

류마티스관절염 환자에서 의료보험 급여지침 변화가 생물학적 제제 단기 지속율에 미치는 영향

이주현 · 조수경 · 최찬범 · 성윤경 · 배상철

한양대학교 의과대학 류마티스병원 류마티스내과

Impact of Change in Reimbursement Guideline of Rheumatoid Arthritis on the Short Term Persistence of Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers

Joo-Hyun Lee, Soo-Kyung Cho, Chan-Bum Choi, Yoon-Kyoung Sung, Sang-Cheol Bae

Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul, Korea

Objective. We aimed to investigate whether persistence rates of Tumor necrosis factor (TNF) blockers in the early period was affected by the change in reimbursement guideline of Rheumatoid Arthritis (RA) using Korean National Health Insurance (NHI) claims database.

Methods. We identified patients with a diagnosis code of RA between January 2007 to December 2009 and who were 16 years of age or older, in a Korean NHI claims database. A subgroup RA patients who had recently started TNF blockers with 6 months of washout period in June 2007 (n=40), June 2008 (n=60), January 2009 (n=52) and June 2009 (n=68) were selected to compare the 6 months persistence rate. Also, we analyzed a change in prescriptions of TNF blockers in patients with RA for each 6 month period between 2007 and 2009.

Results. The persistence rates of TNF blockers during 6

months in each group was not statistically significant (67.5%, 75.0%, 73.1%, and 79.4%, $p=0.22$). However, when we compared the frequency of new patients started on TNF blockers in June 2009 to those in the same months in 2008 and 2007; there was a tendency to increase. During change in TNF blocker prescriptions between 2007 and 2009, the overall utilization of TNF blockers increased.

Conclusion. The persistence rate of TNF blockers in the early period was not affected by change of reimbursement guidelines of RA. However, long-term design and multi-variate analysis will be needed to identify the impact of change in reimbursement guideline on the persistence of TNF blockers.

Key Words. Rheumatoid arthritis, TNF blocker, Persistence

서 론

류마티스관절염은 모든 연령에서 호발하는 만성적인 자가 면역성 염증 질환으로서, 대부분 수년에 걸쳐 관절의 파괴를 가져오며, 특히 연골의 비가역적 손상을 초래하여

관절의 기능 저하를 야기한다 (1). 따라서 질병 초기에 적극적인 치료를 통해 관절 손상을 줄이고 삶의 질을 향상시킬 수 있는데, 특히 생물학적 제제를 조기에 투여함으로써 관절 기능의 개선과 방사선학적 진행을 지연시킬 수 있다 (2). 그러나 생물학적 제제의 이러한 장점에도 불구하고 효과 불충분, 약물 유해 반응 및 높은 약제비 등에 의해 투약을 중단하는 경우도 적지 않다 (3,4).

2008년부터 류마티스관절염 환자에 대한 건강보험 보장성 강화정책의 변화가 단계적으로 시행되었다. 2008년 6월부터 6세 미만 65세 이상 혈청검사 양성인 류마티스관절염 환자의 본인 부담률을 20%로 경감하는 제도가 시작

<접수일 : 2011년 7월 27일, 수정일 : 2011년 9월 3일, 심사통과일 : 2011년 9월 5일>

통신저자 : 배 상 철

서울시 성동구 행당동 17번지

한양대학교 의과대학 류마티스병원 류마티스내과

E-mail : scbae@hanyang.ac.kr

되었고, 2009년 2월부터 나이 제한 없이 혈청검사 양성인 경우 본인 부담률을 20%로 경감하였다. 또한 2009년 7월부터 산정특례 제도가 시행되어 본인부담률은 10%로 경감하였으며 이러한 본인 부담률의 하향조정은 약제 및 검사에 대한 경제적 측면의 접근성 향상에 기여한 것으로 추정된다 (5).

의료 급여 정책 변화에 따른 생물학적 제제의 처방 및 지속률(persistence)에 대해 아직까지 타 연구에서 보고된 예가 없으며, 따라서 본 연구는 국민건강보험 심사평가원 자료를 이용하여 의료 급여의 변화가 있었던 시기를 포함한 2007년에서 2009년 사이의 생물학적 제제의 처방 양상 및 아울러 이 시점에 생물학적 제제를 처음 시작한 류마티스관절염 환자의 단기 지속률에 변화 여부를 조사하였다.

대상 및 방법

연구 대상

2007년 1월부터 2009년 12월까지의 건강보험심사평가원 자료를 통해, 16세 이상 수진자의 건강 보험 및 의료 급여 진료 정보를 제공받았으며, 주상병과 부상병을 포함한 전체 상병 6순위 내 M05 (혈청검사 양성인 류마티스관절염) 또는 M06 (기타 류마티스관절염) 상병명으로 생물학적 제제를 처방 받은 환자를 대상으로 하였다. 이 중 상병명에 강직성 척추염과 같은 다른 질병 코드를 함께 갖는 환자는 제외하였다.

연구 방법

의료 급여 정책 변화가 있었던 기간을 포함한 3년간의 생물학적 제제 처방률의 변화

2007년 1월부터 2009년 12월까지의 건강보험심사평가원 자료를 이용하여 6개월 간격으로 생물학적 제제(3가지 종류)의 처방 변화를 비교하였다. 약제 처방률은 조사 기간별로 첫 처방 내역을 분석하여, 총 류마티스관절염 환자 가운데 각각의 생물학적 제제를 사용하는 환자의 비율로 산출하였다.

의료 급여 정책 변화에 따른 생물학적 제제 단기 지속률의 변화
의료 급여 정책의 변화가 있었던 2007년 6월, 2008년 6월, 2009년 1월 및 2009년 6월 각 시점에서 생물학적 제제를 처음으로 처방하는 환자를 분류하기 위하여 생물학적 제제를 투약하지 않은 기간 즉 6개월의 관찰 기간을 두었고, 이후 6개월간 약제 지속률을 비교하였다. 또한 환자의 연령, 성별 및 생물학적 제제를 처음으로 처방하는 의료 기관 종별 특성 및 전문 과목 등에 있어 각 군 별로 차이를 보이는지 분석하였다.

통계방법

약제 지속률은 6개월 간의 지속군과 비지속군으로 분류한 후, 카이제곱 검정(Chi-square test)을 통하여 지속율에 차이가 있는지를 분석하였다. 각 군의 나이 및 Charlson's

comorbidity index (CCI)는 평균과 표준 편차로 나타내었고, 분산 분석(One-way ANOVA)을 통해 각 군간의 차이를 비교하였다. 성별, 첫 처방된 의료기관의 종별 특성 및 첫 처방 의사의 전문 과목에 따른 차이는 카이제곱 검정을 통해 비교하였다. 통계 처리는 SAS (version 9.1; SAS Institute Inc., USA) 프로그램을 이용하였으며, $p < 0.05$ 인 경우를 통계적 유의성으로 간주하였다.

결 과

의료 급여 정책 변화가 있었던 기간을 포함한 3년간의 생물학적 제제 처방률의 변화

생물학적 제제의 경우, 약제의 종류와 관계 없이 전반적으로 처방률이 상승하는 경향을 보였다. 전체 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 분석에서 2007년부터 다른 약제들에 비해 B 약제의 처방이 가장 많았고(0.72%), C 약제가 그 다음 순이었으며(0.09%), A 약제의 처방이 3가지 약제 중 가장 낮았으나(0.03%), A 약제의 처방이 지속적으로 빠르게 증가하는 추세를 보여, 2009년에는 3가지 종류의 생물학적 제제 중에 가장 높은 처방률(0.9%)을 보였다. B 약제의 경우에도 꾸준히 높은 처방률을 보이고 있었으며, C 약제의 경우 다른 두 약제에 비해 상대적으로 처방률이 낮았지만 전반적으로 꾸준한 처방 증가를 보였다(그림 1).

의료 급여 정책 변화에 따른 생물학적 제제 단기 지속률의 변화

2007년 6월, 2008년 6월, 2009년 1월 및 6월 의료급여 정책변화가 있었던 각 시점에서의 1개월 간 생물학적 제제를 처음으로 사용하기 시작한 환자는 총 220명이었고 각 군별로는 40명, 60명, 52명 및 68명이었다. 이들에 대한 기본정보는 표 1과 같다. 각 군별로 6개월간의 약제 지속율은 67.5%, 75.0%, 73.1%, 및 79.4%로 지속적으로 증가하는 추세였으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다

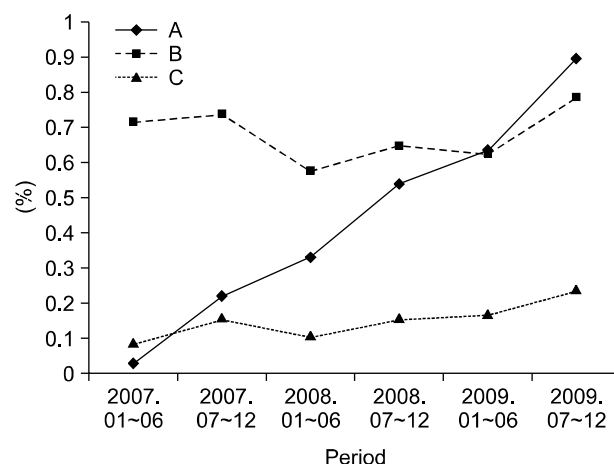


Figure 1. Change in prescription rates in biologic DMARD use between 2007 and 2009.

Table 1. Baseline characteristics of study population according to change in reimbursement guideline for rheumatoid arthritis

Characteristics	A (n=40) [†]	B (n=60) [†]	C (n=52) [†]	D (n=68) [†]	p
Age, Mean±SD (Min-Max)	48.73±14.70 (16-82)	51.30±15.49 (16-75)	49.31±15.76 (16-72)	53.37±13.87 (19-82)	0.3458
Female N (%)	30 (75.00)	51 (85.00)	39 (75.00)	58 (85.29)	0.4118
CCI, Mean±SD (Min-Max)	2.88±1.64 (1-7)	2.62±1.47 (1-7)	3.04±1.58 (1-7)	2.59±1.42 (1-8)	0.3363
Place of service (N (%))					
Tertiary hospital	31 (77.50)	39 (65.00)	37 (71.15)	48 (70.59)	0.7594
General hospital	7 (17.50)	19 (31.67)	11 (21.15)	19 (27.94)	
Private clinic	2 (5.00)	2 (3.33)	4 (7.69)	1 (1.47)	
Physician specialty (N (%))					
Internal medicine	35 (87.50)	57 (95.00)	49 (94.23)	67 (98.53)	0.0292
Other	5 (12.50)	3 (5.00)	3 (5.77)	1 (1.47)	
Persistence rate (N (%))*	27 (67.50)	45 (75.00)	38 (73.08)	54 (79.41)	0.2222

*Persistence rate of patients treated during 6 months. A: between July 2007 and December 2007, B: between July 2008 and December 2008, C: between February 2009 and June 2009, D: between July 2009 and December 2009. [†]Total number of persons received TNF blocker prescription for the first in June 2007 (A), June 2008 (B), January 2009 (C), June 2009 (D) respectively. CCI: charlson's comorbidity index.

(p=0.22). 본인 부담금이 큰 폭으로 경감되는 시점인 2008년 6월과 2009년 7월에 생물학적 제제로 치료하는 환자들의 평균 연령(51.30±15.49, 53.37±13.87, p=0.35) 및 여성 환자의 비율(51%, 58%, p=0.41)은 통계적으로 유의성은 없었으나 증가하는 양상이었다. 처방하는 의료 기관의 종별 특성에 따른 통계적 차이는 없었으나(p=0.76), 주로 내과에서의 처방이 타과 처방에 비해 해마다 증가하는 경향을 나타내었다(p for trend=0.032).

고 찰

류마티스관절염 치료에 있어 생물학적 제제는 기존의 항류마티스 제제(Disease modify anti-rheumatic drug, DMARDs)에 비해 임상 증상의 개선 효과가 매우 빠르고 우월하여, 관절 변형의 방사선학적인 진행을 지연시키고, 관절 기능의 향상 및 나이가 환자의 삶의 질까지 호전시키는 것으로 보고되고 있다 (1,6). 그러나 이러한 장점에도 불구하고 생물학적 제제에 대한 효과 불충분, 유해 반응 및 높은 약제 비용 등에 의해 투약이 중단되는 예가 적지 않다 (2).

본 연구에서도 의료 급여 정책의 변화가 있었던 기간을 포함한 2007년부터 2009년까지의 생물학적 제제의 처방률을 살펴보면 종류에 상관없이 점진적으로 처방률이 상승하는 양상을 보였다. 2007년 1월 이후 국내에 시판된 A 약제의 경우 사용량이 급격히 증가하고 있고, 국내 승인이 가장 먼저 되었던 B 약제 역시 여전히 높은 처방률을 보이고 있으며, C 약제의 경우 승인 시기인 2008년 이후 사용이 증가하고 있다. 미국에서 2000년부터 2005년까지 생물학적 제제로 치료 받은 류마티스관절염 환자 9,074명을 대상으로 생물학적 제제의 처방률을 조사한 결과 2003년 이전까지 가장 많이 처방된 생물학적 제제는 etanercept (n=4,642, 51.2%)였으며, 점차적인 adalimumab (n=1,362, 15.0%)의 처방 증가에도 불구하고 2005년까지도 etanercept가 가장 많

은 처방률을 보였다 (7). 국내의 경우 이러한 생물학적 제제의 증가 추세는 약제의 효과뿐만 아니라 본인부담금의 하향 등이 어느 정도 역할을 한 것으로 생각된다.

류마티스관절염과 같은 만성 질환에 있어 투약 지속율을 향상시키는 것이 증상 조절과 질병 경과를 호전시키는 데 중요한 요소가 된다 (8,9). 투약 지속율이란 치료의 시작에서 중단까지의 시간을 의미하는 것으로, 성별, 연령, 교육 정도, 동반 질환, 담당 의사와의 신뢰 관계, 치료에 대한 임상적 효과, 부작용 발생 여부, 약제의 제형 및 주사 방법, 환자와 의사의 선호도 및 비용적 문제 등이 영향을 미치는 것으로 알려져 있다 (9-11).

Kristensen 등은 투약 중단의 중요한 인자로써 나이를 고려하였는데, 환자가 고령일수록 투약 중단율이 높으며, 낮은 CRP, 높은 HAQ 점수 및 이전에 복용했던 항 류마티스 제제의 수가 많을수록 투약 중단율이 높다고 보고하였다 (12). 반면에 Curkendall 등은 이전에 생물학적 제제로 치료한 적이 없는 2,285명의 환자를 대상으로 생물학적 제제의 1년간 지속율을 비교 분석하였고, 환자의 나이가 많을수록 더 높은 지속율을 보였으며, 약제비 부담 및 Charlson's comorbidity score가 높고, 이전에 마약성 진통제 사용의 병력이 있는 경우 낮은 지속율을 보였다고 설명하였다 (13). 본 연구에서도 생물학적 제제를 이용하는 환자의 평균 연령 및 지속율이 통계적으로 유의하지는 않지만 증가하는 경향을 보였다.

British Biologics Registry의 연구에서 생물학적 제제로 처음 치료를 받는 환자의 경우 infliximab (42%)군이 adalimumab (39%)이나 etanercept (29%)군에 비해 투약 중단율이 높았으며, 이러한 원인으로 치료 효과의 부족이나 약제 부작용 등의 가능성을 제시하였다 (14). 다른 연구에서는 이러한 원인을 주사 방법의 차이(정맥 주사 vs 피하 주사) 때문으로 설명하기도 하였다 (11). 생물학적 제제 투약 중

단의 혼한 원인 중 하나로 치료 효과의 불충분을 들 수 있으나, 이미 여러 다른 연구들에서 3종류의 생물학적 제제 사이의 치료 효과에 있어서 통계적으로 유의한 차이가 없음을 보고하였다 (14-16). 그러나 본 연구는 건강보험심사평가원 자료를 이용하여 분석하였기 때문에 주사 방법이나 투약 효과에 따른 차이를 비교하지는 못하였다.

생물학적 제제의 투약은 담당 의사의 처방 패턴이나 보험 적용 여부 등에 의해 영향을 받을 수 있으며 (17), 특히 류마티스관절염과 같은 만성 질환의 경우 환자의 의료비 부담이 투약 지속률에 큰 영향을 줄 수 있다. Yelin 등은 류마티스관절염 환자는 같은 나이와 성별의 비 환자군에 비해 3배 정도 많은 의료비를 지출한다고 보고하였다 (18). Curkendall 등은 생물학적 제제를 사용하는 류마티스관절염 환자 중 본인 부담금이 일주일에 50달러 이상인 군이 그렇지 않은 군에 비해 투약 지속률이 낮았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다고 설명하였다. 이 연구에서는 생물학적 제제의 1년간 사용 후의 중단률이 본인 부담금 일주일에 50달러 이상인 군에서는 57%, 50달러 미만인 군에서는 32%의 중단률을 보였다 (13). Borah 등은 etanercept 투여 환자가 adalimumab 투여 환자에 비해 더 높은 투약 순응도(adherence)를 보이는데 이는 류마티스관절염과 관련된 약제비가 etanercept에서 더 낮기 때문이라고 하였다 (6). 국내에서 생물학적 제제의 약제비를 비교해 보면, 본인 부담금에 있어서 infliximab이 가장 낮고, etanercept가 가장 높다. 그러나 본 연구에서는 이러한 약제비에 따른 처방률 및 지속률의 상관관계를 명확하게 설명하기 어려우며, 약제비 이외의 다른 요소들에 의한 영향도 고려되어야 할 것으로 생각된다.

2006년 이전에 미국의 경우 유사한 효과에도 불구하고, 의료 보험 정책에 따라 생물학적 제제 처방률에 차이를 보였었는데, 정맥 주사로 투여하는 infliximab의 경우만 보험 급여가 인정되어 다른 제제보다 높은 처방률을 보인 예가 있었다 (16). 그러나, Yazici 등의 연구에서는 infliximab 투여 환자 중 약 9%만이 의료 급여 환자이고, etanercept, adalimumab의 경우도 각각 4%, 2%에 해당하였다 (7). 의료 급여를 받는 환자가 그렇지 않은 군에 비해 매우 소수이기 때문에 실제로 의료 급여 여부와 처방률과의 관련성을 설명하기 어렵다고 보고하였으며, 다른 연구에서도 유사한 결과를 보였다 (7,19).

본 연구의 결과에서는 건강 보험 보장성 강화 정책의 제도적 변화가 생물학적 제제의 단기 지속율에 직접적인 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그 이유는 정책의 변화가 단기간에 여러 번 있었기 때문에 단기 지속율 이외에 다른 요인을 평가할 수 없었던 제한점이 있었다. 지속율 분석에 관한 대개의 연구들은 보통 1년 이상 5년 혹은 10년까지도 보는 경우가 많지만, 본 연구는 6개월간의 단기 지속율을 분석하였다. 그 이유는 첫째로 장기로 갈수록 약물자체의 부작용이나 효과의 지속성 등이 지속율에 더 큰 요인으로

작용하게 된다. 그러나 단기일 경우에는 예상치 못했던 비용 증가가 곧바로 치료 중지로 연결될 수 있기 때문에 본 연구에서는 6개월 단위의 분석을 시행하였다. 둘째 심평원 자료의 특성상 각각의 제도 변화에 따른 지속율을 비교하기 위해서는 일정기간 생물학적 제제를 사용하지 않은 기간과 관찰기간이 필요하지만, 마지막 산정특례제도의 변화가 있었던 시점에서 최대한 확보할 수 있었던 기간이 6개월이었기 때문에 타 변화 시점으로부터도 동일 기간의 관찰기간을 확보하기 위하여 6개월 단위로 분석을 시행하였다.

본 연구에서 사용한 건강보험심사평가원 자료는 전 국민의 의료 이용이 포괄되어 있다는 장점을 가지고 있으며, 특히 우리나라의 건강보험심사자료는 2005년부터 전산으로 상세한 진료내역 및 처방내역이 기록되어 있으므로 다양한 정보를 연구에 활용할 수 있다. 또한, 병·의원을 비롯하여 상급종합의료기관까지 다양한 중별 의료 기관에서의 처방을 반영하고, 처방된 진료과에 대한 정보가 이용 가능하여, 의료 이용과 관련된 요인을 약제 지속에 영향을 미칠 수 있는 요인으로 고려해 볼 수가 있다는 장점을 가지고 있다. 그러나 교육수준이나 소득수준과 같은 사회 경제적 위치를 나타내는 변수와 흡연, 체중 등과 같은 건강행태와 관련된 변수는 없으며, 다른 여러 가지 임상적 요인(투약 여부, 신체검사 결과 등)이 고려되지 않은 제한점이 있다. 또한 본 연구는 보험 급여 지침 변화에 따른 영향을 좀 더 정확히 파악하기 위해 각 시점에서의 승인 상황에 따라 연령을 제한하거나, 혈청 양성 및 음성으로 환자를 구분하여 분석하지는 못하였다. 따라서 16세 이하의 류마티스관절염 환자를 제외한 65세 이상에서 전 연령대로, 그리고 본인 부담금이 20%에서 10%로 경감된 상황에 대한 변화를 판단할 수 있는 자료는 제공할 수 있을 것으로 생각된다. 한편, 혈청 양성 및 음성 환자에 대한 구분은 검사 결과에 대한 정보를 얻는 것이 불가능하고, 실제 임상에서 상병 코드를 입력함에 있어서 M05와 M06을 혈청 양성 여부와 무관하게 혼용해 왔기 때문에 상병코드를 통해서 분류하는 것은 현실적으로 제한점이 있었다.

이처럼 여러 임상적 요인을 고려한 다변량 연구, 또한 산정특례 이전과 이후를 비교한 장기간의 추가적인 연구를 통해 직접적으로 이러한 정책변화가 영향을 미치는 요인이 되었는지를 판단할 수 있을 것으로 생각된다.

결론

2008년부터 류마티스관절염 환자에 대한 건강 보험 보장성 강화 정책의 변화에 따라 환자의 본인 부담률 경감되었다. 따라서 이러한 취지하에 의료 급여 정책 변화 기간이 포함된 2007년부터 2009년까지의 생물학적 제제의 처방 양상 변화 및 의료 급여 정책의 변화가 생물학적 제제의 단기 지속율에 영향을 미치는지 여부를 조사하였다.

본 연구의 결과 의료 급여 정책의 변화가 있었던 기간을 포함한 2007년부터 2009년까지 생물학적 제제 중 A 약제의

처방이 증가하는 양상을 보였다. 또한 의료 급여 정책 변화는 생물학적 제제의 단기 지속율에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 향후 생물학적 제제의 지속율에 영향을 미치는 다른 임상적인 요인들에 대한 추후 연구가 필요하다.

감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 보건의료 연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: A102065).

자료를 제공해 주신 건강보험심사평가원에 감사드립니다.

참고문헌

1. Bae SC. Epidemiology and etiology of rheumatoid arthritis. *J Korean Med Assoc* 2010;53:843-52.
2. Lee SJ, Chang H, Yazici Y, Greenberg JD, Kremer JM, Kavanaugh A. Utilization trends of tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in a United States observational cohort study. *J Rheumatol* 2009;36:1611-7.
3. Bressler B, Haraoui B, Keystone E, Sette A. Optimizing use of tumor necrosis factor inhibitors in the management of immune-mediated inflammatory diseases. *J Rheumatol Suppl* 2010;85:40-52.
4. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol* 2011;38:1273-81.
5. Choi YS, Lee HY, Kim YH, Paik SJ, Kim JY, Choi YC. Trends and suggestions of improvement in health care utilization on patients with rare and intractable disease. *National Health Insurance Cooperation* 2010.
6. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, Globe D. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1365-77.
7. Yazici Y, Krasnokutsky S, Barnes JP, Hines PL, Wang J, Rosenblatt L. Changing patterns of tumor necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:907-13.
8. Bae SC. The current status of surveys on prevalence of rheumatic diseases in Korea. *J Korean Rheum Assoc* 2010;17:1-3.
9. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Villa AR, Cabiedes J, Rull-Gabayet M. Medication persistence over 2 years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity and with disability. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R26.
10. Konz T, Pentek M, Brodsky V, Ersek K, Orlewska E, Gulacsi L. Adherence to biologic DMARD therapies in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:1367-78.
11. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchell EF Jr, Griffin MR. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care* 2007;45(10 Supl 2):S66-76.
12. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R174.
13. Curkendall S, Patel V, Gleeson M, Campbell RS, Zagari M, Dubois R. Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter? *Arthritis Rheum* 2008;59:1519-26.
14. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:13-20.
15. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A; Swiss Clinical Quality Management Physicians. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:560-8.
16. Osiri M, Kamolratanakul P, Maetzel A, Tugwell P. Cost effectiveness analysis of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:1063-9.
17. DeWitt EM, Glick HA, Albert DA, Joffe MM, Wolfe F. Medicare coverage of tumor necrosis factor alpha inhibitors as an influence on physicians' prescribing behavior. *Arch Intern Med* 2006;166:57-63.
18. Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. *National Arthritis Data Work Group. Arthritis Rheum* 1995;38:1351-62.
19. Harley CR, Frytak JR, Tandon N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximab, etanercept, or methotrexate. *Am J Manag Care* 2003;9(6 Suppl):S136-43.