여, TreeAge Pro® 2007 version software package (Williamstown, MA, USA)로 분석한 결과는 다음과 같다.

### 기본분석

보험자 관점에서 분석한 결과, 분석기간 2년 후 PC 요법의 경우 총 생존자는 31.46명이고 2년간 총 소요비용은 약 11억 5천만원이었으며, DCF 요법은 각각 31.28명과 약 13억 8천만원이었다(Fig. 2). 따라서 PC 요법에서 생존자수가 0.18명 많고 비용은 약 2억 3천만원이 낮은 것으로 분석되었다(Table 3). 한편, 사회적 관점에서 분석한 결과를 보면, 총 생존자수는 보험자 관점 분석결과와 동일하지만 총 소요비용은 PC 요법이 약 12억 4천만원이고 DCF 요법이 약 16억 2천만원으로서 PC 요법에서의 비용절감 규모가 약 3억 8천만원으로 나타났다(Table 3). 따라서, PC 요법이 DCF 요법보다 비용은 적고 효과는 큰 우위 전략(dominant strategy)임을 알

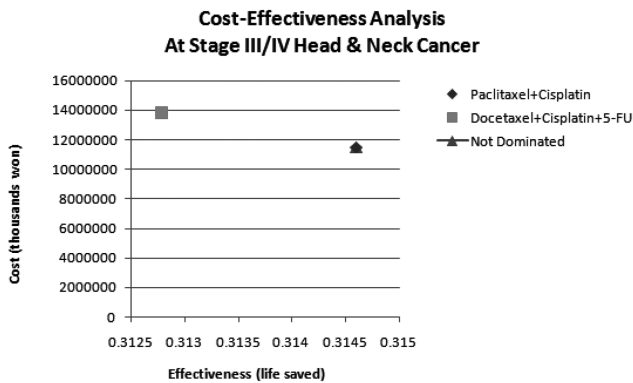


Fig. 2. Cost-effectiveness of PC therapy and DCF therapy in patients with locally advanced head and neck cancer(payer's perspective) (PC=paclitaxel+cisplatin; DCF=docetaxel+ciplatin+5-FU)

수 있다.

민감도 분석

일원민감도분석에 사용된 PC 요법의 종양반응률과 종양반응률 생존율의 범위값은 임상문헌자료로부터, paclitaxel 의 비용 범위값은 포장단위별 가중평균가 자료로부터 추출하였다. 임상문헌에서 제시한 PC 요법의 종양반응률(CR+PR) 에 대한 95% 신뢰구간과 동일한 비율로 완전관해율(0.016-0.023)과 부분관해율(0.559-0.815) 범위값을 정한 결과 PC 요법의 완전관해율과 부분관해율이 최대값일 때는 DCF 요법보다 PC 요법에서 총 생존자수는 증가하고 비용은 감소하여 PC 요법이 여전히 우위전략인 것으로 나타났다. 그러나, PC 요법의 종양반응률이 최소값일 때는 DCF 요법보다 PC 요법에서의 총 비용과 총 생존자수가 모두 감소하였는데, 이처럼 대안에 비해 비용과 효과가 모두 감소하는 경우 점증적 비용-효과비(ICER)의 의미 해석이 쉽지 않기 때문에 각 대안의 순편익(net benefit)을 비교하는 방법을 사용하였다. 순화폐적편익(net monetary benefit, NMB)이란 치료효과 1단위에 대해 사회적 지불의사가 있는 최대 금액인 임계치(threshold, λ)와 실제 얻은 효과(E)를 곱한 후 소요비용(C)을 차감한 값을 말하며, 비교하고자 하는 여러 대안 중 순화폐적편익이

가장 큰 대안이 선택될 가능성이 높다. 본 연구에서의 효과는 선행항암화학요법 후의 생존자수이기 때문에, 생존자 1인당 λ값을 2억원으로 가정하여 DCF 요법과 PC 요법의 순화폐적편익을 산출한 결과, PC 요법의 완전관해율이 최저값(0.016)일 때는 PC 요법의 총 생존자수 감소가 미미하여 PC 요법의 순화폐적편익이 더 컸지만, PC 요법의 부분관해율이 최저값(0.559)일 때는 총 생존자수의 감소가 커 PC 요법의 순화폐적편익이 더 낮았다.

한편, 선행항암화학요법의 종양반응률 2년 생존율에 대한 민감도분석의 경우, Rapidis 등의 연구(2006)에 근거하여 완전관해 생존율 100%, 부분관해 생존율 71% 및 비관해 생존율 28%를 적용하였다. 부분관해 생존율이 71%로 높으면 PC 요법이 우위전략이었으나, 비관해 생존율이 28%인 경우와 완전관해 생존율이 100% 인 경우 DCF 요법에 비해 PC 요법에서의 비용과 생존자수가 모두 감소하므로 이 경우에도 ICER 값의 해석이 쉽지 않아 앞서와 같이 순화폐적편익을 산출하였다. 비관해 생존율이 28% 인 경우 PC 요법의 순화폐적편익이 약간 더 높지만, 완전관해 생존율이 100% 인 경우에는 상대적으로 DCF 요법의 생존자수가 많이 증가하여 PC 요법의 순화폐적편익이 더 낮았다. 한편, 선행항암화학요법의 종양반응률 1년 생존율 자료를 이용한 민감도분석도 실시하였다. 생존율의 최소값, 즉 완전관해 생존율 76%, 부분관해 생존율 72%, 비관해 생존율 0% 를 적용한 경우 PC 요법과 DCF 요법간의 생존자수 차이가 2.76명으로 증가하고 PC 요법이 우위전략이었다. 종양반응률 1년 생존율 최대값, 즉 완전관해 생존율 100%, 부분관해 생존율 77%, 비관해 생존율 57% 인 경우 또한 PC 요법이 우위전략이었다. 한편, paclitaxel 투여단위를 300 mg 1 vial 과 30 mg 1 vial 을 사용하는 경우, PC 요법의 비용절감액이 더욱 증가하여 DCF 요법보다 우위 전략(dominant strategy)이었다.

고 찰

본 연구에서 국소 진행성 두경부암 환자에게 선행항암화학요법제로 투여되는 DCF 병용요법과 PC 병용요법의 효과와 비용을 비교 분석한 결과, PC 요법이 우위전략임이 확인되었다. 그러나, 본 연구는 다음과 같은 제한점을 가지고 수행

Table 3. Base-case analysis

Perspective	(per 100 patients)	PC	DCF	Difference(PC-DCF)
Payer's	Total cost*	1,149,483	1,380,838	-231,355
	Total patients survived	31.46	31.28	0.18
Societal	Total cost*	1,241,709	1,621,178	-379,469
	Total patients survived	31.46	31.28	0.18

PC=paclitaxel+cisplatin; DCF=docetaxel+cisplatin+5-FU

\* Unit: Thousands Korean Won

Table 4. Sensitivity analysis

Variables	Ranges	(per 100 patients)	PC	DCF	Difference(PC-DCF)	ICER	
Paclitaxel cost per cycle	613,206 <sup>a)</sup>	Total cost*	877,009	1,380,838	-503,829	dominated	
		Total patients survived	31.46	31.28	0.18		
Objective response of PC	CR	0.016	Total cost*	1,149,314	1,380,838	-231,524	2,572,495
			Total patients survived	31.19	31.28	-0.09	
	0.023	Total cost*	1,149,610	1,380,838	-231,228	dominated	
		Total patients survived	31.66	31.28	0.38		
PR	0.559	Total cost*	1,145,706	1,380,838	-235,132	39,988	
		Total patients survived	25.4	31.28	-5.88		
2 year survival	CR	1.0	Total cost*	1,149,882	1,382,533	-232,651	122,448
			Total patients survived	32.10	34.00	-1.9	
	PR	0.71	Total cost*	1,161,694	1,391,182	-229,488	dominated
			Total patients survived	51.06	47.88	3.18	
NR	0.28	Total cost*	1,154,367	1,385,862	-231,495	5,787,368	
		Total patients survived	39.30	39.34	-0.04		
1 year survival	CR	0.76	Total cost*	1,162,229	1,391,975	-229,746	dominated
			PR	0.72	Total patients survived	51.92	49.16
	NR	0			Total cost*	1,174,652	1,405,320
			Total patients survived	71.86	70.58	1.28	

PC=paclitaxel+cisplatin; DCF=docetaxel+cisplatin+5-FU

CR=complete response; PR=partial response; NR=non-response

\* Unit: Thousands Korean Won

<sup>a)</sup> Paclitaxel 300 mg 1 vial + 30 mg 1 vial

되었기 때문에 분석결과 해석시 주의가 필요하다.

첫째, 항암제의 궁극적인 사용 목적이 항종양반응이 아닌 생존연장이기 때문에 본 비용-효과 분석에서는 최종 성과지표인 생존율과 생존기간을 고려하였다. 그러나 2년간의 분석기간 동안의 임상적 효과는 선행항암화학요법 뿐 아니라 그 이후의 방사선요법과 고식적 치료법 등이 포함된 기간의 효과이기 때문에 비교대안 약물요법의 효과만을 분리해 낼 수 없었다는 한계가 있다.

둘째, 항종양반응을 추출한 임상문헌자료는 2개 대안의 직접비교 연구가 아닌 개별 약물요법의 임상시험 문헌으로서, PC 요법에 대한 문헌은 국내환자를 대상으로 하였지만 미발표된 회사보고서 1편이었고, DCF 요법에 대한 문헌은 외국환자를 대상으로 한 문헌 1편이었다. 이처럼 대안별로 각각 1편씩의, 대상환자도 국내·외로 서로 다른 문헌으로부터 추출한 종양반응률을 본 연구모형에 적용함에 따른 성과 추정상의 불확실성이 존재하는데, 이를 보완하기 위해 민감도분석을 수행하였다.

셋째, 중간변수인 종양반응률을 추출한 임상문헌에서는 최종변수인 생존자료가 제시되지 않아 별도의 종양반응별 생존자료를 활용하여 비교대안의 생존값을 추정하였다. 최종 성과값의 간접적 추정을 위한 종양반응별 생존자료 문헌선정과정에서 본 연구의 대상환자집단과 동일한 환자특성을 가진 문헌을 선별하기는 하였으나 비교대안의 임상연구로부터 직접 얻어진 생존 자료가 아니기 때문에 불확실성이 존재하며, 이를 보완하기 위하여 생존율에 대한 민감도분석을 수행하였다.

넷째, 본 연구의 분석모형은 코호트 모형으로서 개개 환자 수준의 건강상태 변화는 고려하지 못하였다. 종양의 경우 개개 환자가 해당 질병상태에 머문 기간이 어느 정도였느냐에 따라 사망률이 달라질 수 있으며, 이는 암 진행단계가 동일하다 하더라도 개개 환자의 상태전이에 차이가 있을 수 있음을 의미한다. 본 연구에서는 분석대상 환자집단의 특성을 규정하고 이에 부합하는 환자군을 대상으로 한 연구문헌만을 선정하여 효과값을 추출하였으나, 본 연구에서 규정하지 못한 환자의 세부적 상태에 따라 효과에 차이가 있을 수 있다.

다섯째, 두경부암은 기본적인 생리기능(씹기, 삼키기, 숨쉬기 등), 감각(맛보기, 냄새맡기, 듣기), 그리고 개인 고유의 특징(외모 및 목소리 등)에 중대한 영향을 미치기 때문에<sup>2)</sup>, 건강관련 삶의 질에 대한 평가가 중요하다. 환자 개개인이 자신의 건강상태와 기능에 자신이 부여하는 가치로서의<sup>25)</sup> 삶의 질은 주관성이 강하고 민족적 차이가 있기 때문에 국내 환자의 효용자료를 활용하고자 하였으나 국내 두경부암 환자의 각 건강상태별 효용값 관련 문헌이 없어 본 연구에서는 삶의 질을 고려하지 못하였다.

위와 같은 제한점에도 불구하고 본 연구는 국소 진행성 두경부암 환자에게 DCF 요법과 PC 요법을 적용할 때 각각의 비용과 효과를 평가하기 위해 국내 임상현실을 반영한 결정분석모형을 수립하고 체계적 문헌고찰에서 얻어진 효과 자료와 국내 건강보험 비용자료를 적용함으로써 한국적 상황에서 선행항암화학요법제 선택을 위한 의사결정의 근거를 제시하였다는 점에서 의의가 있다.

## 결 론

국소 진행성 두경부암 환자에게 선행항암화학요법제로 투여되는 DCF 요법과 PC 요법의 효과와 비용을 보험자 관점과 사회적 관점에서 비교 분석한 결과, 선행항암화학요법 실시 이후 2년 시점에서 DCF 요법보다 PC 요법에서 생존자수는 0.18명 증가하는 반면, 비용은 각각 약 2억 3천만원과 약 3억 8천만원이 절감됨으로써 PC 요법이 우위전략임을 알 수 있었다. PC 요법의 종양반응률, 종양반응률별 생존율에 대한 민감도분석 결과에서도 PC 요법의 부분관해율이 최저 값일 때와 완전관해 생존율이 100% 일 때를 제외한 대부분의 경우 PC 요법이 비용절감(cost-saving) 또는 비용-효과적인 대안으로 나타났다. 이러한 연구결과는 국내 두경부암 환자에게 비용-효과적인 선행항암화학요법을 선택, 결정하는데 참고자료가 될 것으로 기대한다.

## 참고문헌

1. National Cancer Information Center. Korea Cancer Statistics 2000. Available at: <http://cancer.go.kr>. Accessed April 20, 2008.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. Version 1. 2007. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Accessed April 20, 2008.
3. Licitra L, Vermorken JB. Is there still a role for neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer? *Annals of Oncology* 2004; 15: 7-11.
4. Specenier PM, Vermorken. Neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: Should it be revised? *Cancer Letters* 2007; 256: 166-77.
5. 성인고형암치료임상연구센터. 두경부암 치료권고안. 2005.
6. Adelstein DJ, LeBlanc M. Does Induction Chemotherapy Have a Role in the Management of Locoregionally Advanced Squamous Cell Head and Neck Cancer. *J Clin Onco*. 2006; 24: 2624-28.
7. Schrijvers D, Vermorken JB. Taxanes in the treatment of head and neck cancer. *Current Opinion in Oncology* 2005; 17: 218-24.
8. Lang K, Menzin J, Earle CC, Jacobson J, Hsu MA. The economic cost of squamous cell cancer of the head and neck: findings from linked SEER-Medicare data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 1269-75.
9. Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, *et al.*, New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
10. Vermorken JB, Remenar E, Herpen CV, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, *et al.*, Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1695-704.
11. 식품의약품안전청. 의약품정보. Available at: <http://ezdrug.kfda.go.kr/kfda2>. Accessed July 20, 2009.
12. Bristol-Myers Squibb Company. A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer. Final Clinical Study Report for Study CA139384. October 24, 2007.
13. Kim H, Han JY, Kang JH, Song HC, Moon HL, Hong YS, *et al.*, Induction Chemotherapy using 5-FU and Cisplatin and Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer. *대한내과학회지* 1995; 49(4): 484-91.
14. Cho EK, Lee WS, Jung CW, Lee KS, Kim WS, Lee KH, Heo DS, *et al.*, Combination Chemotherapy with 5-Fluorouracil and Carboplatin for Advanced Head and Neck Cancer. *Journal of Korean Cancer Association* 1996; 28(1): 95-103.
15. Dunphy FR, Dunleavy TL, Harrison BR, Trinkaus KM, Kim HJ, Stack Jr BC, Needles B, Boyd JH. Induction paclitaxel and carboplatin for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 940-48.
16. Cho E, Cho K, Song Y, Choi I, Choi J, Nam S, *et al.*, Docetaxel and Cisplatin as Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *대한두경부종양학회지* 2005; 21(2): 126-31.



17. Rapidis AD, Trichas M, Stavriniadis E, Roupakia A, Loannidou G, Kritselis G, *et al.*, Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: final results from a phase II study with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil with a four-year follow-up. *Oral oncology* 2006; 42: 675-84.
18. Posner MR. Paradigm shift in the treatment of head and neck cancer: the role of neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2005; 10(Suppl3): 11-19.
19. 건강보험심사평가원. 약제급여목록 및 상한금액표. 2008년 6월.
20. 건강보험심사평가원. 의약품 주성분별 가중평균가격 - 2008년 하반기. 2009년 2월.
21. Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med.* 1987; 317(17): 1098.
22. 대한의사협회. 건강보험요양급여비용 2008년 1월판.
23. 보건복지부한국보건사회연구원. 국민건강영양조사 제3기 (2005), 2006. 7.
24. 노동부. 임금구조 기본통계조사 보고서 2007년판.
25. Patrick DL, Erickson P. Health status and health policy : quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York: Oxford University Press; 1993.