

당뇨황반부종에서 항혈관내피성장인자 치료의 재정 영향 분석

Budget Impact Analysis of Anti-vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Diabetic Macular Edema

양장미¹ · 신상진¹ · 서재경¹ · 최하진¹ · 조송희¹ · 강민주¹ · 지동현²

Jangmi Yang, MS¹, Sang Jin Shin, PhD¹, Jae Kyung Suh, PhD¹, Hajin Tchoe, MS¹, Songhee Cho, MS¹,
Min Joo Kang, MS¹, Donghyun Jee, MD, PhD, MPH²

한국보건 의료연구원 경제성평가연구팀¹, 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 안과 및 시과학교실²

Office of Economic Evaluation Research, National Evidence Based Health Care Collaborating Agency¹, Seoul, Korea
Department of Ophthalmology and Visual Science, St. Vincent Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea², Seoul, Korea

Purpose: This study investigated the optimal strategy to minimize budgetary constraints on National Health Insurance (NHI) services, while maximizing the number of diabetic macular edema (DME) patients who receive anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy.

Methods: We estimated the potential budget impact of anti-VEGF treatments in DME patients based on perceived upcoming changes in reimbursement fees over the next 5 years (2018-2022). Four scenarios were evaluated: (1) current anti-VEGF treatment patterns, (2) the hypothetical reimbursement fee, (3) the introduction of a new molecule similar to current anti-VEGF treatments, and (4) the prescription of an off-label drug, bevacizumab. The number of patients, anti-VEGF treatments, and medical costs for each scenario were calculated using claims data from the Korean NHI system and anti-VEGF prescription data from a single hospital.

Results: The potential budget impact of anti-VEGF injections in patients with DME over the next 5 years was estimated to be about 97.7 billion and 106.2 billion KRW for scenarios 1 and 2, respectively. In scenario 3, in which a biosimilar product to anti-VEGF is used, the estimated budget of the NHI system would be approximately 98.4 billion KRW. If an off-label drug is reimbursed, roughly 79.5 billion KRW will be required for the NHI system's budget.

Conclusions: If the revised fee structure for AMD patients is similarly applied to anti-VEGF injections for DME patients, the NHI fiscal requirements will increase disproportionately over the next 5 years compared to current reimbursement conditions. Given the growth of DME patients in today's patient population, the use of a biosimilar or off-label drug is a financially viable alternative to reduce the overall burden on the NHI system.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(7):667-675

Keywords: Aflibercept, Anti-vascular endothelial growth factor, Diabetic macular edema, Ranibizumab

■ Received: 2018. 5. 8. ■ Revised: 2018. 7. 12.

■ Accepted: 2019. 6. 19.

■ Address reprint requests to **Donghyun Jee, MD, PhD, MPH**
Department of Ophthalmology and Visual Science, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, #93 Jungbudaero-ro, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea
Tel: 82-31-249-7343, Fax: 82-31-249-6225
E-mail: doj087@mail.catholic.ac.kr

* The authors acknowledge the financial support of the National Research Foundation of Korea Grant funded by the Korean government (MSIP) (No NRF-2016R1D1A1B03932606), and of the National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency of Korea (NECA-A-17-003).

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

최근 전 세계적으로 당뇨병환자의 증가와 더불어 당뇨망막 병증의 유병률도 빠르게 증가하고 있다.¹⁻⁵ 본 연구진은 국내 당뇨망막병증의 유병률이 당뇨병환자 기준 15.8%이고, 당뇨황반부종은 당뇨병환자 기준 2.8%임을 보고하였다.⁶ 당뇨망막병증은 여러 당뇨합병증 중에서 눈의 합병증으로 시력 손상이 되는 주요한 원인이다.⁷⁻¹⁰ 특히 당뇨황반부종은 중심부시력손상의 직접적인 원인이 된다.^{8,11-13} 당뇨황반부종의 치료는 국소항반례이저 광응고술을 포함한 여러 가지 치료법이 개발되어 있지만, 최근에는 항혈관내피성장인자

의 유리체내주입술이 주된 치료로 자리잡았다.¹⁴⁻¹⁸ 항혈관내피성장인자 유리체내주입술은 레이저광응고술과 달리 망막에 손상을 가하지 않아 영구적인 암점을 남기지 않는 장점이 있는 반면, 당뇨병반부종의 재발에 따른 지속적이고 반복적인 치료가 필요하여 건강보험 재정에 부담을 줄 수 있다.¹⁹⁻²¹ 따라서 보다 많은 당뇨병반부종환자들이 항혈관내피성장인자 치료를 받으면서 건강보험 재정에 부담을 덜 줄 수 있는 급여 정책이 필요하다. 본 연구에서는 당뇨병반부종에 대한 항혈관내피성장인자의 유리체내주입술의 급여 기준과 외부 환경 변화에 대한 4개의 시나리오를 가정하여 항혈관내피성장인자의 유리체내주입술 처방이 건강보험재정에 미치는 영향을 분석하였다.

대상과 방법

본 연구는 헬싱키 생의학연구 윤리 헌장을 준수하며, 가톨릭대학교 의과대학의 기관윤리심의 위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았다(승인번호: VC17TISI0185). 의약품의 급여 조건이 변경된다면 치료 패턴에 변화가 생겨 대상환자 수 및 나아가 환자의 건강 상태까지 변화를 줄 수 있다. 당뇨병반부종환자에서의 항혈관내피성장인자 치료제인 라니비주맵과 애플리버셉트의 급여 사항 변경 역시 대상환자 수에 변화를 가져올 수 있다. 하지만 허가 초과 사용(off-label) 의약품인 베바시주맵 혹은 스테로이드 계열의 텍사메타손이나 레이저와 같은 보완적 대체제가 존재하는 임상 상황을 고려할 때 환자의 건강 상태 즉 환자의 최종시력 변화를 초래할 가능성은 적다. 따라서 환자의 최종시력 상태의 변화는 고려하지 않고 대상 인구 수 및 급여 조건 변화에 따른 투여 횟수의 변화, 당뇨병반부종환자의 1인당 의료비용 그리고 바이오시밀러 혹은 허가 초과(off-label) 의약품의 가격을 고려하여 재정 영향 분석을 수행하였다.

본 연구에서는 급여 사항 및 외부환경 변화를 가정한 4개의 시나리오에 따라 재정 영향을 분석하였다. 시나리오 1과 4에서는 현행 14회 투여 조건을, 시나리오 2-3에서는 급여 조건 변경을 반영하였다. 첫 번째 시나리오는 현재의 보험 급여 기준인 1인당 시술 횟수를 평생 14회로 제한하였을

때를 가정한 것이다. 즉 현행 급여 기준에서 연평균 증가율을 고려한 급여 대상에 대한 시나리오를 말하며 라니비주맵과 애플리버셉트의 사용 비율은 2016년 라니비주맵이 전체 항혈관내피성장인자 시술 횟수의 46%, 애플리버셉트가 54%로 나타난 청구자료 분석 결과를 반영하였다. 시나리오 2에서는 급여 기준 변경과 급여 대상환자에 대한 연평균 증가율이 고려되었다. 급여 기준 변경은 2017년 12월 연평균연환반변성에 대한 항혈관내피성장인자의 개정된 보험급여 기준을 당뇨병반부종에도 적용하는 것을 가정하였다. 그 이유는 연평균연환반변성과 당뇨병반부종의 급여 조건이 개정 전과 동일하여 당뇨병반부종에도 이와 동일한 급여 조건으로 변경될 가능성이 있기 때문이다. 개정된 보험급여 기준에서는 전체 시술 횟수 제한은 삭제되고 대신 5회 시술 후 교정시력이 0.1 이하로 시력 개선이 나타나지 않는 경우 급여를 인정하지 않는다는 조건이 추가되었다. 이때 급여 조건에서 5회였으나 약품 간 교차 투여가 가능하여 실제 임상에서는 10회까지 급여될 것이므로 시나리오 2-3에서는 투여 횟수를 10회로 가정하였다. 시나리오 3은 시나리오 2와 동일한 조건에서 2018년 라니비주맵의 특허 만료로 인해 2020년 바이오시밀러의 출시가 본격화되어 항혈관내피성장인자의 가격이 인하된 경우를 가정하였다. 마지막 시나리오에서는 허가 초과 비급여약제인 베바시주맵을 급여 전환하는 경우에 대하여 가정하였다. 현행 급여 기준에서 베바시주맵의 급여가 이루어질 경우 라니비주맵이나 애플리버셉트 사용환자들 중 일부가 베바시주맵을 시술 받는 경우를 가정하였다. 베바시주맵의 항혈관내피성장인자의 점유율과 가격을 33.3%와 기존 가격의 1/10이라는 가정을 바탕으로 만들어졌다(Table 1).

2018년부터 2022년까지의 대상환자 수를 추정하기 위해 국민건강보험공단 청구자료를 이용하여 2010년부터 2015년까지 항혈관내피성장인자를 사용한 당뇨병반부종의 유병환자 수 및 신환자 수의 연평균 증가율(연평균 증가율=[마지막값/초기값] × [1/기간]-1)을 추정하였다. 이때 사용한 당뇨병반부종의 상병코드로 'H360', 'E1033', 'E1032', 'E1132', 'E1133', 'E1232', 'E1233', 'E1332', 'E1333', 'E1432', 'E1433'을 사용하였고 약제로 라니비주맵 코드 '503601BIJ'와

Table 1. Scenarios of anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema

Scenario	Limitation of insurance	Anti-VEGF Market share
1	Maximum 14 times for R, A	R 46%, A 54%
2	Stop if visual acuity <0.1 after 10 times	R 46%, A 54%
3	Stop if visual acuity <0.1 after 10 times	R 46%, A 54% for 2018-2019 R 33.3%, A 33.3%, BS 33.3% for 2020-2022
4	Stop if visual acuity <0.1 after 10 times	R 33.3%, A 33.3%, B 33.3%

Anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor; R = ranibizumab; A = aflibercept; BS = biosimilar; B = bevacizumab.

‘503630BIJ’를 애플리버셉트 코드로 ‘623901BIJ’, ‘623902BIJ’, ‘623930BIJ’, ‘623931BIJ’를 사용하였다, 또한 치료로는 유리체내주입술(S5070)을 사용하는 것을 가정하였다.

당뇨항반부종의 유병환자 수 및 신환자 수의 2010년에서 2015년까지의 연평균 증가율(14.5%/7.3%)에 따라 2016-2017의 유병환자 수와 신환자 수를 추정하였고, 이후 2018년의 유병환자와 2018년부터 2022년까지 5년간의 항혈관내피성장인자 치료를 받을 것으로 예상되는 환자 수를 추계하였다(Table 2). 재정 영향 분석의 대상환자 수는 당해 신환자를 제외한 유병환자와 신환자로 나누어 각 환자군이 시술 횟수 조건이나 시력에 따른 탈락률을 반영하여 추계되었다. 신환자를 제외한 유병환자와 신환자를 구분하여 추계한 이유는 신환자를 제외한 유병환자 수가 매년 시술 횟수 조건이나 시력에 따른 탈락률이 새롭게 반영되지 않고 환자 발생 기간 동안 누적되어 반영되기 때문이다. 예를 들어 시술 횟수가 14회로 제한된 급여 변경 전의 경우, 환자 발생 후 평균 14회를 시술 받게 되는 기간인 5년이 지나면 이 환자들은 급여 대상이 되지 않아 재정 영향 분석 대상환자에서 탈락하게 된다. 시술 횟수는 의료기관 자료 분석 결과에 따라 평균 3.8회, 이후 1.9회, 1.9회, 1.3회, 0.9회씩 매년 시술 받는 것을 가정하였으며 2018년 신환자를 제외한 유병자의

경우 매년 평균 1.43회를 받는 것을 고려하였다(Table 3).

건강보험 청구자료를 이용하여 당뇨항반부종환자 중 항혈관내피성장인자를 사용하는 환자의 1인당 연간 의료비용을 추계하였다. 본 연구에서는 급여 변동에 따른 건강보험 재정 부담뿐 아니라 법정환자본인부담을 함께 분석하였다. 다만 건강보험 청구자료를 통해서는 비급여 항목의 비용은 확인할 수 없어 본 연구의 환자본인부담은 급여가 되는 의료비용으로 제한되었다. 청구자료 분석 결과 해당 질환을 진단받고 같은 해에 항혈관내피성장인자를 처방 받은 환자의 안과에서 청구된 급여 비용 중 법정본인부담률이 17%로 확인되어 이를 분석에 반영하였다. 또한 재정 영향 분석 결과에 대해 화폐의 가치의 하락을 고려하여 연평균 5%의 할인율을 적용하였다.

결 과

시나리오 1에 의해 급여 변경 전으로 14회 이후 급여 대상에서 제외하는 것을 가정하였고, 10년 이후 14회가 소진되는 것을 고려하여 유병환자의 변화를 추계한 결과는 Table 4과 같다. 시나리오 2-4를 반영하여, 급여 변경 후 추계된 환자 수에 대한 시나리오로 의료기관 분석 결과 10회 시술 후 시력 0.1 이하에서 개선되지 않거나 0.1 이하로 악화되는 환자는 5년째에 평균 9.7회 시술 이후 전체 환자 중 11.4%의 환자가 탈락하는 것을 가정하한 유병환자의 변화를 추계한 결과는 Table 5과 같다. 각 시나리오별로 항혈관내피성장인자의 유리체주입술에 소요되는 비용은 추계한 결과는 Table 6과 같다. 구체적으로 항혈관내피성장인자 유리체내주입술 1회 시술 비용은 라니비주맙과 애플리버셉트의 2016년 당뇨항반부종에서의 사용 비율을 제외하고 연령관련항반변성에서의 약가와 시술비, 재진찰료가 동일한 것을 가정하였다.

시나리오 1은 급여 기준 변경 전 기준인 평생 14회까지만 anti-VEGF를 급여하는 제한 조건과 anti-VEGF의 점유율이 세 약제가 동일한 경우에 대한 분석으로 그 결과 2018년 기준 향후 5년간 재정 부담은 약 946억 6,978만 원이며 이중 환자본인부담은 160억 9,386만 원으로 추계된다(Table 7). 시나리오 2는 연령관련항반변성에 적용된 급여 기준이 당뇨항반부종에도 적용될 경우를 가정한 것으로서 투여 대상

Table 2. Number of patients with anti-vascular endothelial growth factor treatment

Year	Existing patient	New patient
2010	3,525	1,009
2011	4,006	1,121
2012	4,436	1,113
2013	4,995	1,105
2014	6,098	1,662
2015	6,926	1,433
2016	7,930	1,538
2017	9,080	1,650
2018	10,397	1,770
2019	11,904	1,900
2020	13,630	2,038
2021	15,607	2,187
2022	17,870	2,347

Expectation of number of patients with anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema in terms of existing and new patients (2010-2022).

Table 3. Dropping rate of patients and the number of injections in diabetic macular edema

	1st year	2nd year	3rd year	4th year	5th year
Drop rate by vision <0.1 in scenario 2-4					11.4%
Numbers of injection for new patients	3.8	1.9	1.9	1.3	0.9
2018 injections	Average 1.43/year				

Table 4. Expectation of new patients of diabetic macular edema in the future (2018-2022) by scenario 1

	2018	2019	2020	2021	2022
Patients (total-new) i2018					
The number of (total-new) patients	8,626	8,626	8,626	8,626	8,626
The drop rate at 10th injections	0.20	0.24	0.29	0.33	0.39
The number of (total-new) patients-(the drop rate) × the number of (total-new) patients	6,915	6,547	6,110	5,741	5,303
Injections	9,889	9,362	8,738	8,210	7,584
2018 new patients					
The number of new patients	1,770	1,770	1,770	1,770	1,770
The number of injections	6,727	3,364	3,364	2,301	1,593
2019 new patients					
The number of new patients		1,900	1,900	1,900	1,900
Injections		7,218	360	3,609	2,469
2020 new patients					
The number of new patients			2,038	2,038	2,038
Injections			7,745	3,873	3,873
2021 new patients					
The number of new patients				2,187	2,187
Injections				8,311	4,155
2022 new patients					
The number of new patients					2,187
Injections					8,311
Total					
The number of new patients	8,685	10,217	11,818	13,636	15,385
Injections	16,616	19,944	23,456	26,304	27,985

Dropping rate after 14 injections is total patients 5 years ago/total patients.

Table 5. Expectation of new patients of diabetic macular edema in the future (2018-2022) by scenario 2-4

	2018	2019	2020	2021	2022
Patients (total-new) i2018					
The number of (total-new) patients	8,626	8,626	8,626	8,626	8,626
The drop rate at 10th injections	0.45	0.51	0.64	0.74	0.86
The number of (total-new) patients-(the drop rate) × the number of (total-new) patients	8,183	8,121	8,000	7,898	7,779
Injections	11,702	11,613	11,440	11,294	11,125
2018 new patients					
The number of new patients	1,770	1,770	1,770	1,770	1,770
The number of injections	6,727	3,364	3,364	2,301	1,593
2019 new patients					
The number of new patients		1,900	1,900	1,900	1,900
Injections		7,218	3,609	3,609	2,469
2020 new patients					
The number of new patients			2,038	2,038	2,038
Injections			7,745	3,873	3,873
2021 new patients					
The number of new patients				2,187	2,187
Injections				8,311	4,155
2022 new patients					
The number of new patients					2,347
Injections					8,917
Total					
The number of new patients	9,953	11,791	13,708	15,793	18,021
Injections	18,429	22,194	26,158	29,387	32,132

Table 6. Cost of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic macular edema

Senario	Anti-VEGF		
1, 2	Ranibizumab	Aflibercept	
Price	828,166	792,163	
Market share	44%	56%	
Cost		808,004.3	
3	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab, biosimilar
Price	662,533	792,163.0	662,533
Market share	33.3%	33.3%	33.3%
Cost		705,037.1	
4	Ranibizumab	Aflibercept	Bevacizumab
Price	828,166	792,163.0	112,553.7
Market share	33.3%	33.3%	33.3%
Cost		577,049.9	
Intravitreal injection	Price	Weight by type	Weight
Hospital	78,350	0.25	75%
Clinic	85,610	0.15	25%
Cost		98,066.0	
Doctors fee	Price	Weight by type	Weight
Superior general hospital	14,340	0.3	42%
General hospital	12,640	0.25	16%
Hospital	10,940	0.2	17%
Clinical	10,620	0.15	25%
Cost		15,642.7	
Cost of one injection (1)		921,713.0	
Cost of one injection (2)		818,745.8	
Cost of one injection (3)		690,758.6	

Table 7. Economic burden of anti-vascular endothelial growth factor treatment by scenario 1

	2018	2019	2020	2021	2022
Number of patients	8,685	10,217	11,818	13,636	15,385
Number of injections	16,616	19,944	23,456	26,304	27,985
Cost/injection (921,713 won)	15,326,807,080	18,396,930,295	21,636,385,393	24,263,576,105	25,814,265,847
Discount rate (5%)	15,326,807,080	17,520,885,995	19,624,839,358	20,959,789,314	21,237,460,397
Co-payment (17%)	2,605,557,204	2,978,550,619	3,336,222,691	3,563,164,183	3,610,368,268
NHI's payment (83%)	12,721,249,876	14,542,335,376	16,288,616,667	17,396,625,131	17,627,092,130
Total co-payment	16,093,862,965	Total NHI's payment	78,575,919,181	Total payment	94,669,782,145

NHI = National Health Incooperation.

및 급여 제한 조건으로 인해 유리체내주입술 치료 10회 이후 시력이 0.1 이하로 급여가 제한되는 시나리오로 anti-VEGF 약제 간 점유율은 현재와 동일하다는 가정하에서 향후 5년간 전체 건강보험재정 부담은 약 1,061억 8,480만 원으로 추계되며, 환자본인부담금은 약 180억 5,142만 원으로 예상된다(Table 8).

시나리오 3에서는 라나비주맙과 애플리버셉트의 급여 조건 변경 후 2020년에 라나비주맙의 바이오시밀러가 시장에 나올 경우를 가정한 것이다. 이 때 1회 시술 비용은 2018-2019년에 92만 2,433원이나 2020년부터는 81만 8,746원이 적용되었다. 이는 보건복지부의 ‘바이오의약품 및 글로벌 혁신신약 보험약가 개선안’의 바이오시밀러 가격은 오리지널의

80%, 오리지널 역시 현재 보험약가의 80%로 산정된다는 기준에 따른 것이다. 그 결과 향후 5년간 전체 건강보험재정 부담은 약 983억 5,150만 원으로 추계되며, 환자본인부담금은 약 167억 1,975만 원으로 예상된다(Table 9).

시나리오 4는 시나리오 1의 조건에서 허가초과 비급여로 사용되고 있는 베바시주맙이 급여가 되어 현재 약가의 1/10 수준으로 약가가 정해지며, 점유율이 세 약제 모두 동일할 경우, 2018년부터 5년간 재정 부담은 약 795억 1,587만 원이며 이 중 환자부담은 135억 1,770만 원으로 추계된다(Table 10).

당뇨황반부종의 경우 현재 14회 횟수 제한이 있는 급여 기준을 유지할 경우 향후 5년간 약 946억 6,978만 원의 재정 부담이 소요되며, 연령관련황반변성에서 새롭게 적용된

Table 8. Economic burden of anti-vascular endothelial growth factor treatment by scenario 2

	2018	2019	2020	2021	2022
Number of patients	9,953	11,791	13,708	15,793	18,021
Number of injections	18,429	22,194	26,158	29,387	32,132
Cost/injection (921,713 won)	16,999,377,332	20,472,917,781	21,416,907,715	24,060,733,806	26,308,139,950
Discount rate (5%)	16,999,377,332	19,498,016,934	19,425,766,635	20,784,566,510	21,643,771,844
Co-payment (17%)	2,889,894,146	3,314,662,879	3,302,380,328	3,533,376,307	3,679,441,213
NHI's payment (83%)	14,109,483,185	16,183,354,055	16,123,386,307	17,251,190,203	17,964,330,631
Total co-payment	18,051,416,114	Total NHI's payment	88,133,384,558	Total payment	106,184,800,672

NHI = National Health Incooperation.

Table 9. Economic burden of anti-vascular endothelial growth factor treatment by scenario 3

	2018	2019	2020	2021	2022
Number of patients	9,953	11,791	13,708	15,793	18,021
Number of injections	18,429	22,194	26,158	29,387	32,132
Cost/injection (921,713 won)	16,999,377,332	20,472,917,781	21,416,907,715	24,060,733,806	26,308,139,950
Discount rate (5%)	16,999,377,332	19,498,016,934	19,425,766,635	20,784,566,510	21,643,771,844
Co-payment (17%)	2,889,894,146	3,314,662,879	3,302,380,328	3,533,376,307	3,679,441,213
NHI's payment (83%)	14,109,483,185	16,183,354,055	16,123,386,307	17,251,190,203	17,964,330,631
Total co-payment	16,719,754,873	Total NHI's payment	81,631,744,381	Total payment	98,351,499,254

NHI = National Health Incooperation.

Table 10. Economic burden of anti-vascular endothelial growth factor treatment by scenario 4

	2018	2019	2020	2021	2022
Number of patients	9,953	11,791	13,708	15,793	18,021
Number of injections	18,429	22,194	26,158	29,387	32,132
Cost/injection (921,713 won)	12,729,884,468	15,331,024,953	18,068,994,588	20,299,535,055	22,195,624,350
Discount rate (5%)	12,729,884,468	14,600,976,146	16,389,110,738	17,535,501,613	18,260,395,083
Co-payment (17%)	2,164,080,360	2,482,165,945	2,786,148,825	2,981,035,274	3,104,267,164
NHI's payment (83%)	10,565,804,108	12,118,810,201	13,602,961,912	14,554,466,339	15,156,127,919
Total co-payment	13,517,697,568	Total NHI's payment	65,998,170,480	Total payment	79,515,868,048

NHI = National Health Incorporation.

급여 기준을 당뇨황반부종에 적용할 경우 대상환자 수의 증가로 인해 재정 부담이 약 115억 원정도 증가할 것으로 나타났다. 시력 감소에 따른 급여 제한하에 바이오시밀러가 2022년에 도입이 되면 재정 부담 증가 폭이 줄어들 예정이며 같은 경우 베바시주맵이 급여가 될 경우 오히려 시술을 받는 환자 수는 현행 급여 기준의 대상환자 수보다 증가하지만 재정 부담은 155억 원가량 감소되는 것을 알 수 있다.

당뇨황반부종의 재정 영향 분석에서 10회 이후 0.1 이하 일 경우 탈락률과 베바시주맵의 가격에 대한 가정에 대해 민감도 분석을 수행하여 이 변수들의 변화에 따라 결과가 어떻게 달라질지 알아보았다. 기본 분석에서 사용한 탈락률의 $\pm 5\%$, $+10\%$ 를 적용하여 탈락률의 변화에 따른 민감도 분석 결과 탈락률이 높을수록 환자 수가 줄어들어 거기에 따른 재정 부담도 감소하는 것을 알 수 있다. 특히 탈락률

이 기존의 탈락률에 $+10\%$ 가 되어도 기존 분석의 시나리오 1보다 100억 원가량 재정 부담이 더 증가하는 것을 알 수 있다(Table 11).

기본 분석에서는 시나리오 4의 신규 급여 조건하에 베바시주맵에 대해 현 약가의 1/10이고 사용량이 전체 anti-VEGF의 33.3%로 가정하였다. 약가와 사용량의 가정에 대해 민감도 분석을 수행한 결과 베바시주맵의 가격이 현재 가격의 1/2까지 되어도 재정 부담은 기본 분석의 시나리오 2보다 약 90억 원이 적은 것을 알 수 있었다. 또한 가격 인하로 인해 베바시주맵의 사용량이 전체 anti-VEGF의 60%까지 증가할 경우 기본 분석의 시나리오 2보다 약 480억 원의 재정 부담이 감소할 수 있는 것으로 추정할 수 있었다. 따라서 베바시주맵의 급여 도입이 라니비주맵과 애플리버셀트의 시력 조건에 따라 급여를 제한하는 정책보다 재정 부

Table 11. Sensitivity analysis of the limitation on low vision <0.1 in diabetic macular edema

Scenario	Payer's cost	Company's cost	Total
1	16,093,862,965	78,575,919,181	94,669,782,145
2 (vision <0.1: +10%)	17,988,191,257	87,824,698,489	105,812,889,746
2 (vision <0.1: +5%)	18,019,803,686	87,979,041,524	105,998,845,209
2 (new)	18,051,416,114	88,133,384,558	106,184,800,672
2 (vision <0.1: -5%)	18,083,028,543	88,287,727,592	106,370,756,135

Table 12. Sensitivity analysis of the bevacizumab use in diabetic macular edema

Scenario	Payer's cost	Company's cost	Total
1	16,093,862,965	78,575,919,181	94,669,782,145
2	18,051,416,114	88,133,384,558	106,184,800,672
4 (price = 1/10)	13,517,697,568	65,998,170,480	79,515,868,048
4 (price = 1/4)	14,617,897,720	71,369,735,929	85,987,633,650
4 (price = 1/2)	16,451,564,641	80,322,345,012	96,773,909,653
4 (market share 60%)	9,888,523,794	48,279,263,229	58,167,787,023

담이 더 적은 정책임을 알 수 있다(Table 12). 본 분석에서는 현재 비급여권에서 사용하고 있는 베바시주맙의 시술 현황을 반영하지 않았기 때문에 만약 베바시주맙이 급여가 될 경우 허가 초과로 사용하던 환자들이 추가적으로 급여를 받게 되어 현재의 건강보험 청구자료로 분석한 환자 수의 증가로 인해 재정 부담이 늘어날 가능성이 있다.

고 찰

2017년 12월 1일 새롭게 도입된 급여 기준으로 인한 건강보험재정의 변화를 향후 5년(2018-2022년)동안 추정하였다. 새로운 급여 기준 이외 바이오시밀러 등장, 허가초과 비급여약제 사용 등을 고려한 시나리오에 대해서도 재정 영향을 분석하였다. 이를 위해 국민건강보험공단 청구자료 및 의료기관 자료를 기준으로 각 시나리오별로 향후 5년 동안 예상진료환자 수, 치료 횟수를 추정하였으며 이를 기준으로 재정 부담을 추계하였다.

당뇨환반부종의 경우 여전히 anti-VEGF 사용 횟수가 평생 14회라는 급여 기준이 유지되고 있는 상황이다. 본 연구에서는 연령관련환반변성과 유사하게 급여 기준을 변경할 경우 건강보험 재정 영향을 추정하였다. 현행 급여 기준(평생 14회, 시나리오 1)하에서 2018년 기준 향후 5년간 보험 소요재정은 약 947억 원으로 추정되었다. 연령관련환반변성의 경우와 유사하게 시력을 기준으로 급여 인정 여부를 결정하는 것으로 변경할 경우(시나리오 2) 5년간 보험소요재정은 1,062억 원으로 대상환자 수 증가에 따라 건강보험 재정 부담이 커질 것으로 예상된다. 2020년 이후 바이오시밀러 급여(시나리오 3), 현재 허가초과 비급여약제인 베바시주맙(시나리오 4)을 급여 전환하는 경우에는 각각 984억 원,

795억 원으로 예상된다. 연령관련환반변성에 비해 상대적으로 anti-VEGF의 사용 비중이 높지 않고 사용 경향도 달라 당뇨환반부종에서는 연령관련환반변성보다는 재정 영향이 크지 않지만, 당뇨환자의 증가와 함께 당뇨환반부종환자도 향후 증가할 것으로 예상되므로 연령관련환반변성과 같은 급여 기준 변경 시 바이오시밀러 및 베바시주맙 도입과 같은 정책 대안이 필요할 것이다.

향후 유병률의 증가 등으로 인해 항혈관내피성장인자로 인한 건강보험재정이 지속적으로 증가할 경우 이러한 재정 지출을 효율적으로 관리하기 위한 정책적 노력이 필요하다. 곧 특허가 순차적으로 만료되는 라니비주맙이나 베바시주맙의 바이오시밀러(복제생물의약품)를 제도권으로 도입하는 방법을 고려할 수 있다. 바이오시밀러를 도입할 경우 생물학적동등성을 가진 복제약으로 당뇨환반부종을 경제적으로 치료할 수 있을 것으로 기대된다. 이를 위하여 국내 보건의료현실을 반영할 수 있는 바이오시밀러 관련 연구가 추후 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 몇 가지 제한점들을 가진다. 이는 건강보험 청구자료, 자격자료 등의 변수가 제한적인 공공 자료원을 이용한 연구이기 때문이다. 첫째, 건강보험 청구자료를 주된 자료원으로 사용한 연구였기에 당뇨환반부종에 관한 임상적 요인의 활용이 부족할 수 있다는 제한점이 있다. 둘째, 건강보험 청구자료상 진단코드로만 당뇨환반부종을 정의한 것 역시 한계점이다. 이는 실제 당뇨환반부종이 아니지만 환자와 진료의 편의상 당뇨환반부종으로 청구하는 업코딩(upcoding)의 가능성이 있어 당뇨환반부종환자 수를 과잉추계(overestimation)하게 될 위험성이 있다.²² 그러나 당뇨환반부종 중에서 항혈관내피성장인자를 투여하는 경우에는 유리체내 주입술 처치 코드를 청구하게 되어 있다. 본

연구에서는 이를 활용하였으므로 결과에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 판단된다. 그 이유는 진료상 편의를 위하여 유리체내 주입술 처치 코드를 청구하는 경우는 없기 때문이다. 마지막으로, 베바시주맵은 건강보험 청구자료상에서 확인할 수 없는 제한점이 있다. 베바시주맵은 비승인(off-label) 사용 약제이므로, 정확한 사용 행태를 알 수 없으며, 약제 가격도 의료공급자에 따라 천차만별인 한계점이 있다.^{23,24}

결론적으로 지난 10여 년 동안 항혈관내피성장인자 유리체주입술이 당뇨병반부종의 주된 치료로 자리를 잡았으나, 그 약제들의 국내 사용 현황과 재정 영향에 대한 시나리오 연구는 부족한 실정이었다. 이에 본 연구는 국민건강보험공단 건강보험 청구자료를 이용하여 급여 약제인 라니비주맵, 애플리버셉트의 사용 현황을 살펴보고 이 결과를 활용하여 여러 가지 시나리오에 따른 재정 영향을 분석하였다. 평생 14회라는 급여 기준 삭제로 인해 건강보험재정이 크게 증가할 것이 예상되었으나 실제 시력 기준으로 인한 급여 중단 기준이 재정비용 증가를 억제하는 효과가 있는 것으로 나타났다. 당뇨병반부종환자도 향후 증가를 고려할 때, 바이오시밀러 및 베바시주맵 도입과 같은 정책 대안을 고려할 필요가 있다.

REFERENCES

- 1) Lu L, Jiang Y, Jaganathan R, Hao Y. Current advances in pharmacotherapy and technology for diabetic retinopathy: a systematic review. *J Ophthalmol* 2018;2018:1694187.
- 2) Dow C, Mancini F, Rajaobelina K, et al. Diet and risk of diabetic retinopathy: a systematic review. *Eur J Epidemiol* 2018;33:141-56.
- 3) Shi GJ, Shi GR, Zhou JY, et al. Involvement of growth factors in diabetes mellitus and its complications: a general review. *Biomed Pharmacother* 2018;101:510-27.
- 4) Rubsam A, Parikh S, Fort PE. Role of inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* 2018;19.
- 5) Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective. *Surv Ophthalmol* 2012;57:347-70.
- 6) Kreft D, McGuinness MB, Doblhammer G, Finger RP. Diabetic retinopathy screening in incident diabetes mellitus type 2 in Germany between 2004 and 2013 - a prospective cohort study based on health claims data. *PLoS One* 2018;13:e0195426.
- 7) de Melo LGN, Morales PH, Drummond KRG, et al. Prevalence and risk factors for referable diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: a nationwide study in Brazil. *Acta Ophthalmol* 2018.
- 8) Acan D, Calan M, Er D, et al. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmol* 2018;18:91.
- 9) Makwana T, Takkar B, Venkatesh P, et al. Prevalence, progression, and outcomes of diabetic retinopathy during pregnancy in Indian scenario. *Indian J Ophthalmol* 2018;66:541-6.
- 10) Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6827-33.
- 11) Lee BY, Jee D. Association between grapes intake and diabetic retinopathy: inhibitory effect of resveratrol on diabetic retinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:276-82.
- 12) Jee D, Han K, Kim EC. Inverse association between high blood 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy in a representative Korean population. *PLoS One* 2014;9:e115199.
- 13) Jee D, Keum N, Kang S, Arroyo JG. Sleep and diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2016;95:41-7.
- 14) Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res* 2018;63:20-68.
- 15) Parodi Battaglia M, Iacono P, Cascavilla M, et al. A pathogenetic classification of diabetic macular edema. *Ophthalmic Res* 2018; 60:23-8.
- 16) Liu E, Craig JE, Burdon K. Diabetic macular oedema: clinical risk factors and emerging genetic influences. *Clin Exp Optom* 2017;100:569-76.
- 17) Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:636-43.
- 18) Bahrami B, Hong T, Gilles MC, Chang A. Anti-VEGF therapy for diabetic eye diseases. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6:535-45.
- 19) Fogli S, Del Re M, Rofi E, et al. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (Lond)* 2018;32:1010-20.
- 20) Miller K, Fortun JA. Diabetic macular edema: current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7:28-35.
- 21) Terasaki H, Ogura Y, Kitano S, et al. Management of diabetic macular edema in Japan: a review and expert opinion. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62:1-23.
- 22) Lorence DP, Spink A. Regional variation in medical systems data: influences on upcoding. *J Med Syst* 2002;26:369-81.
- 23) Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, Spitzer MS. Off-label use of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration: what is the evidence? *Drugs Aging* 2009;26:295-320.
- 24) Lee YJ, Choi KS, Lee SJ. Treatment of diabetic macular edema: a comparative study. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:849-59.

= 국문초록 =

당뇨항반부종에서 항혈관내피성장인자 치료의 재정 영향 분석

목적: 당뇨항반부종환자를 위한 항혈관내피성장인자 치료에서 가상의 보험급여 조건과 환경의 변화가 건강보험재정에 미치는 영향을 분석하였다.

대상과 방법: 본 연구에서는 4개의 시나리오가 가정되었는데, 첫째는 현재의 급여 기준하의 시나리오로 현재의 급여 기준에서 당뇨항반부종의 항혈관내피성장인자 처방은 평생 14회로 제한되어 있다. 두 번째 시나리오는 14회라는 치료 횟수의 제한을 삭제하는 것이다. 세 번째 시나리오는 2020년부터 항혈관내피성장인자의 바이오시밀러가 시장에 도입되는 것을 가정한 것이다. 마지막으로 네 번째 시나리오는 항혈관내피성장인자의 허가초과의약품, 베바시주맵이 급여화되는 경우를 가정한 것이다. 시나리오 분석을 위해 국민건강보험공단 청구자료 및 의료기관 자료를 바탕으로 향후 5년 동안 예상 진료환자 수, 치료 횟수, 1인당 의료비 등을 추정하였으며, 이를 기준으로 재정 부담을 추계하였다.

결과: 각각의 시나리오에 따른 추계된 재정부담은 첫 번째 시나리오에서는 947억 원, 두 번째 시나리오에서는 1,062억 원, 세 번째 시나리오에서는 984억 원, 네 번째 시나리오에서는 795억 원의 보험소요재정이 예상되었다.

결론: 당뇨항반부종환자에 연령관련항반부성환자에 대한 항혈관내피성장인자 급여 기준을 적용할 경우 재정 부담이 증가하는 것을 알 수 있다. 따라서 당뇨항반부종 유병환자의 증가를 고려할 때 바이오시밀러 및 베바시주맵 도입 등의 정책적 대안에 대한 고려가 필요하다.

〈대한안과학회지 2019;60(7):667-675〉

양장미 / Jangmi Yang

한국보건의료연구원 경제성평가연구팀
Office of Economic Evaluation Research,
National Evidence Based Health Care
Collaborating Agency

