

근거중심의사결정과 조건부 의사결정의 필요성

박 실 비 야¹ · 이 상 무^{2*} | ¹한국보건사회연구원, ²한국보건의료연구원

Evidence-based healthcare and the need of conditional decision

Silvia Park, PhD¹ · Sang Moo Lee, MD²

¹Korea Institute for Health and Social Affairs, ²National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

*Corresponding author: Sang Moo Lee, E-mail: lsm@neca.re.kr

Received November 16, 2011 · Accepted November 25, 2011

The decision making for reimbursement has become more difficult than before because of the high cost innovative new technologies and limitation of healthcare resources. Evidence-based healthcare system has been introduced in Korea since 2007. Not infrequently, however, decision makers have been confronted with uncertainties caused by lack of information related to comparative effectiveness, real world outcomes, off-label drug use, combination therapy and cost-effectiveness. Under these circumstances, the decision making of whether or not to reimburse is inadequate because undesirable results may be induced. Managed entry agreement has been introduced globally. This kind of decision is conditional and linked with monitoring and following the results and adjusting the policy according to the results. Especially access with evidence development is a form of prospective data correction with conditional coverage in the case of existing uncertainties of effectiveness and safety. In Korea, there have been several examples including off-label drug use in oncologic drugs, new healthcare intervention and re-evaluation of existing drugs. Even though there has been some conflict and confusion because of inadequate systematization, it is strongly recommended to establish the conditional decision making system in Korea since this is a unique answer to manage the uncertainty in maintaining development of health science, keeping patients' right and using healthcare resources rationally.

Keywords: Evidence-based medicine; Decision making; Conditional decision

서 론

의료기술은 날로 발전하고 있고 혁신에 따른 비용의 증가와 공적으로 부담할 수 있는 의료 자원의 한계로 공적의료보장제도에서 의사결정은 날로 어려워져 가고 있다.

과거 전문가의 의견에 의존해왔던 의사결정과정도 아직 부족하지만 점차 근거중심의 의사결정체계로 전환되었다. 우리나라로 2007년 이후 약제에서 보다 근거에 입각한 효과와 경제성평가에 대한 자료를 요구하였고 약제를 제외한 신의료기술에서도 안전성과 유효성을 근거중심으로 평가하는 체

계가 국가적 차원에서 도입되었다[1]. 그러나 우리나라의 보험급여 의사결정체계가 비급여를 결정하고 그 외 의료기술에 대해서는 다급여한다는 네거티브리스트를 근간으로 움직여왔고, 약제의 경우 포지티브 시스템으로 전환되었으나 비급여 약제로 결정되더라도 식품의약품안전청의 허가 사항의 사용에 대해서는 모호한 상태로 추후 사용에 따른 불씨가 남아 있어 아직도 불확실성을 다룰 수 있는 기전이 미비한 상태이다. 안전성, 효과성 혹은 비용효과성 측면에서 불확실성이 있을 때, 양질의 근거가 있는 경우에만 급여에 관한 의사결정을 내릴 경우 잠재성 있는 의료의 발전을 저해한다는 비평이 있고, 그렇다고 어떤 관리 기전 없이 급여 또는 비급여로 결정하게 될 때는 국민에게 돌아갈 폐해가 예견되므로 국가적으로 조건부 급여와 같은 이러한 불확실성을 다룰 기전이 필요하다는 것이 제기되었다[2]. 안전성이나 효과성 측면의 불확실성 외에도 비용효과성 측면이나 급여결정 시 지불자의 궁극적 부담 측면에서 불확실성이 있거나, 어떤 신기술을 도입하더라도 질적 수준이 보장되지 못해 이에 대한 관리적 측면에 있어 불확실성이 존재하여 국가적 의사결정에 ‘예, 아니오’식의 이분적 접근이 해결할 수 없는 영역이 존재한다. 최근 이러한 문제를 해결하기 위해 각 국가에서는 여러 가지 형태의 조건부 의사결정을 해오고 있으며 그 종류만도 30여 가지에 이른다[3]. 재정 영향, 효과성, 질적인 부분과 같은 영역의 불확실성을 공급자, 산업계 및 지불자간에 위험을 감내하며 일정 조건을 가지고 신의료기술을 채택하되 일정 기간 관찰하며 추적하고 그 결과에 따라 조정된 의사결정을 내리는 선택을 ‘관리 하 채택동의(managed entry agreements)’라고 하며 이에 대하여 체계화하려는 노력이 세계적으로 이루어지고 있다[4]. 이 세 가지 불확실성의 요인 중 안전성 효과성 측면에서 불확실성이 있을 때 수용하는 기전이 조건부 근거창출급여(access with evidence development)의 형태이며 본 논고에서는 이에 대해 주로 논하기로 한다. 이 논문에서는 용어적 측면에서 우리나라에 급여뿐만 아니라 비급여도 국가가 인정하여야 요양기관에서 합법적으로 일상적 진료로 사용할 수 있으므로 급여나 비급여를 다 포함한 보다 광범위한 의미로서 ‘조건부 의사결정(conditional decision making)’이라는 용어를 사용하겠고 이중 전향적인 데이터

수집과 분석을 통해 적절한 재결정을 전제로 급여를 인정한 경우를 ‘조건부근거창출급여’라고 정의한다. 이 연구는 우리나라에서 근거중심의사결정 체계를 확립하기 위하여 조건부 의사결정의 필요성과 국내·외 조건부 의사결정의 최근 사례를 고찰하고 조건부근거창출급여의 제도화 방안을 논의하는 것을 목적으로 한다.

조건부 의사결정의 필요성

혁신적인 신의료기술이 개발되어 임상현장에 적용되기까지 많은 과정과 통과해야 할 관문들이 존재한다. 이러한 일련의 과정들에 관여하는 영역은 서로 유기적으로 연계되어 있지 못하고 개별 영역을 형성하며 이해관계를 달리할 수도 있어 사회 전반적으로 보면 효율적이지 못한 일들이 벌어질 수도 있다. 일반론적 측면에서 보면 Figure 1에서 보는 바와 같이 근거를 생성하는 과정에 이어 기존의 근거들에 대해 종합적으로 판단하여 양질의 정보를 생성하여 근거를 합성해내는 단계 그리고 이어서 이러한 양질의 정보를 가지고 의학적, 사회적, 윤리적 측면 등을 고려하여 가치를 판단하여 그 나라의 그 시점에서 수용 가능한 의료기술인지에 대해 권고하는 단계, 그리고 이러한 결과를 가지고 최종적인 의사결정을 내리는 단계가 있을 수 있다. 근거를 과학적이고 비평적인 방법으로 평가하는 과정에서 기존에 연구된 질이나 양적 측면에서 결론을 내리기에 부족한 상태를 적지 않게 만나게 되는데 이러한 근거에 대한 결론을 내리기에 불확실한 경우 이를 다룰 기전이 필요하다.

구체적으로 우리나라 제도적 측면에서 보면 Figure 2에서 보는 것과 같이 식품의약품안전청이나 신의료기술평가위원회와 같은 규제적 성격을 갖는 단계와 시장에 진입하여 급여 여부를 결정하는 단계 및 이후 확산되어 사용하는 모든 단계에 있어서 의사결정과정에 불확실성은 항상 존재한다. 이러한 불확실성으로 인해 합의된 안에 도달하기 어렵고 확산된 의료기술이라 할지라도 그 사용량이 지역마다 의료진마다 다르고 합의된 지침을 만들 때 특정 전문학회간 혹은 학회 내에서도 이견이 상존한다. 우리가 확실히 어떤 치료법이나 진단법에 대해 비교 대안에 대해서도 특장점들에 대

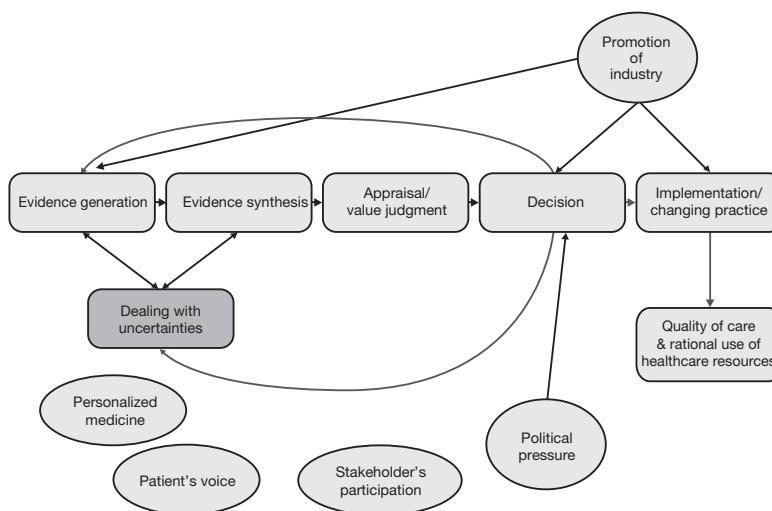


Figure 1. Pipeline from evidence generation to practice and dealing with uncertainties.

한 충분한 지식이 존재한다면 아마 우리는 합의에 도달하기 쉬울 것이다. 미국의학연구소(Institute of Medicine)는 어떤 진료를 어떻게 사용하는 것이 가장 효과적인 결과를 가져오는지에 대하여 알려진 것이 부족함으로 인하여 합의점을 찾기 힘들다고 지적하며, 어떤 의료가 가장 효과적이며 국민에게 가장 좋은 결과를 가져 올 것인지에 대하여 더 나은 지식이 필요하고 이러한 더 나은 지식은 합의점을 가져다 줄 것이라고 주장하였다[5].

불확실성은 규제 또는 인허가 성격을 지닌 단계(uncertainty A)에서 발생하기도 하고 인허가 단계를 통과한 후 급여나 비급여를 결정하는 단계에서 불확실성(uncertainty B)을 다루어야 할 수도 있다(Figure 2). 불확실성 A의 경우 기존의 안전성 유효성에 대한 근거를 요구하는 연구의 질적 요구사항에 못 미치지만 사회적으로 필요하여 잠재적 이득이 상황 상 불확실성에도 불구하고 수용을 요구하는 경우가 발생하기도 한다. 예를 들어 안면이식술의 경우 충분한 근거가 생성되려면 많은 시간이 필요하며 많은 환자의 치협례가 필요하지만 적절한 대안이 없는 상태에서 동물실험 등의 자료와 전문가적 판단에 기초한 잠재적 이득이 커 불확실성에 도 불구하고 환자가 해당 시술을 선택하고 싶어 할 수도 있다. 이런 경우에도 일정기간 조건부적 승인 후 근거를 쌓아

재평가할 수 있도록 하거나 R&D와 연계하여 임상시험단계의 과정에 공적으로 투자한 후 평가하는 제도적 장치가 필요하나 여기서 이 부분은 다루지 않겠다.

본 논고에서는 불확실성 B에 대해서 보다 자세히 기술하겠다. 의약품의 인허가 단계인 식품의약품안전청 또는 의사의 행위와 연관된 신의료기술평가의 단계, 그리고 그 이후 건강보험권에서의 급여 결정단계에서의 과정을 놓고 볼 때, 규제성격을 띤 전자의 경우 신기술 개발의 특성과 시장진입의 신속성 등이 고려되므로 충분한 검증을 거친 근거 자료로 승인하기 보다는 비

교적 일정 시험적 상황에서 얻어지는 효능(efficacy)이 판단 근거가 된다. 또한 생존율, 사망률, 삶의 질 등으로 측정되는 궁극적 건강결과 보다는 생물표지자와 같은 대리지표를 사용한 임상연구, 추적 관찰이 충분하지 못한 임상연구에 의존하게 된다. 그런데 일단 시장 진입을 하게 되면 기존 의료기술과의 직접 비교나 병합치료에 대한 연구가 부족하며, 소아나 임산부, 노인 등 처음 허가대상 이외의 확대 적용의 경우나 인허가 상병 외 투여하는 경우와 같은 허가초과 사용(off-label use)이 일어날 수 있는데, 이 경우 안전성 및 효과성의 판단에 필요한 정보가 부족하고 경제적 효용 및 가치 면에서 국내 경제성 평가에 필요한 기반 활용 자료의 부족과 앞선 효과의 자료 부족으로 불확실성이 발생하게 된다. 즉 시장에 진입한 이후 실제 상황에서 사용하면서 얻어지는 의료기술의 효과성(effectiveness)이 실제 급여결정이나 임상현장에서 더 중요시되나 이 분야에 대한 연구는 턱없이 부족한 상황이다. 다시 말하면 약제의 시판이 이루어지기 전에 효과성과 비용효과성에 관한 근거의 확보에는 한계가 있으며 이는 약제의 급여 및 약가 결정을 매우 어렵게 한다[6].

특히 세계적으로 보건의료비용과 약제비가 급등하면서 건강보험에서는 약제의 가치평가를 통하여 일부 약제만을 선별하여 보험등재하는 선별목록제(positive list system)

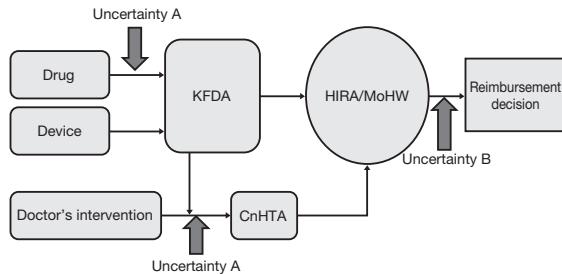


Figure 2. Stage of regulation and decision process for adoption of new health technology and need for conditional decision with evidence generation. KFDA, Korean Food and Drug Administration; CnHTA, Committee for New Health Technology Assessment; HIRA, Health Insurance Review and Assessment Service; MoHW, Ministry of Health and Welfare, Korea.

가 크게 확산되어왔다[7]. 선별목록제 하에서 보험자의 관심은 임상적 효과성뿐만 아니라 비용효과성까지 포함하기도 하며, 약제비 증가에 의한 재정적 부담이 커짐에 따라 점차 비용효과성이 의사결정에 미치는 영향이 커지고 있다.

그런데 2000년 이후 신약개발의 기술적 동향을 보면, 특정 유전체 정보를 가지는 환자들을 대상으로 하는 맞춤의약품의 개발이 증가하고 있고, 각종 제도적 인센티브 등에 힘입어 희귀의약품의 개발이 활발해지고 있다. 이러한 약제들은 주로 암, 관절염, 대사질환 등 중증질환 치료제로 개발되며, 기존 약제에 비해 치료효과가 우수한 경향이 있으나 약제의 비용이 매우 높다. 그리고 대상 환자 규모가 적어서 시판 전 임상시험에서 산출되는 근거가 더욱 불충분하다. 따라서 보험급여 및 약가를 결정하기 위한 효과성의 근거뿐만 아니라 비용효과성의 근거가 매우 취약해지고 의사결정에 따른 위험부담이 더욱 커지게 된다[8].

이러한 불확실성은 건강보험의 관리자들과 의료인들 사이에 갈등을 야기하였으며 급여기준 설정 시 논쟁거리가 되어왔다. 그럼에도 불구하고 의료기술의 혁신에 따른 신속한 사용 요구와 기존의 의료기술이 부재하거나 제한점으로 해결되지 못한 요구에 따른 기대감, 그리고 우리나라 보건산업에 투자한 R&D 결과물의 확산이란 목표의식 등이 작용하며 이러한 불확실성이 있는 의료기술에의 급여 결정에 대한 요구도 높아지고 있다. 이러한 불확실성이 있는 의료기술을 급여 혹은 비급여로 인정하거나 사용하지 못하도록 하는 결

정을 할 때 경우에 따라 이득이 발생할 수도 있고 폐해가 초래될 수도 있다[2]. 의사결정 단계에서 궁극적 결과를 알 수 없으므로 어떤 결정을 하더라도 이득과 불이익의 가능성이 모두 다 존재 하므로 특정 관리체계를 만들지 않고 의사결정을 내리는 것은 위험 부담이 따르게 된다.

또한 의료기술이 확산되면 양질의 임상시험을 하기 힘들어지는 현실적 문제점이 존재하므로 어떤 신의료기술의 확산단계에서 근거를 창출할 수 있는 황금시간을 가질 수 있다. 이를 놓치게 되면 의료인의 혁신과 윤리적 문제점으로 무작위배정 비교임상시험의 실행이 불가능해질 수도 있어 양질의 근거를 생성할 기회를 잃어버리게 될 수도 있다. 만성신부전환자의 적혈구형성인자치료법을 그 일례로 들어 보면 양질의 임상연구의 근거가 부족한 상태에서 빈혈의 정도가 사망률에 영향을 미치며 관찰적 연구들과 짧은 기간 관찰한 무작위배정 비교임상시험에서 유의한 결과가 도출된 것을 토대로, 적혈구형성인자치료법이 적극 권장되고 임상진료지침에서도 권장하였으며 심지어 미국의 메디케어의 경우 빈혈의 조절정도를 질 지표 인자로서 사용하여 이에 대해 인센티브를 부여하였다. 많은 임상의사들이 이와 같은 결과에 기초하여 신부전증환자에 적혈구형성인자치료법을 적극 사용하게 되어 수십억 원 가량의 비용을 사용하게 되었다. 결과적으로 평균 혜모글로빈은 현저한 증가를 가져왔다. 이에 대한 효과를 알아보기 위해 듀크대학의 임상연구소에서 실용임상연구(pragmatic clinical trial)을 수행하게 되었고, 적혈구형성인자치료법과 위약 간의 무작위배정 비교임상시험을 수행하여 하였으나 거의 모든 신장내과 전문의들이 동 치료법을 신뢰하고 있었기 때문에 목표 혜모글로빈 정상 수준과 준정상 수준으로 배정하여 임상연구를 진행하였다[9]. 그러나 정상수준을 유지하는 것을 목표로 한 군에서 오히려 일차건강결과상 준정상군에 비해 더 좋지 않은 결과가 나오게 되었고[10] 메디케어 정책이 자신들이 환자들을 더 해롭게 하고 있다는 질책을 받기도 하였다[11].

이후 여러 편의 무작위 대조군임상연구들의 결과들에서 일관성 있게 정상 유지군이 그렇지 않은 여러 대안들보다 일차 건강결과의 추가 이득이 없거나 더 해로움이 밝혀졌고 혜모글로빈 수준을 13 gm/dL 이상 유지하는 것이 오히려 사



망을 늘리고 이득도 없다는 것을 알게 되었다. 이 사례를 통해 불확실성이 있는 상태에서 의료기술의 확산이 얼마나 위험을 초래할 수 있는지, 일정 부분 근거 수준이 낮더라도 확산된 의료기술을 다시 양질의 임상연구 특히 무작위배정 비교임상시험을 수행하는 것이 얼마나 어려운지를 확인할 수 있다. 따라서 새로운 치료 방침이 정해지기 전 임상연구의 횡금시기에 해당하는, 신기술의 확산 전 시기에 양질의 근거를 생성하는 노력을 기울여야 한다.

특히 네거티브리스트제도를 근간으로 하는 우리나라의 건강보험체계는 결과적으로 의학적인지 아닌지를 국가가 판결해야 할 부담을 떠안게 되는 제도이므로 급여에 대한 이분법적인 의사결정 방식 외에 조건부 의사결정이 필요하다. 이러한 조건부 결정은 최지에 맞게 불확실성을 해결할 수 있도록 임상연구와 병행하여야 하며 따라서 공적 관리시스템이 구축되어야 한다. 또 다른 방법으로는 관련 산업체나 의료인이 혁신적 신의료기술을 개발할 때부터 의료기술평가에서 요구하는 수준의 임상연구를 하도록 지침을 마련하고 지원하는 것이 필요하다. 현재 전세계적으로 특히 제약 업계를 중심으로 의료관련 산업체에서의 회두는 '급여 가능한 혁신(reimbursable innovation)'이다. 즉 과거 인허가 당국에 초점을 맞추어 임상연구를 진행하였으나 이제는 의료기술평가기관이나 지불자들의 요구를 충족시키는 임상연구를 진행하려는 움직임이 진행되고 있다. 이에 대해서 현재 국제의료기술평가학회와 미국의 의료기술정책센터(Center for Medical Technology Policy), 한국보건의료연구원에서는 국제적인 지침을 마련하려는 노력을 진행하고 있다 [12]. 즉 임상인허가단계를 위한 연구에서부터 후에 불확실성을 줄이려는 노력들이 진행되고 있는 것이다. 그러나 이 역시 한계점을 가지고 있어 불확실성을 줄이는 노력은 지속적이고 다양적으로 기울여져야 한다.

조건부 의사결정에 대한 외국 현황

국가별 제도에 따라 조건부근거창출급여의 대상이 되는 의료기술의 주된 종류가 다르다. 미국의 경우 의료기기 및 약제들이 주를 이루고 유럽연합이나 그 외 국가들은 약제가

주를 이루고 있다. 즉 불확실성의 부담이 급여 제도와 맞물려 어디에 더 중점을 두고 있는지에 따라 달라지게 된다. 외국의 몇 사례들에 대하여 살펴보면 다음과 같다.

1. 외국의 약제 조건부근거창출급여 현황

보건의료기술의 급여 결정 단계에서 조건부근거창출급여가 제도화되어 있는 국가에서는 대부분 의료기술에 대하여 이를 적용하고 있는데, 일부 약제에 대해서도 제도화된 조건부근거창출급여를 적용한 사례가 있다. 제도화된 조건부근거창출급여가 없는 국가에서도 약제의 급여를 결정하는 과정에서 효과성에 관한 추가적인 근거 생산의 필요성에 따라 조건부근거창출급여를 적용한 사례가 보고되고 있다.

미국의 메디케어에서는 연방차원의 급여 의사결정 과정(national coverage determinations)에서, 우수한 치료효과의 가능성은 있으나 급여하기에는 근거가 불충분한 의료기술에 대해 조건부근거창출급여 프로그램을 운영하고 있다. 2005년 미국에서는 직장암에서 4개 약제(oxaliplatin, irinotecan, cetuximab, bevacizumab)의 허가외사용에 대해 효과성을 평가하기 위하여 조건부근거창출급여를 실시하였다. 메디케어는 이 프로그램에서 국립암연구소(National Cancer Institute)에서 이루어지는 9개의 임상시험에서 사용되는 경우에 한하여 급여하였고 약제 사용 결과에 관한 데이터를 수집하였다. 프로그램의 운영과 관련하여 몇 가지 비판이 제기되었는데, 9개 임상시험의 선정과정에 대한 투명성 문제 및 임상시험의 대상이 메디케어 수혜자 범위와 일치하지 않아 조건부근거창출급여를 통하여 산출되는 근거의 활용도에 대한 의문 등이 있었다. 그럼에도 불구하고 이러한 조건부근거창출급여 실시를 통하여 메디케어가 약제 급여에서 체계적 자료수집을 통한 근거생산의 의지를 보여주었다는 점에서는 의미가 있다고 평가된다[13].

보건의료기술의 급여 결정 과정에서 연구내급여(Only In Research, OIR)를 운영하고 있는 영국은 직장암에서 2개 약제(oxaliplatin, irinotecan)의 임상적 효과성과 비용효과성의 근거가 부족하다고 판단하고 이를 약제에 대하여 OIR을 실시하였다. 2003년 영국국립임상보건연구원(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)은

이에 대한 가이던스를 통해 종양 전문 의사들에게 환자를 의학연구위원회(Medical Research Council, MRC)에서 구축한 임상시험(FOCUS trial)에 등록하게 함으로써, 환자들이 적절한 조건에서 치료받을 수 있고 임상 데이터 수집을 통한 약제의 가치 평가가 이루어지도록 하였다. 2004년 MRC FOCUS trial 결과가 보고되었고, 2005년 NICE는 그 결과를 검토하여 최종적으로 2개 약제에 대하여 긍정적인 권고를 내렸다[14].

영국에서는 OIR을 통하지 않고 개별 약제의 급여 결정 과정에서 조건부근거창출급여를 적용한 사례도 있다. 2002년부터 보건부와 4개 제약회사는 다발성경화증 치료제 beta interferon과 glatiramer acetate에 대하여 10년간의 조건부근거창출급여 프로그램을 운영하고 있다. 1만 명 규모의 환자 코호트를 구축하여 약제의 효과성을 2년마다 분석하고 비용효과성을 충족시키는 수준으로 약가를 조정하기로 하였다. 약가는 일차의료트러스트(primary care trust)와 병원트러스트(hostpital trust)가 지불하고 임상비용과 프로그램 운영비는 제약회사가 부담하도록 하였다[15,16]. 규모로 볼 때 매우 큰 프로그램이고 정부와 민간의 역할분담도 명확히 이루어졌음에도 불구하고, 지금까지 이 조건부근거창출급여 프로그램에 대한 비판의견이 적지 않다. 프로그램 운영 과정의 투명성이 부족하였으며, 자문그룹(scientific advisory group)의 대다수가 조건부근거창출급여의 결과와 관련하여 이해관계를 가지고 있었다는 것이다[17]. 또 2002년부터 시작된 프로그램의 초기 2년 자료에 대한 분석이 2009년에야 완료되었는데, 처음에 예측한 만큼의 약효가 나타나지 않았을 뿐만 아니라 약제를 사용하지 않은 비교 집단에 비해 더 나쁜 결과가 나타난 것으로 발표되었다[18]. 부정적인 결과 산출에도 불구하고 지금까지 약가 인하가 이루어지지는 않았으며, 이 조건부근거창출급여 프로그램을 “값비싼 실패(costly failure)”라고 비판하는 의견이 있다. 반면 초기 2년에 관한 결과만으로 프로그램을 중단하는 것은 적절하지 못하다는 의견도 있어 논쟁 가운데 조건부근거창출급여가 진행되고 있다[19].

캐나다 앨버타에서는 2003년 류마티스관절염 치료제 infliximab과 etanercept를 급여하면서 제약회사에게 시판

후안전성 조사를 실시하도록 하였고 환자와 의사들의 강제적인 참여를 조건으로 하였다. 또 약제 사용을 기준 치료제 사용 후 치료에 실패한 환자로 제한하였고, 약제의 지속 사용 대상은 데이터를 제출하여 사전에 명시한 효과가 나타난 환자로 제한하였다. 조건부근거창출급여 운영비용은 제약회사가 부담하였고 관리는 정부가 맡았다. 데이터는 연구위원회에 속하는 것으로 하였다[16].

호주에서는 2004년 폐동맥고혈압 치료제 bosentan에 대하여 조건부근거창출급여를 적용한 바 있다. Bosentan Patient Register를 구축하여 3년 동안 환자의 약제 사용 자료를 수집하였는데, 레지스트리 등록은 환자의 선택으로 하였고 등록하지 않은 환자도 약제 급여를 받을 수 있도록 하였다. 그러나 모든 환자들은 6개월마다 치료결과 평가를 받았고, 치료 결과가 나타나지 않은 경우에는 이후 약제 사용을 할 수 없도록 하였다. 호주 정부는 수집된 데이터를 활용하여 bosentan의 장기 치료효과를 평가하였고 비용효과성에 부합하도록 약가를 조정하였다[20,21].

이탈리아에서는 2008년 협심증 치료제와 당뇨병 치료제에 대하여 각각 두 건의 조건부근거창출급여를 시행하였다. 정부는 이를 약제를 급여하면서 임상적 유효성에 관한 근거를 추가 생산할 수 있도록 일정 기간 동안 일정 규모의 환자에 대한 자료를 수집하는 것을 조건으로 하였다. 분석 결과는 아직 보고되지 않았다[3].

스웨덴에서는 2006년 비만치료제 rimonabant의 급여여부 평가 결과, 임상적 유효성과 안전성이 있어서 근거의 불확실성을 언급하면서, 장기적인 효과성과 비용효과성을 평가할 수 있도록 추가적으로 자료를 수집하는 것을 조건으로 하여 임시적으로 급여한 바 있다[22].

이상과 같이 약제에 대한 조건부근거창출급여는 2000년대 이후 몇몇 사례가 관찰되었고, 일부는 완료되어 결과가 보고되었으나 그렇지 않은 것들도 있다. 그러나 전반적으로 약제의 조건부근거창출급여 실시 사례에 대한 보고 건수에 비해 그것의 결과와 평가에 대해서는 발표된 자료가 매우 미흡하다. 그 이유의 하나로 조건부근거창출급여가 지불자와 제약회사 간의 비공개 협약을 포함하기 때문임이 지적되기도 하고, 조건부근거창출급여가 처음 시작할 때에 비하여 잘

운영되지 않기 때문이라고 보는 시각도 있다[16]. 이와 같아, 현재까지 약제에서 조건부근거창출급여는 일부 고가 약제를 중심으로 운영된 사례들이 있으나 아직 경험이 풍부하지 않으며 그에 대한 충분한 평가도 이루어지지 않은 실정이다.

2. 외국의 의사행위에 대한 조건부근거창출급여 현황

미국의 근거창출조건부급여제도에 있어서 폐용적감소수술(lung volume reduction surgery)을 예로 들 수 있는데 메디케어는 국가 폐기종 치료 임상시험(National Emphysema Treatment Trial)의 적용대상환자에게 급여하기로 결정하였다. 이 임상연구는 1995년부터 시작하여 7년에 걸쳐 1,218명의 폐기종환자를 대상으로 폐재활치료와 폐용적감소수술군으로 나눈 무작위배정 비교임상시험이다[23]. 이 연구 결과 폐기종이 주로 폐상엽에 있으면서 낮은 기저운동능력을 보여준 군에서 생존이득이 있었고 그렇지 않은 군에서는 내과적 치료에 비해 이득이 없거나 수술군에서 사망률이 증가하였다. 메디케어는 이러한 생명 연장의 유익을 보인 군의 특성에 해당되는 환자들의 조건에 한정하여 연방차원의 급여기준을 개정하여 공표하였다. 그러자 매년 5,000여건에 달하던 이 수술이 수백 건으로 줄어들게 되었고[21] 메디케어는 연간 1억2천5백만달러의 비용의 청구가 줄어들었다[24]. 흥부외과의사 입장에서는 어떤 환자들에게 이득이 같지 분명히 알게 되었고 환자도 이득을 받을 환자들이 수술을 받게 되었으며 이 정책결정자는 공적 재원을 합리적으로 사용할 수 있게 되었으므로 모두에게 유익을 주는 결과를 산출한 것이다. 만약 이러한 조건부 급여 인정을 통한 근거 창출 기전을 가져오지 않았다면 지금도 미국에서는 수천 건의 불필요하고 오히려 수술이 해로운 환자들에게서도 이 치료가 행하여졌을 것이다.

캐나다의 온타리오주에서는 성향점수(propensity score)로 짹을 이룬 약물방출 스텐트와 기존의 스텐트와의 비교 관찰적연구를 조건부로 급여하는 형태로 진행하였다[25]. 이 연구는 캐나다 온타리오주의 Conditionally Funded Field Evaluation (CFFE) 프로그램 중 하나로 2002년 관련 위원회는 비교적 고가인 약물 방출 스텐트가 기존의 금속 스텐트에 비하여 어떤 이득이 있는지 평가한 결과, 기존 연구가 혼

합된 위험 군에 단일 새 병변에서 무작위 대조군 시험이 진행되었던 자료로 효능에 초점이 맞추어져 있어 실제 상황에서의 효과에 대해서는 근거가 부족하여, 일반화시킬 때 비용효과적일지 명확하지 않아 조건부 급여로 인정하면서 1년 재협착률과 사망률을 결과 지표로 하여 실용연구임상을 수행하도록 한 것이다. 1만 3천여 명에 대한 연구 결과가 발표되었는데 당뇨, 3 mm 이하의 작은 혈관 혹은 20 mm 이상의 긴 혈관 병변과 같은 고위험 인자 중 2개 이상 있는 경우 관상동맥재개통에 유의한 효과가 있었고 저위험군에서는 차이가 없다는 것을 알게 되었다. 이 결과에 따라 온타리오주의 급여결정위원회는 2개 이상의 위험인자가 있는 군에서 약물 방출 스텐트를 사용할 것을 권고했고 매년 2천2백만 달러의 비용을 절약할 수 있었다[26].

조건부 의사결정의 국내 사례

이미 국내에서는 다양한 형태의 조건부 의사결정이 이루어져 왔다. 첫 번째로는 2005년 중증질환 보장성 강화 정책의 일환으로, 암질환에 사용되는 약제 중에 식품의약품안전청 허가사항 외 투여하고자 할 때 암질환심의위원회에서 인정할 경우 건강보험심사평가원 공고를 통해 급여 또는 비급여로 사용할 수 있으며 일정 기간 사용 후 이에 대한 평가를 하도록 하였다. 2011년 10월 현재 138건의 사전신청요법이란 이름으로 인정된 요법들이 있으나 이중 다처방되는 건은 많지 않다. 위암에서 TS-1 (tegafur + gemecaril + oteracil potassium)과 cisplatin 병용요법을 포함한 3건이 300예 이상 처방되었고, 그 외 50건 이상 처방된 예는 6건 밖에 없어 총 9건에 대해서만 재평가가 이루어지고 있다. 이외에도 신의료기술의 수용과정에서 한시적으로 비급여로 인정한 후 일정 기간 후 근거를 생성하여 재결정하도록 건강보험정책심의위원회에서 결정한 사례가 두 차례 있었다. 대동맥근부성형술(CAVAR) 수술과 조기위암의 내시경적 점막하절제술(endoscopic submucosal resection, ESR)이 두 사례인데, 두 경우 상황은 다르지만 제도화된 상태에서 시행되지 못하고 유권해석에 따른 사례로 운영되다보니 각 이해당사자들이 각자 자신의 역할, 책임과 의무에 대해 이해가 부족하고

게임의 룰이 불분명해, 두 건 모두 결과적으로는 사회적 논란을 초래하게 되었다. 마지막으로 최근 기등재약 재평가 과정에서 효과성에 대한 불확실성으로 급여 제외대상에 있는 약제들에 대해 급여 제외를 유보하고 일정 기간 급여를 유지하면서 근거를 생성할 기회를 주는 기전이 새로 도입되고 있다.

이러한 제도는 정책 결정자와 관련분야의 임상의사, 산업체, 환자, 연구자들이 조화롭게 역할을 다하여야 좋은 결과를 낼 수 있으나 아직 도입 초기라 이에 대한 경험과 시스템화 과정이 부족하여 개선의 여지가 있다. 그럼에도 불구하고 이러한 사례는 선순환의 고리를 이어줄 좋은 도전과 경험들이라 생각하며 향후 더 발전시켜나갈 필요가 있다.

조건부 의사결정의 장단점

조건부 의사결정은 불확실성이란 위험인자를 관리하며 즉 위험관리 프로그램이 작동하며 환자들이 새로운 혁신적인 치료에 조기에 접근할 수 있고 의료기술의 발전을 촉진한다는 큰 장점을 가지고 있다. 보험자나 보험을 관리하는 입장에서도 급여 결정과 관련하여 환자, 의료공급자 및 산업체와의 갈등을 조절할 수 있는 기전을 갖게 되고, 과학적 최종 판단 근거를 가지고 급여 결정을 할 수 있으므로 최종 의사결정에 대한 수용성을 제고할 수 있는 장점이 있다.

단점으로는 일단 급여를 진행하던 의료기술에 대해 급여 할 만한 가치가 없는 것으로 판단될 경우 현실적으로 중단할 수 있을지에 대한 부분으로 결국 급여범위를 확대하는 한 형태가 될 것이라는 비판이 있다. 또 조건부 급여 창출 급여에 따른 연구의 재원을 어디서 마련할 것이며 그 비용도 적지 않다는 회의론도 있을 수 있다. 실제로 호주에서는 약제를 제외한 신의료기술에서 조건부 급여를 인정한 사례의 경우 실제로 급여 중단된 사례가 별로 없었다는 것이 이례가 된다. 하지만 이는 조건부로 인정한 기간 동안 얼마나 잘 고안된 임상연구가 병행되느냐에 따라 달라지는데, 급여와 그 연구의 진행과정에 대한 분명한 각자의 책임과 의무를 규정하고 데이터분석에 공정성을 보장할 때 결과는 달라질 수 있다. 실제로 미국에서 Blue Cross Blue Shield Technology Evaluation Center (BCBSA-TEC)의 유방암에서 고용량 항

암제 치료와 자가 골수 치료법의 사례에서 볼 수 있듯이, 당시 동 치료법은 각광을 받고 한동안 해당 환자들에게 유행처럼 번져갔던 치료법이었는데, 국립암연구소의 무작위대조군 임상시험연구와 연계하여 본 결과 오히려 치료군에서 사망률이 높게 나와 BCBSA는 더 이상 급여하지 않기로 결정하였다. 이러한 기전이 없었더라면 지금 동 치료법은 표준 치료법이 되어 사용되고 있었을 수도 있다고 Mohr와 Tunis[24]는 지적한다. 또한 전술한 바와 같이 폐기종에서의 폐용적 감소수술의 예나 스텐트의 예에서도 연구에 동참한 의료진이 충분히 그 결과를 이해하고 받아들이기 때문에 얼마나 잘 연구를 수행하고 관리하느냐가 이러한 제도의 도입의 승패를 가르는 관건이 될 것이다.

조건부 의사결정의 제도화에 따른 고려사항

조건부 의사결정에 따른 급여나 비급여 형태의 잠정적 사용은, 불확실성에도 불구하고 잠재적 이득이 잠재적 불이익을 상회할 것으로 생각하는 영역에서 사회가 그 위험 부담을 안고 수용하는 제도이다. 그러므로 환자나 사회 및 의료제공자 모두에게 피해를 최소화하는 제도적 장치와 양질의 근거를 생성하기 위한 전향적인 연구가 보장되어야 하며 시스템의 운영 규칙을 정하고 관련 당사자들이 이를 준행할 필요가 있다. 그렇지 않다면 불확실성을 제대로 다루지 못한 채 사용만 증가하게 되고 후에 중단하기 힘든 상태에 이르게 될 위험이 있다. 따라서 Table 1의 항목에 대하여 분명히 정의하고 제도화 하여 진행하여야 한다.

또한 조건부 의사결정의 대상이 되는 경우에 대한 기준이 필요하다. 전술한 바와 같이 규제적 성격을 지닌 식품의약품안전청이나 신의료기술평가위원회에서 사용하도록 권고한 의료기술중에 어떤 환자군에서 더 효과적일지 불분명한 경우, 대리표지자에 의한 평가가 이루어졌으나 그 가치를 결정하기에 궁극적 건강 결과가 필수적인 경우, 비교대안과의 효과 및 비용효과의 직접 비교가 필요한 경우, 상당히 확산될 기술이나 선행 근거의 질이 비교적 낮을 경우를 생각해 볼 수 있다. 그 외 Trueman [21]은 기준의 의료가 해결해주

Table 1. Concerning points for performing access with evidence development

1. Minimal requirement for the application	Physician related factors (training, experience, specialty, etc.) Facility or scale of hospital (primary, secondary, and/or tertiary, training hospital etc.)
2. Funding source: who will pay for the following items (health insurance, industry, patients, government or other research grant?)	Indexed technology Existing (compared) technology Cost for routine care Research related cost
3. Who has the responsibility for	Clinical study design? Whole performance of the clinical study? Data management? Decision making to continue the study? Complication of the patients with indexed intervention ?
4. Process	Who should apply for this conditional program? Who will approve individual application? Who will approve the study protocol? Who will interpret the results? How the results is submitted to the final policy makers?
5. Action plan according to the result of the study	Covered by health insurance, out of pocket money, reversing a decision or prohibition

지 못하는 영역 혹은 현저한 결과의 개선을 요구하는 경우, 해당 신의료기술의 가치주장이 논리적이고 이론적으로 타당하나 근거의 일부가 부족한 경우, 불확실성을 해소하는데 데이터 수집이 유일한 해결책일 경우, 기존의 전통적인 급여 결정 방식은 적절치 못한 경우, 주요 고려사항이 임상적 또는 비용효과성상의 불확실성이 경우, 이해당사자들이 적시의 근거 생성에 동의하는 경우를 근거창출급여의 적용증으로 들었다. 그러나 모든 불확실성이 있는 의료기술을 조건부의사결정 형태로 가져가기에는 관리적 차원과 이에 대한 연구의 사회적 비용 등의 문제가 있음을 감안한다면 주된 이슈별로 이에 맞는 우선순위모델을 개발하여야 할 것이다. 경제성이 불분명한 경우는 재정 영향 규모가 일정부분 이상 된다든지, 일차적 안전성은 확보되었으나 보다 장기적 측면에서 효과대비 안전성에 대한 추적 데이터 분석이 필요한 경우는 재정 규모에 구애 받지 않고 다 적용하나 레지스트리를 이용한 모니터링 개념으로 조건부 인정한다고 결정하는 것과 같은 우선순위와 프로세스 진행 방법을 적절히 조합하여

사용할 필요가 있다. 또한 근거생성으로 인한 이득을 보는 제한된 산업체가 있는 경우 R&D 차원의 투자가 이루어지지 못하는 타당한 사유가 있어야 할 것이다. 즉 이러한 제도가 기존의 산업체가 해야 할 의무를 대체해서는 안 된다.

결 론

혁신적인 의료기술의 개발이 증가하고 있지만 제한된 의료자원의 문제 및 정보와 지식의 부족 등의 문제로 공적 의사결정 현장에서는 불확실성의 문제를 지닌 채 수 많은 의사 결정을 해오고 있다. 때로는 반려하거나 때로는 무리하게 기존의 기술로 준용시키고 때로는 비급여화 하는 식으로 불확실성 문제를 다루어 보려하지만 이 모든 대처방식은 혼명한 방식은 아니며, 일단 의료기술이 확산되고 나서 이에 대한 제대로 된 평가를 한다는 것은 더 많은 갈등을 초래하게 될 것이다. 이에 따라 급여에 대한 이분법적인 의사결정구조로는 해결할 수 없는 문제들에 대해 전향적 데이터 수집과 근거 창출을 전제로 한 조건부 의사결정제도를 도입함으로써 제한적 상황 하에 최적의 의사결정을 위한 제도가 세계 각국에서 여러 형태로 사용되어져 왔다. 일부 고가 약제를 중심으로 운영된 약제에 대한 조건부근거창출급여의 사례들과 의사의 시술이나 수술법에 해당되는 사례들을 통해 일부 그 유용성에 대한 초기 자료들이 나오고 있고, 아직 체계화된 결과가 부족하여 이에 대한 종합적인 분석이 필요함에도 불구하고 이러한 대안이 없이 현 단계의 결정 구조만으로는 한계가 드러나고 있다. 우리나라로 암질환의 식품의약품 안전청 허가초과 사용, 일부 의사의 신의료 행위, 약제의 재평가 과정에서 이러한 조건부의사결정이 이루어져 왔지만 아직 충분히 제도화 되지 못하고 서로의 역할에 대한 인식이 부족해 때로 사회적으로 문제화되기까지 하였다. 그러나 이는 적용의 미숙이지 본질적 문제가 아니므로 우리나라 사회가 신의료기술의 합리적수용을 위한 조건부 의사결정의 제도를 잘 설계하고 활용할 때가 되었으므로 이에 대한 정부와 관련 이해당사자들 간의 협력적 노력이 필요하다.

핵심용어: 근거중심의학; 의사결정; 조건부 결정

REFERENCES

1. Park SH, Lee SM. Evidence-based decision-making and health technology assessment in South Korea. *Value Health* 2008;11 Suppl 1:S163-S164.
2. Lee SM. Evidence-based healthcare: seeking for the broken virtuous circle. *J Korean Med Assoc* 2009;52:532-535.
3. Stafinski T, McCabe CJ, Menon D. Funding the unfundable: mechanisms for managing uncertainty in decisions on the introduction of new and innovative technologies into health-care systems. *Pharmacoeconomics* 2010;28:113-142.
4. Klemp M, Fronsdal KB, Facey K; HTAi Policy Forum. What principles should govern the use of managed entry agreements? *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27:77-83.
5. Eden J, Wheatley B, McNeil B, Sox H. Knowing what works in health care: a roadmap for the nation. Washington, DC: The National Academies Press; 2008. 280 p.
6. Park S. Risk-sharing agreement on the pricing and reimbursement of new drugs. *Korean J Health Econ Policy* 2010;16:125-153.
7. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Pharmaceutical pricing policies in a global market. Paris: OECD; 2008. 215 p.
8. Park S, Park EJ, Ko SJ. Policy measures to enhance access to drugs for rare diseases. Seoul: Korea Institute for Health and Social Affairs; 2010.
9. Olsen LA, Aisner D, McGinnis JM. The learning healthcare system: workshop summary. Washington, DC: National Academies Press; 2007. 374 p.
10. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-2098.
11. Rubin RJ, Mendelson DN. Translating guidelines into policy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:209-210.
12. Center for Medical Technology Policy. Green Park Collaborative (GPC) [Internet]. Baltimore, MD: Center for Medical Technology Policy; c2008 [cited 2011 Oct 20]. Available from: <http://www.cmtpnet.org/gpc>.
13. Carino T, Williams RD 2nd, Colbert AM, Bridger P. Medicare's coverage of colorectal cancer drugs: a case study in evidence development and policy. *Health Aff (Millwood)* 2006;25:1231-1239.
14. Chalkidou K, Hoy A, Littlejohns P. Making a decision to wait for more evidence: when the National Institute for Health and Clinical Excellence recommends a technology only in the context of research. *J R Soc Med* 2007;100:453-460.
15. National Institute for Clinical Excellence. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis [Internet]. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002 [cited 2011 Oct 20]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11441/32290/32290.pdf>.
16. Lexchin J. Coverage with evidence development for pharmaceuticals: a policy in evolution? *Int J Health Serv* 2011;41:337-354.
17. McCabe CJ, Stafinski T, Edlin R, Menon D; Banff AED Summit. Access with evidence development schemes: a framework for description and evaluation. *Pharmacoeconomics* 2010;28:143-152.
18. Boggild M, Palace J, Barton P, Ben-Shlomo Y, Bregenzer T, Dobson C, Gray R. Multiple sclerosis risk sharing scheme: two year results of clinical cohort study with historical comparator. *BMJ* 2009;339:b4677.
19. Raftery J. Multiple sclerosis risk sharing scheme: a costly failure. *BMJ* 2010;340:c1672.
20. Wlodarczyk JH, Cleland LG, Keogh AM, McNeil KD, Perl K, Weintraub RG, Williams TJ. Public funding of bosentan for the treatment of pulmonary artery hypertension in Australia: cost effectiveness and risk sharing. *Pharmacoeconomics* 2006;24:903-915.
21. Trueman P, Grainger DL, Downs KE. Coverage with Evidence Development: applications and issues. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26:79-85.
22. Persson U, Willis M, Odegaard K. A case study of ex ante, value-based price and reimbursement decision-making: TLV and rimonabant in Sweden. *Eur J Health Econ* 2010;11:195-203.
23. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-2073.
24. Mohr PE, Tunis SR. Access with evidence development: the US experience. *Pharmacoeconomics* 2010;28:153-162.
25. Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, Hopkins R, Tarride JE, Blackhouse G, Lazzam C, Cohen EA, Goeree R. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007;357:1393-1402.
26. Park BJ, Heo DS, Ahn HS, Lee SM, Lee YH, Kim SY, Kim SS, Han SG, Bae EY, Park DA. Evidence-based healthcare. Seoul: Korean Medical Book Publisher; 2009. 364 p.



Peer Reviewers' Commentary

임상연구 증가에 따라 의학기술의 발달은 가속되고 있다. 최근에는 유전자 검사기법에 힘입어 개인 맞춤형 의학도 발달하고 있다. 그중에서 환자에게 유용하게 쓰일 수 있는 의학기술을 판별해 내는 일은 더욱 중요해지고 있다. 학문적으로는 근거중심의학(Evidence Based medicine)이 그러한 일을 하고 있으며, 제도적으로는 식약청의 허가제도, 신의료기술위원회의 심의, 심사평가원의 보험급여 적용평가 등이 그러한 일을 하고 있다. 이 논문은 근거가 불완전하나 의학적으로 필요한 것, 임상적 안전성이 불완전한 것 등에 대한 조건부 근거창출 인정, 또는 조건부 급여 등과 같이 조건부 의사결정제도에 대하여 외국의 사례와 함께 소개하고 있다. 국가가 모든 의료에 대한 비용을 책임지는 우리나라 상황에서 조건부 근거창출 비급여 등의 제도는 추후 임상적 근거를 확보하면서 환자를 진료할 수 있어 의료계에서도 깊이 생각하여야 할 과제이다.

[정리:편집위원회]