

## 수혈의존성 헤모시데린침착증 치료제의 투여경로 변환에 따른 경제성 평가: 주사제와 경구제의 비교

서울대학교 간호대학 간호관리과, <sup>1</sup>보건대학원 보건학과

김진현 · 김윤희<sup>1</sup>

### Economic Evaluation of Iron Chelation Agents: Oral Deferasirox versus Infusional Deferoxamine

Jin Hyun Kim, Ph.D. and Youn Hee Kim<sup>1</sup>

College of Nursing, <sup>1</sup>School of Public Health, Seoul National University, Seoul, Korea

**Background:** Patients with transfusional iron overload have relied on treatment with deferoxamine, a standard chelating agent. Deferoxamine is administered by intravenous or subcutaneous infusion over an 8~12 hour period 5~7 times per week; however, administration of deferoxamine may lead to poor compliance and reduced quality of life in patients. The use of deferasirox, a once daily oral chelation agent, was recently approved. We conducted an economic evaluation of these two iron-chelating medications in transfusion-dependent patients.

**Methods:** The efficacy of oral deferasirox and infusion deferoxamine was assumed equal based on clinical trials of non-inferiority with the administration of 20mg/kg/day deferasirox versus 40mg/kg/day deferoxamine. Depending on the methods utilized for measuring administration time, travel time and convenience between the use of infusion and oral therapy, either cost analysis or cost-utility analysis was undertaken, respectively. Cost analysis included determination of direct medical costs (drug costs and administration costs), non-medical costs (travel costs), and indirect costs (productivity loss associated medical utilization). For cost utility analysis, the cost per QALYs (quality-adjusted life years) was calculated based on costs subtracting indirect costs (productivity loss) and gains of QALYs between the two agents.

**Results:** Deferasirox therapy resulted in a cost savings per patient of 23,471,777 Korean won based on cost analysis. Based on cost utility analysis, the cost per QALYs gained was -398,576 Korean won (4,527,819 Korean won savings with a gain of 11.5 QALYs per patient).

**Conclusion:** The results of cost analysis and cost utility analysis of the use of oral deferasirox versus infusion deferoxamine showed that deferasirox is a more economical and potentially socially beneficial iron-chelating agent in Korea. (*Korean J Hematol* 2008;43:89-97.)

**Key Words:** Deferasirox, Deferoxamine, Iron chelating agents, Cost analysis, Cost utility analysis

접수 : 2008년 3월 31일, 수정 : 2008년 6월 20일

승인 : 2008년 6월 23일

교신저자 : 김진현, 서울시 종로구 연건동 28번지

☎ 151-744, 서울대학교 간호대학 간호관리과

Tel: 02-740-8818, Fax: 02-766-1852

E-mail: jinhyun@snu.ac.kr

본 연구는 노바티스의 지원에 의하여 수행되었음.

Correspondence to : Jin Hyun Kim, Ph.D.

College of Nursing, Seoul National University

28, Yoegeon-dong, Jongno-gu, Seoul 151-744, Korea

Tel: +82-2-740-8818, Fax: +82-2-766-1852

E-mail: jinhyun@snu.ac.kr

## 서론

지중해성빈혈, 겸상적혈구성빈혈, 재생불량성빈혈, 골수형성이상증후군과 같은 만성적이고 근본적인 치료가 되지 않는 빈혈환자는 반복적인 적혈구 수혈이 필요하다. 그러나 인체는 수혈로 인한 철분 축적을 자동적으로 제거하지 못하며, 인체에서 배출할 수 있는 능력 이상으로 과도하게 철분을 공급받게 되면 철분과다로 인한 부작용이 필연적으로 발생하게 된다. 과잉의 철이 축적되면 생식샘 저하증, 갑상샘 및 부갑상샘 저하증, 당뇨병에 의한 제 증상을 보이며, 진행될 경우 간, 심장 등 장기와 내분비 기능의 이상을 초래하여 수명을 단축하게 된다. 심부전, 간부전, 간암, 심장질환 등이 철분과다 환자의 주요 사망 원인으로 알려져 있다. 그러나 과잉의 철을 제거하고 저장된 철의 양을 정상으로 유지하면 생존기간을 연장할 수 있다.<sup>1)</sup> 수혈의 존성빈혈 환자로부터 효과적으로 철분을 제거하기 위해서는 철 킬레이트 요법(iron chelation therapy)이 유일한 치료법이다.<sup>2)</sup> 철 킬레이트 요법은 킬레이트의 한 성분이 인체 내 조직의 철분과 결합하게 하여 이를 제거하는 방법인데 지금까지의 표준치료제로써 deferoxamine (Novartis, Switzerland)이 사용되어 왔다.<sup>3)</sup> Deferoxamine은 안전성과 효능성이 입증되었지만 반감기가 짧고 위장관 흡수가 거의 안 되기 때문에 1주일에 5~7일, 1일 8~12시간 동안 펌프로 피하주사 또는 점적주사에 의해 투입해야 한다.<sup>4)</sup> 비경구 투여와 점적 주사의 번거로움은 환자의 순응도를 떨어뜨려 치료를 중단하거나 기피하게 되었고 결과적으로 약물의 효과를 감소시켰다. 2005년 건강보험심사평가원의 청구자료에 따르면 빈혈환자 중 반복수혈을 한 환자-2회 이상에 걸쳐 반복수혈하고, 연간 수혈량이 20units 이상인 환자- 1,316명 중 킬레이션 치료를 받은 환자는 208명으로 철 킬레이션 치료를 한 번이라도 받은 환자가 16.41%에 불과했으며 환자 1인당 킬레이션 횟수를 산출한 결과 1주일에 평균 1.05회로 순응도가 상당히 낮았다. 그런데 최근 1일 1회 경구투여 약제인 deferasirox (Novartis, Switzerland)가 개발되어, 투약의 편리함으로 인한 환자의 삶의 질 증진과 순응도 개선으로 인한 치료효과 개선이 기대되고 있다. 본 연구에서는 주사제인 deferoxamine과 경구투여제인 deferasirox의 경제성을 비교, 평가하되, 주사제에서 경구투여제로 투여경로가 바뀐 경우 경제성 평가에서 고려되어야 할 사항을 중점적으로 검토하였다. 본 연구는 2006년을

기준 시점으로 설정하여 약물의 직접 의료비용뿐 아니라 사회적 관점에서 발생하는 비용을 고려하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 분석대상

본 연구의 분석 약물은 철분의 과다축적으로 인한 부작용을 제거하기 위해 철 킬레이션 요법(iron chelation therapy)에 사용되고 있는 주사제 deferoxamine과 이의 경구투여제로 새로 개발된 deferasirox이다. 현재 국내에서 판매되고 있는 deferoxamine 성분의 약제는 노바티스의 Desferal과 한국디비팜의 Deferoxaminmesylate가 있다. IMS 자료(2005)에 의하면 Desferal이 시장의 65.4%를 점유하고 Deferoxaminmesylate가 34.6%를 점유하고 있는 것으로 나타났으며 본 연구에서는 가중평균가 산출 시 이 비율을 적용하였다. Deferoxamine은 주사제로서 주 5회~7회 투약이 권고되고 있으며, 반감기가 20~30분으로 짧고 위장관 흡수가 거의 안되기 때문에 1주일에 5~7일, 1일 8~12시간 피하주사 또는 점적주사해야 치료효과가 나타난다. 이에 비해 경구투여제인 deferasirox는 1일 1회, 365일 투약이 원칙이며 체내 반감기가 8~16시간으로 길기 때문에 1일 1회의 경구투여로 동일한 효능을 기대할 수 있다. 용량은 환자 체중 1kg당 1일 deferasirox 20mg을 투여할 때 deferoxamine 40mg과 비슷한 효능을 보이는 것으로 알려져 있다. 즉, 용량이 1:2 수준일 때 deferasirox는 deferoxamine에 비해 비열등하다는 것이 입증되었다.

### 2. 접근방법

두 약물 간 효능이 같다고 전제하고, 1회 8~12시간의 점적주사를 요하는 주사제와 1일 1회 경구투여하는 약제 간에는 투여의 편의성, 약물투여시간, 의료기관 방문시간에서 상당한 차이가 발생한다. 이러한 차이를 비용으로 인식할 것인가 아니면 효용으로 인식할 것인가에 따라 분석방법은 다르게 설정된다. 먼저 편의성이나 시간비용을 간접비용으로 인식하는 경우, 효과는 동일하므로 비용최소화분석(cost analysis)으로 접근하였고, 편의성과 시간비용을 효용(utility)으로 인식하는 경우에는 효과가 QALY로 측정되므로 비용-효용분석(CUA: cost-utility analysis)을 수행하였다(Fig. 1).

### 3. 효과

본 연구에서는 철 킬레이션 요법이 필요한 환자의

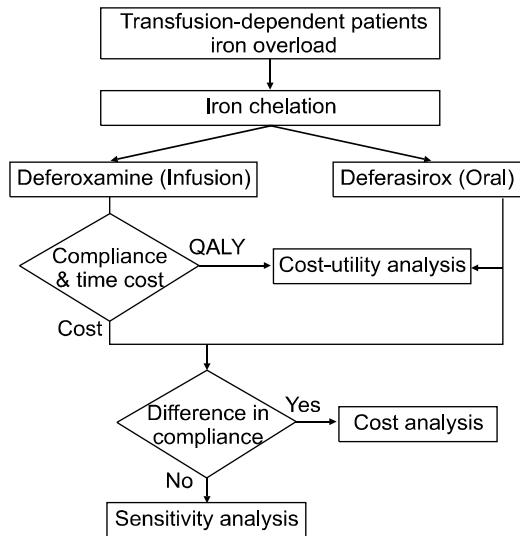


Fig. 1. The structure of economic evaluation.

체중을 50kg로 가정하여 약물투여기준에 따라 1일 투여량을 deferoxamine은 2,000mg이며, deferasirox의 경우는 1,000mg (엑스자이드 500mg×2정)을 복용하였을 때 효능이 동일한 것으로 가정하였다.<sup>1,3,5,6)</sup> 지금까지의 임상결과에 따르면 deferasirox는 구역, 구토 등의 위장장애와 피부발진 등의 부작용을 일으키는 것으로 보고되었으나 일시적이며 경한 편이고 환자의 삶의 질에는 큰 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>1,3)</sup> 또한 약과 관련한 부작용으로 사망에 이르는 사례가 발견되지 않았으므로 본 연구에서도 이를 고려하지 않았다.

한편 킬레이션 환자를 대상으로 경구투여방법인 deferasirox와 주사방법인 deferoxamine의 환자만족도를 조사한 연구결과에 의하면 편리성, 치료만족도, 선호도 측면에서 deferasirox가 deferoxamine에 비해 월등히 높은 수치를 보였다.<sup>5,6)</sup> 건강한 상태(perfect health)의 효용을 1.00으로 보았을 때 TTO (time trade-off) 기법을 이용하여 철 킬레이션 요법에서 deferoxamine과 deferasirox에 대한 환자의 효용수준을 측정한 결과 deferasirox를 투여한 환자군의 효용치는 0.85, deferoxamine을 사용한 환자군의 효용치는 0.61로 추정되었다.<sup>7)</sup>

본 연구에서는 기본분석모형에서 deferoxamine은 주 5일 투여(연 260회), deferasirox는 주 7일 투약한다는 임상기준에 환자들이 100% 순응한다고 가정하였다. 이로 인한 생존연장기간은 Gabuti와 Piga<sup>2)</sup>가 제시한 킬레이션에 따른 생존기간에서 260회 구간에 해당되는 47.3년으로 상정하였다. 엄밀히 말해 deferasirox는 주 7일 사용이므로 Gabuti and Piga (1996)가 제시한 deferox-

Table 1. Comparison of available iron chelators

Parameter	DFO	DSX
Dosages (based on 50kg)	2,000mg	1,000mg
Utility value	0.61	0.85
QALYs	28.85	40.21
Costs	10,959 Won /500mg	27,462 Won /500mg

Abbreviations: DFO, deferoxamine; DSX, deferasirox; QALYs, quality-adjusted life years.

amine을 연 300~365회 투약한 경우에 해당되는 생존기간인 57년을 적용해야 할 것이다. 그러나 기존의 임상시험 설계가 deferoxamine은 주 5일 투여, deferasirox는 주 7일 투여했을 때 효능이 같은 것으로 보았으므로 이 연구 결과에 근거하여 주 5회 기준의 deferoxamine의 생존기간과 같다고 가정하였다. 즉, 두 약물을 사용하는 환자의 생존율은 각각 동일하고 다만 효용가중치를 적용하여 이 기간 동안 삶의 질에 차이가 있는 것으로 판단하였다. 이에 근거하여 deferasirox의 건강수명(QALY)은 40.21년, deferoxamine의 건강수명(QALY)은 28.85년으로 계산하였다. 두 약물의 순응도 차이에 따른 효과 차이는 민감도 분석에서 논의하였다.

#### 4. 비용

경제성 평가에서의 비용은 직접비용과 간접비용으로 나뉘며 직접비용은 다시 직접의료비용과 직접비의료비용으로 구분된다. 본 연구에서는 두 약물의 약제비용 및 관련 치료비 등의 직접의료비용뿐 아니라 의료기관 이용을 위해 지출하는 교통비 등 비의료비 항목이 포함되었고, 간접비용으로서 의료이용으로 인한 작업손실 비용이 고려되었다. Deferoxamine의 경우에는 직접비용으로서 약제비, 행위료, 관련 재료비, 교통비를 포함하고 간접비용으로서 환자의 교통시간비용과 주사시간비용이 포함되었다. Deferasirox는 경구투여제이므로 수반되는 재료비 및 주사시간비용은 제외되었으며 직접비용으로서 약제비, 진찰료, 교통비가 포함되고, 간접비용으로서 교통시간비용이 고려되었다. 두 약물에 공통으로 적용되는 모니터링 비용 등의 항목은 제외되었으나, 두 약제 간에 공통적으로 발생하는 비용 항목이라도 빈도수가 다른 진찰료, 교통 관련 비용은 비용항목에 포함되었다.

두 약물에 관한 정보는 Table 1에서 제시하였다. Deferoxamine의 가격은 desferal 500mg 11,293원과

Deferoxaminmesylate 500mg 10,328원을 시장점유율에 근거하여 가중평균하여 10,959원으로 계산하였다. Deferasirox는 현재 노바티스의 엑스자이드(Exjade)가 유일하다. 국내에서 엑스자이드(Exjade)가 2007년 1월부터 시판되었으므로 2006년 가격정보가 존재하지 않으나 2006년 12월과 2007년 1월은 같은 기간으로 보고 2007년 1월 건강보험가격인 엑스자이드(Exjade) 500mg 27,462원을 deferasirox 가격으로 설정하였다. Deferoxamine의 행위로 내역은 국내 의료기관의 킬레이션환자 조사자료에 근거하여 진찰료, 입원료(낮병동), 정맥 내 점적주사(500mL×2회), 수액제 주입로를 통한 IV Side Injection, 정밀지속적 점적 주입을 위한 infusion pump 사용료를 포함하였고, 재료비로서 5% 포도당주사액 500mL를 포함하였다. 본 연구에서 deferoxamine 투여는 주5일 이루어지는 것으로 가정하였으나 진찰료 계산 시 주5일간 매일 재진 진찰료를 산정하지 않고 건강보험 급여기준에 의해 주1회만 진찰을 하고 4회는 처방 없이 주사만 맞는 것으로 상정하였다. Deferasirox는 외국의 임상경험과 약제의 임상지침에 근거하여 월1회 주기로 의료기관을 방문하여 처방을 받아 가정에서 매일 복용하는 것으로 상정하여 비용을 산출하였다. 약의 용량은 수혈 양과 간에 축적된 철의 양(liver iron concentration)에 따라 조절되어 사용하게 되며 체중에 따라 달리하는데 미국의 조사 사례를 참조하여 환자의 평균체중 50kg을 표준으로 산정하였다.

행위료, 약제비, 재료비 등은 건강보험심사평가원의 2006년 '건강보험요양급여 및 상대가치 점수'에 근거

하였으<sup>3</sup> 비급여 항목의 경우 본 연구에서는 보수적인 입장에서 임의비급여를 제외하고, 선택진료비만을 비급여 항목으로 고려하여 진찰료 산정 시 진찰료의 55%를 선택진료비로 가산하였다. 경구투여방법이나 주사방법 모두 1개월 이내에 일정한 간격으로 반복되기 때문에 진찰료는 초진료 대신 재진료를 적용하였다. 철 킬레이션은 대부분 3차의료기관에서 이루어지기 때문에 모든 비용은 3차의료기관 진료비를 기준으로 산정하였으며 이에 따라 기본진료료를 제외한 행위료에 대해서는 3차의료기관 가산율인 30%를 반영하였다.

교통비는 대도시 지하철 기본요금을 기준으로 1회 왕복 2,000원으로 설정하였는데 이는 국민건강영양조사 결과보다 낮은 값으로 비용을 보수적 관점에서 추계하고자 하였다. 시간비용은 통계청의 2006년 전 산업 월 평균 임금 2,686,512원과 주당 평균근무시간 45시간에 근거하여 시간당 임금을 추정하고, 경제활동인구에 대해 연령별 경제활동 참가율의 가중평균을 적용하였다.

## 결 과

### 1. 비용최소화분석

Deferoxamine 투약기준에 따라 체중이 50kg일 때 deferoxamine의 1일 투여량은 2,000mg으로 산정하였고, 주사약제가 500mg 단위로 포장되어 있으므로 1일 4바이알을 소모하는 것으로 상정하였으며, deferasirox는 1일 500mg 2정을 복용하는 것으로 가정하였다.

Deferoxamine의 비용을 추정한 결과 1일 비용은 직

Table 2. Costs of DFO and DSX (Unit: Won)

Cost		DFO		DSX	
		Daily	Year	Daily	Year
Direct cost	Established patient	18,337	2,183,818	18,337	220,038
	Day care	30,530	7,937,800	—	—
	Intravenous infusion (500mL×2)	4,784	1,243,840	—	—
	IV side injection (inpatient)	2,314	606,640	—	—
	Infusion pump (once a day)	1,642	427,025	—	—
	5% glucose (500mL×2 vial)	1,952	507,520	—	—
	Drug	43,836	11,397,474	54,924	20,047,260
	Travel cost	2,000	520,000	2,000	24,000
	Subtotal	105,395	24,819,117	75,261	20,291,298
Indirect cost	Travel time cost (2 hours)	14,708	3,824,091	14,708	176,496
	Infusional time cost (8 hr/day)	58,832	15,296,363	0	0
	Subtotal	73,540	19,120,454	14,708	176,496
Total Cost		178,936	43,939,571	89,969	20,467,794

Abbreviations: DFO, deferoxamine; DSX, deferasirox.

**Table 3.** Results of cost analysis and cost-utility analysis

		DFO	DSX	Difference
Cost	Total cost (Won)	43,939,571	20,467,794	-23,471,777
Effectiveness	LYG	47.3	47.3	0
Cost analysis	Net cost			-23,471,777
Cost	Direct cost (Won)	24,819,117	20,291,298	-4,527,819
Utility	QALYs	28.85	40.21	11.35
Cost-utility	ACUR	860,281	504,633	-355,648
	ICUR			-398,576

Abbreviations: DFO, deferoxamine; DSX, deferasirox; LYG, life-years gained; QALYs, quality-adjusted life years; ACUR, average cost-utility ratio; ICUR, incremental cost-utility ratio.

접비용 10만 5천원, 간접비용 7만 4천원으로 총 17만 9천원으로 추정되었다. 연간비용은 1일 비용에 260회(주5회)를 곱하여 산출한 것으로 직접비용이 2천 482만원, 간접비용이 1천 912만원으로 추정되어 총 4천 394만원 수준이었다. 이 중 약제비용은 1일 4만 3천 836원, 연간 1천 139만 7천원으로 나타났다. 한편 deferasirox의 1일 비용은 9만원 정도로 직접비용 7만 5천원, 간접비용 1만 5천원으로 추정되었다. 여기에 365일을 곱한 연간비용은 총 2천 47만원 수준인데 직접비용이 2천 29만원으로 대부분을 차지하고 있으며, 간접비용은 18만원 수준인 것으로 나타났다(Table 2).

첫 번째 분석모형으로 deferoxamine과 deferasirox의 순응도가 동일하다는 전제하에, 투여경로 차이에서 비롯된 두 약제간 핵심적인 차이인 간접비용을 비용으로 인식하여, 효과(생존연장기간)는 47.3년으로 같다고 보고 비용최소화분석을 실시하였다. Deferoxamine의 연간비용은 43,939,571원이고, deferasirox의 연간비용은 20,467,794원으로, deferasirox는 deferoxamine에 비해 23,471,777원이 절감되는 것으로 나타났다(Table 3).

## 2. 비용-효용분석

경구투여에 따른 시간비용 절약과 편의성 등의 간접비용을 비용으로 처리하는 대신 QALY에 반영시키고, 비용은 직접비용만을 포함시켜 비용-효용분석(CUA)을 수행한 결과는 Table 3의 하단부분에 제시된 바와 같다. deferoxamine 투약에 소요되는 직접비용은 연간 24,819,117원으로 추정되고, deferasirox는 연간 20,291,298원으로 추정되어 deferoxamine의 투약비용보다 deferasirox의 투약비용이 연간 4,527,819원이 절감되는 것으로 나타났다.

효율을 반영한 건강수명을 측정한 결과 deferoxamine의 QALYs는 28.85년이고( $=47.3 \times 0.61$ ), defer-

asirox의 QALYs는 40.21년으로( $=47.3 \times 0.85$ ) 산출되어, deferasirox의 건강수명이 deferoxamine에 비해 11.35년 더 증가하는 것으로 추정되었다. 따라서 deferoxamine 대비 deferasirox의 ICUR (incremental cost-utility ratio)은 연간 -398,856원으로 산출되어 deferasirox는 비용이 감소하면서 효용이 증가하는 경제적인 약제(dominant)로 평가되었다.

## 3. 민감도 분석

주사제인 deferoxamine은 경구투여제인 deferasirox에 비해 실제 임상에서 낮은 만족도와 낮은 순응도를 보여주고 있어<sup>1,8)</sup> 두 약제 간 순응도 차이에서 발생하는 결과를 감안할 필요가 있다. Gabuti와 Piga<sup>2)</sup>는 킬레이션 요법이 생존기간에 미치는 효과는 환자의 순응도에 따라 상당히 다르게 나타난다고 보고하고 있다. 수혈의존성 환자가 5세부터 킬레이션을 한다고 가정하고 DFO의 킬레이션 빈도에 따른 평균 생존기간을 분석한 결과, 연간 75회 이하에서는 12.5년, 75~225회 구간에서는 28.4년, 225~300회일 때는 47.3년, 그리고 300회 이상일 때는 57년인 것으로 나타났다. 주사제인 deferoxamine에 대하여 환자의 58%가 연 260회 기준으로 순응도가 70% 이상이었으며 42%는 70% 미만으로 보고된 연구<sup>2)</sup>에 근거하여 순응도 70% 전후 집단에서 균등분포(uniformly distribution)를 가정한 후 평균 순응도를 구한 결과 64%였다. 한편 Fischer 등<sup>11)</sup>의 임상 시험에서 경구투여제인 데페리프론(deferiprone)<sup>4)</sup>의 순응도가 deferoxamine보다 16% 정도 더 높은 것으로 보고된 바 있다. Deferiprone은 경구투여제로 개발되었으나 안전성 논의가 진행되고 있어 국내에서 시판되지 않고 있다. 이를 기준으로 하면 경구제인 deferasirox의 순응도는 74%가 된다. 그러나 부작용이 거의 없으며 경구제의 편리성으로 순응도가 상당히 높아질 것이 예

**Table 4.** LYG according to the compliance with DFO and DSX

Number of infusions	LYG	DFO	DSX
0~75 infusions/yr	12.5	166 infusions/yr (64%)	
76~225 infusions/yr	28.4		
225~300 infusions/yr	47.3		271 infusions/yr (74.24%)
>301 infusions/yr	57		308 infusions/yr (84.48%)

Abbreviations: DFO, deferoxamine; DSX, deferasirox; LYG, life-year gained; ( ), compliance rate.

**Table 5.** Sensitivity analysis for compliance with DFO and DSX: ICER (Unit: Won/LYG)

	Compliance with DSX	
	74% (271 days) (LYG: 47.3)	84% (308 days) (LYG: 57)
Compliance with DFO 64% (166 infusions) (LYG: 28.4)	-683,917	-378,676

Abbreviations: DFO, deferoxamine; DSX, deferasirox; LYG, life-year gained.

상되는바 본 연구에서는 deferoxamine의 순응도는 64%로 고정 한 후 두 약물 간 순응도가 16% 혹은 32% 차이가 나는 것으로 설정하여 deferasirox의 순응도를 각각 74.24%와 84.48%로 가정하였다. 이를 투여일수로 환산하면 각각 271일 및 308일에 해당되며, Gabuti와 Piga<sup>2)</sup>에 근거하여 생존기간을 추정하면 각각 47.3 및 57 년으로 추정된다. Deferoxamine과 deferasirox의 순응도가 다르다고 전제하면, 두 약제의 효과도 다르고 비용도 달라지게 된다. 따라서 기존의 비용최소화분석은 비용-효과분석으로 전환되어야 한다. Deferoxamine의 경우 연 260회를 순응도 100%로 보았으며 deferasirox는 365 일 기준으로 계산하였다(Table 4).

Table 5는 deferoxamine과 deferasirox의 순응도 차이에 따른 생존기간(LYG)의 차이 및 총비용의 차이에 근거하여, deferoxamine 대비 deferasirox의 ICER (incremental cost-effectiveness ratio)을 추정한 것이다. 순응도 개선이 16%인 경우 ICER은 -683,917원/LYG으로 추정되었으며 32% 개선되었을 때는 -378,676원/LYG으로 추정되었다. 순응도가 개선되면 효과(LYG)가 더 좋아지지만 약물의 이용횟수가 증가함에 따라 약제비용이 커지기 때문에 음수였던 ICER이 점점 0에 가까워지는 것을 알 수 있다.

투약방법의 차이에 따른 deferoxamine과 deferasirox의 효과 차이를 비용으로 인식하지 않고 효용으로 인

**Table 6.** Sensitivity analysis for compliance with DFO and DSX: ICUR (Unit: Won/QALY)

	Compliance with DSX	
	74% (271 days) (QALYs: 40.2)	84% (308 days) (QALYs: 48.5)
Compliance with DFO 64% (166 infusions) (QALYs: 17.3)	-35,837	40,412

Abbreviations: DFO, deferoxamine; DSX, deferasirox; QALYs, quality-adjusted life years; ACUR, average cost-utility ratio.

식한 비용-효용분석에서도 순응도 변화에 따른 민감도 분석을 실시하였다. Table 6는 순응도 차이에 따른 생존연수의 변화를 QALYs에 반영한 값과 deferoxamine과 deferasirox의 직접비용과의 비를 이용하여 산출한 ICUR을 보여주고 있다. Deferasirox의 순응도가 deferoxamine보다 16% 개선이 있을 경우, 비용이 절감되면서 효용이 증가하는 상황이 되지만 deferoxamine보다 순응도가 상당수준 개선될 경우에는 약제비용 및 의료 이용 수준이 높아져서 비용이 증가하게 된다. Deferasirox의 순응도가 25% 이상 개선되면 1QALY를 증가하는 데 1만원(25% 개선)~4만원(32% 개선)의 비용이 추가되는 것으로 나타났다.

## 고 찰

Deferoxamine은 독성이 거의 없고 효능이 높다고 입증된 철 킬레이션 치료제로 deferoxamine의 꾸준한 사용은 철분 과다로 발생하는 질병과 사망을 감소시키는 것으로 알려져 왔다. Deferoxamine을 통해 철 킬레이션이 잘 이루어지고 있는 환자는 철분이 일으키는 합병증을 줄여 생존기간을 연장하며 환자의 삶의 질을 향상시키는 것으로 보고되고 있다. Delea 등<sup>12)</sup>은 deferoxamine의 낮은 순응도가 수혈의존성 환자에게 미

치는 영향과 그로 인한 비용을 산출하였는데 낮은 순응도는 철 킬레이션의 효과를 감소시키고 철분과다로 인한 합병증을 야기시켜 deferoxamine의 평균 순응도 65% 수준에서 수혈의존성 환자의 95%가 심장질환을 경험하며, 28%가 당뇨, 25%가 갑상샘 저하증, 63%가 생식샘 저하증, 22%가 부갑상샘 저하증을 경험하는 것으로 추정하였다. 반면 순응도가 100%일 때 (연간 260 회 기준) 심장질환의 발생위험이 61%로 감소하며 당뇨, 갑상샘 저하증, 생식샘 저하증, 부갑상샘 저하증이 각각 23%, 15%, 9%로 감소할 것으로 보았다. Deferoxamine은 매일 점적주사를 통해 투여해야 하므로 순응도 문제가 끊임없이 제기되어 왔으며 이를 개선하기 위한 다양한 시도가 있어 왔다. 주입 펌프를 바꾸거나<sup>10)</sup> 피하주입 시 사용하는 바늘을 개선하여 바늘 사용으로 인한 거부반응을 줄이기 위한 시도도 있었다.<sup>11)</sup> 이들 연구 결과에서는 기능이 개선된 펌프를 사용하거나 주입하는 바늘의 길이가 짧아지고 가늘어진 경우 환자의 순응도 향상을 기대할 수 있으나 이들의 비용이 기존의 의료용구보다 고가이므로 순응도가 상당히 낮은 환자에게 우선적으로 권해볼 수 있다고 하였다. 그러나 보다 근본적인 대안은 투여방법의 변경이었다. 펌프나 바늘의 개선은 오랜시간 병원에서 투여해야 하는 deferoxamine의 순응도를 근본적으로 개선할 수는 없었다. 경구제로 개발된 deferiprone은 이런 배경에서 환영을 받았으나 부작용 문제로 deferoxamine을 대체하지 못하였다. 반면 지금까지 임상결과에 따르면 deferasirox는 효능과 안전성을 확보하고 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 새로운 치료법의 도입에 있어 효능과 안전성뿐 아니라 효과와 비용을 고려하는 것이 현재 건강보험 약제비 관리정책의 방향이다.

Markov 모형을 이용하여 미국의 보건의료제도적 관점에서 철분과다로 인한 심장질환과 기타 질환의 발생 비율 및 사망확률을 고려한 Delea 등<sup>9)</sup>은 deferoxamine 대비 deferasirox의 ICUR을 28,255달러/QALY(≒2,600만원/QALY)로 산출하였다. 1QALY를 증가시키기 위해 추가적으로 소요되는 비용을 얼마만큼 수용할 것인가는 국가마다 다르나 미국에서 일반적으로 1QALY당 50,000~100,000달러(≒4,600만원~9,200만원)의 범위가 받아들여지고 있으므로 deferasirox는 비용-효과적인 약제로 볼 수 있다고 하였다. 미국의 결과는 deferoxamine 대비 deferasirox의 가격비율이 1 : 1.25 수준(대응용량 기준)에서 도출된 것으로서 본 연구에서 고려한 우리나라의 두 약제간 보험가격비율과 같다. 그

런데 미국의 경우 deferasirox의 의료비용이 deferoxamine보다 높으면서 효과가 개선되는 것으로 나타난 반면 우리나라의 결과에서 deferasirox의 의료비용이 deferoxamine보다 낮게 나타난 것은 deferoxamine을 투여하는 과정에서 발생하는 제반 비용이 deferoxamine 자체 약제비의 1.4배였던 것에 비해 미국에서는 0.8배 수준이었기 때문이다. 따라서 우리나라의 경우 deferasirox의 약제비가 deferoxamine보다 더 높지만 deferoxamine의 투여에 따른 제반 의료비용에 상쇄되어 직접의료비용이 deferasirox에서 더 낮은 것으로 분석되었다. 따라서 투여경로의 차이는 약제비용뿐 아니라 제반 의료비용의 차이를 가져오게 되므로 두 약물의 경제성을 평가할 때 투여비용을 반드시 고려해야 할 것이다.

한편 본 연구에서는 주사제인 deferoxamine의 순응도에 비해 경구제인 deferasirox의 순응도가 개선되는 것으로 보았으나 주사제보다 경구제의 순응도가 항상 높은 것은 아니며 이는 사용빈도 및 부작용, 환자의 특성 등에 따라 달라지므로 분석시 유의해야 한다. 이에 대한 반례로 Sharma 등<sup>15)</sup>은 임신부의 빈혈을 해결하기 위해 매일 철분제를 복용하는 방법이 있으나 철분제로 인한 부작용, 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 소화장애 등이 있어서 경구요법의 순응도가 낮은 경우 대안으로 일주일에 1회 수준으로 투여하는 주사제를 고려해 볼 수 있다고 하였다. 연구결과 경구제보다 주사제에 대한 순응도가 더 높았는데 이는 임상이 이루어진 인도(印度)의 여성들이 문화적으로 경구제보다 주사제를 더 선호하는 경향이 일부 작용했기 때문이라고 보고하였다. 그러나 주사제제의 경우 아나팔락시스 쇼크(anaphylactic shock) 및 더 위협적인 부작용의 원인이 될 수 있어 철저한 관리가 필요하며 비용이 더 많이 드는 것이 문제점으로 지적되었다. Rossini 등<sup>13)</sup>은 폐경 후 골다공증 치료제로 사용되는 비스포스포네이트(bisphosphonate) 약물 중 같은 성분인 클로드로네이트(clodronate) 경구제와 주사제를 비교하면서 경구제 클로드로네이트가 역류성 식도염이나 위염 등의 부작용이 있고 공복 상태에서 복용해야 하며 복용 후 30분 이상 서 있어야 하는 불편함 때문에 순응도가 낮아 주사제제가 오히려 순응도를 높일 수 있다고 하였다. Varsano 등<sup>14)</sup>은 어린 아동의 경우 경구제제 흡수능력이 떨어지거나 이에 대한 순응도가 낮을 수 있으며 이때의 대안으로 1회의 점적주사가 더 효과적일 수 있다고 제안하고 있다. 아동 외에도 알코올 질환과 같은 일부 정신질환자의 경우도 집에서 약물을

정기적으로 복용하는 것보다 병원에 입원하여 주사를 맞는 것이 더 순응도가 높다고 보고되었다.

이와 같이 투여경로에 있어 차이를 보이는 두 약물을 비교하기 위해서는 약제비용 및 투여비용뿐 아니라 대상 환자군과 투여 빈도, 투여시간 등을 고려할 필요가 있다. 본 연구의 비교대상 약물인 deferoxamine은 하루 8시간 주5일 이상을 정맥주사 또는 근육주사해야 하는 반면 deferasirox는 매일 경구투여하는 약물로서 투여시간이 절대적으로 감소하며, 투여방법이 편리해짐에 따라 명백한 개선점을 갖고 있다. 비용-효과분석 결과 deferasirox는 비용 측면에서도 우월함을 갖고 있는 것으로 나타났다. 그러나 Neufeld<sup>4)</sup>는 deferasirox가 여러 장점을 갖고 있으나 현재 deferoxamine에 잘 적응하고 있는 환자에게 deferasirox를 권장하거나 모든 철분과다 환자에게 일괄적으로 사용하도록 지침을 전환하는 것은 아직 시기상조라고 하였다. Deferoxamine은 1970년 이후 지금까지 사용됨으로써 안전성과 효능성이 충분히 입증된 반면, deferasirox는 대한 안전성이 충분히 검증될 수 있는 기간이 아직 경과되지 않았기 때문이다. 따라서 주사제인 deferoxamine에 적응하지 못하고 순응도가 낮으면서 심장질환이 없는 환자들에 대해 우선 deferasirox를 사용할 것을 권하고 있다.

같은 치료제 내에서 다양한 약물과 투여용법들의 개발은 선택의 폭을 넓혀 각각의 환자들에게 가장 적절한 방법으로 약물이 투여될 수 있도록 도와준다.<sup>15)</sup> 약물을 선택하는 과정에서 비용과 효과의 고려는 점점 필수적인 사항이 되고 있으며 본 연구는 특히 투여경로가 변경된 두 약물의 경제성에 대한 정보를 제공하고자 수행되었다. 약물투여방법의 차이를 평가하기 위해 다양한 방법을 모색하였으며 같은 효능을 갖고 있더라도 투여방법의 변화가 전체 의료비용 및 환자의 삶의 질을 상당히 감소시킬 수 있음을 보여주었다.

## 요 약

**배경:** Deferoxamine은 철 킬레이트 요법의 표준치료로 사용되어 왔으나 1주일에 5~7일 하루에 8~12시간 주사에 의해 투입해야 하기 때문에 순응도가 낮았다. 최근 1일 1회 경구투여할 수 있는 deferasirox가 철 킬레이트 요법으로 개발되었는바 기존 주사요법에 비해 경제적인 방법인지를 평가하였다.

**방법:** Deferasirox 20mg (/kg/일)이 deferoxamine 40mg (/kg/일)에 비해 비열등하다는 임상문헌 결과에 따라 두 약물 간 효과가 동일하다고 전제하고, 주사제와

경구투여제의 차이에서 비롯되는 편의성과 약물투여 시간 및 의료기관방문시간에 중점을 두고 비용최소화분석과 비용-효용분석을 실시하였다. 비용최소화분석에서는 두 약물의 약제비용 및 수반되는 직접의료비용뿐 아니라 교통비를 비의료비 항목으로 설정하였고 간접비용으로 의료비용으로 인한 작업손실비용을 고려하였다. 비용-효용 분석에서는 작업손실비용을 제외하고 두 약물의 효용가중치(utility weight)를 반영한 QALY를 계산하여 비용-효용비를 산출하였다.

**결과:** 비용최소화분석에서 deferasirox가 deferoxamine에 비해 23,471,777원의 비용이 절감되는 것으로 나타났다으며, 비용-효용분석에서는 deferasirox가 4,527,819원의 비용이 절감되면서 11.35QALYs의 개선을 가져와 우월전략(ICER=-355,648원)으로 나타났다.

**결론:** 경구제인 deferasirox와 주사제인 deferoxamine을 사회적 관점에서 경제성 평가를 한 결과 비용최소화분석과 비용-효용분석에서 철 킬레이트 요법으로서 deferasirox가 deferoxamine보다 경제적인 약제로 평가되었다.

## 참 고 문 헌

- 1) Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455-62.
- 2) Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996;95:26-36.
- 3) Piga A, Galanello R, Forni GL, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91: 873-80.
- 4) Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood* 2006;107: 3436-41.
- 5) Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. *Clin Ther* 2007;29:909-17.
- 6) Vichinsky E, Pakbaz Z, Onyekwere O, et al. Patient-reported outcomes of deferasirox (Exjade? ICL670) versus deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis. Substudy



- of a randomized open-label phase II trial. *Acta Haematol* 2008;119:133-41.
- 7) Osborne RH, De Abreu Lourenco R, Dalton A, et al. Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: a time trade-off study. *Value in Health* 2007;10:451-6.
- 8) Fischer R, Longo F, Nielsen P, Engelhardt R, Hider RC, Piga A. Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry. *Br J Haematol* 2003;121:938-48.
- 9) Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, Coates TD. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective. *Pharmacoeconomics* 2007;25:329-42.
- 10) Canatan D, Temimhan N, Dincer N, Ozsancak A, Oğuz N, Temimhan M. Continuous desferoxamine infusion by an infusor in thalassaemia major. *Acta Paediatr* 1999;88:550-2.
- 11) Chan GC, Ng DM, Fong DY, Ha SY, Lau YL. Comparison of subcutaneous infusion needles for transfusion-dependent thalassemia patients by the intrapersonal cross-over assessment model. *Am J Hematol* 2004;76:398-404.
- 12) Sharma JB, Jain S, Mallika V, et al. A prospective, partially randomized study of pregnancy outcomes and hematologic responses to oral and intramuscular iron treatment in moderately anemic pregnant women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:116-22.
- 13) Rossini M, Braga V, Gatti D, Gerardi D, Zamberlan N, Adami S. Intramuscular clodronate therapy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1999;24:125-9.
- 14) Varsano I, Volovitz B, Horev Z, et al. Intramuscular ceftriaxone compared with oral amoxicillin-clavulanate for treatment of acute otitis media in children. *Eur J Pediatr* 1997;156:858.
- 15) Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993;20:1845-9.