

연령관련황반변성 환자에서 항혈관내피성장인자의 치료 방법과 재정 영향 분석

Final Impact of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Age-related Macular Degeneration

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

Jangmi Yang, MD, PhD, MPH¹, Sang Jin Shin, MD, PhD¹, Jae Kyung Suh, MD, PhD¹,
Songhee Cho, PhD, MPH¹, Hajin Tchoe, MPharm¹, Min Joo Kang, MS¹, Donghyun Jee, MD, PhD, MPH²

한국보건 의료연구원 경제성평가연구단¹, 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 안과 및 시과학교실²

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

Purpose: To evaluate the effects of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment on the healthcare-related finances of patients with age-related macular degeneration.

Methods: Changes in health care financing due to newly introduced benefit standards were predicted over the coming 5-year period (2018–2022). We also analyzed the financial impact of scenarios in which agents similar to anti-VEGF, such as the over-licensed drug bevacizumab, were introduced. For this purpose, the future number of patients receiving anti-VEGF treatments was estimated for various scenarios based on National Health Insurance Corporation claims data followed by an estimate of the financial burden.

Results: In the case of age-related macular degeneration, the current standard of care (14 times in a lifetime) was maintained in scenario 1. In 2018, the insurance budget for the coming 5-year period was estimated at approximately 440.3 billion won. The insurance cost for that period was estimated at approximately 560.1 billion won under the revised standard of December 2017 (scenario 2). For scenarios wherein, after 2020, similar treatments (scenario 3) and bevacizumab (scenario 4) were introduced, the estimated health insurance costs were 521 billion won and 419.7 billion won, respectively.

Conclusions: Health insurance costs are projected to increase substantially due to the elimination of the 14 time pay standard; however, the actual budget will only moderately increase, due to new limitations of visual acuity ≤ 0.1 or in case of scarring/atrophic lesions. Clinically similar agents and bevacizumab could be considered as alternatives to anti-VEGF treatment for age-related macular degeneration.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(11):1039-1048

Keywords: Age-related macular degeneration, Anti-vascular endothelial growth factor, Ranibizumab

■ Received: 2018. 5. 3. ■ Revised: 2018. 6. 29.

■ Accepted: 2018. 10. 22.

■ Address reprint requests to **Donghyun Jee, MD, PhD, MPH**
Department of Ophthalmology, The Catholic University of
Korea St. Vincent's Hospital, #93 Jungbu-daero, 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.

실명을 초래하는 여러 망막질환의 원인을 살펴보면 혈관 내피성장인자(vascular endothelial growth factor)가 원인인 경우가 적지 않다.¹⁻⁴ 우리나라 실명의 주요질환인 연령관련 황반변성의 병태생리에서도 혈관내피성장인자가 중요한 역할을 하고 있다.^{2,5-8} 약 10여 년 전에 항혈관내피성장인자 약물을 유리체강 내로 주사하여 혈관내피성장인자의 작용을 억제하려는 치료가 시작되었으며 현재는 가장 중요한 망막질환 치료법 중의 하나이다.⁹⁻¹² 항혈관내피성장인자 치료로 환자시력이 안정화될 뿐만 아니라 시력이 호전되는

경우도 빈번하게 관찰되면서 과거에는 치료가 불가능하다고 생각되었던 망막질환들도 이제는 치료 및 관리가 가능해지고 있다.⁸ 고령화로 인해 연령관련황반변성의 유병률이 점차 증가하고 있으며, 해당 질환의 표준적인 치료법으로 알려진 항혈관내피성장인자 유리체내주입술의 사용도 꾸준히 증가하고 있다.¹³

본 연구는 연령관련황반변성에 대한 항혈관내피성장인자의 유리체내주입술의 급여기준 변화가 건강보험 재정에 미치는 영향을 분석하였다. 연령관련황반변성 환자에 대해 라니비주맵(Lucentis[®], Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, NJ, USA)과 애플리버셉트(Aflibercept; Eylea[®], Regeneron Pharmaceuticals, Inc., New York, NY, USA)의 유리체주입술은 1회 시술비용이 100만 원에 이르는 등의 비용적인 부담으로, 총 14회 이상을 시행할 수 없는 급여기준이 있어왔다. 이러한 기존 급여횟수제한은 결국 재정적 부담을 환자들로 이전시키는 결과를 낳았고 이를 배경으로 2017년 12월 1일자로 14회 급여제한 기준을 삭제하고, 대신 새로운 급여 중단 기준으로 교정시력 0.1 이하를 설정하였다. 이는 5회 투여부터 교정시력이 0.1 이하인 경우 더 이상 라니비주맵 혹은 애플리버셉트가 급여로 인정되지 않는다는 것을 의미한다. 이러한 변화에 따라 시술 환자의 의료이용의 패턴이 변화될 것이라는 예측이 나오고 있다. 보건학적으로는 급여대상 변경과 시력에 따른 급여 제한 등 급여기준의 변화가 향후 건강보험 재정에 미치는 영향 파악이 필요하다. 이에 따라 본 연구에서는 연령관련황반변성 환자에 대해 라니비주맵과 애플리버셉트의 2017년 12월 1일자 급여변경이 건강보험 재정에 미치는 영향을 분석하였다. 또한 바이오시밀러 등장, 허가초과 비급여약제 사용 등을 고려한 시나리오에 대해서도 재정 영향을 분석하였다.

대상과 방법

본 연구는 헬싱키 생의학연구 윤리 헌장을 준수하며, 가

톨릭대학교 의과대학의 기관윤리심사(Institutional Review Board)의 승인을 받았다. 연령관련황반변성에서 라니비주맵과 애플리버셉트의 급여사항 변경은 재정 영향 분석 대상 환자 수에 영향을 미친다. 하지만 허가사항 초과사용(off-label)을 통해 대체제로 사용하고 있는 베바시주맵(Avastin[®], Genetech, South San Francisco, CA, USA) 같은 보완적 대체제가 존재하는 임상상황을 고려할 때 급여사항 변경이 환자군의 건강상태에 변화를 초래할 가능성은 적다. 따라서 본 연구에서는 건강상태의 변화는 고려하지 않고 급여사항 변경으로 인한 대상 인구수의 변화만을 고려하여 재정 영향 분석을 수행하였다.

국민건강보험공단 청구자료를 바탕으로 산출된 2010년부터 2015년까지 항혈관내피성장인자를 사용한 연령관련황반변성의 유병환자 수 및 신환자 수의 연평균 증가율(17.3%/2.7%)을 분석하였다(Table 1). 이후 2018년의 유병환자와 2018년부터 2022년까지 5년간의 항혈관내피성장인자 신환자수를 추계하였다(Table 2). 급여변경에 따른 대상 인구수의 변화는 전문가 자문, 청구자료 및 의료기관 환자자료의 분석 결과를 이용하여 추계하였다.

연령관련황반변성의 경우 기존 “다만, 원반형 반흔화된 경우는 투여대상에서 제외함”의 급여조건에서 “다만, 반흔화된 경우나 위축이 심한 경우 등은 투여 대상에서 제외함”으로 변화함에 따라 기존 대비 10%의 환자 수 감소를 고려해야 한다는 가정을 하여 대상 환자 수를 산출하였다. 또한 14회 투여 후 중단 조건이 삭제된 대신 추가된 “5회 투여부터는 교정시력이 0.1 이하인 경우 급여로 인정하지 아니함”의 조건에 따른 환자 수 변화를 고려하여 분석하였다. 이후 민감도 분석을 통해 급여조건의 변화에 따른 다양한 인구수의 변화를 제시하였다.

건강보험 청구자료를 이용하여 연령관련황반변성 환자 중 항혈관내피성장인자를 사용하는 환자의 1인당 연간 의료비용을 추계하였다. 본 연구에서는 급여기준 변경에 따라 환자부담이 보험자부담으로 이전되는 경우임을 감안하

Table 1. Number of patients with anti-vascular endothelial growth factor treatment for age-related macular degeneration in terms of prevalence and incidence (2010-2015)

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Existing patients	14,449	18,063	21,081	24,253	27,392	32,093
New patients	5,099	5,250	4,652	4,725	4,794	5,836

Table 2. Expectation of number of patients with anti-vascular endothelial growth factor treatment for age-related macular degeneration in terms of prevalence and incidence (2016-2022)

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Existing patients	37,645	44,158	51,797	60,758	71,269	83,598	98,061
New patients	5,994	6,155	6,322	6,492	6,668	6,848	7,032

여 급여변동에 따른 건강보험 재정 부담뿐만 아니라 환자 본인부담을 함께 분석하였다. 다만 건강보험 청구자료를 통해서는 비급여 항목의 비용은 확인할 수 없어 본 연구의 환자 본인부담은 급여가 되는 의료비용으로 제한되었다. 연령관련황반변성의 경우 산정특례(희귀질환자로 확진받은 자가 등록절차에 따라 공단에 신청한 경우 본인부담률을 10%로 경감하는 제도)에 해당하며, 청구자료 분석 결과 해당 질환을 진단받고 같은 해에 항혈관내피성장인자를 처방 받은 환자의 안과에서 청구된 급여 비용 중 본인부담률이 11%로 확인되어 이를 분석에 반영하였다.

본 분석에서는 항혈관내피성장인자(라니비주맙, 애플리버셉트)의 유리체내주입술을 시행하는 연령관련황반변성 환자를 대상으로 급여기준 변경에 따른 환자 수의 변화가 건강보험 재정에 미치는 영향을 시나리오별로 분석하였다. 연령관련황반변성에서 시나리오 1은 이전 급여기준에서 연평균 증가율을 고려한 급여대상에 대한 시나리오를 말한다. 라니비주맙과 애플리버셉트의 사용비율은 2016년 연령관련황반변성에서 라니비주맙이 전체 항혈관내피성장인자 시술횟수의 44%, 애플리버셉트가 56%로 나타난 청구자료 분석결과를 반영하였다(Table 3). 시나리오 2는 변경된 현재

의 급여기준과 급여대상 환자에 대한 연평균 증가율을 고려한 경우를 말한다. 시나리오 3은 시나리오 2와 동일한 조건에서 2018년 라니비주맙의 특허 만료로 인해 2020년 바이오시밀러의 출시가 본격화되어 항혈관내피성장인자의 가격이 인하된 경우를 가정하였다. 시나리오 4는 현행 급여기준에서 베바시주맙의 급여가 이루어질 경우 라니비주맙이나 애플리버셉트 사용 환자들 중 일부가 베바시주맙을 시술받는 경우를 가정하였다(Table 4).

시나리오 2는 투여대상 및 시력의 변화에 따른 급여대상 제한 범위에 대해 전문가 의견과 병원자료 결과를 바탕으로 이루어졌으며, 시나리오 4는 베바시주맙의 항혈관내피성장인자 내 점유율과 가격을 33.3%와 기존 가격의 1/10이라는 가정을 바탕으로 만들어졌다. 따라서 민감도 분석을 통해 시나리오 2와 시나리오 4의 주요가정의 변화에 따른 재정부담의 변화와 급여변경 전 시나리오 1과 급여변경 후 시나리오 2와의 재정부담을 비교하였다.

결 과

재정 영향 분석의 대상 환자 수는 당해 신환자를 제외한 유병환자와 신환자로 나누어 각 환자군이 시술횟수 조건이나 시력에 따른 탈락률을 반영하여 추계되었다. 신환자를 제외한 유병환자와 신환자를 구분하여 추계한 이유는 신환자를 제외한 유병환자 수가 매년 시술횟수 조건이나 시력에 따른 탈락률이 새롭게 반영되지 않고 환자발생 기간 동안 누적되어 반영되기 때문이다. 예를 들어 시술횟수가 14회

Table 3. Number of anti-VEGF injections (2016)

Anti-VEGF	Number of injections	Proportion (%)
Ranibizumab	27,786	44
Aflibercept	35,329	56

Anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor.

Table 4. Scenarios of anti-VEGF treatment for age-related macular degeneration

	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Population change	-	10% decrease	10% decrease	10% decrease
Limitation of insurance	Ranibizumab, aflibercept maximum 14 times	Stop if visual acuity <0.1 after 10 times	Stop if visual acuity <0.1 after 10 times	Stop if visual acuity <0.1 after 10 times
Anti-VEGF market share (%)	Ranibizumab 44 Aflibercept 56	Ranibizumab 44 Aflibercept 56		Bevacizumab 33.3 Ranibizumab 33.3 Aflibercept 33.3
2018-2019			Ranibizumab 44 Aflibercept 56	
2020-2022			Biosimilar 33.3 Ranibizumab 33.3 Aflibercept 33.3	

Anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor.

Table 5. Dropping rate of patients and the number of injections in age-related macular degeneration

	0-3 years	3-4 years	4-5 years
Drop rate by vision <0.1 in scenario 2-4 (%)	19.0	5.3	5.9
Number of injection for new patients	9.6	2.1	1.6
2018 injections	Average 2.66/year		

로 제한된 급여변경 전의 경우, 환자 발생 후 평균 14회를 시술 받게 되는 기간인 5년이 지나면 이 환자들은 급여대상이 되지 않아 재정 영향 분석 대상 환자에서 탈락하게 된다(시나리오 1). 즉 2018년 신환자를 제외한 유병환자의 경우 2013년도 환자 비율인 43%가 탈락하게 된다.

시력에 따른 탈락률과 시술횟수는 가톨릭대학교 성빈센트병원의 연령관련황반변성 환자의 베바시주사를 포함한 항혈관내피성장인자 시술 코호트 분석을 통해 추계되었다. 병원 코호트는 항혈관내피성장인자 유리체주입술을 시행 받고 최소 5년 이상의 추적관찰을 시행한 141명을 대상으로 후향적인 분석을 시행하였다. 급여변경 전(시나리오 1)의 경우 5년간 평균 14회의 시술을 받는다는 병원 코호트 분석 결과에 따라 탈락률이 반영되었고, 급여변경 후의 경우 Table 5에 따라 3년째와 4년째, 5년째의 탈락률을 반영된다(시나리오 2-4). 하지만 신환자의 경우 당해부터 시술 횟수나 시력에 따른 탈락률이 반영된다.

환자당 시술횟수는 신환자를 제외한 2018년 유병환자의 경우 평균 2.66회로 파악하였고, 신환자의 경우 3년째까지는 매년 3.2회, 이후 매년 2.1회, 1.6회로 파악하여 환자 수와 평균 시술 횟수의 곱으로 매년 시술횟수를 구하였다. 이

와 같은 방법으로 매년 재정 영향 분석 대상이 되는 환자 수와 시술횟수를 Table 6과 같이 추계하였다. 급여변경 후 즉 시나리오 2-4의 경우 2018년 신환자를 제외한 유병환자의 수는 투여대상조건(다만, 원반형 반흔화된 경우는 투여대상에서 제외함)에 따라 전체의 90%만이 대상이 되는 것을 가정하였다(Table 6).

시나리오 1은 급여변경 전을 가정한 시나리오로서 2018년 신환자를 제외한 유병환자 수와 매년 발생하는 신환자 수의 누적 합으로 환자 수가 추정되었다. 시술횟수는 신환자를 제외한 유병환자의 경우 환자 당 매년 2.66회의 시술이 이루어지며, 신환자의 경우 Table 6을 반영하여 첫 3년간은 매년 3.2회, 이후는 2.1회, 1.6회 시술받는 것을 가정하였다(Table 7).

시나리오 2-4에서는, 먼저 반흔화된 경우나 위축이 심한 경우 등은 투여대상에서 제외하는 조건에 대해 전체의 10%가 급여대상에서 제외되는 것을 가정하였고 Table 5에서의 시력에 따른 탈락률을 반영하였다. 시술횟수는 시나리오 1과 마찬가지로 2018년 신환자를 제외한 유병환자 수의 경우 매년 평균 2.66회를 가정하였고, 신환자의 경우 매년 감소하는 추세에 시술횟수를 Table 5와 같이 반영하였다. 급

Table 6. Expectation of existing and new patients of age-related macular degeneration (2018)

		2018	2019	2020	2021	2022
Scenario 1	Total patients	51,797				
	New patients	6,322	6,492	6,668	6,848	7,032
	Total-new	45,475				
Scenario 2-4 (10% decrease)	Total patients	46,617				
	New patients	5,689	5,843	6,001	6,163	6,329
	Total-new	40,928				

Table 7. Expectation of new patients of age-related macular degeneration in the future (2018-2022) by scenario 1

		2018	2019	2020	2021	2022
2018 patients (total-new)	2018 patents (total-new)	45,475	45,475	45,475	45,475	45,475
	Drop rate*	0.43	0.50	0.58	0.70	0.84
	Patients (total - drop rate × total)	25,947	22,877	19,218	13,824	7,473
	Injections	69,020	60,854	51,121	36,771	19,878
2018 new patients	Patients	6,322	6,322	6,322	6,322	6,322
	Injections	20,229	20,229	20,229	13,275	10,115
2019 new patients	Patients		6,492	6,492	6,492	6,492
	Injections		20,775	20,775	20,775	13,634
2020 new patients	Patients			6,668	6,668	6,668
	Injections			21,336	21,336	21,336
2021 new patients	Patients				6,848	6,848
	Injections				21,912	21,912
2022 new patients	Patients					7,032
	Injections					22,504
Total	Patients	32,269	35,691	38,700	40,153	40,835
	Injections	89,249	101,858	113,461	114,071	109,379

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

여변경 전 시술횟수를 포함하여 매년 유병환자의 3년, 4년, 5년째 유병환자의 탈락 비율을 반영하였으며, 민감도 분석을 통해 급여변경 전 시술횟수를 포함하지 않는 경우의 환자수도 추정도 추가하였다(Table 8).

라니비주맙의 약가는 급여기준 완화의 영향에 따라 2017년 2월 1일 기준 1병당 941,098원에서 2017년 12월 1일 기준 828,166원으로 인하되었다. 애플리버셉트의 약가 역시 2017년 2월 1일 기준으로 851,788원에서 12월부터 792,163원으로 인하되었다.

건강보험 청구자료의 2016년 기준 연령관련항반변성에서 시술되는 라니비주맙과 애플리버셉트의 시술건수를 바탕으로 시술비율을 44:56%로 가정하고, 건강보험심사평가원 보건의료 빅데이터 개방 시스템의 유리체내주입술 요양기간 종별 시술건수를 가중치로 이용하였다. 진료비는 대부분의 항혈관내피성장인자 시술이 초진보다는 검사 등

을 한 후 재진에서 주로 이루어진다는 임상현실을 반영하여 재진진찰료를 이용하였다. 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수」의 요양기간 종별 가산율을 고려하여 항혈관내피성장인자의 유리체내주입술 1회 시술 시 소요비용을 921,713원으로 추계하였다. 시나리오 3에서는 라니비주맙(Lucentis®, Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, NJ, USA)의 바이오시밀러가 2020년부터 출시된다고 가정하여 보건복지부의 ‘바이오의약품 및 글로벌 혁신신약 보험약가 개선안’의 바이오시밀러 가격은 오리지널의 80%로 오리지널 역시 현재 보험약가의 80%로 산정된다는 기준에 따라 약가를 설정하였다. 시나리오 4에서는 베바시주맙이 급여가 될 경우를 가정하여 베바시주맙의 점유율이 현재 항혈관내피성장인자 시술자의 33.3%를 차지하며, 가격은 약 112.56만 원의 10분의 1 수준인 112,554원으로 가정하였다. 베바시주맙의 시장 내 비율과 형성될 가격

Table 8. Expectation of new patients of age-related macular degeneration in the future (2018-2022) by scenario 2-4

		2018	2019	2020	2021	2022
2018 patients	2018 (total – new)	40,928	40,928	40,928	40,928	40,928
(total – new)	3rd year drop rate*	0.58	0.70	0.84	1.00	1.00
	3rd year drop patients*	4,490	5,412	6,498	7,776	7,776
	4th year drop rate*	0.50	0.58	0.70	0.84	1.00
	4th year drop patients*	1,078	1,252	1,510	1,813	2,169
	5th year drop rate*	0.43	0.50	0.58	0.70	0.84
	5th year drop patients*	1,037	1,200	1,394	1,681	2,018
	Patients (total-drop)*	34,323	33,063	31,525	29,658	28,964
	Injections	91,299	87,948	83,858	78,891	77,045
2018 new patients	Patients	5,689	5,689	5,689	4,608	4,364
	Injections	18,206	18,206	18,206	9,678	6,983
2019 new patients	Patients		5,843	5,843	5,843	4,733
	Injections		18,698	18,698	18,698	9,939
2020 new patients	Patients			6,001	6,001	6,001
	Injections			19,203	19,203	19,203
2021 new patients	Patients				6,163	6,163
	Injections				19,721	19,721
2022 new patients	Patients					6,329
	Injections					20,254
Total	Patients	40,012	44,596	49,059	52,273	56,554
	Injections	109,505	124,852	139,964	146,190	153,144

*Drop rate at n year = total patients n years ago/total patients.

Table 9. Cost of anti-vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration

Cost (market share, %)	Scenario 1, 2	Scenario 3	Scenario 4
Ranibizumab	828,166 (44.0)	662,533 (33.3)	828,166 (33.3)
Aflibercept	792,163 (56.0)	792,163.0 (33.3)	792,163.0 (33.3)
Ranibizumab, biosimilar		662,533 (33.3)	
Bevacizumab			112,553.7 (33.3)
Injection fee	98,066.0	98,066.0	98,066.0
Doctors fee	15,642.7	15,642.7	15,642.7
Cost of 1 injection	921,713.0	818,745.8	690,758.6

에 대해서는 민감도 분석을 통해 추가 분석을 수행하였다. 이에 따라 본 분석에서 사용되는 항혈관내피성장인자의 유리체내주입술 1회 비용은 기본(시나리오 1,2)이 921,713원이고, 바이오시밀러가 등장할 경우(시나리오 3) 818,745.8원이며, 베바시주마이 보험급여가 될 경우(시나리오 4) 690,759원이다(Table 9).

시나리오 1은 급여기준 변경 전 기준인 평생 14회까지만 항혈관내피성장인자를 급여하는 제한조건과 항혈관내피성장인자의 약제 간 점유율이 동일한 경우에 대한 분석으로 그 결과 2018년 기준 향후 5년간 재정부담은 약 4,402억 9,755만 원이며 이 중 환자본인부담은 484억 3,273만 원으로 추계되었다(Table 10).

시나리오 2는 급여기준 변경 후 투여대상 및 급여제한 조건으로 인해 급여대상인구수가 기존 환자 수 대비 10% 감소하고, 유리체내주입술 치료 5회 이후 시력이 0.1 이하로 급여가 제한되는 시나리오로 항혈관내피성장인자 약제 간 점유율은 현재와 동일하다는 가정하에서 향후 5년간 전체 건강보험 재정 부담은 약 5,600억 6,954만 원으로 추계되며, 환자본인부담금은 약 616억 765만 원으로 예상된다(Table 11).

시나리오 3에서는 라나비주마프 애플리버셉트의 급여조건 변경 후 2020년에 라나비주마프의 바이오시밀러가 시장에 나올 경우를 가정한 것이다. 이 때 1회 시술비용은 2018-2019년에 921,713원이나 2020년부터는 818,746원이 적용되었다. 그 결과 향후 5년간 전체 건강보험 재정 부담은 약 5,210억 2,148만 원으로 추계되며, 환자본인부담금은 약 573억 1,236만 원으로 예상된다(Table 12). 시나리오 4는

시나리오 1의 조건에서 허가초과 비급여로 사용되고 있는 베바시주마프가 급여가 되어 현재 약가의 1/10 수준으로 약가가 정해지며, 점유율이 세 약제 모두 동일할 경우, 2018년부터 5년간 재정부담은 약 4,197억 3,245만 원이며 이 중 환자부담은 461억 7,057만 원으로 추계된다(Table 13).

연령관련항반변성 환자의 급여변경 이후 대상 환자 수는 증가하였으며 이에 따른 재정부담 역시 증가하였다. 시나리오 1 (기준)은 4,403억의 재정부담을 가져온 데 비해 시력에 따른 횡수제한으로 급여변경이 이루어질 경우 시나리오 2에 따라 약 1,198억 원의 추가 재정부담이 발생할 것으로 예상된다. 하지만 시나리오 2와 동일한 환자 수일 때 바이오시밀러가 시장에 도입될 경우에는 재정부담이 기존 급여기준을 유지할 때보다 증가하지만 그 폭이 감소될 것으로 추정할 수 있다. 특히 급여변경 이후 대상 환자 수는 시나리오 2와 동일하지만 베바시주마프의 현재 약가의 1/10가격으로 도입될 경우 오히려 시나리오 1보다 재정부담이 감소하는 것으로 나타났다.

민감도 분석

연령관련항반변성의 재정 영향 분석에서 사용된 대표적인 가정들에 대해 민감도 분석을 수행하여 변수들의 변화가 결과에 미치는 영향을 확인하였다. 기본 분석에서는 급여변경 전 횡수를 포함하여 시술횡수를 계산하였으나 민감도 분석에서는 2018년부터 새롭게 시술횡수가 계산된다고 가정하였다. 그 결과 대상 환자 수가 증가하여 재정부담이 기본 분석보다 약 170억 원 증가하는 것으로 나타났다(Table 14).

Table 10. Economic burden of anti-vascular endothelial growth factor treatment by scenario 1

	2018	2019	2020	2021	2022
Number of patients	32,269	35,691	38,700	40,153	40,835
Number of injections	89,249	101,858	113,461	114,071	109,379
Cost/injection (921,713 won)	82,262,071,623	93,884,030,822	104,578,924,437	105,140,366,569	100,816,213,893
Applied discount rate (5%)	82,262,071,623	89,413,362,688	94,856,167,290	90,824,201,766	82,941,748,669
Payer's cost (11%)	9,048,827,879	9,835,469,896	10,434,178,402	9,990,662,194	9,123,592,354
Company's cost (89%)	73,213,243,745	79,577,892,792	84,421,988,888	80,833,539,572	73,818,156,315
Payer's total	48,432,730,724	Company's total	391,864,821,312	Total cost	440,297,552,035

Table 11. Economic burden of anti-vascular endothelial growth factor treatment by scenario 2

	2018	2019	2020	2021	2022
Number of patients	40,012	44,596	49,059	52,273	56,554
Number of injections	109,505	124,852	139,964	146,190	153,144
Cost/injection (921,713 won)	100,932,593,376	115,077,313,069	129,006,791,287	134,745,049,292	141,155,164,254
Applied discount rate (5%)	100,932,593,376	109,597,441,018	117,012,962,619	116,397,839,794	116,128,702,961
Payer's cost (11%)	11,102,585,271	12,055,718,512	12,871,425,888	12,803,762,377	12,774,157,326
Company's cost (89%)	89,830,008,105	97,541,722,506	104,141,536,731	103,594,077,417	103,354,545,635
Payer's total	61,607,649,374	Company's total	498,461,890,394	Total cost	560,069,539,768

‘반흔화된 경우나 위축이 심한 경우 급여대상 제외’라는 신규 급여기준에 대해 기본 분석에서는 전문가 자문에 따라 10% 탈락으로 가정하였다. 하지만 실제 탈락 비율이 10% 이상 혹은 10% 미만일 경우 급여변경 전인 시나리오 1과 비교했을 때 탈락률이 15%, 20%로 높아진다고 가정할 경우 역시 시나리오 1보다 재정부담이 크다는 결과는 바뀌지 않았다(Table 15).

‘5회 시술 이후 시력 0.1 이하일 경우 급여를 하지 않는다’라고 하는 신규 급여조건에 대해, 5회 이후 탈락률의 $\pm 5\%$ 와 $+ 10\%$ 를 적용하여 민감도 분석을 수행하였다. 그 결과 탈락률이 높을수록 환자 수가 감소하여 재정부담이 적어지는 것을 알 수 있었다(Table 16).

기본 분석의 시나리오 4에서는 신규 급여조건하에 베바시주맙의 약가가 현 약가의 1/10이며 전체 항혈관내피성장

인자 사용량의 33.3%를 차지한다고 가정하였으나 약가와 사용량에 대한 가정을 변경하여 민감도 분석을 수행하였다. 베바시주맙 약가가 현재 베바시주맙 약가의 1/4 혹은 1/2일 경우, 시나리오 1보다는 재정부담이 커지지만 시나리오 2보다는 여전히 약 490억 원에서 1,060억 원까지 재정부담을 감소시키는 것으로 나타나 연령관련항반변성에서 베바시주맙의 급여가 시나리오 1보다 많은 환자들에게 항혈관내피성장인자 시술기회를 주면서 시나리오 2보다는 재정부담을 줄여주는 정책이 될 수 있음을 알 수 있다. 또한 사용비율이 33.3%가 아닌 60% (라니비주맙 20%, 애플리버셉트 20%)로 증가한 경우에는 기본 분석의 시나리오 2보다 약 2,530억 원의 재정부담 감소가 발생할 것으로 예상되었다(Table 17). 다만 본 분석에서는 현재 비급여권에서 사용하고 있는 베바시주맙의 시술현황을 반영하지 않았기 때문

Table 12. Economic burden of anti-vascular endothelial growth factor treatment by scenario 3

	2018	2019	2020	2021	2022
Number of patients	40,012	44,596	49,059	52,273	56,554
Number of injections	109,505	124,852	139,964	146,190	153,144
Cost/injection (921,713 won)	100,932,593,376	115,077,313,069	114,595,073,082	119,692,293,848	125,386,316,505
Applied discount rate (5%)	100,932,593,376	109,597,441,018	103,941,109,371	103,394,703,680	103,155,632,893
Payer's cost (11%)	11,102,585,271	12,055,718,512	11,433,522,031	11,373,417,405	11,347,119,618
Company's cost (89%)	89,830,008,105	97,541,722,506	92,507,587,341	92,021,286,275	91,808,513,275
Payer's total	57,312,362,837	Company's total	463,709,117,501	Total cost	521,021,480,339

Table 13. Economic burden of anti-vascular endothelial growth factor treatment by scenario 4

	2018	2019	2020	2021	2022
Number of patients	40,012	44,596	49,059	52,273	56,554
Number of injections	109,505	124,852	139,964	146,190	153,144
Cost/injection (921,713 won)	75,641,830,010	86,242,295,595	96,681,452,941	100,981,870,893	105,785,798,050
Applied discount rate (5%)	75,641,830,010	82,135,519,614	87,692,927,837	87,231,936,848	87,030,237,853
Payer's cost (11%)	8,320,601,301	9,034,907,158	9,646,222,062	9,595,513,053	9,573,326,164
Company's cost (89%)	67,321,228,709	73,100,612,457	78,046,705,775	77,636,423,794	77,456,911,689
Payer's total	46,170,569,738	Company's total	373,561,882,425	Total cost	419,732,452,162

Table 14. Sensitivity analysis of number of injections in age-related macular degeneration

Scenario	Payer's cost	Company's cost	Total
Scenario 1	48,432,730,724	391,864,821,312	440,297,552,035
Scenario 2	61,607,649,374	498,461,890,394	560,069,539,768
New scenario 2	63,480,465,686	513,614,676,914	577,095,142,600

Table 15. Sensitivity analysis of the limitation on macular scarring in age-related macular degeneration

Scenario	Payer's cost	Company's cost	Total
Scenario 1	48,432,730,724	391,864,821,312	440,297,552,035
Scenario 2 (20%)	54,762,355,000	443,077,235,905	497,839,590,905
Scenario 2 (15%)	58,185,002,187	470,769,563,149	528,954,565,336
Scenario 2	61,607,649,374	498,461,890,394	560,069,539,768
Scenario 2 (5%)	65,030,296,562	526,154,217,638	591,184,514,200

에 만약 베바시주맵이 급여권으로 들어올 경우 연령관련황반변성 환자 중 항혈관내피성장인자를 시술 받는 환자들이 현재 건강보험 청구자료로 분석한 환자 수보다 더 크게 확대되어 재정부담이 늘어날 가능성이 있다.

고 찰

본 연구에서는 2017년 12월 1일 새롭게 도입된 급여기준으로 인한 건강보험 재정의 변화를 향후 5년(2018-2022년) 동안 추정하였다. 새로운 급여기준 이외 바이오시밀러 등장, 허가초과 비급여약제 사용 등을 고려한 시나리오에 대해서도 재정 영향을 분석하였다. 이를 위해 국민건강보험공단 청구자료 및 의료기관 자료를 기준으로 각 시나리오 별로 향후 5년 동안 예상진료환자 수, 치료 횟수를 추정하였으며, 이를 기준으로 재정부담을 추계하였다.

연령관련황반변성에서 현행의 사용형태로 기존 급여기준(평생 14회)이 유지되는 경우(시나리오 1) 2018년 기준 향후 5년간 보험소요재정은 약 4,403억 원으로 추정되었다. 2017년 12월에 변경된 급여기준(반흔화된 경우나 위축이 심한 경우 급여대상 제외, 5회 투여부터 교정시력이 0.1 이하인 경우 급여불인정)하에서 5년간 보험소요재정은 약 5,601억 원으로 추정되었다. 평생 14회라는 급여제한 조건을 삭제함으로 인해 대상 환자 수가 증가하여 건강보험 재정이 증가하는 것으로 나타났다. 연령관련황반변성 환자에서 항혈관내피성장인자 사용으로 인한 건강보험 재정이 꾸준히 증가할 것으로 예상되므로 본 연구에서는 2020년 이후 바이오시밀러 급여(시나리오 3), 현재 허가초과 비급여 약제인 베바시주맵(시나리오 4)을 급여전환하는 경우에 대해서도 소요재정을 추계하였으며 그 결과 각각 5,210억 원,

4,197억 원으로 예상되었다. 고령화로 인한 연령관련황반변성 유병환자의 증가로 인한 건강보험 재정이 지속적으로 증가할 경우 건강보험 재정의 지속가능성 측면에서 볼 때 바이오시밀러 및 베바시주맵 도입을 추후 정책적 대안으로 고려할 수 있을 것이다.

본 연구에서는 국민건강보험공단 건강보험 청구자료를 이용하여 급여 약제인 라니비주맵, 애플리버셉트의 사용현황을 살펴본 결과 두 질환에서 두 약제의 사용량은 꾸준히 증가하고 있었으며, 특히 애플리버셉트가 2014년 급여된 이후 라니비주맵을 빠르게 대체한 경향을 확인할 수 있었다. 이 결과를 활용하여 2017년 12월 변경된 급여기준으로 인한 건강보험 재정 영향을 분석하였다. 평생 14회라는 급여기준 삭제로 인해 건강보험 재정이 크게 증가할 것이 예상되었으나 실제 시력기준으로 인한 급여 중단 기준이 건강보험 재정의 지출을 상쇄하는 효과를 가지는 것으로 나타났다.

본 연구는 몇 가지 제한점들을 가진다. 이는 건강보험 청구자료, 자격자료 등의 변수가 제한적인 공공자료원을 이용한 연구이기 때문이다. 첫째, 건강보험 청구자료를 주된 자료원으로 사용한 연구였기에 연령관련황반변성에 관한 임상적 요인의 활용이 부족할 수 있다는 제한점이 있다. 둘째, 건강보험 청구자료상 진단코드로만 연령관련황반변성을 정의한 것 역시 한계점이다. 이는 실제 연령관련황반변성이 아니지만 환자와 진료의 편의상 연령관련황반변성으로 청구하는 업코딩(upcoding)의 가능성이 있어 연령관련황반변성 환자 수를 과잉추계(overestimation)하게 될 위험성이 있다.¹⁴ 그러나 연령관련황반변성 중에서 항혈관내피성장인자를 투여하는 경우에는 유리체내주입술 처치코드를 청구하게 되어 있다. 본 연구에서는 이를 활용하였으

Table 16. Sensitivity analysis of the limitation on low vision < 0.1 in age-related macular degeneration

Scenario	Payer's cost	Company's cost	Total
Scenario 1	48,432,730,724	391,864,821,312	440,297,552,035
Scenario 2 (vision <0.1: +10%)	60,413,346,095	488,798,891,136	549,212,237,231
Scenario 2 (vision <0.1: +5%)	61,010,478,619	493,630,236,101	554,640,714,721
Scenario 2	61,607,649,374	498,461,890,394	560,069,539,768
Scenario 2 (vision <0.1: -5%)	62,204,858,361	503,293,854,012	565,498,712,373

Table 17. Sensitivity analysis of the bevacizumab use in age-related macular degeneration

Scenario	Payer's cost	Company's cost	Total
Scenario 1	48,432,730,724	391,864,821,312	440,297,552,035
Scenario 2	61,607,649,374	498,461,890,394	560,069,539,768
Scenario 4 (price = 1/10)	46,170,569,738	373,561,882,425	419,732,452,162
Scenario 4 (price = 1/4)	49,928,374,468	403,965,938,875	453,894,313,343
Scenario 4 (price = 1/2)	56,191,382,351	454,639,366,294	510,830,748,644
Scenario 4 (market share 60%)	33,774,892,147	273,269,581,914	307,044,474,061

로 결과에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 판단된다. 셋째, 베바시주맵은 건강보험 청구자료상에서 확인할 수 없는 제한점이 있다. 베바시주맵은 비승인(off-label) 사용 약제이므로, 정확한 사용행태를 알 수 없으며, 약제가격도 의료공급자에 따라 천차만별인 한계점이 있다.¹⁵

결론적으로, 향후 유병률의 증가 등으로 인해 항혈관내피성장인자 유리체주입술로 인한 건강보험 재정이 지속적으로 증가할 경우 이러한 재정지출을 효율적으로 관리하기 위한 정책적 노력이 필요하다. 곧 특허가 순차적으로 만료되는 라니비주맵이나 베바시주맵의 바이오시밀러(복제생물의약품)를 제도권으로 도입하는 방법을 고려할 수 있다. 바이오시밀러를 도입할 경우 생물학적동등성을 가진 복제약으로 연령관련황반변성을 경제적으로 치료할 수 있어 본 연구에서 확인된 보험 재정 지출 확대를 보상할 수 있을 것이다. 이를 위하여 국내 보건의료현실을 반영할 수 있는 바이오시밀러 관련 연구가 추후 필요할 것으로 사료된다. 또한 본 연구의 결과에서 연령관련황반변성의 국민보건에 미치는 영향의 중요성을 다시 한 번 확인할 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Stefanini FR, Badaro E, Falabella P, et al. Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. *J Immunol Res* 2014;2014: 632307.
- 2) Cheung GCM, Lai TYY, Gomi F, et al. Anti-VEGF therapy for neovascular AMD and polypoidal choroidal vasculopathy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6:527-34.
- 3) Campa C, Alivernini G, Bolletta E, et al. Anti-VEGF therapy for retinal vein occlusions. *Curr Drug Targets* 2016;17:328-36.
- 4) Lad EM, Hammill BG, Qualls LG, et al. Anti-VEGF treatment patterns for neovascular age-related macular degeneration among medicare beneficiaries. *Am J Ophthalmol* 2014;158:537-43.e2.
- 5) Jager RD, Mieler WF, Miller JW, et al. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008;358:2606-17.
- 6) Fogli S, Del Re M, Rofi E, et al. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (Lond)* 2018;32:1010-20.
- 7) Cheung CMG, Lai TYY, Ruamviboonsuk P, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: definition, pathogenesis, diagnosis, and management. *Ophthalmology* 2018;125:708-24.
- 8) Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging* 2017;12:1313-30.
- 9) Ashraf M, Souka AAR. Aflibercept in age-related macular degeneration: evaluating its role as a primary therapeutic option. *Eye (Lond)* 2017;31:1523-36.
- 10) Villegas VM, Aranguren LA, Kovach JL, et al. Current advances in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Drug Deliv* 2017;14:273-82.
- 11) Zhang Y, Chioreso C, Schweizer ML, Abramoff MD. Effects of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis of observational comparative studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:5616-27.
- 12) Gemenetzi M, Patel PJ. A systematic review of the treat and extend treatment regimen with anti-VEGF agents for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther* 2017;6:79-92.
- 13) La TY, Cho E, Kim EC, et al. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Curr Eye Res* 2014;39:1232-9.
- 14) Lorence DP, Spink A. Regional variation in medical systems data: influences on upcoding. *J Med Syst* 2002;26:369-81.
- 15) 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.

= 국문초록 =

연령관련항반변성 환자에서 항혈관내피성장인자의 치료 방법과 재정 영향 분석

목적: 연령관련항반변성 환자에 대해 항혈관내피성장인자의 가능한 치료 방법에 따라 건강보험 재정에 미치는 영향을 분석하였다. **대상과 방법:** 여러 치료 방법에 따른 건강보험 재정의 변화를 향후 5년(2018-2022년) 동안 추정하였다. 새로운 급여기준 이외 바이오시밀러 등장, 허가초과 비급여약제 사용 등을 고려한 시나리오에 대해서도 재정 영향을 분석하였다. 국민건강보험공단 청구자료 및 의료기관 자료를 기준으로 각 시나리오별로 향후 5년 동안 예상 진료환자 수, 치료 횟수를 추정하였으며, 재정부담을 추계하였다. **결과:** 연령관련항반변성에서 현행의 사용형태로 기존 급여기준(평생 14회)이 유지되는 경우(시나리오 1) 2018년 기준 향후 5년간 보험소요재정은 약 4,403억 원으로 추정되었다. 2017년 12월에 변경된 급여기준하에서 5년간 보험소요재정은 약 5,601억 원으로 추정되었다. 2020년 이후 바이오시밀러 급여(시나리오 3), 현재 허가초과 비급여약제인 베바시주맙(시나리오 4)을 급여전환하는 경우에 각각 5,210억 원, 4,197억 원으로 예상되었다.

결론: 본 평생 14회라는 급여기준 삭제로 인해 건강보험 재정이 크게 증가할 것이 예상되었으나 실제 0.1 이하 그리고 반흔화/위축성 병변일 경우 급여 중단 등의 새로운 기준으로 중간폭으로 증가하는 것으로 나타났다. 또한 고령화로 인한 연령관련항반변성 유병환자의 증가를 고려할 때 바이오시밀러 및 베바시주맙 도입 등의 정책적 대안도 고려할 수 있다.

〈대한안과학회지 2018;59(11):1039-1048〉

양장미 / Jangmi Yang

한국보건 의료연구원 경제성평가연구단
Office of Economic Evaluation Research,
National Evidence Based Healthcare
Collaborating Agency

