

약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정

약제관리실 신약등재부

제정 2007.01.17. 규정 제 93호
개정 2007.04.25. 규정 제102호
개정 2008.10.07. 규정 제121호
개정 2009.07.31. 규정 제131호
개정 2011.02.14. 규정 제168호
개정 2012.07.27. 규정 제199호
개정 2012.11.27. 규정 제206호
개정 2013.08.26. 규정 제220호
개정 2013.12.31. 규정 제230호
개정 2015.05.29. 규정 제263호
개정 2015.12.30. 규정 제286호
개정 2016.02.29. 규정 제288호
개정 2016.04.27. 규정 제291호
개정 2016.09.09. 규정 제299호
개정 2016.10.21. 규정 제300호
개정 2017.06.30. 규정 제321호
개정 2017.09.04. 규정 제324호
개정 2017.09.29. 규정 제328호
개정 2017.12.13. 규정 제335호
개정 2017.12.19. 규정 제336호
개정 2018.02.19. 규정 제343호
개정 2018.12.28. 규정 제365호
개정 2020.10.08. 규정 제408호
개정 2021.01.20. 규정 제421호
개정 2022.04.08. 규정 제453호
개정 2022.12.23. 규정 제467호

제1장 총칙

제1조(목적) 이 기준은 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」 제11조의2제14항에 따라 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 세부사항을 정함을 목적으로 한다. <개정 2011.2.14., 2012.7.27.>

제2조(적용범위) 약제의 요양급여대상여부 평가와 관련하여 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」(이하 “요양급여기준”이라 한다) 및 보건복지부장관이 정한 「약제의 결정 및 조정 기준」(이하 “결정 및 조정 기준”이라 한다)에서 규정된 사항을 제외하고는 이 규정에 의한다. <개정 2008.10.7., 2011.2.14.>

제2장 약제의 요양급여대상여부 등의 평가 기준 및 절차

제3조(자료제출) ① 요양급여기준 제10조의2제3항에 따라 약제평가신청서(전자문서를 포함한다)에 첨부하여야 할 서류 중 요양급여기준 제10조의2제3항제1호 다목부터 바목까지의 서류는 별첨 1 “약제의 유용성 및 비용효과성 자료 제출범위 및 작성방법”에서 정한 바에 의하여 작성·제출하여야 한다. <개정 2008.10.7., 2011.2.14., 2012.11.27.>

② 별첨 1 “약제의 유용성 및 비용효과성 자료 제출범위 및 작성방법”

제1호 가목의 지침에 따른 경제성평가 자료(이하 “경제성평가 자료”라 한다)는 별첨 2 “의약품 경제성평가 지침”에 의하여 작성하여야 한다.
<개정 2008.10.7., 2012.11.27., 2015.5.29.>

③ 제1항 및 제2항에도 불구하고, 요양급여기준 제14조에 따라 보건복지부장관이 정하여 고시한 약제 산정기준에 따라 상한금액이 정하여지는 약제의 경우에는 요양급여기준 제10조의2제3항제1호 다목부터 바목까지의 자료를 생략할 수 있다. <개정 2011.2.14., 2012.7.27., 2015.5.29., 2020.10.08.>

제3조의2(자료보완 및 제출서류반려 등) ① “건강보험심사평가원장(이하 “원장”이라 한다)”은 요양급여기준 제10조의2에 의한 약제평가신청서에 미비사항이 있는 경우 보완에 필요한 상당한 기간을 정하여 신청인에게 보완을 요구할 수 있다. <개정 2011.2.14., 2022.4.8.>

② 제1항에 의한 보완 요청에 대하여 신청인은 보완에 필요한 기간과 사유를 명시하여 기간연장을 요청할 수 있다. <개정 2011.2.14., 2013.8.26., 2015.5.29.>

③ 제2항의 연장기간은 다음의 각 호별로 총 90일을 초과할 수 없다.
<신설 2015.5.29.>

1. 요양급여기준 제10조의2제3항에 따른 평가
2. 요양급여기준 제11조의2제2항에 따른 재평가 또는 독립적 검토를 거친 재평가

④ 제3항에도 불구하고 제3조의3제3항에 따른 연장처리기간 중에 추가로 보완 요청이 이루어지는 경우, 제2항의 연장기간은 90일 이내에서 추가할 수 있다. <신설 2015.5.29.>

⑤ 원장은 제출된 신청서에 대하여 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우 신청서를 반려할 수 있다. <개정 2011.2.14., 2015.5.29., 2015.12.30.>

1. 제1항 및 제2항에 의하여 약제의 제조업자·위탁제조판매업자·수입자 등(이하 “제조업자 등”이라 한다)에게 동일한 자료에 대한 제출요청을 2회 이상하였으나 이를 제출하지 아니한 경우
2. 요양급여기준 제10조의2에 의하여 요양급여의 결정을 신청한 약제로서 결정 후 즉시 판매가 불가능한 약제인 경우

⑥ 약제의 제조업자 등이 기제출한 신청서의 추가 자료를 제출할 경우에는 약제급여평가위원회(이하 “위원회”라 한다) 개최 14일전까지 하여야 한다. <개정 2011.2.14., 2013.12.31., 2015.5.29.>

[본조신설 2008.10.7.]

제3조의3(처리기간의 계산 등) ① 요양급여기준 제11조의2제1항에 따른 처리기간은 120일 이내로 하며, 국내에서 세계최초로 허가를 받은 신약의 경우 처리기간은 100일 이내로 한다. 다만, 다음 각 호에서 정하는 약제의 경우에는 각 호에서 정하는 바에 따른다. <개정 2011.2.14., 2013.12.31., 2016.4.27., 2022.4.8., 2022.12.23.>

1. 결정 및 조정 기준 제7조제2항에 따른 제조업자 등이 이행할 조건이 있

는 약제의 경우: 150일 이내,

다만, 결정 및 조정 기준 별표2 제2호 나목과 다목 유형으로 평가받는 약제로서, 이 규정 제6조의2에 해당하는 경우: 120일 이내

2. 요양급여기준 제13조에 해당하는 약제의 경우: 150일 이내

② 보완자료 요청으로 소요된 기간 및 「약제급여평가위원회 운영규정」 제16조제2항에 따라 안전 상정이 보류되는 기간은 제1항의 처리기간에 산입하지 아니한다. <개정 2015.5.29.>

③ 원장은 새로운 경제성평가자료의 제출 및 허가(신고) 사항의 변경 등으로 인하여 재검토가 필요하다고 판단되어 부득이 처리기간 내 심의가 불가능할 경우 처리기간을 연장할 수 있다. <개정 2015.5.29.>

④ 원장은 제3항에 따라 처리기간을 연장하는 때에 처리기간의 연장사유와 처리예정기한을 지체없이 신청인에게 통보하여야 한다. <개정 2011.2.14.>

⑤ 제3항에 따라 연장하는 기간은 제1항을 준용하되, 그 기산일은 제4항에 따른 통보일자로 한다. <신설 2015.5.29.>

[본조신설 2008.10.7.] [전문개정 2013.8.26.]

제4조(평가내용) ① 원장은 위원회의 심의를 거쳐 약제의 요양급여대상여부를 평가함에 있어 다음 각 호의 사항을 고려하여야 한다. <개정 2011.2.14., 2013.12.31., 2017.9.4.>

1. 대체가능성, 질병의 위중도, 치료적 이익 등 임상적 유용성

2. 투약비용, 임상효과의 개선 정도, 경제성평가 결과 등 비용효과성
3. 대상환자수, 예상사용량, 기존 약제나 치료법의 대체 효과 등 보험재정에 미치는 영향
4. 제외국의 등재여부, 등재가격, 급여기준 등
5. 결정 및 조정 기준 제7조제2항에 따른 제조업자 등이 이행할 조건
6. 기타 보건의료에 미치는 영향 등

② 제1항 각 호의 세부 평가기준 및 절차 등은 위원회의 심의를 거쳐 원장이 정하여 공개한다. <신설 2011.2.14., 2017.9.4.>

제5조(요양급여대상 선별기준) 원장은 제4조제1항 각 호의 검토결과를 종합적으로 고려하여 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 것으로 평가되는 경우에는 요양급여대상 약제로 선별할 수 있다. <개정 2011.2.14., 2015.5.29., 2017.9.4.>

1. 임상적으로 유용하면서 비용효과적인 약제로서 제외국의 등재여부, 등재가격 및 보험급여원리, 보험재정 등을 고려할 때 수용 가능하다고 평가하는 경우
2. 제1호에 해당되지 않음에도 대체가능한 치료방법이 없거나 질병의 위중도가 상당히 심각한 경우 등 환자의 진료에 반드시 필요하다고 판단되는 경우
3. 제6조의2에 따른 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제로서 제외국의 등재여부, 등재가격 및 보험급여원리, 보험재정 등을 고려할 때 수용

가능하다고 평가하는 경우

4. 기타 보건의료에 미치는 영향을 고려하여 필요하다고 평가하는 경우

제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제) 요양급여기준 제11조의 2제9항2호 및 제13조제2항에 따른 환자의 진료에 반드시 필요하다고 인정하는 약제는 다음 각 호의 어느 하나와 같다. <개정 2012.7.27.>

1. 다음 각 목을 모두 만족하는 경우

가. 대체 가능한 다른 치료법(약제포함)이 없는 경우

나. 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 경우

다. 희귀질환 등 소수의 환자집단을 대상으로 사용되는 경우

라. 생존기간의 상당기간 연장 등 임상적으로 의미있는 개선이 입증된 경우

2. 기타 위원회가 환자의 진료에 반드시 필요하다고 평가하는 경우

[전문개정 2011.2.14.]

제6조의2(경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제) ① 대상 환자를 소수로 다음 각 호 모두에 해당하는 약제의 대하여는 경제성평가 자료 제출을 생략할 수 있다. 다만, 국내에서 세계최초로 허가받은 신약의 경우에는 제1호와 제2호의 요건만 충족하는 경우에도 자료제출을 생략할 수 있다. <개정 2016.10.21., 2020.10.08., 2022.12.23.>

1. 희귀질환 치료제나 항암제로서 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 약제

가. 대체 가능한 다른 치료법(약제포함)이 없는 경우

나. 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의

심각한 질환에 사용되는 경우

다. 소아에 사용되는 약제로 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 임상적으로 의미 있는 삶의 질 개선을 입증하거나 그 밖에 위원회에서 인정하는 경우

2. 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 약제

가. 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받은 경우

나. 대조군이 있는 2상 임상시험으로 3상 조건부 없이 식품의약품안전처의 허가를 받은 경우

다. 그 밖에 근거생산이 곤란하다고 위원회에서 인정되는 경우

3. 외국조정평균가 산출의 대상국가인 외국 8개국(이하 “외국 8개국”이라 한다) 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되면서 약가가 확인되는 약제이거나 이에 준하여 급여되고 있는 약제. 이 때, 외국 8개국의 국가별 조정가격 중 최저가 등을 고려하여 급여의 적정성을 판단하며 외국 8개국 및 조정가격은 별첨 5에서 정한 기준에 따라 산출한다.

② 제1항에도 불구하고 「약사법」 제2조제19호에 따른 국가필수의약품 중 결핵치료제, 항균제, 응급해독제(이하 이 조에서 “결핵치료제 등”이라 한다)에 대하여는 다음 각 호 모두에 해당하는 경우 경제성평가 자료 제출을 생략하도록 할 수 있다. 다만, 국내에서 세계최초로 허가받은 결핵치료제 등에 대하여는 제1호에만 해당하는 경우라도 자료제출을 생략

하도록 할 수 있다. <신설 2020.10.08.><개정 2022.12.23.>

1. 제외국에서 경제성평가를 수행하지 아니한 약제. 다만, 제외국에서 경제성평가를 수행한 경우라도 위원회에서 해당질환 및 급여 대상군의 특성 등을 고려할 때 국내에서 경제성평가로 급여 적정성을 평가하기가 곤란하다고 판단하는 경우에는 제외국에서 경제성평가를 수행하지 아니한 약제로 간주함
2. 외국 8개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되거나 이에 준하여 급여되고 있는 약제

[본조신설 2015.5.29.]

제6조의3(보건의료에 미치는 영향을 고려하여 필요하다고 평가하는 경우)

① 제5조제4호에서 정하는 경우는 다음 각 호의 어느 하나와 같다. <개정 2016.10.21., 2017.6.30., 2018.12.28.>

1. 다음 각 목을 모두 충족하는 신약

가. WHO에서 추천하는 필수약품 또는 「약사법」 제2조에 따른 국가 필수약품을 수입·생산하여 국내에 원활하게 공급하는 것으로 확인되는 기업이면서 다음 중 어느 하나에 해당되지 않는 기업이 요양급여대상 여부 결정신청을 한 경우

1) 약제급여목록표에 등재된 약제를 원활하게 공급하지 않는 경우
단, 다음의 사유에 해당하는 경우는 제외한다.

가) 제조소가 가동 중단 되거나 폐쇄되는 경우

- 나) 생산·수입·판매를 위한 인허가가 정지되거나 취소되는 경우
- 다) 안전성·유효성에 새로운 문제가 발생하는 경우
- 라) 공급 요청량이 급격히 증가하여 현재 생산·수입량으로 공급이 부족하게 되는 경우(단, 예상청구금액 이내인 경우는 제외)
- 마) 기타 천재지변 등 업체가 통제할 수 없는 사유가 발생하는 경우

2) 「약사법」 제47조제2항을 위반하여 행정처분 또는 법원의 판결이 확인되는 경우

나. 가목의 요건을 충족하는 기업이 결정신청한 약제가 세계최초로 허가된 혁신적인 신약인 경우 (단, 혁신적인 신약은 다음 요건을 모두 만족하는 경우를 말한다.)

- 1) 새로운 기전 또는 물질
- 2) 대체가능한 다른 치료법(약제포함)이 없는 경우
- 3) 생존기간의 상당기간 연장 등 임상적으로 의미 있는 개선이 입증된 경우
- 4) 미국 FDA의 획기적의약품지정(BTD) 또는 유럽 EMA의 신속심사(PRIME)로 허가된 경우
- 5) 희귀질환치료제나 항암제

2. 다음 각 목을 모두 만족하는 세포치료제

가. 기허가 약제와 세포 기원, 유래 조직/세포, 세포 종류 중 2가지 이

상의 요소가 상이하고 국내에서 전공정 생산한 것으로 위원회를 거쳐 인정한 세포치료제

나. 허가를 위한 임상시험을 국내에서 수행한 경우

다. 치료적 확증성이 입증된 경우

라. 「제약산업 육성 및 지원에 관한 특별법」 제7조에 따른 혁신형 제약기업 또는 연 의약품 매출액 중 R&D 투자비율이 혁신형 제약기업의 평균 이상인 기업으로서 위원회에서 혁신형 제약기업에 준하는 기업으로 인정한 경우

3. 기타 보건의료에 미치는 영향을 고려하여 원장이 필요하다고 인정하는 경우

② 원장은 제1항에 따라 요양급여대상으로 선별된 약제가 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 상한금액을 조정하는 등 필요한 조치를 하여야 한다. <신설 2018.12.28.>

1. 정당한 사유 없이 WHO에서 추천하는 필수약품 또는 「약사법」 제2조에 따른 국가필수약품의 생산 또는 공급을 중단하는 경우

2. 기타 제1항 각 호에서 정한 기준에 부합하지 아니하게 된 경우

③ 신청인은 매년 원장에게 제2항 각 호 해당여부에 대한 입증자료를 제출하여야 한다. 이 경우 자료 제출방법 및 시기 등 세부사항은 위원회의 심의를 거쳐 원장이 별도로 정한다. <신설 2018.12.28.>

[본조신설 2016.2.29.]

제7조 삭제 <2007.4.25.>

제8조(위원회 안전상정) ① 위원회의 안전은 신청서의 접수일자 순으로 상정한다. <개정 2011.2.14.>

② 제1항에도 불구하고 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 위원회의 안전 상정일자를 조정할 수 있다. <개정 2007.4.25., 2008.10.7., 2011.2.14., 2012.7.27., 2015.5.29., 2016.4.27., 2020.10.08.>

1. 결정·조정신청 당시 제출하지 아니한 새로운 자료를 추가로 제출한 경우
2. 원장이 자료 보완을 요청한 경우
3. 삭제 <2007.4.25.>
4. 요양급여기준 제11조의2, 제12조 및 제13조제2항에 따른 결정·조정 약제 중 요양급여기준 제14조에 따라 보건복지부장관이 정하여 고시한 약제 산정기준에 따라 상한금액이 정하여지는 약제 및 제10조의2 제3항제2호에 따라 한국희귀·필수의약품센터의 장이 요양급여대상여부의 결정을 신청한 약제
5. 「약제급여평가위원회 운영규정」 제16조제2항에 따라 위원회에서 정한 기간 동안 안전 상정이 보류되는 경우
6. 희귀질환치료제
7. 국내에서 세계최초로 허가를 받은 신약
8. 위원회가 조속한 평가가 필요하다고 판단하여 사전에 공고한 경우

제9조(평가·재평가 결과통보) ① 원장은 평가·재평가가 끝난 날부터 15일

이내에 평가대상 약제의 제조업자 등에게 평가·재평가 결과를 통보하여야 한다. 다만, 전자문서로 신청한 경우 전자문서로 통보할 수 있다. <개정 2008.10.7, 2011.2.14, 2012.7.27, 2017.9.4.>

② 약제의 제조업자 등은 제4조제1항제2호와 관련하여 요양급여대상으로 하는 것이 적정하지 않다고 평가된 약제에 대하여 요양급여기준 제11조의2제2항 또는 제5항에 따른 통지를 할 수 있다. 이 경우 당해 약제는 원장이 요양급여대상으로 하는 것이 적정하다고 평가한 것으로 본다. <개정 2011.2.14., 2015.5.29., 2017.9.4.>

③ 약제의 제조업자 등은 제4조제1항제2호와 관련하여 요양급여대상으로 하는 것이 적정하다고 평가된 약제에 대하여 요양급여기준 제11조의2제2항제2호 또는 제5항제2호에 따른 통지를 할 수 있다. <신설 2015.5.29.>

④ 원장은 평가대상 약제의 제조업자 등이 재평가를 요청할 수 있는 기간이 종료되는 날부터 7일 이내에, 재평가를 실시한 경우에는 제2항에 따른 통지를 할 수 있는 기간이 종료되는 날부터 7일 이내에 평가·재평가 결과를 보건복지부장관에게 보고하여야 한다. 이 경우, 약제의 제조업자 등이 제2항에 따라 통지한 경우에는 통지를 받은 날부터 7일 이내에 보건복지부장관에게 보고하여야 한다. 다만, 요양급여기준 제11조의2제2항에 따라 약제의 제조업자 등이 재평가를 요청한 약제는 제외한다. <개정 2008.10.7., 2011.2.14., 2015.5.29., 2017.9.4.>

⑤ 요양급여기준 제11조의2제1항제3호 및 제3항제2호에 따른 위원회가

평가한 금액의 정의, 산출방법 등 필요한 세부사항은 위원회의 심의를 거쳐 원장이 정한다. <개정 2011.2.14., 2015.5.29., 2017.9.4.>

⑥ 원장은 제3항에 따라 보고된 평가 결과 중 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 약제에 대해서는 평가 결과를 국민건강보험공단(이하 “공단”이라 한다) 이사장에게 통보한다. <신설 2011.2.14., 2015.5.29., 2017.12.13., 2020.10.08.>

1. 요양급여기준 제10조의2 및 제12조에 따라 결정·조정신청된 약제(요양급여 적정성이 없다고 평가 또는 재평가된 약제는 제외)
2. 요양급여기준 제13조제4항제3호에 해당하는 약제

제9조의2 삭제 <2015.5.29.>

제10조(독립적 검토 또는 재평가 신청) ① 평가대상 약제의 제조업자 등은 요양급여기준 제11조의2제2항에 따른 평가결과를 통보받은 날부터 30일 이내에 재평가 또는 독립적 검토를 거쳐 재평가를 신청할 수 있다.

② 제1항에 따라 독립적 검토를 신청할 수 있는 사유는 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우로 한다.

1. 약제에 관한 결정신청을 한 자가 위원회의 심의에 따른 평가결과에 이견이 있는 경우
2. 약제에 관한 조정신청을 한 자가 위원회의 심의에 따른 평가결과에 이견이 있는 경우
3. 직권결정 대상 약제의 제조업자 등이 위원회의 심의에 따른 평가결과

에 이견이 있는 경우

4. 직권조정 대상약제(요양급여기준 제13조제4항제7호, 제9호, 제10호 및 제13호의 경우만 해당한다)의 제조업자 등이 위원회의 심의에 따른 평가결과에 이견이 있는 경우

[전문개정 2012.7.27.]

제11조(자료의 제공) ① 원장은 약제의 제조업자 등이 의약품 경제성평가를 위하여 건강보험 약제비 청구 자료를 요청할 경우 「개인정보 보호법」이 정한 범위내에서 이를 제공하거나 공표할 수 있다. <개정 2011.2.14., 2017.12.13.>

② 약제의 제조업자 등이 건강보험 약제비 청구자료의 제공을 요청하고자 하는 경우에는 품목허가증(신고서) 사본 또는 식품의약품안전처장에게 품목허가(신고)를 신청 중인 약제임을 확인할 수 있는 서류를 첨부하여야 한다. <개정 2011.2.14., 2013.12.31.>

제12조(사전상담제도 운영) ① 약제의 제조업자 등은 약제평가신청서를 제출하기 전에 경제성평가 등과 관련하여 사전상담을 신청할 수 있다. 다만, 사전상담의 내용은 위원회의 평가에 영향을 미치지 아니한다. <개정 2011.2.14.>

② 사전상담을 요청하고자 하는 약제의 제조업자 등은 상담을 원하는 내용 및 관련자료를 사전에 원장에게 제출하여야 하며, 원장은 필요한 경우 추가자료를 요청할 수 있다. <개정 2011.2.14.>

③ 사전상담과 관련된 절차 등 세부내용은 원장이 별도로 정한다.

[전문개정 2008.10.7.]

제3장 퇴장방지의약품 지정 등의 평가 기준 및 절차

제13조(자료제출) 요양급여기준 제13조제4항제7호 및 결정 및 조정 기준 제8조제2항제11호에 따라 제조업자 등은 퇴장방지의약품으로 지정 및 원가보전을 받고자 하는 경우 결정 및 조정 기준 별표 5 제1호 나목 및 제4호 가목에 따른 퇴장방지의약품 지정신청서(전자문서를 포함한다) 등 별첨 3에서 정한 자료를 제출하여야 한다. <개정 2017.12.13.>

[본조신설 2012.11.27.]

제14조(자료보완 및 제출서류반려 등) ① 원장은 제조업자 등이 제13조에 따라 제출한 자료에 미비사항이 있는 경우 보완에 필요한 상당한 기간을 정하여 신청인에게 보완을 요구할 수 있다. <개정 2017.12.13.>

② 원장은 제출된 신청서에 대하여 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우 신청서를 반려할 수 있다. <개정 2017.12.13.>

1. 제조업자 등이 결정 및 조정 기준 별표 5 제1호 나목 및 제4호 가목의 기간이 아닌 때에 신청한 경우
2. 제1항에 따라 제조업자 등에게 동일한 자료에 대한 제출요청을 2회 이상 하였으나 요청기간 내 이를 제출하지 아니할 경우

3. 제조업자 등이 퇴장방지의약품 지정 및 원가보전 등에 대한 위원회의 평가결과를 통보받은 날부터 1년 이내에 기 제출자료의 보완 없이 재신청한 경우

③ 삭제 <2017.12.13.>

[본조신설 2012.11.27.] [제목개정 2017.12.13.]

제15조(처리기간의 계산 등) 다음의 각 호에 해당하는 기간의 경우는 요양급여기준 제11조의2제1항의 처리기간에 산입하지 아니한다.

1. 제14조에 따라 보완자료 요청으로 소요된 기간
2. 「약제급여평가위원회 운영규정」 제16조제2항에 따라 안전 상정이 보류되는 기간

[본조신설 2017.12.13.]

제16조(퇴장방지의약품 분류) 이 규정에서 정하는 퇴장방지의약품은 다음 각 호와 같이 분류한다.

1. 원가보전대상의약품: 환자의 진료에 반드시 필요한 의약품으로 품질이 빈번하게 발생하거나 원가의 상승 등으로 생산 또는 수입이 기피되어 임상진료에 지장을 초래하는 약제
2. 사용장려금지급대상의약품: 타약제에 비하여 저가이면서 약제의 특성상 타약제를 대체하는 효과가 있어 비용·효과적인 측면에서 특별히 관리하여야 할 약제
3. 사용장려금지급 및 원가보전대상의약품: 제1호의 원가보전과 제2호의 사

용장려금 지급이 필요한 약제

[본조신설 2012.11.27.] [전문개정 2017.12.13.]

제17조(지정 및 원가보전의 평가) ① 결정 및 조정 기준 별표 5 제2호 및 제3호에 따른 약제의 진료상 필요 여부, 대체가능성, 투약비용은 다음 사항을 고려하여 평가한다.

1. 진료상 필요여부 및 대체가능성: WHO ATC코드, 식품의약품안전처 허가사항, 교과서 및 임상진료지침, 학회 의견 등

2. 투약비용 산출: 제4조제2항에 따라 원장이 정하여 공개한 기준

② 결정 및 조정 기준 별표 5 제5호에 따른 원가보전 시, 업체명·투여경로·성분·제형이 모두 동일한 약제들 중 저함량 제품의 상한금액은 고품량 제품의 상한금액 이하가 되도록 한다.

[본조신설 2012.11.27.] [전문개정 2017.12.13.]

제18조(사실 확인) 퇴장방지의약품지정 및 원가보전 등에 따른 평가를 위하여 제조업자 등이 제출한 자료에 대하여 필요한 경우 사실여부를 확인할 수 있다. <개정 2017.12.13.>

[본조신설 2012.11.27.]

제4장 사용범위 확대 약제 상한금액 조정여부 등의 평가 기준 및 절차

제19조(자료제출) ① 요양급여기준 제13조제4항제3호 및 결정 및 조정 기

준 제8조제2항제2호에 따라 약제의 사용범위 확대로 인한 상한금액의 조정이 필요한 경우 해당 약제의 제조업자 등은 별첨 4에서 정한 자료를 제출하여야 한다.<개정 2017.12.13., 2020.10.08.>

② 제1항에도 불구하고 요양급여기준 제13조제5항제2호 가목에 해당하는 약제의 사용범위 확대로 인하여 상한금액의 조정이 필요한 경우, 해당 약제의 제조업자 등은 확대되는 사용범위에 대해 다음 각 호에 해당하는 자료를 제출하여야 한다. <신설 2016.9.9., 2017.12.13.>

1. 결정 및 조정 기준 별표 2 제1호 적용대상에 해당함을 증명하는 자료. 다만, 제6조의2에 해당하는 약제로서 결정 및 조정 기준 별표 2 제1호 나목의 적용대상 및 제2호 나목의 유형으로 상한금액이 정하여진 경우 제6조의2에 해당함을 증명하는 자료.
2. 약제의 확대되는 사용범위가 제1호에 해당하지 않는 경우 별첨 1의 자료. 다만, 제6조의2에 해당하지 않아 별첨 1의 자료를 제출하여 사용범위 확대 및 상한금액 조정을 거친 이력이 있는 경우 별첨 4의 자료.

③ 삭제 <2017.12.13.>

④ 삭제 <2017.12.13.>

[본조신설 2013.12.31.] [제목개정 2017.12.13.]

제20조(자료보완 및 검토보류 등) ① 원장은 제조업자 등이 제19조에 따라 제출한 자료에 미비사항이 있는 경우 보완에 필요한 상당한 기간을 정하여 해당 약제의 제조업자 등에게 보완을 요구할 수 있다.

② 제19조 및 제1항에 따른 자료제출에 대하여 제조업자 등은 자료제출에 필요한 기간과 사유를 명시하여 원장에게 제출기간 연장을 요청할 수 있다. 이 경우 원장은 제조업자 등의 요청내용 및 평가기간 등을 고려하여 필요한 범위 내에서 기간을 연장할 수 있다.

③ 원장은 제19조 및 제1항에 따른 자료가 제출되지 아니하는 경우에는 사용범위 확대 검토를 보류할 수 있다. 이 경우 해당 사유를 홈페이지를 통해 공개할 수 있다.

[본조신설 2017.12.13.]

제21조(처리기간의 계산 등) ① 요양급여기준 제13조제5항제2호의 절차에 따른 평가는 보건복지부장관의 요청을 받은 날부터 150일 이내로 한다.

② 제19조 및 제20조에 따른 자료제출에 소요된 기간 및 「약제급여평가위원회 운영규정」 제16조제2항에 따라 안전 상정이 보류되는 기간은 제1항의 처리기간에 산입하지 아니한다.

[본조신설 2017.12.13.]

제22조(평가절차) ① 원장은 요양급여기준 제13조제4항제3호에 해당하여 보건복지부장관의 요청이 있는 경우 상한금액의 조정여부 등에 대한 평가를 할 수 있다. <개정 2017.12.13., 2020.10.08.>

② 제1항에 따른 요청이 있는 경우, 원장은 요양급여기준 제11조의2제1항부터 제3항 및 제6항의 절차에 따라 상한금액의 조정여부 등에 대하여

평가하고, 그 결과를 보건복지부장관에게 보고하여야 한다. <개정 2016.9.9., 2017.12.13.>

[본조신설 2013.12.31.]

제23조(평가내용) ① 원장은 사용범위 확대 약제의 연간 예상 추가청구액 및 청구액 증가율을 감안하여 상한금액 조정여부 등을 평가함에 있어 다음의 사항을 고려한다. <개정 2017.12.13.>

1. 급여 확대 범위, 예상 환자 수(또는 요양급여비용명세서 건수) 및 환자당 투약비용(또는 요양급여비용명세서 건당 투약비용) 등
2. 대체가능성 및 시장점유율
3. 기타 보험재정에 영향을 미치는 사항

② 원장은 요양급여기준 제13조제5항제2호 가목에 해당하는 약제의 경우 확대되는 사용범위의 급여적정성을 검토함에 있어 다음 각 호의 어느 하나를 고려한다. 다만, 필요한 경우 제4조제1항의 사항을 추가로 고려하여 검토할 수 있다. <신설 2016.9.9., 2017.6.30., 2017.12.13.>

1. 결정 및 조정 기준 별표 2 제1호 적용대상 해당 여부
2. 제6조의2 해당 여부

[본조신설 2013.12.31.]

제5장 제조업자 등이 이행할 조건 조정 등의 평가 기준 및 절차

제24조(자료제출) ① 원장은 요양급여기준 제13조제4항제14호에 해당하는 경우 제조업자 등에게 평가에 필요한 자료의 제출을 요청할 수 있다.

② 제조업자 등은 제1항에 따른 자료제출을 요청받은 경우 별첨 1 “약제의 유용성 및 비용효과성 자료 제출범위 및 작성방법”에서 정한 바에 의하여 작성·제출하여야 한다.

[본조신설 2017.6.30.]

제25조(자료보완 등) ① 원장은 제24조제2항에 따라 제조업자 등이 제출한 자료에 미비사항이 있는 경우 보완에 필요한 상당한 기간을 정하여 보완을 요청할 수 있다. <개정 2017.12.13.>

② 제1항에 따라 보완 요청을 받은 제조업자 등은 정해진 기간 내 보완이 어려운 경우, 보완에 필요한 기간과 사유를 명시하여 원장에게 기간 연장을 요청할 수 있다. 이 경우 원장은 제조업자 등의 요청내용 및 평가기간 등을 고려하여 필요한 범위 내에서 제1항의 기간을 연장할 수 있다.

[본조신설 2017.6.30.]

제26조(처리기간의 계산 등) 제24조 및 제25조에 따른 처리기간의 계산은 제3조의3의 규정을 준용한다. <개정 2017.12.13.>

[본조신설 2017.6.30.]

제27조(평가절차) ① 원장은 요양급여기준 제13조제4항제14호에 해당하는 경우 공단 이사장의 요청을 받아 평가 할 수 있다.

② 제1항에 따른 평가 절차는 요양급여기준 제13조제5항제6호나목에 따르며,

원장은 그 결과를 보건복지부장관에게 보고하고 공단 이사장에게 통보하여야 한다. <개정 2020.10.08.>

[본조신설 2017.6.30.]

제28조(평가내용) 원장은 다음 각 호의 사항을 고려하여 제조업자 등이 이행할 조건 등을 평가하여야 한다. 다만, 제2호의 사항은 평가에 필요한 경우에 한하여 고려한다.

1. 결정 및 조정 기준 별표2 제1호 적용대상 해당 여부
2. 제4조제1항의 각 호

[본조신설 2017.6.30.]

제6장 조정신청 등의 평가기준 및 절차

제29조(자료제출) 요양급여기준 제12조제1항 및 결정 및 조정기준 제4조제2항에 따라 조정신청서(전자문서를 포함한다)를 제출시 결정 및 조정기준 제3조제1항제1호에 해당하는 경우에는 구비서류 중 상한금액의 조정산정 근거 및 내역에 관한 자료를 결정 및 조정기준 별표 5의 제1호나목(3)에 따른 제출자료 및 이 규정 제13조의 별첨 3에 정한 바에 의하여 작성·제출하여야 한다. 다만, 자료제출이 곤란한 항목이 있는 경우에는 사유를 기재하도록 한다.

[본조신설 2022.4.8.]

- 제30조(자료보완 및 제출서류반려 등) ① 원장은 요양급여기준 제12조에 의한 조정신청서에 미비사항이 있는 경우 보완에 필요한 상당한 기간을 정하여 신청인에게 보완을 요구할 수 있다.
- ② 제1항에 의한 보완 요청에 대하여 신청인은 보완에 필요한 기간과 사유를 명시하여 기간연장을 요청할 수 있다.
- ③ 제2항의 연장기간은 다음의 각 호별로 총 90일을 초과할 수 없다.
1. 요양급여기준 제12조제1항에 따른 평가
 2. 요양급여기준 제11조의2제2항에 따른 재평가 또는 독립적 검토를 거친 재평가
- ④ 제3항에도 불구하고 제31조제3항에 따른 연장처리기간 중에 추가로 보완 요청이 이루어지는 경우, 제2항의 연장기간은 90일 이내에서 추가할 수 있다.
- ⑤ 원장은 제출된 신청서에 대하여 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우 신청서를 반려할 수 있다.
1. 제1항 및 제2항에 의하여 제조업자 등에게 동일한 자료에 대한 제출 요청을 2회 이상하였으나 이를 제출하지 아니한 경우
 2. 제조업자 등이 조정신청에 대한 평가결과를 통보받은 날로부터 1년 이내에 기 제출자료의 보완 없이 재신청한 경우
- ⑥ 약제의 제조업자 등이 기제출한 신청서의 추가 자료를 제출할 경우에는 위원회 개최 14일전까지 하여야 한다.

[본조신설 2022.4.8.]

제31조(처리기간의 계산 등) ① 요양급여기준 제12조에 해당하는 약제의 경우 처리기간은 150일 이내로 한다.

② 보완자료 요청으로 소요된 기간 및 「약제급여평가위원회 운영규정」 제16조제2항에 따라 안건 상정이 보류되는 기간은 제1항의 처리기간에 산입하지 아니한다.

③ 원장은 허가(신고) 사항의 변경 등으로 인하여 재검토가 필요하다고 판단되어 부득이 처리기간 내 심의가 불가능할 경우 처리기간을 연장할 수 있다.

④ 원장은 제3항에 따라 처리기간을 연장하는 때에 처리기간의 연장사유와 처리예정기한을 지체없이 신청인에게 통보하여야 한다.

⑤ 제3항에 따라 연장하는 기간은 제1항을 준용하되, 그 기산일은 제4항에 따른 통보일자로 한다.

[본조신설 2022.4.8.]

제32조(조정 관련 평가내용) 원장은 위원회의 심의를 거쳐 결정 및 조정 기준 제3조제1항제1호에 해당하는 상한금액 인상 및 제3조제1항제2호에 해당하는 요양급여 결정 조정 여부를 평가함에 있어 다음 각 호의 사항을 고려하여야 한다.

1. 환자의 진료에 반드시 필요하다고 판단되는 약제 여부
2. 대체가능 약제 유무 및 투약비용

3. 생산·수입 및 등재·청구 현황

4. 타 약제의 요양급여 결정에 주는 영향 여부

5. 의약품 분류, 특허만료 기간, 소송제기, 집행정지 인용 여부 및 「약사법」

제47조(의약품등의 판매 질서)제2항 위반이 확인되어 국민건강보험법령

및 요양급여기준의 관련 규정에 따라 과징금 등 처분 품목 여부 등

[본조신설 2022.4.8.]

제33조(조정 관련 평가기준) 원장은 제32조 각 호의 검토결과를 종합적으로 고려하여 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 것으로 심의되는 경우에는 조정대상 약제로 평가할 수 있다. <개정 2022.12.23.>

1. 상한금액 인상 조정 신청 품목이 다음 각 목 중 어느 하나에 해당하는 경우

가. 진료상 반드시 필요한 약제인 경우

나. 대체가능한 약제가 없는 경우

다. 진료상 필요하고 대체가능한 약제에 비하여 투약비용이 저렴하며, 투여경로, 성분이 동일한 제제 내 업체수가 1개인 경우

2. 요양급여대상 조정 신청 품목이 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지

않고 등재 현황 등 타 약제의 요양급여결정에 영향을 주지 않는 경우 등

[본조신설 2022.4.8.]

제7장 보칙

제34조(보칙) 이 규정이 정하지 아니한 기타 필요한 사항은 원장이 별도로 정하는 바에 따른다. <개정 2011.2.14., 2013.12.31., 2017.6.30.>

[본조신설 2008.10.7., 2022.4.8.]

[제29조에서 이동 <2022.4.8.>]

부칙<규정 제93호, 2007.1.17.>

제1조(시행일) 이 규정은 2006년 12월 29일부터 시행한다.

제2조(자료제출에 따른 경과조치) 제3조제1항의 규정에 불구하고 2007년 12월31일까지는 별표 1 「약제의 유용성 및 비용효과성 자료 제출범위 및 작성방법」에 따라 작성된 자료가 아닌 경우에도 요양급여기준 제10조의2제2항 및 제3항에 따라 제출된 자료를 기준으로 평가할 수 있다.

부칙<규정 제102호, 2007.4.25.>

이 규정은 2007년 4월 24일부터 시행한다.

부칙<규정 제121호, 2008.10.7.>

이 규정은 2008년 10월 7일부터 시행한다.

부칙<규정 제131호, 2009.7.31.>

이 규정은 2009년 8월 1일부터 시행한다.

부칙<규정 제168호, 2011.2.14.>

이 규정은 2011년 2월 14일부터 시행한다.

부칙<규정 제199호, 2012.7.27.>

이 규정은 2012년 7월 27일부터 시행한다.

부칙<규정 제206호, 2012.11.27.>

이 규정은 2012년 11월 27일부터 시행한다.

부칙<규정 제220호, 2013.8.26.>

이 규정은 2013년 8월 26일부터 시행한다. 다만, 제3조의3 개정규정은 2014년 1월 1일 이후 요양급여대상여부의 결정신청하는 약제부터 적용한다.

부칙<규정 제230호, 2013.12.28.>

제1조(시행일) 이 규정은 2013년 12월 31일부터 시행한다.

제2조(사용범위 확대에 따른 약제 상한금액 조정에 관한 적용례) 별첨

5의 개정규정은 이 규정 시행 후 보건복지부장관이 사용범위 확대에 따른 상한금액의 조정여부 및 상한금액에 대한 평가를 승인한 약제부터

적용한다.

부칙<규정 제263호, 2015.5.29.>

제1조(시행일) 이 규정은 2015년 5월 29일부터 시행한다.

제2조(약가협상생략기준금액에 관한 적용례) 이 규정의 개정 규정은 약가협상생략기준금액에 관한 요양급여기준 개정 당시 이미 같은 규칙 제10조의 2제1항에 따라 결정신청된 약제로서 건강보험심사평가원장의 평가(재평가를 포함한다)가 완료되지 아니한 약제부터 적용한다.

부칙<규정 제286호, 2015.12.30.>

제1조(시행일) 이 규정은 2016년 1월 1일부터 시행한다.

제2조(경과조치 및 적용례) 이 규정 시행 당시 종전의 규정에 의하여 퇴장방지의약품 지정 및 원가보전을 신청한 약제 중 약제급여평가위원회의 평가 또는 재평가가 완료되지 아니한 약제부터 이 규정을 적용한다.

부칙<규정 제288호, 2016.2.29.>

이 규정은 2016년 3월 2일부터 시행한다. 다만, 제6조의3제1호다목의 개정규정은 2017년 3월 2일부터 시행한다.

부칙<규정 제291호, 2016.4.27.>

제1조(시행일) 이 규정은 2016년 5월 1일부터 시행한다.

제2조(처리기간 계산 등에 관한 적용례) 제3조의3제1항 및 제8조제2항 개정규정은 이 규정 시행 후 접수분부터 적용한다.

부칙<규정 제299호, 2016.9.9.>

이 규정은 2016년 9월 9일부터 시행한다.

부칙<규정 제300호, 2016.10.21.>

제1조(시행일) 이 규정은 2016년 10월 24일부터 시행한다. 다만, 제6조의3 제2호의 개정규정은 2017년 6월 30일부터, 같은 조 제1호 가목 (3) 및 라목 (2)의 개정규정은 2018년 12월 31일부터 각각 시행한다. <개정 2017.6.30., 2017.9.29., 2017.12.19., 2018.2.19.>

제2조(보건의료에 미치는 영향을 고려하여 필요하다고 평가하는 경우 등에 관한 적용례) 제6조의2 및 제6조의3의 개정규정은 개정 당시 이미 제10조의2제1항에 따라 결정 신청된 약제로서 건강보험심사평가원장의 평가(재평가를 포함한다)가 완료되지 아니한 약제부터 적용한다.

부칙<규정 제321호, 2017.6.30.>

이 규정은 2017년 6월 30일부터 시행한다.

부칙<규정 제324호, 2017.9.4.>

이 규정은 2017년 9월 4일부터 시행한다.

부칙<규정 제328호, 2017.9.29.>

이 규정은 2017년 9월 29일부터 시행한다.

부칙<규정 제335호, 2017.12.13.>

이 규정은 2017년 12월 13일부터 시행한다.

부칙<규정 제336호, 2017.12.19.>

이 규정은 2017년 12월 19일부터 시행한다.

부칙<규정 제343호, 2018.2.19.>

이 규정은 2017년 12월 19일부터 시행한다.

부칙<규정 제365호, 2018.12.28.>

제1조(시행일) 이 규정은 2018년 12월 31일부터 시행한다.

제2조(보건의료에 미치는 영향을 고려하여 필요하다고 평가하는 경우 등에 관한 적용례) 제6조의3의 개정규정은 이 규정 시행 후 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」 제10조의2제1항에 따라 최초로 결정 신청된 약제에 적용하며, 제6조의3제2항의 개정규정은 이 규정 시행 후 발생한 행위부터 적용한다.

제3조(재검토기간) 제6조의3의 개정규정은 이 규정 시행 후의 운영 실적이나 현실여건의 변화 등을 매 5년마다 검토하여 보완 실시한다.

부칙<규정 제408호, 2020.10.08.>

제1조(시행일) 이 규정은 2020년 10월 08일부터 시행한다.

제2조(경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 관한 적용례) 제6조의2의 개정규정은 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」 제10조의2 제3항에 따라 약제의 요양급여대상 여부의 결정을 신청하는 것부터 적용한다.

부칙<규정 제421호, 2021.1.20.>

제1조(시행일) 이 규정은 2021년 1월 20일부터 시행한다.

제2조(의약품 경제성평가 지침 관련 적용례) 제3조제2항에 따른 별첨 2 의약품 경제성평가 지침 개정규정은 이 규정 시행 당시 종전의 규정에 따라 결정·조정을 신청한 약제 중 심사평가원장의 평가 또는 재평가 절차가 완료되지 아니한 약제부터 적용한다. 다만, 자료준비 기간 등을 고려하여 시행 후 6개월 간 기존 지침에 따른 자료제출도 가능하다.

제3조(재검토기간) 별첨 2 의약품 경제성평가 지침 개정은 이 규정 시행 후의 경제성평가 방법론의 발전, 현실여건의 변화 등을 고려하여 매 3년마다 검토하여 보완 실시한다.

부칙<규정 제453호, 2022.4.8.>

이 규정은 2022년 4월 8일부터 시행한다.

부칙<규정 제467호, 2022.12.23.>

제1조(시행일) 이 규정은 2023년 1월 1일부터 시행한다.

제2조(처리기간 및 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제의 적용례) 제3조의3제1항, 제6조의2제1항 및 제6조의2제2항제2호의 개정규정은 규정 시행 후 결정신청한 약제부터 적용한다.

[별첨 1] <개정 2013.12.31., 2015.5.29.>

약제의 유용성 및 비용효과성 자료 제출범위 및 작성방법 (제3조제1항 관련)

1. 결정(조정)신청 약제별 자료제출 범위

가. 결정신청 약제

제출자료 (주1) 신청약제	품목 (신고) 허가증 (신고서) 사본	약제의 유용성 및 비용효과성 입증 자료								
		가. 약제 정 보	나. 치료 개관	다. 교과서, 의약품 집 수재 내역	라. 학술지 수재 내역	마. 대.체 가능 약제 와의 비교	바. 경.제 성평 가자 료	사. 재.정 영.향 검.토	아. 제.외.국 등.재 현.황	자. 기.타 신청자 의.견
신규 성분 의약품	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○
새로운 투여경로	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○
새로운 효능군 또는 효능효과 추가	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○
새로운 조성 (복합제)	○	○	○	○	△	○	△	○	○	○
동일투여경로의 새로운 제형	○	○	○	○	△	○	△	○	○	○
용법용량의 개선 (서방성제제 등)	○	○	○	○	△	○	△	○	○	○
이성체 또는 염류 변경	○	○	○	○	△	○	△	○	○	○
요양급여기준 제10조의2제2항에 해당하는 약제	(주8)	○	○	○				○	○	○
급여목록표에 동일성분·동일제형 약제가 등재된 약제	○	○								

주 : 1. 신규성분의약품 : 약제급여목록에 등재된 적이 없는 신규성분을 포함한 의약품으로, 약사법 제2조 제8호에 의한 신약을 포함함.

2. 새로운 투여경로 : 기등재된 동일 성분 품목과 투여경로가 다른 경우. 투여경로는 크게 내복(A), 주사(B), 외용(C)으로 구분함.

3. 새로운 효능군 또는 효능효과의 추가 : 기등재된 동일성분 제품과 전혀 다른 효능효과를 가진 품목 또는 다른 효능효과를 추가로 받은 품목. 효능효과를 추가로 받은 품목인 경우, 추가된 효능효과에 대한 자료를 제출할 것.
4. 새로운 조성(복합제) : 기등재된 2개 성분 이상의 복합제로 결정 및 조정 기준[별표 1] 「약제 상한금액의 산정, 조정 및 가산기준」 제2호 산정대상 약제 및 산정기준에 해당하지 않는 경우.
5. 동일 투여 경로의 새로운 제형 : 동일 투여 경로 내에서 기등재된 성분 품목의 제형이 변경된 경우. 예) 정제 → 시럽제, 산제
6. 용법용량의 개선 : 서방성 제제 등 기등재된 동일 성분 품목에 비해 용법용량이 개선된 경우.
7. 이성체 또는 염류 변경 : 기등재된 성분의 이성체이거나 염류가 변경된 경우. 다만, 효능효과가 다르거나 투여경로가 다른 경우에는 ‘새로운 효능군’ 또는 ‘새로운 투여경로’항에 따름.
8. 식품의약품안전처장이 긴급한 도입이 필요하다고 인정한 서류.

기재요령 : 1. 제출자료의 각 항목별 범위는 “2. 약제의 유용성 및 비용효과성 자료 작성방법” 참조

2. ○는 제출해야 하는 자료이며, △의 경우 필요시 제출.

3. (바) 경제성평가 자료

- 1) 비교대상약제(치료법)에 비해 임상적 유용성이 개선되었으나 투약비용이 고가인 경우 지침에 따른 경제성평가 자료를 제출한다.
- 2) 제약사가 이행하기로 약속한 조건을 반영하여 평가 가능한 약제에 해당하는 경우 그 조건을 제시하는 사유 및 제외국 유사사례, 제시 유형, 조건을 적용한 비용효과성 결과 등을 제출한다.
- 3) 희귀의약품으로서 대상 환자수가 적은 희귀질환에 사용하는 약제의 경우에는 비교약제와의 기타 비용효과성 입증자료를 제출한다.
- 4) 제6조의2에 따라 경제성평가 자료 제출을 생략하고자 할 경우에는 제6조의2 각 호에 해당함을 입증하는 자료를 제출한다.

나. 조정신청 약제 : 해당 항목

2. 약제의 유용성 및 비용효과성 자료 작성방법은 원장이 별도로 정하여 공개한 바에 따른다.

의약품 경제성평가 지침(제3조제2항 관련)

목 차

지침을 개정하며	32
1. 평가의 일반사항	36
1-1. 관점	36
1-2. 분석기간	37
1-3. 분석대상 인구집단	38
1-4. 분석기법	40
1-5. 분석결과 제시	42
1-6. 보고	42
2. 평가 방법	43
2-1. 비교대상 선정	43
2-2. 자료원	46
2-3. 비용	49
2-4. 결과(outcome)	53
2-5. 할인율	64
2-6. 모형구축	66
2-7. 불확실성	71
2-8. 진단검사를 동반한 의약품에 대한 평가	74
2-9. 일반화	75
2-10. 형평성	76
참고문헌	77
별첨	86
용어정리	96

지침을 개정하며

지침 개정의 필요성

2006년 12월 29일 약제비적정화 방안이 도입되면서, 의약품의 임상적 효과 뿐 아니라 경제적 가치를 고려하여 선별적으로 등재하는 선별등재제도가 도입되었다. 2007년 1월 이후 건강보험에 등재되려는 신약은 경제성평가 자료가 급여 여부 결정의 중요한 근거가 되었다. 제약사가 건강보험심사평가원(이하 심평원)에 신약의 경제성을 평가할 수 있는 근거 자료를 제출하면 심평원에서 제출된 자료를 검토하고, 이를 토대로 약제급여평가위원회에서 신약의 급여 여부를 결정하는 절차를 거친다.

의약품 경제성평가 지침은 2006년 6월에 처음 발표되었다. 초판 개발 당시에는 경제성평가 자료가 보험 급여의 목적으로 요구되지 않았고, 경제성평가를 수행하거나 평가한 경험이 전반적으로 부족하였다. 따라서 당시 지침은 국내의 현실보다는 외국 현황 및 이론적 배경 등에 주로 근거하여 개발되었다. 그러나 2007년부터 경제성평가 자료가 급여결정신청 자료의 일부로 제출되면서 지침에 대한 좀 더 현실적 평가가 가능하게 되었다. 즉, 항목별 지침에 대한 준수 여부도 확인할 수 있게 되었고, 자료작성, 검토, 평가 과정에서 지침 적용이 현실적으로 어려웠던 부문에 대한 이해관계자의 의견도 청취할 수 있게 되었다.

이에 2011년에 그간의 평가 경험을 반영하여 지침을 전면 개정하였다. 초판과 비교하여 개정판에서는 관점, 분석기간, 분석기법, 비용, QALY 산출, 모형구축, 불확실성과 관련한 지침이 더욱 구체화되었고, 전문가 의견 도출시 사용할 보고서 양식이 추가로 제공되었다.

2011년 개정판을 발행한 지도 벌써 9년이 지났다. 그 사이 효과와 비용을 추정하는 방법론도 발전하였고, 자료가 가진 불확실성을 어떻게 분석하고 의사결정에 반영할 것인가에 대해서도 상당한 논의가 진행되었다. 또한 그간 우리나라 지침을 제정하고 개정하는 과정에서 주요 참고 국가였던 영국, 호주, 캐나다도 2011년 이후 새롭게 지침을 개정하였으며, 국내에서도 지침 최신화의 필요성이 여러 이해관계자로부터 제기된 바 있다.

2011년 개정판 발행 이후 이해관계자로부터 문제 제기가 있었거나 평가 과정에서 쟁점으로 부각된 부분들 중 일부에 대해서는 경제성평가 소위원회 내부적으로 평가 방향에 대한 합의를 이루고, 실제 평가과정에서 이를 적용하기도 하였다. 당시 합의된 내용은 대부분 기존 지침 틀 내에서 세부 지침을 명확히 하는 성격의 것이었다. 그러나 최근 제기된 할인율의 변경 등은 내부 평가 기준을 정비하는 것에서 나아가 지침 자체에 대한 개정을 필요로 하는 사항이다. 따라서 그간 적용되어 온 세부 평가기준을 공식화하

고, 개정이 필요한 사항은 개정하는 등 지침 전반적으로 그 내용을 최신화하고 구체화할 필요성이 있다.

개정의 방향

의약품 경제성평가 지침은 의약품의 경제성에 대한 과학적으로 타당하고 불확실성을 줄인 정보를 제공함으로써 의사결정자가 양질의 결정을 내릴 수 있도록 지원하는 것을 궁극적인 목적으로 한다. 과학적으로 타당한 정보란, 이론적 타당성 뿐 아니라, 의사결정을 내리고자 하는 현실의 문제와 관련하여 외적 타당성을 확보한 정보를 말한다.

동시에, 지침은 자료 제출자에게 명확하고, 실질적으로 수용 가능한 수준이어야 한다. 그간 자료 제출자가 지침을 준수하기 어려웠던 영역뿐 아니라 대안이 명확하지 않았던 경우 등에 대하여 보완함으로써, 지침의 활용도를 제고하고자 한다.

이번 지침 개정안을 마련하면서 고려한 사항은 다음과 같다. 첫째, 경제성평가 수행자와 검토자가 각자의 업무를 수행할 때 실질적 잣대가 될 수 있는 명료한 지침을 제공한다. 둘째, 지난 2011년 개정 이후 이루어진 경제성평가 방법론의 진보와 합의수준을 충분히 반영하되, 국내에서의 수용 가능성도 고려한다. 셋째, 평가결과를 둘러싼 불확실성을 최소화한다. 넷째, 일관된 의사결정을 뒷받침할 수 있어야 한다.

이상의 원칙을 바탕으로 각 항목별로 기존 제출 자료에 대한 평가 결과, 제외국 지침 및 관련 문헌 고찰, 이해관계자 의견 검토를 통해 개정안을 마련하였다.

권고 수준

본 지침에서는 권고 수준에 따라 이를 구분하는 표현을 사용하였다. 즉 ‘해야 한다’ 또는 ‘한다’ 표현은 반드시 해야 한다는 의미로, 만약 지침을 준수하지 않을 경우 자료의 재제출이 요구될 수 있음을 의미한다. ‘권장한다’는 자료제출자들이 기본적으로 준수해야 하는 방법으로, 권장된 방법을 준수하지 않을 경우 사용한 방법을 정당화할 수 있는 근거를 제시해야 한다. ‘선호한다’는 정책결정자에게 선호되는 방법을 의미하며, 이론적으로 바람직하지만 반드시 준수해야 하는 것은 아니다. ‘할 수 있다’는 제시된 방법대로 할 수는 있으나, 왜 이러한 방법을 사용하였는지 정당한 근거를 제시해야 함을 뜻한다.

개정된 주요 내용

1) 구체화

분석기간, 분석기법, 분석대상 인구집단, 비교대상 선정, 비용, QALY 산출, 모형구축,

불확실성 평가에 관련된 지침을 구체화하였다. 이를 통하여 자료 제출자에게는 평가자가 요구하는 자료의 예측성을 증가시킴과 동시에, 제출된 자료의 투명성을 증가시키고자 하였다. 분석기간에 대해서는 관찰기간 이후로 자료를 외삽하는 과정에서의 불확실성 문제를 주로 점검하였고, 분석기법에서는 비용-효용분석을 선호함을 명확히 하였다. 분석대상 인구집단 관련하여서는 세부집단분석에 대한 지침을 추가하였으며, 비교대상 선정과 관련하여서는 시장점유율 외에 고려할 수 있는 요소에 대한 지침이 추가되었다. 분석관점의 변경과 더불어 비용 항목에서도 관련 내용의 수정이 진행되었고, 약품비 측정과 관련한 세부 지침이 추가되었다. 효용의 경우 질가중치를 추정하는 다양한 방법중 간접측정을 선호함으로 좀 더 명료하게 하였으며, 산식활용, 직접측정, 다른 문헌으로부터 인용하는 경우에 대해 세부 지침을 제공하였다. 모형의 경우 모형의 타당성 평가에 대해 좀 더 구체적 지침을 제시하였으며, 불확실성 평가 관련하여서도 확률적 분석을 이전의 권고 수준에서 한 단계 올린 ‘해야 한다’의 수준으로 강화하였으며, 그 외 좀 더 구체적 지침을 제시하였다.

2) 추가

이번 지침 개정안에서는 기존 지침에서 없었던 부분이 몇 가지 추가되었는데 간접비교, 자료의 통계적 분석, 진단검사를 동반한 의약품에 대한 경제성평가 지침이 그것이다.

3) 변경

이번 개정판에서는 분석관점을 변경하였다. 의약품 경제성평가 지침 초판에서는 사회적 관점을, 2011년 개정판에서는 제한적 사회적 관점을 채택하였는데, 이번 개정판에서는 보건의료체계관점으로 더욱 제한된 관점을 채택하였다. 또한 지금까지 기본분석에서 사용하던 할인율 5%를 공공사업에 대한 예비타당성평가 지침에 맞추어 4.5%로 변경하였다.

4) 삭제

이번 지침에서는 재정영향분석에 대한 내용은 삭제하였다. 물론 급여결정에서 재정영향분석은 중요한 고려사항이나 지침 자체가 의약품 경제성평가 지침이므로 재정영향분석은 약제결정신청서의 제출항목에는 포함하되, 이번 지침 개정안에서는 삭제하였다.

지침의 활용

본 지침은 의약품에 대한 경제성평가를 수행하는 과정, 보고서를 기술하는 과정에서 참고해야 할 내용들로 구성되었고, 대부분의 지침 내용은 다른 보건의료기술의 평가 과

정에서도 동일하게 적용할 수 있다.

본 지침은 기본적으로 건강보험급여결정신청자료의 일부로 제출되는 의약품 경제성평가를 수행할 연구자들과 제출자료에 대한 평가를 담당하는 검토자들을 주요 독자로 간주하고 작성되었다. 따라서 경제성평가의 기본적인 개념이나 방법론에 대해서는 각 연구자들이 이미 숙지하고 있을 것으로 보아 이에 대한 자세한 설명을 생략하였다. 그리고 현재 평가방법론을 둘러싸고 진행되고 있는 논쟁들도 지침에서 제시할 방법론과 직접 관련된 것이 아니면 생략하였다. 따라서 지침 개발 과정에 대한 상세한 내용은 『의약품경제성평가지침 개정방안 연구』(이태진, 배은영 등, 2020)를 참고하기 바란다.

1. 평가의 일반사항

1-1. 관점

이 지침에 따라 수행되는 경제성평가는 의약품의 급여결정에 필요한 정보의 하나로 활용된다. 따라서 기본분석에서는 의사결정자의 일차적 관심사를 고려하여 보건 의료체계관점으로 비용과 결과를 평가하도록 한다. 다만, 보건의료체계관점에는 포함되지 않더라도 보건의료 외 다른 부문에 미치는 영향이 큰 비용과 편익이 있다면 해당 항목을 별도로 측정하여 제시할 수 있다.

경제성평가를 수행함에 있어 보험자 관점으로 접근할 수도 있고, 환자 관점에서 평가를 수행할 수도 있다. 어떤 관점을 취하느냐에 따라 비용과 결과에 포함되는 항목이 달라질 수 있다. 본 지침의 초판(이하 초판)은 사회적 관점을 취하도록 권고하였다. 사회적 관점은 초판 발간 당시 기존 문헌과 해외 지침에서 흔히 권고되었던 관점이었다(Weinstein et al., 1996; Drummond et al., 2005). 사회적 관점은 사회에서 발생하는 모든 비용과 효과를 고려하는 것을 의미하며, 원칙적으로는 질병으로 인하여 손실된 생산성 관련 비용(생산성 손실비용)과 생명 연장에 따라 향후 추가로 발생할 지출도 비용의 일부로 고려되어야 한다. 그러나 지침 초안에서는 측정의 불확실성을 이유로 일부 비용항목(생산성 손실과 미래 비용)을 기본분석에서 제외하도록 하였는데, 이는 표방하는 관점과 실제 분석에 사용한 관점이 불일치하는 상황을 초래하였다. 2011년 지침 개정과정에서 이런 불일치를 해소하기 위하여 “사회적 관점이지만 제한적”이라는 표현을 사용하여 분석관점을 재정의하였다. 분석관점의 변경은 사회적 관점의 한계를 지적한 선행연구와 사회적 관점보다는 보다 좁은 관점을 채택하기 시작한 국제 동향을 종합한 결과이기도 하였다(Meltzer & Johannesson, 1999, SMDM; International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research(이하 ISPOR) Drug Cost Task Force(2010); NICE 2008; CADTH, 2006). 그러나 초판과 2011년 개정판은 사용한 용어만 달라졌지, 기본분석에 포함하는 비용과 결과의 범위는 달라지지 않았다. 2011년 개정판에서도 생산성 손실과 미래비용을 제외한 나머지 비용은 포함하도록 하였기 때문이다.

그러나 개정판 발간 이후 제출된 경제성평가 자료들을 검토해보면 여전히 지침이 권고한 관점과 실제 분석에 포함한 비용 범위가 일치하지 않는 경우가 많다(이태진, 배은영 등, 2020). 제한적 사회적 관점을 채택할 경우 포함해야 하는 교통 비용, 시간 비용, 간병 비용 등이 생략된 경우가 많았으며, 해당 항목의 측정을 둘러싼 불확실성도 큰 편이었다. 의사결정의 일관성을 위해서는 상기 항목들의 측정을 강제할 필요가 있지만, 이들 항목들은 보건의료 분야 내 의사결정자의 관점에서 본다면 중요한 비용 항목이

아닐뿐더러 측정의 불확실성도 문제가 된다. 따라서 이들 항목을 제외하고, 보건의료체계 내에서 발생하는 편익과 비용으로 분석 관점을 좁혀 제출 자료의 일관성을 제고할 필요가 있다. 분석관점이라는 것이 결국 의사결정자의 관심을 반영할 수밖에 없는데, 제한된 보건의료예산을 효율적으로 운영해야 하는 책임을 진 보건당국의 입장에서는 보건의료부문 밖에서 발생하는 간접적 영향보다 보건의료부문 내에서 발생하는 비용과 편익에 관심이 많을 수밖에 없다. 보건의료체계관점은 영국, 호주, 캐나다를 비롯하여 많은 국가에서 채택하고 있는 관점이기도 하고 의사결정자의 관심사를 고려한 관점이기도 하다. 국내에서는 한국보건의료연구원에서 발간한 ‘보건의료분야에서 비용산출방법’(김윤희 등, 2013)에서 보건의료체계관점이라는 용어를 사용한 바 있으나, 당시 사용한 보건의료체계관점은 2011년 개정판의 제한적 사회적관점과 용어만 다를 뿐 포괄하는 범위는 다르지 않았다. 그러나 이번 개정안에서 채택하는 보건의료체계관점은 환자나 보호자에게 발생하는 비용이기는 하나 보건의료체계 안에서 발생하는 비용이 아닐 경우 제외한다. 이에 따라 교통 비용과 시간 비용, 그리고 장기요양보험에서 급여가 되는 간병 비용을 제외한 비공식적 간병 비용은 기본분석에서 제외된다.

보건의료체계관점에 포함되지 않는, 그러나 그 영향이 큰 비용과 편익이 있다면 해당 항목을 측정하여 기본 분석과 별도로 제시하거나, 해당 비용과 편익을 포함한 결과를 민감도 분석으로 제시할 수 있다. 가령 치매처럼 비공식적 간병부담이 매우 큰 질환이라든지, 생산성 손실이 큰 질환의 경우 기본 분석과는 별도로 해당 비용 항목의 증가, 혹은 감소분을 제시할 수 있다.

1-2. 분석기간

분석기간은 주요한 임상 결과를 확인할 수 있을 정도로 충분히 길게 할 것을 권장한다. 때로 관찰기간 이후의 비용과 편익을 반영하기 위해 모형구축이 필요할 수도 있다. 분석기간이 모형을 시뮬레이션하여 도출된 경우에는 시뮬레이션 과정 전반의 불확실성을 감안함과 아울러 역학자료 등 다른 외부자료원을 통해 분석기간의 적절성을 검토할 필요가 있다. 관찰기간을 넘어 효과와 비용을 장기간 외삽할 경우 관찰된 자료에 기초한 분석결과를 추가로 제출하고, 외삽한 결과와의 차이를 분석·기술하도록 한다. 또한 외삽 기간 동안 발생한 편익이 전체 편익의 상당부분을 차지하는 경우, 그 영향에 대해 고려한다.

일반적으로 경제성평가를 위한 분석기간은 주요한 임상결과들을 확인할 수 있을 정도로 충분히 긴 것이 좋다. 질병의 발생과 진행, 종결이 짧은 기간에 이루어지는 급성기 질병의 경우에는 최종 결과를 임상시험 기간 내에 확인할 수 있으나, 그렇지 않은 질병의 경우에는 보통 임상시험 기간 내에 질병의 경과가 완료되지 않는 경우가 많다.

이 경우 모형구축을 통해 임상시험 기간 이후의 경과를 추정하기도 하는데 질병에 따라서는 환자의 생존기간 내내 경과를 추적하여야 할 수도 있다. 그러나 대상 인구집단 대부분이 사망하는 시점까지 모형을 시뮬레이션하여 도출한 경우에는, 도출된 분석기간의 타당성에 대한 고려가 필요하다. 어떤 모형을 적용하느냐에 따라 그리고 어떤 자료들이 모형에 투입되느냐에 따라 대상인구 대부분이 사망하는 시점은 달라질 수 있으며, 때로 현실적이지 않은 분석기간이 도출될 수도 있다. 따라서 시뮬레이션 과정 전반의 불확실성을 감안함과 아울러 역학자료 등 다른 외부자료원을 통해 분석기간의 적절성을 검토할 필요가 있다. 분석기간 선정 시 고려할 요소로는 대상 인구집단의 평균연령과 기대여명, 혹은 역학자료에 근거한 생존율, 임상시험에서 관찰된 생존기간 중앙값, 신청약군과 비교약군의 생존율 차이, 관찰기간, 모형에 투입된 모수의 불확실성 등을 들 수 있다.

분석기간을 확장할수록 불확실성 역시 커지는 문제점이 있는 바, 분석기간이 관찰기간보다 길어질 경우에는 관찰자료에 기초한 분석결과를 추가로 제출하고 외삽한 결과와의 차이를 분석·기술 한다. 아울러 분석기간이 결과에 미치는 영향을 확인할 수 있도록 민감도 분석결과를 제시한다. 특히 외삽된 기간 동안 발생한 편익이 전체 편익의 상당부분을 차지하는 경우, 그 영향에 대한 고려가 필요하다.

또 하나 중요한 것은 관찰기간 이후의 효과에 대해 어떤 가정을 할 것인가이다. 막연히 관찰기간 동안 확인한 효과가 그 이후에도 지속될 것이라고 가정하는 것은 바람직하지 않다. 효과 지속에 대한 임상적 개연성 등 타당한 근거가 없다면 기본분석에서는 보수적 접근을 취하는 것이 좋다. 관찰기간 이후 더 이상 효과가 나타나지 않거나, 일정한 기간에 걸쳐 효과가 축소되거나, 관찰된 효과가 그 이후에도 지속될 것이라고 하는 가정들에 대해 민감도 분석을 실시하고 그 결과를 제출한다.

1-3. 분석대상 인구집단

경제성평가 결과를 제시할 때에는 비용과 결과가 도출된 인구집단을 명시하고, 분석대상 인구집단에서 도출된 결과가 실제 연구결과를 적용할 인구집단(급여대상 인구집단)으로 일반화 될 수 있는지 근거를 제시하고 논의한다. 세부집단 분석을 한 경우에는 세부집단을 구성하는 환자의 특성을 구체적으로 제시하며, 세부집단을 나눈 근거 등을 상세히 제시한다.

일반적으로 어떤 인구집단을 대상으로 하였느냐에 따라 해당 의약품의 비용, 효과가 달리 나타날 수 있으므로 경제성평가 결과를 제시할 때에는 어느 집단을 대상으로 분석한 결과인지를 함께 기술한다. 예를 들어, 동일한 적응증이라 할지라도 중증도가 높

은 환자에게 투여하였을 때는 비용-효과적인 것으로 평가되나, 중증도가 낮은 환자에게 투여할 때는 비용-효과적이지 않은 것으로 나타날 수 있다. 대상 인구집단은 환자의 역학적 특성(예. 성, 연령, 사회경제적 상태 등), 동반 상병(co-morbidities)이나 위험요인(risk factors)을 갖고 있는지 여부, 질병의 위중도(severity) 등을 이용하여 정의할 수 있다. 분석대상 인구집단을 구체적으로 정의한 후에는 급여범위에 해당하는 환자(급여대상 인구집단)와 분석대상 인구집단이 일치하는지를 확인하여, 비교표를 제시한다. 때로 분석대상 인구집단과 급여대상 인구집단의 구성이 일치하지 않는 경우도 있다. 이 경우 불일치 사유와 분석대상 인구집단에서 급여대상 인구집단으로의 일반화 가능성에 대하여 임상적, 인구학적, 역학적 특성에 근거하여 논의하도록 한다. 우리나라 환자 특성과 임상시험에 포함된 환자 특성이 달라서 생기는 불일치에 대해서는 인구학적 특성이나 중증도, 그 외 임상적 특성 등의 차이를 확인하고, 이러한 차이가 결과에 미칠 영향을 검토한다.

임상시험과 급여(결정신청) 범위가 다른 경우는 그 이유에 대해 설명하여야 한다. 특히 임상시험의 세부집단으로 급여범위를 제한하여 신청한 경우에는 급여범위를 제한한 이유와 더불어 임상시험에 급여범위 이외의 환자를 포함한 이유, 실제 진료현장에서 급여범위 외 사용이 이루어질 가능성 등을 제시하도록 한다. 또한 세부집단에서 군간 배정의 무작위성이 유지될 수 있는지도 확인하도록 한다.

급여결정과정에서 전체 환자의 세부집단으로 급여범위가 축소되어 분석대상 인구집단과 급여대상 인구집단이 불일치하게 된 경우로 세부집단에서 군배정의 무작위성을 담보하기 어렵다면 세부집단분석과 함께 전체집단 분석결과를 민감도 분석으로 제시할 것을 권장한다.

세부집단분석

세부집단은 기저 인구학적 특성(예, 연령, 성, 사회경제적 상태)이나 질병의 위중도, 질병단계, 동반상병, 위험요인, 치료패턴 등에 의해 정의될 수 있다. 세부집단 분석을 하고자 할 때는 세부집단을 구성하는 환자의 특성을 구체적으로 제시한다. 또한 세부집단을 나눈 근거(세부집단별로 치료효과나 비용, 효용이 달라진다는 것을 뒷받침할 수 있는 타당한 생물학적, 임상적, 사회적 근거)와 근거의 강도를 제시한다.

세부집단분석결과를 제시할 때는 세부집단분석이 임상시험 단계에서 미리 계획된 것인지 여부를 제시한다. 미리 계획된 것이라면 무작위할당이 세부집단별로 층화되어 있는지를 확인하고, 임상시험계획서 등 사전 계획을 뒷받침할 수 있는 근거를 제시한다. 또한 계획된 세부집단분석은 모두 보고하여야 하며, 다중비교를 위한 통계적 보정을 실시한다. 연속변수를 기준으로 세부집단이 정의된 경우에는 세부집단을 정의하는데 사용된 임계값을 정당화하고, 임계값의 수준에 따른 민감도 분석결과를 제시한다.

1-4. 분석기법

기본분석으로는 비용-효용분석을 실시하며, 결과지표로는 QALY(질보정수명, Quality-Adjusted Life Years)를 사용한다. 비용-효용분석을 하기 어려운 타당한 근거가 있다면 비용-효과 분석을 실시할 수 있으나, 이 경우 약물의 최종 성과를 반영하는 지표를 결과지표로 사용하여야 한다.

비교대상 약물과 등재 신청 약물의 효과가 동등 혹은 비열등함을 입증할 수 있고, 부작용 또한 유사 혹은 비열등하다면 비용 최소화 분석을 실시한다.

의약품을 대상으로 한 경제성평가의 종류로는 비용-효과 분석(Cost-Effectiveness Analysis), 비용-효용 분석(Cost-Utility Analysis), 비용-편익분석(Cost-Benefit Analysis)이 있다. 비용 최소화 분석(Cost-Minimization Analysis)은 과거 경제성평가의 한 유형으로 제시되기도 하였으나, 최근에는 비교대안들 간 결과의 동등함을 둘러싼 불확실성 문제를 해결할 수 없다는 점에서 별도의 유형으로 구분하지 않기도 한다. 그러나 현실적으로는 비열등성을 입증하여 등재 신청된 약물들의 경우 결과의 동등함을 전제하고, 비용만을 비교하여 의사결정을 하는 경우도 많다. 이에 본 지침에서는 효과의 동등 혹은 비열등함을 입증하였다는 전제조건을 충족시키는 경우에 한해 비용 최소화분석결과를 제출하고 검토할 수 있도록 한다.

비교하고자 하는 대안들의 효과가 서로 다른 경우라면 비용-효용분석을 우선하여 실시하도록 한다. 이때 대안들의 삶의 양적인 측면이나 질적인 측면에서의 개선을 뒷받침하는 근거를 제시하여야 한다. 때로 대리지표의 개선을 근거로 비용-효용분석을 실시하는 경우도 있으나, 최소한 대리지표 개선과 생존기간 연장 혹은 효용 증가의 연관성을 뒷받침하는 양질의 근거가 필요하다.

비용-효용분석에 사용하는 결과지표로는 QALY(Quality Adjusted Life Years)를 사용한다. QALY는 여러 가지 가정에 근거하는데, 그 중에서 논쟁의 대상이 되는 가정 중의 하나가 Constant Proportional Trade-Off(이하 CPT)이다. CPT 가정은 삶의 질을 개선시키기 위하여 개인이 수명의 일정 부분을 맛바꿀 의지(willing)가 앞으로 남은 수명기간에 관계없이 비례함을 의미한다. CPT가정은 몇몇 인구집단에는 적절하지 않다고 알려져 있다. 예를 들어 여명이 1년 미만인 환자의 경우에는 삶의 질과 여명을 아예 교환하지 않으려는 경향이 있어 말기 환자의 건강결과를 QALY로 측정하는 것이 적절하지 않다는 보고(Miyamoto와 Eraker, 1988)도 있고, 어린이는 성인과 달리 급격하게 성장하기 때문에 CPT 가정의 적용이 부적절하다는 보고도 있다(배승진 et al., 2011).

QALY는 개념의 한계, 형평성 반영의 한계, 가정의 한계 등을 갖고 있으나, 아직

QALY를 능가할만한 적절한 대안이 존재하지 않는다는 현실 때문에 여러 가이드라인에서 QALY의 사용을 권고하고 있다. 본 가이드라인 역시 서로 다른 연구결과들을 비교하기가 용이하다는 점에서 QALY를 비용-효용분석의 결과지표로 사용할 것을 권장한다.

비용-효과분석은 결과(outcome)가 혈압감소율, 무증상일, 발생 건수의 감소, 생존연수의 증가와 같이 자연단위(natural unit)로 측정된다는 점이 비용-효용분석이나 비용-편익 분석과 다른 점이다. 가능하면 생존연수의 변화 등 최종지표를 사용하도록 하며 효과 한 단위의 증가가 어떤 임상적 가치, 경제적 가치를 갖는지에 대해서 충분히 기술하도록 한다(2-4-1 결과지표 참고).

비용-효용분석결과에 더하여 비용-효과분석결과를 제시할 수는 있으나, 비용-효과분석결과만 단독으로 제시하는 것은 권장되지 않는다. 이 경우 비용-효용분석을 수행하는 것이 어려운 타당한 이유를 제시하여야 한다.

비용-편익분석은 비용뿐 아니라 결과도 화폐단위로 나타내어 비교하는 방법이다. 그러나 이 방법은 의약품을 포함한 보건의료기술의 경제성을 평가할 때에는 많이 사용되지 않고 있어 비용-효과분석과 마찬가지로 비용-편익분석결과만 단독으로 제시하는 것은 권고하지 않는다.

비용 최소화분석은 비교대안들의 결과가 동일 혹은 비열등함을 입증한 경우에 한해 실시할 수 있다. 이때 결과가 동일 혹은 비열등하다 함은 효과 뿐 아니라 안전성 측면에서도 그러해야 한다는 것이다. 즉, 비교대안에 비해 효과가 비열등 혹은 우수하고, 안전성 또한 비열등 혹은 우수한 경우에 비용 최소화분석을 인정할 수 있다. 그러나 소규모 임상시험에서는 안전성 측면에서 두 대안의 동일함, 비열등함을 입증하기가 어려운 바, 신청약의 효과가 비교약 대비 비열등 혹은 우수함을 입증할 수 있고, 안전성 프로파일을 검토하여 신청약의 안전성이 비교약 대비 열등하지 않다는 판단을 내릴 수 있다면 비용 최소화 분석을 실시할 수 있다.

비용 최소화분석을 할 경우 동등 효과를 나타내는 각 대안의 용량을 결정한 후, 투약 관련 비용뿐 아니라 모니터링 비용, 그 외 관련 비용도 포함하여 비용을 추정하도록 한다. 각 비용 항목을 제시할 때는 이를 뒷받침하는 근거를 함께 제시하고 민감도 분석결과도 제시하도록 한다.

1-5. 분석결과 제시

비용-효과 분석, 비용-효용 분석의 최종 결과는 점증적 비용-효과비(ICER)로 제시한다. ICER는 비교대안에 비하여 증가되는 효과 한 단위 당 어느 정도의 비용이 추가로 소요되는지를 나타내는 지표이다.

또한 ICER와 더불어 각 대안의 총 비용과 총 효과(혹은 효용)를 별도로 제시하여, 의사결정자로 하여금 비용과 효과의 전반적 규모를 확인할 수 있도록 하고, 이후 다른 대안과의 비교도 가능하게 한다.

비용-효과 분석, 비용-효용 분석의 결과는 점증적 비용-효과비(Incremental Cost Effectiveness Ratio; 이하 ICER)로 제시한다. ICER는 비교대안에 비해 증가된 효과 한 단위당 어느 정도의 비용이 추가 소요되는지를 나타내는 지표로, 아래 식에서 보는 바와 같이 비교대안과 비교한 비용의 증분(ΔC)을 효과의 증분(ΔE)으로 나누어 구한다. ICER와 관련한 자세한 논의는 『의약품보험급여제도에서 경제성평가 자료의 활용방안 및 평가지침개발』(건강보험심사평가원, 2005)을 참조하기 바란다.

$$ICER = \frac{C_N - C_O}{E_N - E_O} = \frac{\Delta C}{\Delta E} \quad (N: \text{신청약}, O: \text{비교대안})$$

한편 결과 보고서에는 ICER와 더불어 비교하는 두 대안의 총 비용과 총 효과(혹은 효용)도 함께 제시함으로써, 의사결정자가 비용과 효과의 절대적 크기를 가늠할 수 있게 한다.

1-6. 보고

의약품 경제성평가의 결과보고서는 검토자가 분석의 모든 단계를 충분히 검토할 수 있도록 구체적으로 작성되어야 하며, 분석결과만 종합적으로 제시하는 것이 아니라 최종 결과에 이르기까지의 단계별 결과와 분석에 포함된 자료들도 구체적으로 제시함으로써 검토자가 분석 과정을 재현할 수 있게 해야 한다.

또한 구조화된 보고양식에 따라 결과보고서를 작성·제출함으로써 검토자와 평가연구자간의 원활한 의사소통을 도모는 물론 다른 연구결과들과의 비교도 원활하게 한다.

결과보고서는 읽는 사람으로 하여금 평가연구가 진행되는 과정과 배경을 이해하고, 평가 과정을 그대로 반복 수행하는 것이 가능할 정도로 구체적으로 기술되어야 한다. 이를 위해서는 평가 과정에 사용된 모든 자료원을 구체적으로 밝히고, 각 자료원의 선정

사유 등을 투명하게 제시하며, 최종 결과 값만이 아닌 단계별 결과, 그리고 계산 과정에 포함된 모든 자료 값들이 제시되어 검토자가 주어진 자료를 이용하여 보고서에서 지시한 방향으로 분석을 하였을 때 동일한 결과를 얻을 수 있도록 해야 한다. 예를 들어 새로운 약물을 투여함으로써 입원기간이 10일 줄었고 입원일당 비용이 10만원이라고 한다면, 결과보고서에 입원비용 100만원이 줄었다고 기술하고 그칠 것이 아니라, 입원 10일 감소 × 일당 비용 10만원 = 합계 100만원의 형태로 기술하여 검토자가 각각의 항목을 점검하고, 계산 과정의 정확성을 검토할 수 있도록 해야 한다.

또한 분석에 사용한 자료와 분석 코드, 프로그램도 함께 제출하여 검토자가 해당 과정을 재현할 수 있게 한다. 만약 분석 프로그램이 범용 프로그램이 아니라면 제출 가능여부에 대해 검토자와 논의하도록 한다.

한편 결과 보고서는 평가연구 수행자와 검토자간의 원활한 의사소통이 가능하게끔 구조화된 보고양식에 의하여야 한다. 구조화된 양식은 연구의 투명성을 증가시키고 연구들 간의 비교를 용이하게 하고, 경제성평가의 질을 향상시킬 수 있다(Drummond 2015).

2. 평가 방법

2-1. 비교대상 선정

비교대상을 선정함에 있어 비교할만한 등재 의약품이 있는 경우는 이들 중 가장 많이 사용되는 것을 비교대상으로 한다. 경우에 따라 한 가지 의약품만이 아닌 복수의 의약품과 비교할 수도 있으며, 비교할 만한 의약품이 없는 경우는 수술 등 다른 치료방법도 비교대상이 될 수 있다.

어떤 비교대상을 선정하였건 선정 사유에 대해서는 보고서에서 충분히 언급한다. 즉, 해당질병 혹은 증상에 사용할 수 있는 의약품이나 치료법 중 신청약을 대신하여 사용할 수 있는 것으로는 어떤 것들이 있으며, 왜 그 중 특정 의약품(혹은 치료법)을 비교대상으로 선정하였는지 등을 상세히 기술한다. 비교대상으로 선정된 약품에 대해서는 용법, 용량, 제형, 적응증, 부작용, 치료기간, 기타 일차 약제로의 사용이 인정되는지 여부 등을 기술한다.

비교대상으로 선정된 약의 단위 비용과 관련하여, 동일 성분의 다른 의약품이 등재되어 있지 않은 단독 품목인 경우는 해당 약품의 가격을, 동일성분의 의약품이 다수 있는 경우는 시장점유율을 이용한 가중평균가격을 비교 약물의 단위 비용으로 이용한다.

비용-효과 분석이나 비용-효용분석을 실시함에 있어 무엇을 비교대상으로 선정할 것인지는 매우 중요한 문제이다. 특히 분석결과를 ICER로 나타내는 경우 비교대상이 무엇인지에 따라 결과 값이 크게 달라진다.

원칙적으로 ICER를 계산할 때에는 다른 대안에 비해 비효율적인 것으로 평가된 대안은 제외하고 주어진 임계값 하에서 비용-효과적인 것으로 간주되는 대안과 비교하는 것이 바람직하나(Weinstein, 1995; Johannesson, 1996; Neyt & Brabandt, 2011; Drummond et al., 2015; Neumann et al., 2017), 실제로는 기 등재 약물 중 어느 것이 비용-효과적인 약물인지 알지 못하는 경우가 대부분이다. 따라서 많은 가이드라인에서는 비교 가능한 기 등재 의약품들 중 신청약이 진입하였을 때 대체될 가능성이 높은 약을 비교대상으로 권고하고 있다(PBAC, 2016; CADTH, 2017; NICE, 2013; EUnetHTA, 2015; Zhao et al., 2018).

우리나라에서는 그간 시장점유율을 기준으로 비교약을 선정하였다. 시장점유율은 실제 의료현장에서 어떤 약이 가장 널리 사용되고 있는지를 나타내는 지표이며, 시장점유율이 높다는 것은 신청약이 진입하였을 때 대체 가능성이 높다는 의미이기도 하다. 그러나 때로 의약품별로 시장점유율에 큰 차가 없거나, 시장점유율이 큰 약이 오히려 비용-효과성이 떨어지는 경우도 있다. 혹은 등재된지 얼마되지 않아 평가 당시에는 시장점유율이 가장 높은 약이 아니지만, 빠른 속도로 시장을 확대하고 있어 조만간 신청약의 강력한 대체 약이 될 수 있는 약이 있을 수 있다. 비교약을 선정하는 과정에서는 시장점유율과 더불어, 이 모든 상황이 함께 고려되어야 하며, 특히 만료 등 현재 급여중인 약들의 시장 변화 또한 함께 고려하도록 한다.

비교대상 약물을 선정함에 있어 시장 점유율보다 더욱 중요한 것은 비교대상으로 적절한지에 대한 판단이다. 설령 시장 점유율이 높다 할지라도 대상 환자 군이 신청약과 서로 다른 경우라면 비교대상으로 선정하는 것이 부적절할 수 있다.

만약 비교할 만한 의약품이 없는 경우라면 수술이나 그 외 다른 치료 방법도 대안이 될 수 있으나, 어떤 비교대상을 선정하였건 선정 과정과 선택의 사유에 대해서는 보고서에 충분히 언급하여야 할 것이다. 즉, 기 등재 의약품 중 신청약과 비교 가능한 의약품 혹은 치료방법으로는 어떤 것들이 있는지를 구체적으로 나열하고, 그 중 특정의약품, 특정 치료방법을 비교대상으로 선정한 사유를 기술한다. 예를 들어 신청약이 목표로 하는 적응증에 사용할 수 있는 약물로 A, B, C, D, E 다섯 가지가 있는데, 그중 A의 매출 점유율이 가장 높아 A를 선택하였다는 식의 서술이 필요하다.

여기서 비교 가능한 의약품이라는 것은 신청약이 목표로 하는 대상 질환 혹은 증상을 치료·관리할 목적으로 지금껏 사용되어 온 것으로, 신청약이 급여됨에 따라 대체가 일어날 수 있는 의약품을 지칭하는데, 비교가능하다는 것이 반드시 작용기전의 동일함을 의미하는 것은 아니다. 비교대상으로 선정된 의약품에 대해서는 용법, 용량, 제형, 적응

증, 부작용, 치료기간, 기타 일차약으로의 사용이 인정되는지 여부 등의 사항을 기술한다.

때로 시장 점유율에 의하여 결정된 비교약제와 임상시험에서 사용한 비교약제가 일치하지 않아, 간접비교를 통하여 비교약제와 신청약제의 상대적 효과를 평가하게 되는 경우가 있다. 간접비교의 경우 직접비교에 비해 불확실성이 크고, 때로 비교 가능성이 문제가 되는 경우도 있다. 근거의 질 자체만을 생각한다면 직접비교 자료가 있는 약을 비교약으로 선정하는 것이 타당하겠으나, 경제성평가의 목적을 생각한다면(이 약이 급여됨에 따라 달라질 상황에 대한 평가), 신약이 등재됨에 따라 어떤 약이 대체될 지를 무시하고, 가용한 자료가 있는지 여부만으로 비교대상을 선정하는 것도 타당하지는 않다. 이에 신약이 등재됨에 따라 대체 가능성이 가장 높은 약을 비교대안으로 선정한다는 기존 원칙을 고수하되, 제한된 경우에 한하여 양질의 근거가 뒷받침되는 대안을 함께 고려할 수 있다. 가령, 임상시험에서 사용한 비교대안이 다음 세 가지 조건을 모두 만족하는 경우 대체 가능성을 기준으로 한 비교대안과 함께 추가적 비교대안으로 고려할 수 있다: 1) 표준치료법에 해당하는 경우, 그리고 2) 시장점유율이 가장 높은 치료법과 신청약을 비교한 직접 근거가 없고, 간접비교를 함께 있어도 비교가능성이 문제가 되는 등의 이유로 불확실성이 큰 경우, 3) 임상시험에 사용한 비교약이 비록 점유율이 가장 높은 치료법은 아니라 하더라도 국내에서 보편적으로 사용하는 치료법이기인 한 경우.

기존 치료법에 실패하였으나 달리 대안이 없어 기존 치료법을 계속 사용하는 경우, 불응의 선행치료제라고 비교대안에서 자동 배제되지는 않는다. 다른 대안이 없어 해당 치료법을 계속 사용하고 있다면 위약보다는 기존 치료법을 비교대안으로 선택하는 것이 적절하다. 다만 허가 사항 또는 급여기준에서 중단을 명시한 경우라면 비교대안에서 배제한다.

비교대안이 단독 대안이 아니고 해당 적응증에 대한 관리를 위하여 통상적으로 사용하는 치료법으로 정의된 경우 국내 사용현황을 기반으로 하여 통상치료법을 구성하는 것이 바람직하다. 이는 경제성평가의 목적이 신청약이 등재됨에 따라 달라질 상황에 대한 평가이기 때문이다. 다만 국내 사용현황에 따라 구성된 통상치료법과 임상연구에서 사용된 통상치료법이 효과나 부작용 면에서 유의한 차이가 있는 것으로 판단된다면, 임상연구에서 사용한 통상치료법을 함께 고려할 수 있다.

한편, 맞춤형 의약품처럼 해당 약물이 도입됨으로써 새로이 진단검사가 필요하게 되었거나 진단검사의 내용이 달라지게 되는 경우가 있다면 경제성평가에서는 개별 의약품 대 의약품의 비교가 아니라 검사와 약물치료를 포함한 치료전략 대 치료전략으로 비교하는 것이 바람직하다. 그리고 이때 비교대상이 되는 전략들은 그 내용을 구체적으로 제시하여야 한다.

일단 비교대상 약물이 정해지면 해당 약물의 비용과 효과를 추정하여야 하는데, 본 지침은 보건의료체계 관점을 채택하고 있는 바, 약품비 계산 시 해당 약의 가격을 단위 비용으로 이용한다. 동일 성분·함량·제형의 다른 의약품이 등재되지 않은 경우에는 해당 의약품의 가격을, 동일 성분·함량·제형의 의약품이 복수 등재된 경우에는 가중평균가를 비교약제의 단위 비용으로 적용한다.

2-2. 자료원

등재신청 의약품 및 비교대상의 비용과 효과를 추정할 자료원으로는 비뚤림의 가능성이 낮은 자료원(예. RCTs)을 우선적으로 선택한다. 또한 등재신청 의약품과 비교대상을 직접비교한 자료원(head to head trials)을 선호하며, 두 대안을 직접 비교한 자료원이 없을 경우에는 타당성을 갖춘 간접비교를 통하여 도출된 자료를 이용할 수 있다. 자료를 검색하고 선정하는 모든 과정은 투명하게 제시되어야 하며 분석수행 방법에 대한 명확한 과정을 제시하여야 한다.

비교대상(의약품이나 치료방법 등)이 선정되면 등재신청 의약품과 비교대상 의약품(혹은 다른 치료방법)의 비용과 효과를 추정할 자료원을 선정하여야 한다.

자료원을 선택할 때는 분석 범위에 비추어 대상 인구집단이나 다른 치료(interventions) 조건 등이 일치하는지를 고려해야 한다. 예를 들어 A라는 혈압 강하제(40세이상 성인대상으로 B라는 약물과 병용하는 경우)에 대한 자료원을 선택할 때, A 약제에 대한 자료이기는 하지만 대상인구집단이 다르거나 병용한 약물형태가 다를 경우에는 이용하기에 어려움이 있다.

또한 비뚤림의 가능성이 낮은 자료원을 선택해야 한다. 비뚤림의 가능성이 작은 연구 설계로는 실험연구인 무작위비교시험(Randomized controlled trials; 이하 RCTs)을 들 수 있는데, 본 지침에서는 RCTs 자료를 사용할 것을 권장한다. 하지만 RCTs 자료가 부족하거나 없을 경우에는 관찰 연구(예. 코호트연구, 환자 대조군 연구 등) 등의 자료를 이용할 수 있다.

비뚤림 평가 및 자료 선정과정은 『체계적 문헌고찰 지침서』(건강보험심사평가원, 2013)를 따르기를 권장한다. 자료원을 탐색하고 선정하는 과정은 미리 계획된 프로토콜을 통하여 실시하고 투명하게 보고한다.

임상적 효과 판단 및 추정을 위한 자료원으로는 등재신청 약제와 대안 약제 간 무작위 배정을 통한 직접비교임상시험을 통해 이루어진 평가 결과를 우선한다. 직접비교임상시험이 수행된 바 없거나 존재하지 않는 경우, 두 약제가 제3의 비교대안으로 연결된 네트워크 구성을 통해 분석된 간접비교 결과 자료를 이용할 수 있다.

비교대안들 간 네트워크를 통한 네트워크 분석은 단순한 구조 안에서 쌍별 비교 결과가 기본적으로 제시되어야 하며, 여러 대안이 포함된 복잡한 네트워크 분석은 보조적인 분석으로 제시되어야 한다. 공통대조군으로 이어지지 않은 단순간접비교는 근거로서 수용되지 않으며, 충분한 연구가 존재하여 요약자료로서의 보정(예: 메타회귀분석) 또는 환자단위 자료가 가용하여 환자단위 자료를 이용한 세부적인 보정방법(예: 성향 점수를 이용한 방법 등)이 적용되었고 이의 적절함이 인정될 때에 한하여 고려될 수 있다. 간접비교에 포함된 대상자 기저특성, 치료 세부사항, 결과변수의 정의, 개별임상 시험 결과들을 표준화된 방식으로 제시하고, 간접비교 수행방식을 구체적으로 기술하며, 자료 제출 시 『임상적 유용성 평가를 위한 간접비교 수행단계별 자료제출 지침』(건강보험심사평가원, 2014)을 참고하여 아래의 주요 내용을 제시한다.

1. 간접비교가 수행된 이유 및 네트워크 구조에 대한 설명
2. 포함된 임상시험들의 연구 특성 평가 및 보고
3. 결과를 요약하기 위해 사용된 측정치에 대해 기술
4. 잠재적 비뚤림 가능성 및 탐색과 보정을 위해 사용된 방법에 대한 구체적 기술
5. 데이터 검색 및 처리방법, 분석 수행 및 결과 합성 방법을 설명
6. 네트워크에서 직간접 근거 간 일관성을 평가하기 위한 통계적 접근 방법을 기술

2-2-1. 자료 검색

평가하고자 하는 의약품과 관련된 기존 연구결과를 가능한 범위 내에서 모두 검색한다. 또한 가능한 모든 자료를 검색하였는지 알 수 있도록 어떤 방법으로 자료검색을 하였는지(search strategy), 즉 자료검색에 사용한 데이터베이스 및 검색 용어(search terms)는 무엇인지를 자세하게 기술한다.

평가하고자 하는 의약품과 관련된 기존 연구결과를 검색할 때는 검색 전략(search strategy)이 매우 중요하다. 적절한 검색 전략을 사용하여야 적절한 문헌(자료원)을 찾을 수 있기 때문이다. 결과 보고서에서는 어떠한 데이터베이스를 사용하여 어떠한 검색용어로 자료를 검색하였는 지 등의 사항을 자세히 명시한다.

검색 전략과 함께 검색에 사용한 데이터베이스도 제시한다. 해외 의학 관련 데이터베이스로는 MEDLINE, EMBASE, Cochrane library 등이 있으며, 검토 주제에 따라 관련 전문 데이터베이스를 이용할 수도 있다. 국내 자료를 검색할 때에는 아직 국내에 통합된 데이터베이스가 부족하기 때문에 여러 데이터베이스를 함께 사용하는 것이 좋고, 경우에 따라 직접 관련 논문의 참고문헌을 확인하거나, 관련 학술지의 내용을 일일이 확인할 필요도 있다. 국내 관련 데이터베이스로는 의학학술지 DB인 KoreaMed¹⁾,

MedRIC²⁾, 각종 학회지 DB인 KISS(한국학술정보)³⁾ 등이 있다.

2-2-2. 자료 선정

2-2-1에서 검색한 문헌들 중에서 분석에 최종적으로 포함할 자료원을 선정한다. 이때 어떤 문헌을 포함하고 어떤 문헌을 배제할 지를 결정하는 기준(inclusion and exclusion criteria)은 자료 선정 작업이 시작되기 전에 이미 정립되어 있어야 하고, 보고서에 그 내용을 상세히 기술한다. 포함된 문헌 뿐 아니라 배제된 문헌에 대해서도 그 목록을 열거하고, 배제된 근거를 제시한다.

2-2-1 단계에서 검색한 문헌에 대해 이를 분석에 포함할 것인지는 사전에 결정된 명확한 포함 기준(inclusion criteria)을 가지고 판단해야 한다. 검색된 문헌을 포함할지 배제할지를 결정할 때 미리 정해진 선정기준을 가지고 있지 않을 경우, 문헌을 선택하는데 있어 연구자의 편견 등에 의해 비뚤림이 발생할 가능성이 높기 때문이다. 최종 문헌을 선택함에 있어 검색한 문헌의 초록만으로 포함기준에 부합하는지가 불분명한 경우에는 전문(full-text)을 찾아서 판단하도록 하며, 최종적으로 포함된 문헌 뿐 아니라 배제된 문헌에 대해서도 그 목록과 배제된 이유를 부록 등에서 제시한다.

2-2-3. 자료 추출 및 평가

최종 선정된 자료에 대해서는 일정한 양식으로 각 자료의 특징 및 결과를 요약(data extraction)·제시한다. 이와 더불어 각 자료에 대한 질 평가결과도 함께 제시한다.

자료를 요약하는 일반적인 추출 변수는 다음과 같으며, 연구의 성격에 따라 구체적인 추출 변수는 달라질 수 있다. 자세한 내용은 『체계적 문헌고찰 지침서』(건강보험심사평가원, 2013)를 참고하기 바란다.

- 기본적인 정보 : 논문제목, 저자, 저널명, 출판 연도 등
- 연구특성 : 대상 인구집단, 치료방법(interventions), 연구 설계(study design), 표본 크기 등
- 연구결과 : 추적기간, 중간탈락, 결과(연속형 결과인 경우는 점추정치, 표준오차, 95%신뢰구간, 이산형 결과인 경우는 점추정치, 발생건수(case), 표본수) 등

1) www.koreamed.org

2) www.medic.or.kr

3) <http://www.kstudy.com/kiss.asp>

자료를 요약할 때에는 자료에 대한 질 평가(quality assessment 또는 비뚤림 위험 평가) 결과도 함께 제시해야 한다. 비록 질 평가 결과를 분석에 직접 활용하지 않는다 하더라도 비용과 결과의 원천이 되는 자료의 질에 대한 정보는 의사결정자의 현명한 판단에 도움을 줄 수 있다.

2-2-4. 메타분석

최종 선정된 자료에 대해 메타분석을 실시할 수 있다. 메타분석을 실시하는 경우에는 무조건 결과를 통합할 것이 아니라 임상적·통계적 이질성(heterogeneity)을 고려하여 양적 통합(quantitative synthesis)이 바람직한지를 먼저 살펴본다.

메타분석은 추정치에 대한 정확성을 향상시킬 수 있고, 자료들 간에 결과가 서로 모순될 때도 유용하다. 하지만 연구 간의 이질성이 크거나 출판편향(publication bias)이 있거나 근거의 수준이 낮은 문헌들을 가지고 한 메타분석의 경우에는 추정치의 신뢰도가 떨어지게 되므로 주의해서 사용해야 한다. 예를 들어 RCTs 자료가 2개 이상이라 하더라도 자료의 질 차이가 많이 날 경우는 질이 우수한 RCTs 자료를 이용하는 것이 적절하고, 비슷한 질을 가진 RCTs 자료가 2개 이상인 경우는 메타분석을 통해 결과를 통합할 필요가 있다.

메타분석에서 결과를 통합하는 방법으로는 고정효과모형(fixed effect model)이나 변량효과모형(random effect model)이 있다. 고정효과모형은 연구들 간에 이질성(between-study heterogeneity)이 없다고 가정하는 것이고, 변량효과모형은 연구들 간의 이질성을 가정(between and within study variance)하는 모형으로 좀 더 보수적인 입장을 취한다.

일반적으로 이질성 검증을 통해 이질성이 존재하는 것으로 판단되는 경우에는 변량효과모형을 이용하여 결과를 제시하는 것이 보다 안전하다고 판단된다. 그러나 변량효과모형을 사용하였다고 이질성의 문제가 해결되는 것은 아니다. 세부집단분석(subgroup analysis)이나 회귀분석(regression) 등을 통해 이질성이 발생한 원인을 탐구하는 등의 노력이 필요하다.

2-3. 비용

비용 산출 과정은 의약품 치료와 관련된 적절한 비용항목을 열거하고, 열거한 항목에 대해서 자원 소모량을 자연단위(예. 재원일수, 방문횟수 등)로 측정한 다음, 각 항목의 자원소모량에 단위 비용을 곱하여 최종 비용을 산출하는 식으로 이루어진다.

2-3-1 비용 항목(identification)

어떤 항목을 비용으로 포함시킬 것인지는 분석 관점에 따라 달라진다. 개정된 지침에서는 보건의료체계 관점을 취하므로, 직접 보건의료비용만 기본분석에 포함하며, 보건의료체계 안에서 발생하는 비용이 아닌 환자 및 보호자의 교통비용과 시간비용, 비공식적 간병비용 등을 포함한 분석은 별도로 제시할 수 있다.

이환 및 사망으로 인한 생산성 손실비용(productivity cost)은 기본분석에는 포함하지 않고, 해당 항목을 포함한 결과를 별도로 제시한다. 해당 질병의 치료와 관련되지 않은 미래의료비용(unrelated future medical cost) 역시 기본분석에는 포함하지 않는다.

임상시험에 소요된 비용으로 실제 진료과정에서는 발생하지 않는 비용이나 이전비용 등은 분석에서 제외한다.

의약품 치료와 관련된 비용으로 어떠한 항목을 포함할 것인가는 분석 관점에 따라 결정된다. 예를 들어 병원 방문 시 소요되는 교통비용은 환자나 사회 전체의 관점으로 볼 때는 비용에 해당하나 보건의료체계 관점으로는 비용에 포함되지 않는다. 사회적 관점을 취하는 연구인 경우는 누가 궁극적으로 비용을 지불할 것인지와 관계없이 사회 전반에 걸쳐 자원 소비가 일어났다면 이를 비용으로 포함하게 된다.

개정된 지침에서는 보건의료체계 관점을 취하므로, 직접 보건의료비용만 기본분석에 포함한다. 직접 보건의료비용에는 의약품(치료약 및 부작용 치료), 진료(외래) 서비스, 병원(입원) 서비스, 진단 및 검사, 기타 보건의료비용 등이 포함된다.

보건의료체계 안에서 발생하는 비용이 아닌 환자 및 보호자의 교통비용과 시간비용, 그리고 장기요양보험에서 급여가 되는 간병비용을 제외한 비공식적 간병비용 등을 포함한 분석은 별도로 제시할 수 있다.

이환 및 사망으로 인한 생산성 손실비용(productivity cost)은 기본분석에는 포함하지 않으며, 필요한 경우 생산성 손실비용의 내용과 크기를 별도로 제시하거나 민감도 분석의 하나로써 제시할 것을 권장한다. 이때 생산성 손실비용은 이중 계산의 문제 및 정확한 규모를 측정하기 어렵다는 문제 등으로 인해 실제 분석에 포함할 경우 주의가 필요하다.

생산성 손실비용을 포함하는 데 유의해야 할 이유 중 하나는 비용-효용분석을 하는 경우, 이미 건강 상태를 반영하는 효용가중치(utility weights)에 생산성 손실에 대한 가치가 반영되어 있다고 볼 수 있으므로, 이를 다시 비용 계산에 포함하게 되면 동일한 가치가 분모, 분자에서 모두 집계되는 이중 계산의 문제가 발생할 수 있기 때문이다 (Luce, et al., 1996; Garber, et al., 1996).

생산성 손실비용을 측정하기 위해 전통적으로 인적자본접근법(human capital

approach)을 주로 사용해 왔는데, 이는 사회 전체가 완전고용상태가 아닌 경우 과대추정의 문제가 발생한다. 인적자본접근법에 대한 대안으로 Koopmanschap 등(1995)은 마찰비용(Friction cost) 방법을 제안하였는데, 이 방법의 경우 질병으로 인한 결근 기간 등에 대한 자료를 추가로 필요로 하므로 마찰비용이 얼마인지를 정확히 측정하는 것이 어렵다는 문제점이 있다.

분석대상 질병이나 치료와 직접적 관련이 없는 미래의료비용(unrelated future health care costs)도 포함 여부가 논란이 되는 항목이다. 예를 들어 현재 패혈증을 앓는 사람이 이로부터 회복되어 20년 후에 암에 이환되었다고 했을 때, 암을 치료하는 과정에서 소요되는 비용을 패혈증 치료의 비용으로 보아야 할 것인가. 이 문제에 대해서도 이론적으로는 해당 질병 치료와 관련 없는 비용이므로 분석에서 제외해야 한다는 견해에서부터 미래의 보건의료비용뿐 아니라 미래에 발생하는 다른 소비 지출에 대한 것도 비용으로 포함해야 한다는 견해까지 다양하다(Garber and Phelps, 1997; Meltzer, 1997; Nyman, 2004).

본 지침에서는 대부분의 연구에서 이 부분을 분석에서 제외하고 있고, 다른 경제성평가 지침에서도 대상 비용의 범주에서 제외하고 있음을 감안하여, 해당 질병의 치료와 관련되지 않은 미래의료비용은 기본분석에서 제외한다.

보건의료체계 관점에서 비용을 산출할 경우, 현재 건강보험의 보장성이 낮으며 추후에 급여범위가 확대될 가능성 등을 고려하여 필요한 경우 비급여 항목도 비용에 포함하여 산출할 수 있다.

2-3-2. 비용 산출(measurement and valuation)

비용은 분석에 포함된 각 비용 항목의 사용량(자연단위)에 단위비용을 곱해서 산출하게 된다. 각 항목의 사용량을 어떤 단위로 측정했는지, 그리고 단위비용을 어떻게 산출했는지에 대해서 자세하게 기술한다. 비용은 분석 시점 기준으로 일관되게 보정하여 산출하며, 단위비용과 자원사용량의 자료원은 국내자료를 사용한다. 의약품 폐기분(wastage)의 경우 보건의료체계 내에서 비용을 발생시키는 요인이므로 이를 포함한 비용을 기본분석에 사용한다.

비용을 산출할 때 각 항목의 사용량을 어떤 단위로 측정할 것인지, 그리고 단위당 비용으로는 어떤 값을 사용할 것인지를 결정해야 한다. 동일한 항목의 비용을 측정하는 경우에도 측정단위는 다양할 수 있는데, 예를 들어 입원 비용을 측정할 때 측정단위를 재원일당으로 할 수도 있고, 입원서비스를 제공하는데 투입되는 인력(의사, 간호사 등)이나 서비스 투입량으로 측정할 수도 있다.

자원사용량의 자료원은 임상연구, 청구자료, 임상진료지침, 병원 조사 자료 및 전문가 의견 등이 있다. 이때 전문가 의견이나 병원 조사 자료에 기반한 자원사용량은 청구자료와 같은 데이터 기반 자료원에 비해 신뢰성 및 일관성 면에서 한계가 있다. 따라서 전문가 의견 등을 자료원으로 할 경우 관련 학회의 공식적인 의견을 포함하거나 전문가 패널의 최소 인원을 정하여 신뢰성 및 일관성을 제고할 필요가 있다.

또한 단위비용 및 의료이용양상은 국가 간에 차이가 있으므로, 의료 환경이 전혀 다른 나라에서 측정된 결과를 국내에 일반화하는 데 우려가 있다. 만약 연구 목적에 부합하는 국내의 자료원이 복수로 존재하여 자료 제출자가 선택할 수 있는 경우, 가능하면 최근에 산출된 대표성 있는 표본에서 산출된 값을 선호한다. 이는 최근의 자료가 국내의 의료이용행태 및 단위비용을 가장 현실적으로 반영할 수 있고, 대표성이 있는 대규모 자료에서 산출된 경우 더욱 그러하기 때문이다.

아울러, 측정 시점에 따라 의료이용행태, 단위비용 등이 달라질 수 있으므로 비용 산출은 분석 시점을 기준으로 일관되게 보정하는 것이 바람직하다.

비용을 산출할 때, 똑같은 항목에 같은 사용량이라고 해도 단위비용을 얼마로 할 것이냐에 따라서 산출된 비용이 달라질 수 있으므로 비용산출기준이 제시될 필요가 있다. 현재 가용한 비용산출기준으로는 한국보건의료연구원에서 발간한 “보건의료분야에서 비용산출방법”(김윤희 등, 2013)이 가장 널리 활용되고 있어 이를 참고하는 것이 바람직하다. 본 지침의 초판 발행 당시 표준비용산출기준(안)이 마련되었으나, 이후 업데이트가 되지 않아 참고자료로 활용하기에는 한계가 있다.

항암제 등의 사용이 늘어나면서 주사 투약 후 남는 양, 즉 폐기분(wastage)에 대한 고려 여부에 따라 투약비용이 달라진다. 의약품의 폐기분(wastage) 또한 보건의료체계 내에서 비용을 발생시키는 요인이므로 이를 포함한 비용을 기본분석에 사용해야 한다. 즉, 요양급여의 일반원칙, 분석대상 인구집단의 특성, 각 약제의 허가사항과 포장단위 등을 고려하여 조합 가능한 경우들 가운데 경제적인 가격을 기준으로 투약비용을 산출하되, 그 후에 남는 폐기분(wastage)은 마지막 규격 단위의 전체 비용을 분석에 포함해야 한다. 폐기분(wastage)을 고려하여 비용을 산출할 시 환자에게 제공된 용량이 실제 사용된 용량보다 더 나은 척도인데, 이는 제공된 용량과 사용된 용량의 차이, 즉 폐기분(wastage)이 실제로 비용을 유발하기 때문이다. 항암제와 같이 계획된 용량에 비해 실제 환자에게 투여된 용량이 적은 경우가 발생할 수 있는데, 이 경우에도 허가사항의 용법용량 및 폐기분(wastage)을 고려하여 비용을 산출해야 한다.

2-4. 결과(outcome)

2-4-1. 결과지표

비용-효과 분석을 실시함에 있어, 결과지표로는 최종 결과(final outcome)를 사용하도록 한다.

만약 중간 결과를 결과지표로 사용할 경우에는 타당한 사유와 더불어 효과 한 단위의 증가가 어떤 임상적, 경제적 함의를 가지는 지를 충분히 서술한다.

의약품을 대상으로 한 비용-효과 분석에서는 의약품을 사용함으로써 궁극적으로 기대하는 치료효과가 적절한 결과지표가 된다. 사망률이나 재발률을 낮춘다든가, 통증을 없애는 것 등이 그러한 예인데, 궁극적으로 기대하는 효과라는 점에서 최종 결과라고 한다. 흔히 연장된 수명(Life Years Gained; 이하 LYG)이나 질보정수명(QALYs)과 같은 지표를 최종 결과로서 많이 사용한다. 그러나 발병과 경과가 단기간 내에 이루어지는 급성질환인 경우를 제외하고는, 임상시험 종료시점에서 최종결과를 확인할 수 없는 경우가 많다. 이 경우 모형구축을 통해 최종 결과를 추정한 후 이를 분석에 사용하며 중간 결과를 직접 비용-효과분석의 결과지표로 사용하는 것은 지양한다.

만약 중간 결과지표를 사용해야 할 타당한 사유가 있다면, 그 사유와 최종결과와의 연관성을 뒷받침하는 근거자료를 제시하여야 한다. 또한 최종 분석결과로서 도출된 ICER에 대해 어떤 해석을 내릴 수 있는지, 즉 효과 한 단위의 증가가 어떤 임상적 가치, 경제적 가치를 갖는 지에 대해서도 충분히 기술하여야 한다.

2-4-2. 효과의 추정

경제성평가를 위한 적절한 모형 및 자료원을 선정하고 자료원으로부터 도출한 처치의 효과를 모형 내 모수의 추정값으로 사용한다. 경제성평가 모형의 구조 및 목적, 신뢰성, 일치성에 부합하는 적절한 자료원 및 방법론을 선택하여 효과 및 안전성의 추정치를 도출하는 것이 중요하다.

등재 신청 약물의 효과와 안전성을 평가하기 위한 모형 내 모수는 평가변수에 따라 다양한 형태를 가질 수 있다. 예를 들어, 효과 또는 안전성 변수가 연속형인 경우는 절대위험차이(absolute risk difference)를, 이분형인 경우는 상대위험(relative risk) 또는 오즈비(odds ratio)를 이용하여 비교대상 약물 대비 등재 신청 약물의 효과 크기를 측정할 수 있으며 이를 모형 내 모수로 사용할 수 있다. 만일 효과 또는 안전성 변수가 무진행 생존(progression free survival, PFS) 또는 전체 생존(overall survival, OS)과 같

이 사건이 발생할 때까지의 시간인 경우는 모수적, 준모수적, 또는 비모수적 생존분석의 결과인 위험비(hazard ratio)를 평가 모수로 이용할 수 있다. 경제성평가에서 모수의 추정치로 위험비를 사용하는 경우, 상대적 효과는 분석기간 동안 일정하다고 가정한다. 만일 이 가정이 적절하지 않은 경우 비교효과를 추정하기 위한 대안을 이용한다. 모수를 추정하기 위해서 모수적인 방법을 이용하는 경우 평가변수에 대한 확률분포(예: 정규분포)를 고려하게 되는데 이에 대한 적절성 및 불확실성을 평가하여야 한다. 또한, 모수 추정값은 비뚤림이 최소화 되었는지 평가하여야 한다. 예를 들어, 만일 자료원이 무작위배정 임상시험이 아니라 관찰연구인 경우 교란변수로 인한 선택 비뚤림이 최소화 되었는지 평가하고 기술하여야 한다. 모수 추정값은 점추정치 및 구간 추정치를 함께 제시한다. 또한, 임상시험에서 측정된 다른 효과 및 안전성 평가변수에 대한 결과를 함께 제시한다.

처치전환 보정

처치전환이 있는 자료원을 이용하는 경우 처치전환이 발생한 약물, 빈도, 원인 등을 고려하여 처치전환이 실제 임상환경과 다르게 발생한 경우 보정방법을 이용하여 보정된 효과를 추정할 수 있다. 보정하는 방법 및 가정의 정당성을 기술하고 intention-to-treat 분석을 포함한 다른 보정 방법들을 적용한 민감도 분석결과를 제시한다.

경제성평가에서는 기본적으로 처치전환이 없는 자료원이나 근거를 선호한다. 하지만, 윤리적인 이유 등으로 처치전환을 고려한 임상시험만 가능한 경우가 있을 수 있다. 이러한 임상시험에서는 일반적으로 대조군에서 질병이 진행(progression)하게 되면 그 이후 새로운 처치로 전환을 허용하여 추적관찰을 진행한다. 이 경우 PFS는 직접적으로 비교 가능하지만 OS는 직접적으로 비교 가능하지 않을 수 있다. 특히, 처치전환이 발생한 자료원을 근거로 비교대상 약물과 등제 신청 약물의 전체 생존 효과를 추정하는 경우 처치전환이 실제 임상환경과 비슷한 경우는 보정이 필요하지 않으나 그렇지 않은 경우는 관찰된 효과와 기대되는 효과가 다를 수 있으므로 처치전환에 대한 보정을 고려할 수 있다. Intention to treat (ITT) 분석군을 이용하여 처치군과 대조군 사이의 OS를 비교하면 대조군의 OS가 과대평가되어 처치군과 대조군 사이의 OS 차이는 과소평가될 수 있다. 따라서, 비뚤림이 최소화된 효과를 추정하기 위해서는 적절한 보정방법을 적용할 수 있다. 처치전환으로 인한 비뚤림을 통제하기 위하여 통계적 인과추론의 관점에서 몇 가지 방법론이 있다. 하지만, 처치전환 이후에는 이전 처치에 대한 자료가 없으므로 이러한 방법론은 강한 가정을 포함하고 있다. 따라서, 방법론에 따른 가정의 적절성 및 불확실성을 충분히 검토하고 기술해야 한다. 또한, ITT 분석을 포함한 여러 가지 처치전환 보정방법을 적용한 민감도 분석을 실시하고 결과를 제시하여야

한다.

비열등성 임상시험 및 비열등성 한계

등재 신청 약물의 효과와 안전성이 비교대상 약물에 비하여 열등하지 않음을 증명하기 위해서는 비열등성 검정을 실시할 수 있다. 비열등성 검정에서는 두 군의 차이값이 임상적으로 중요하지 않은 정도, 즉 비열등성 한계를 설정하는 것이 중요하다. 통계 및 임상적 사항을 고려하여 적절한 비열등성 한계를 설정하고 그 근거를 제시하여야 한다.

비열등성 임상시험은 처치군이 활성 대조군보다 효과와 안전성에서 열등하지 않음을 증명하기 위하여 시행하는 임상시험이다. 처치군과 활성대조군의 효과가 같지 않음을 보이기 위한 비열등성 검정에서 통계적 유의성을 확보하지 못하였다고 해서 두 군이 동등함 또는 비열등함을 증명한 것은 아니다. 대조군 대비 처치군의 비열등성을 검정하기 위한 방법으로 효과의 군 간 차이의 신뢰구간이 미리 정한 임상적으로 중요한 차이 정도를 포함하는지 여부를 평가한다. 비열등성 검정에서는 처치군이 활성대조군보다 중요한 차이만큼 열등하지 않음을 확인할 수 있는 비열등성 한계를 설정한다. 비열등성 한계는 임상적으로 중요한 최소 차이보다 작은 값으로 설정하는 것이 일반적이다. 비열등성 한계를 설정한 경우 설정한 한계에 대한 통계적, 임상적 근거를 제시하여야 한다. 수행된 임상시험에서 이미 비열등성 한계가 설정되었다면 임상시험 계획서에 기술된 근거를 제시하고 만일 근거가 충분하지 않으면 추가 근거를 제시한다.

공통 대조군을 통해 신청군과 비교군을 간접비교 하는 경우 비열등성 한계가 미리 설정되지 않을 수 있다. 이때에는 사후에 비열등성 한계를 설정하여야 하나 이를 정당화하는 것은 쉽지 않으며, 따라서 사후 비열등성 한계 설정은 선호하지 않는다. 사후적으로 비열등성 한계를 설정하여야 하는 경우, 가능하면 다양한 자료원을 이용하여 비열등성 한계 설정의 근거를 제시해야 한다. 다양한 자료원에서 확인한 비열등성 한계값은 비슷해야 하며 이를 통합하여 하나의 비열등성 한계값을 설정하는 경우 이에 대한 근거를 제시해야 한다.

외삽

외삽을 시행하는 경우 외삽에 사용한 모형 및 가정을 명시하고 모형 선택의 근거를 기술한다. 또한, 다양한 분포 및 시나리오를 고려한 민감도 분석결과를 제시한다.

분석기간 동안 어느 시점 이후의 관측자료가 없는 경우 관측된 자료를 바탕으로 외삽

을 실시하여 비용 및 효과를 추정할 수 있다. 외삽을 실시하는 경우 외삽모형 및 방법에 대한 세부사항을 보고서에 상세하게 기술하여야 한다. 외삽방법을 사용하는 경우 남아있는 시험대상자에서 더 이상의 사건이 발생하지 않아 자료를 신뢰하기 어려운 시점까지는 관측된 생존자료를 사용하고 그 시점 이후부터 외삽을 실시한다. 외삽을 실시한 시점을 명시하고 그 근거를 제시하여야 한다. 외삽 모형에 사용되는 가정은 반드시 임상적 타당성을 가져야 하고, 투명하게 보고되어야 하고, 정당화되어야 한다. 자료가 관측된 기간을 벗어난 이후의 임상적 효과가 지속되는 기간과 그 크기는 외삽에 대한 중요한 판단 근거이다. 적절한 근거 없이 실제효과가 외삽 기간 동안 지속된다는 가정은 부적절하다. 등재 신청 약물의 실제효과는 자료가 관찰된 기간 동안만 지속한다고 가정하거나 시간에 따라 감소한다고 가정하거나 관찰된 기간 이후에도 지속한다고 가정할 수 있다. 만일, 선택한 외삽모형을 적용한 결과 처치효과가 유지되거나 증가하지만 이런 현상이 임상적으로 불가능한 경우에 이는 적절한 외삽이 아니다. 외삽모형 및 가정의 적절성을 정당화하기 위해서는 임상 및 외부 자료원의 근거가 있어야 한다. 또한, 다양한 외삽의 시점 및 시나리오를 고려한 민감도 분석을 실시한다.

생존분석을 이용한 외삽을 실시하는 경우 관측된 자료를 바탕으로 적절하게 추정한 모수적 생존곡선으로부터 외삽을 실시할 수 있다. 비례위험 모형을 이용하여 외삽을 실시하는 경우 외삽이 적용된 기간 동안에도 비례위험의 가정이 적절한 지에 대해 임상적 개연성 등을 검토하여 설명할 수 있어야 한다. 외삽을 위한 모수적 생존모형은 다양한 분포(예: 지수, 와이블, 로그-정규, 로그-로지스틱, 감마, 고펜페르츠 분포 등)를 가정하여 관측된 자료를 이용하여 분석한다. 이 때, 모형의 적합성을 평가하기 위하여 카플란-마이어 곡선과 비교한 시각적 검사, Akaike's information criterion (AIC), Bayesian information criterion (BIC) 등을 이용할 수 있다. 기본 분석을 위한 가장 적절한 모수적 모형을 선택하고 민감도 분석을 통하여 다른 모수적 모형의 결과를 제시한다. 모형의 비례위험 가정이 적절하지 않은 경우는 처치군과 대조군을 분리하여 외삽한다. 이때, 각각의 모형에서 가장 적절한 분포를 선택하는 것이 적절하다. 만일 처치군과 대조군의 생존곡선이 추적관찰기간 동안 역교차하거나 만나는 경우 그 시점 이후의 군 간 효과는 동일하다고 가정하는 것이 합리적이다.

전체 분석기간 중 단기 관찰한 자료원을 사용하여 장기간의 분석기간을 외삽해야 하는 경우 불확실성이 매우 커질 수 있으므로 주의해야 한다. 이 경우 적절한 외부 또는 과거 자료원으로부터 추정한 효과 또는 비용을 이용하여 외삽을 실시하는 등의 대안을 마련해야 한다. 외부 또는 과거 자료원을 이용하는 경우 이 자료원이 얼마나 현실을 반영하는지 임상시험 자료원과는 차이가 없는지 등에 대하여 자세하게 평가하여야 한다.

2-4-3. 효용, 건강 관련 삶의 질(Health related Quality of Life)

비용-효용 분석의 결과 지표로는 QALY를 사용한다. QALY를 제시할 때에는 질 가중치와 연장된 생존기간을 별도로 제시하고, 두 값의 결합방법도 구체적으로 기술한다. QALY 계산에 필요한 질 가중치는 선호(preference)를 반영한 것으로, 죽음과 완전한 건강상태를 기준으로 한 구간척도 상에서 측정된 값이어야 한다. 이때 완전한 건강을 1, 죽음은 0으로 한다.

건강상태의 질 가중치는 간접 측정방식으로 산출하는 것을 선호한다. 즉, 선호에 근거한 일반 도구로 환자의 건강상태를 측정하고, 이 자료에 기존에 도출된 도구의 점수체계(tariff)를 적용하여 질 가중치를 산출한다. 건강상태의 선호도 측정대상으로는 국내의 대표성 있는 일반 대중을 선호한다.

질 가중치 측정에 사용된 도구는 신뢰도, 타당도가 검증된 것이어야 한다. 특히 외국에서 개발된 도구를 사용할 때에는 언어적·문화적 차이에 유의하여 국내에서 타당도 검증이 된 도구를 사용한다.

도구에 따라 결과값에 차이가 있으므로, 연구자는 자신이 선택한 도구를 본 지침의 별첨 2, 표 2 등에 근거하여 정당화하고 아울러 민감도 분석을 통해 질 가중치의 불확실성이 결과에 미치는 영향을 검토한다.

선호에 근거한 일반 도구로 측정된 자료가 없거나 제한적일 때에는 건강상태 시나리오(vignette)에 기반한 직접측정, 산식(mapping)을 통한 질 가중치 도출, 기존 문헌에서 제시한 값 인용 등도 가능하다. 이 경우 일반 도구 사용의 한계와 대안으로 사용된 방법에 대해 자세히 설명하고 이를 정당화한다. 또한, 민감도 분석을 통해 질 가중치와 관련한 불확실성을 충분히 검토한다.

비용-효용 분석에서는 QALY와 같이 삶의 양과 더불어 질을 함께 반영하는 결과지표를 사용한다. QALY값을 제시할 때에는 질 가중치와 연장된 생존기간을 별도로 표시하고, 두 값의 결합방법도 투명하게 제시하도록 한다. 동일한 건강상태에 대해서 측정하더라도 측정방식, 사용된 도구 및 대상군에 따라 질 가중치가 달라진다고 알려져 있으므로(Brazier et al., 2017), 평가의 일관성 제고 차원에서 본 지침에서는 다음의 기준을 제안한다.

질 가중치 측정

QALY 계산에 사용되는 질 가중치는 각 건강상태가 개인에게 주는 효용의 정도를 측정한 것으로, 개인의 선호를 반영한 것이어야 한다. 따라서 본 지침에서는 QALY 측정 시 선호에 근거한 도구를 사용할 것을 권장한다.

개인의 선호가 반영된 질 가중치를 측정하는 방법으로는 크게 EuroQol 5-dimension (EQ-5D), Short Form-6-dimension (SF-6D), Health Utility Index (HUI-2, HUI-3) 등의 다속성효용도구(Multi-Attribute Utility Instrument, 이하 MAUI)를 사용하여 간접 측정하는 방법과 표준기회선택법(Standard Gamble, 이하 SG)⁴⁾이나 시간교환법(Time Trade-Off, 이하 TTO 등을 이용하여 직접 측정하는 방법이 있다. 본 지침에서는 선호도에 기반한 MAUI를 이용하여 임상시험에 포함된 환자의 건강수준을 측정하고, 이 자료에 국내의 대표성 있는 일반 대중을 대상으로 도출된 도구의 점수체계를 적용하여 질 가중치를 산출하는 간접 측정 방식을 선호한다.

대부분의 MAUI들은 표준화되어 있기 때문에 비교 가능성(comparability)이 높아 정책 결정자가 일관된 결정을 내리는 데 도움이 될 수 있고, 사용이 용이한 측면이 있다. 또한, 대상환자군이 경험하는 효과와 부작용을 평가에 직접 반영할 수 있고, 동시에 국내 일반 대중의 선호도를 반영하여 객관성과 일관성을 확보할 수 있다. 반면에 직접측정의 경우 임상시험에 참여한 환자의 다양한 경험을 평가에 직접 반영할 수 없고, 건강상태가 어떻게 기술되느냐에 따라 질 가중치가 크게 달라질 수 있다(Brazier & Rowen, 2011; CADTH, 2017). 이러한 이유로 캐나다(CADTH, 2017), 호주(PBAC, 2016), 영국(NICE, 2013)을 비롯한 다수의 유럽 국가(EUnetHTA, 2015)에서 간접측정을 선호하고 있으며, 동일한 이유로 본 지침에서도 간접측정을 선호한다.

MAUI로 측정된 자료가 없거나 제한적일 때에는 건강상태 시나리오(vignette)에 기반한 직접측정, 산식(mapping)을 통한 질 가중치 도출, 기존 문헌에서 제시한 값 인용 등도 가능하다. 이 경우 MAUI의 한계와 대안으로 사용된 방법에 대해 자세히 설명하고 이를 정당화해야 한다. 또한, 민감도 분석을 통해 질 가중치와 관련된 불확실성을 충분히 검토해야 한다. 모형에 포함된 각 건강상태의 질 가중치는 가능한 한 단일 자료원에서 도출할 것을 권장한다. 자료원이 다를 경우 건강상태 간 질 가중치 차이가 건강상태 차이로 인한 것인지 아니면 자료원 차이로 인한 것인지 구분하기 어려울 수 있다. 부득이 하나 이상의 자료원이 사용된 경우 건강상태별 질 가중치의 추정값, 질 가중치 측정방법 및 도구, 선호도 측정대상 및 출처 등에 대해 명확히 보고하고, 자료원 간 비교 가능성을 검토해야 한다.

※ MAUI 선정

성인을 대상으로 현재 가장 많이 사용되고 있는 MAUI로는 EQ-5D (Dolan, 1997), HUI-3 (Feeny et al., 2002), SF-6D (Brazier et al., 2002; Brazier & Roberts, 2004), Quality of Well-Being Self-Administered (QWB-SA) (Kaplan & Anderson, 1988; Seiber et al., 2008), 15D (Sintonen & Pekurin, 1993), Assessment of quality of life

4) 또는 ‘표준도박법’으로 명시되기도 한다.

(AQoL) (Hawthorne et al., 1997; Richardson et al., 2014) 등이 있다.

동일한 환자의 건강상태라 할지라도 어떤 MAUI를 사용하느냐에 따라 상당히 다른 질가중치가 도출될 수 있다. 그 이유는 각 도구의 기술체계에 포함된 건강 영역 및 수준이 도구마다 다르고, 건강상태에 대한 선호도 측정방법 등도 도구마다 다르기 때문이다.

도구 선택에 따른 QALY 값의 차이는 ICER 값에 영향을 끼치고, 결과적으로 정책 결정에 영향을 줄 수 있다(Arnold et al., 2009; Richardson et al., 2015a; Richardson et al., 2015b; Brazier et al., 2017; Briggs et al., 2019). 따라서 2009년에 발표된 ISPOR Task Force의 합의 연구(consensus paper)에서는 공평한 자원배분을 위하여 통일된 도구 선정의 필요성을 제시하였고(Drummond et al., 2009), 일관된 정책 결정을 위하여 NICE (2013)는 EQ-5D를 표준 도구로 명시하였다. 하지만 ISPOR 합의 연구에서는 통일된 도구 선정의 필요성을 인지함에도 불구하고, 표준 도구를 제시하는 것에는 잠재적 위험이 있을 수 있다고 주장하였다. MAUI마다 측정하는 건강의 속성이 조금씩 다르기 때문에, 하나의 도구가 선정될 경우 이 도구가 초점을 두는 속성에 영향을 미치는 중재(intervention) 위주로 자원이 배분될 수 있다고 하였다. 또한, 현재까지 가장 많이 사용된 도구는 EQ-5D인 것으로 보고되고 있으나(Richardson et al., 2014), 아직까지 어떤 도구가 가장 우월한지에 대한 합의는 이루어진 바 없다.

더욱이 국내에서는 서로 다른 MAUI들에 대한 비교평가가 제대로 수행된 바가 없어, 표준 도구 선정에 필요한 실증 근거도 매우 부족하다. 따라서 본 지침에서는 호주(PBAC, 2016)와 캐나다(CADTH, 2017) 지침에서와 마찬가지로 표준이 되는 도구를 특정하지 않았다. 대신 자료제출자는 다양한 도구 중에서 왜 해당 도구를 선택하였는지 별첨 2, 표 2 등에 근거하여 정당화하도록 한다.

특히 기존에 사용되고 있는 간접방법 도구들은 대부분 우리와 언어적, 사회경제적, 문화적 배경이 다른 국가에서 개발된 것이므로 주의하여 사용하여야 한다. 안면 타당도(face validity), 내용 타당도(content validity), 번역의 타당도(validity of the translations)뿐 아니라 도구 내에서 각 항목(item)이 갖는 상대적 중요성이 달라질 수 있기 때문이다(Fletcher, 1992). 따라서 간접방법을 이용할 때에는 국내에서 타당도 검증이 이루어지고 가치평가가 수행된 공인된 도구를 사용하도록 한다.

※ 선호도 측정 대상군

본 지침은 건강상태의 선호도 도출 대상으로 국내의 대표성 있는 일반 대중을 선호한다. 환자의 경우 질병 상태에 적응(adapt)하여, 일반인보다 건강상태에 대한 가치를 높게 평가하는 경향이 있다(Epstein et al., 1989; Gabriel et al., 1999; Tsevat et al., 1995). 실제로 질병을 경험한 환자의 경우엔 건강상태가 나쁜 상황임에도 불구하고 건

강해지기 위하여 여명(life expectancy)을 희생하지 않으려 하는 경향이 일관되게 관찰되는 반면(과대평가), 일반 대중의 경우 환자들보다 일관되게 건강상태를 낮게 평가하는 경향(과소평가)이 관찰되어 일반대중과 환자의 건강상태에 대한 평가에는 차이가 있다고 알려져 있다.

또한 '무지의 베일(veil of ignorance)' 주장에 따르면 일반 대중은 특정 질환을 경험하고 있는 환자들보다 좀 더 중립적이고 객관적 입장에서 건강상태를 평가할 가능성이 있다(Neumann et al., 2017).

이뿐만 아니라 Washington Panel은 일반 대중이 각출한 보험료 혹은 세금으로 의료비를 충당하기 때문에 일반 대중의 선호를 반영하는 것이 바람직하다고 제시한 바 있다(Sanders et al., 2016; Neumann et al., 2017; Torrance 등, 1986).

경제성평가 자료가 제한된 사회의 자원을 배분하기 위한 목적으로 제출된다고 보았을 때, 일반 대중의 선호를 가져오는 것이 적절하다고 할 수 있다.

현재 가장 널리 사용되고 있는 MAUI(예 - EQ-5D, SF-6D, HUI 등) 중에서 국내의 일반대중을 대상으로 점수체계가 산출된 도구는 EQ-5D(EQ-5D-3L과 EQ-5D-5L)가 유일하지만, 연구 별로 값의 차이가 크다. 본 지침은 도구의 내국인 점수체계가 다수 존재하는 경우, 가능한 한 최근에 산출된 연구이면서 대상군이 대표성 있는 표본에서 산출된 값을 기본값으로 권장한다. 이는 대체로 후발 연구는 선행 연구의 단점을 보완하기 위하여 수행되어 그 간의 이론적 발전을 반영하는 경향이 있고, 대표성이 부족한 표본에서 산출된 값은 내국인 전체로 일반화시키는 데 한계가 있기 때문이다. 만약 후발 연구라 하더라도 연구 방법의 타당도가 선행 연구보다 발전되지 않았거나, 표본추출방법 및 그 규모가 열등하다면 선행 연구를 사용할 수 있으며, 이때는 그 근거를 명시하고 사용되지 않은 연구의 점수체계를 이용하여 민감도 분석을 수행할 것을 권장한다.

건강상태 시나리오(vignette)에 기반한 직접측정

직접측정은 건강상태에 대한 시나리오(vignette)를 구성하여 이에 대한 질 가중치를 직접 측정하는 방법이다. 가치평가 대상인 일반인을 모집하여 별도의 연구를 수행해야 하므로 시간이 많이 소요되고 복잡하다(CADTH, 2017). 또한, 건강상태가 어떻게 기술되느냐, 어떠한 질 가중치 도출방법이 이용되느냐에 따라 질 가중치가 크게 달라질 수 있다(CADTH, 2017).

따라서 건강상태 시나리오를 구성하여 자료 제출자가 직접 질 가중치를 측정할 경우, 이에 대한 정당화를 해야 하고, 민감도 분석을 통해 직접측정과 관련된 불확실성을 충분히 검토해야 한다. 직접 측정도구로는 SG나 TTO와 같은 선택에 근거한(choice-based) 도구를 사용할 것을 권장한다.

건강상태 시나리오에 대한 근거의 객관성과 질을 높이기 위해 자료 제출자는 (1) 다음

의 주의사항을 고려하여 시나리오를 작성하고, (2) 제시된 과정을 참고하여 직접측정을 수행하며, (3) 자료 제출 시에는 다음 항목을 포함하여 보고하도록 한다.

(1) 건강상태 시나리오(vignette) 작성 시 주의사항

- 건강상태 시나리오의 개수는 가능하면 환자 집단의 중증도 분포를 반영하여 정할 것
- 건강상태 시나리오는 응답자가 쉽고 명확하게 이해할 수 있도록 기술할 것
- 건강상태 시나리오는 임상 전문가 인터뷰, 환자 인터뷰, 임상시험 자료, 기존 문헌 등의 다양한 출처에서 도출된 최적의 근거(best available evidence)를 바탕으로 작성할 것. 특히, 중재군 간 차이는 확실하고 명확한 최적의 근거를 바탕으로 기술할 것
- 부작용이나 증상 같은 경우는 (구별하기 어려운 차이보다는) 크게 영향을 주는 것들을 위주로 시나리오를 구성할 것
- 강도(intensity)나 빈도(frequency)에 관한 진술을 포함할 때에는 가능한 한 환자 수준의 양적 자료에서 도출된 근거를 바탕으로 작성할 것
- 불확실한 진술은 응답자가 가치평가 할 때 어려움을 초래할 수 있으므로 최대한 지양할 것(예 - “이러한 증상이 있을 수도 있다”)
- 질병명(condition labeling)과 질병 속성(attribution)을 기술하는 것은 명확성을 위해 필요할 수도 있으나, 편향된 반응을 유도할 수도 있으므로 주의하여 사용할 것

(2) 직접측정 과정

- 문헌고찰 및 임상자료를 통해 주요 증상, 치료 효과, 부작용 등을 파악
- 이를 토대로 임상 전문가 및 환자 인터뷰를 위한 구조화된 인터뷰 가이드 작성
- 임상 전문가와의 인터뷰를 통해 건강상태 시나리오 초안을 작성하고, 환자와의 인터뷰를 통해 환자가 경험한 치료 및 증상 등을 시나리오에 반영
- 일반 대중을 대상으로 사전 조사(pilot study) 실시. SG나 TTO 등과 같은 선택에 근거한 방법을 이용하여 건강상태의 질 가중치를 측정. 일반 대중이 쉽고 명확하게 이해할 수 있도록 건강상태가 기술되어 있는지 확인하고, 필요시 문구 수정
- 일반 대중을 대상으로 최종 가치평가 연구 수행

(3) 직접측정 시 보고 항목

- 시나리오 작성을 위한 문헌고찰 과정 및 최종 고찰에 포함된 연구

- 임상 전문가 인터뷰를 위한 임상 전문가 선정과정 및 기본 정보(임상 전문 분야, 해당 분야 경력 기간 등)
- 환자 인터뷰 수행 여부 및 인터뷰 수행 시 환자 선정과정 및 환자에 대한 기본 정보(연령, 성별, 질환의 중증도 등)
- 사전조사(pilot study) 실시 여부 및 관련 정보(일반 대중 모집방법 및 참여자 수 등)
- 최종 건강상태 시나리오와 완전한 건강상태에 대한 정의
- 최종 가치평가 연구 관련 정보 : 일반 대중 모집방법, 참여자 수, 응답률, 응답자의 인구학적 특징(연령, 성별, 거주 지역, 해당 질환 관련 건강상태 등), 조사 방법(대면 인터뷰/온라인 조사/우편 조사 등), 직접측정 방법(SG, TTO 등) 및 과정, 각 시나리오의 질 가중치 결과(평균, 중위수, 표준편차, 최댓값, 최솟값 등) 등

산식(mapping) 이용

개인의 선호가 반영되지 않은 SF-36, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP) 등과 같은 도구 및 선호에 근거하지 않은 질병별 도구가 사용되었을 때에는 산식(mapping)을 통해 선호에 근거한 값으로 변환할 수 있다.

산식(mapping) 절차 및 보고 관련한 지침이 최근 여러 개 출판되었고(Longworth & Rowen, 2013; Wailoo 등, 2017b; Ara 등, 2017; Petrou 등, 2015), 이러한 지침 개발의 영향으로 산식(mapping) 연구는 양적으로나 질적으로 개선되고 있는 것으로 보고되고 있다(Mukuria et al., 2019). 그러나 산식(mapping) 이용은 모델 적합도 및 예측력 면에서 여전히 한계를 가질 수밖에 없기 때문에 호주(PBAC, 2016), 영국(NICE, 2013), 캐나다(CADTH, 2017) 등의 지침에서는 산식(mapping)을 제한적으로만 허용하고 있다. 특히 Ara et al. (2017)은 ① 원 도구와 목표 도구 간 중복되는 개념이 거의 없는 경우, ② 대상 집단에 원 도구나 목표 도구 사용이 부적절한 경우, ③ 부적합한 분석모형과 모형 설정(model specification)으로 산식(mapping)이 추정된 경우, ④ 산식(mapping)이 도출된 표본이 산식(mapping)이 적용되는 자료를 제대로 대표하지 못할 경우에는 해당 산식(mapping)을 이용하는 것이 부적절(inappropriate)하며 부정확한 결과를 제공할 것이라고 하였다. 또한, 산식(mapping)의 예측력 면에서 Brazier et al. (2010)은 질환의 중증도가 높을 때에는 질 가중치가 과대 추정되고, 낮을 때에는 과소 추정되는 경향이 있다고 보고하였는데, 특히 중증 환자의 질 가중치 추정 시 과대추정에 대한 주의가 필요하다고 강조하였다.

산식(mapping)을 이용할 경우 자료 제출자는 이러한 한계점을 고려하여 산식(mapping) 사용에 대한 정당화를 해야 한다. 산식(mapping)에 대한 문헌고찰을 수행하

고, 산식(mapping)의 구축방법 및 한계점에 대해 자세히 기술하며, 민감도 분석을 통해 산식(mapping)과 관련된 불확실성을 충분히 검토해야 한다.

또한, 평가자가 해당 산식(mapping)의 적절성 및 불확실성을 검토할 수 있도록 자료 제출자는 다음 항목에 대한 정보를 추가로 제공하여야 한다.

- 산식(mapping) 이용 시 보고 항목

- 원 도구와 목표 도구
- 목표 도구에 적용된 점수체계 (출처 및 선호도 측정 대상)
- 산식(mapping) 개발 연구에 포함된 표본 크기
- 산식(mapping) 개발 연구에 포함된 응답자의 인구학적·임상적 특징과 산식(mapping) 이 적용된 연구에 포함된 응답자의 인구학적·임상적 특징의 유사성 검토 결과
- 모형 설정(model specification)의 근거
- 통계적 예측 방법(model type)과 선정 이유
- 모형 적합도 및 예측력, 가능하면 중증도 수준에 따라서도 모형 적합도 및 예측력 관련 정보 제공
- 산식(mapping)의 검증(validation) 여부 및 검증에서의 모형 적합도 및 예측력
- 산식(mapping)의 한계점
- 산식(mapping) 사용에 따른 효용 불확실성 검토 결과
- 산식(mapping) 결과와 임상시험에서 수집된 원 도구로 측정된 자료 비교 결과

기존 값 인용

다른 연구에서 측정된 질 가중치를 이용하는 경우에는 하나의 문헌에만 의존할 것이 아니라 기존에 발표된 질 가중치를 포괄적으로 고려한다. 즉, 해당 질환에 대한 질 가중치를 모두 나열한 후 측정 방법이나 측정대상 인구집단을 비교하여 가장 적절한 하나의 값을 선택하고, 다른 가중치의 분포나 전문가 의견 등을 고려하여 민감도 분석 범위를 정한다. 그러나 건강상태별로 서로 다른 자료원으로부터 도출된 질 가중치를 인용하는 것은 비교 가능성이 보장되지 않으므로 가능한 한 지양하도록 한다. 부득이 둘 이상의 자료원에서 질 가중치를 인용할 경우 이에 대한 정당화와 함께 자료원 간 비교 가능성을 충분히 검토하도록 한다.

기존 값을 인용하여 보고할 때에는 먼저 포함된 문헌과 배제된 문헌은 어떤 근거로 포함/배제되었는지 그 근거와 문헌 선택 과정을 투명하게 제시하고 보고한다. 또한, 기존 문헌에서 고려된 건강상태가 해당 질환에 일반화될 수 있는지, 인구학적 특징, 질병의 위중도, 동반상병, 질병기간 등의 측면에서 논의한다.

기존에 산출된 값을 인용할 경우 다음 항목을 포함하여 보고하는 것을 권장한다.

- 기존 값 인용 시 보고 항목

- 체계적 문헌 선정 과정 (사용된 검색엔진, 검색어, 포함/배제기준 등)
- 인용된 질 가중치의 측정 방법 및 도구(예 - 간접측정[EQ-5D], 직접측정[SG])
- 선호도 측정대상 및 출처(예 - 한국 일반대중, Lee et al. (2009))
- 간접측정에 근거한 경우 건강상태 측정대상 및 출처(국가, 환자/일반대중/전문가/보호자 등, 진단명, 임상시험 출처 등)
- 인용된 건강상태가 대상 건강상태에 일반화될 수 있는지 여부를 인구학적 특징(연령, 성별 등), 질병명, 질병의 위중도, 질병 기간, 동반상병 등으로 평가
- 외국인 대상으로 선호도가 도출된 경우 국내 인구집단으로 일반화시키는 데 따르는 한계점이나 고려사항 논의

2-5. 할인율

미래에 발생하는 비용과 결과를 현재가치로 평가하기 위해 비용과 결과 모두 연간 4.5%의 할인율을 적용한다. 더불어 비용, 결과 모두 할인하지 않은 경우(0%)와 3%의 할인율을 적용한 경우를 민감도 분석을 통해 제시한다.

비교 대안들의 비용과 효과 혹은 편익이 발생하는 시점은 동일하지 않다. 서로 다른 시점에서 발생하는 비용과 효과 혹은 편익을 비교하기 위해서는 할인을 통해 각 비용과 효과 혹은 편익의 현재가치를 비교하여야 한다.

일반적으로 미래에 발생할 비용을 할인하는 것에는 이의가 없지만, 미래에 발생하는 결과도 할인하는 데에는 이견이 존재한다⁵⁾. 그러나 실제로는 대부분의 지침에서 비용뿐만 아니라 결과도 할인하도록 제시하고 있으며, 할인율도 동일하게 적용하고 있다. 따라서 본 지침에서는 편익을 할인하지 말아야 한다든가, 혹은 보다 낮은 할인율을 적용해야 한다는 이론적 근거가 뚜렷하지 않는 한, 일반적 추세에 맞춰 비용과 결과에 동일한 할인율을 적용하도록 한다.

다만 할인율(discount rate)의 수준과 관련하여서는 국가별로 약간의 차이가 있는데, 이는 각국이 처한 경제 현실, 그리고 공공투자부문의 경제성 분석에 사용하는 공지원 할인율 값이 존재하는지, 그 값이 얼마인지에 따라 달라진다. 우리나라의 경우 기획재정부가 의뢰한 KDI 연구결과(2017)에서 사회적 시간 선호율을 3.7-4.5%로 추정한 바 있으며, 지난 10년간 시장금리 및 경제성장률 하락 추세 등을 종합적으로 고려하여 사

5) 배은영 등(2005); 배승진 등(2011) 참조.

회적 할인율을 4.5%로 하향 조정하였다. 이처럼 사회경제적 여건 변화에 따라 사회적 할인율이 지속적으로 내려가는 상황에서 경제성평가를 위한 할인율 또한 인하하는 것이 필요하다.

경제성평가 지침이 처음 만들어질 당시에는 사회적 할인율이 7.5%로 매우 높았던 상황에서 보건의료 분야에 대한 정책적 배려 및 다른 나라의 할인율 수준 등을 고려하여 5% 할인율을 제안하여 지금까지 사용하였다. 이번에 개정되는 지침에서는 경제성평가에 적용할 할인율을 예비타당성조사에 적용되는 할인율과 동일한 4.5% 수준으로 하며, 할인하지 않는 경우(0%)와 3% 할인율을 적용하는 경우에 대해 별도로 민감도 분석을 하여 그 결과를 제시할 수 있다.

일반 공공투자사업의 타당성 평가에 적용하는 할인율과 달리 수자원개발 사업, 환경시설사업, 낙후지역 개발사업 등 간접적 편익이 크거나 정책적 배려가 필요한 사업에 대해서는 다른 할인율을 적용할 수 있다. 이규방 등(2001)은 이 경우 일반 공공투자사업의 타당성 평가에 적용하는 할인율보다 2% 정도 낮은 할인율을 적용하는 것이 바람직하다고 하였다. 문제는 보건 분야를 정책적 배려가 필요한 사업으로 보아 적정 사회적 할인율로 제시된 값보다 낮은 할인율을 적용할 것인가, 그렇지 않으면 다른 공공사업 부문에 적용하는 할인율과 동일한 할인율을 적용할 것인가이다.

그동안 사회적 할인율이 지속적으로 인하되어 4.5%까지 낮아진 상황에서 보건의료 분야에 대한 정책적 배려 차원에서 추가적으로 더 낮은 할인율을 적용하는 것보다 예비타당성조사 적용 할인율과 동일한 수준으로 하는 것이 정책의 일관성 면에서 타당하다. 아울러, 다른 나라들의 현황을 보면 보건의료 분야를 정책적으로 배려하는 경우(호주, 뉴질랜드, 네덜란드 등)와 그렇지 않은 경우(영국, 프랑스, 노르웨이 등)가 공존하며, 최근에 할인율을 많이 낮춘 캐나다를 제외한 다른 나라의 할인율 범위(3-5%)를 고려할 때에도 예비타당성조사 적용 할인율과 동일한 4.5% 할인율이 적정 수준이라 판단된다.

분석기간에 따라 할인율을 달리 적용하는 것에 대해서는 두 가지 입장이 있다. 하나는 예비타당성조사 지침을 따라 30년 이후부터 3.5%를 적용하는 것이며, 다른 하나는 분석기간과 무관하게 4.5%를 적용하는 것이다. 전자는 결과가 장기에 걸쳐 나타나는 경우 특히 세대간 선택 문제와 관련된 경우에 미래세대의 편익을 더 반영해야 한다고 보는 반면, 후자는 경제성평가의 주요 적용대상이 의약품이며 그 편익이 대부분 당사자에게 발생한다는 점에서 기간에 따른 차등 할인율 적용이 타당하지 않다고 본다.

개정된 지침에서는 보건의료 분야의 경제성평가 대상 분석기간이 30년 이상 장기인 경우 기본분석에서는 전 기간 4.5% 할인율을 적용하며, 어린이에 대한 치료처럼 필요하다고 판단할 경우 30년 이후부터 3.5% 할인율을 적용한 민감도 분석결과를 제시할 수 있다.

2-6. 모형구축

각 치료대안의 최종 결과를 직접 관찰할 수 없을 때, 모형을 구축하여 이를 추정하게 된다. 모형을 이용하는 경우 모형이 필요한 이유에 대해 서술하고, 다음 사항에 대해 구체적으로 상술한다.

- 모형이 적용되는 인구집단
- 모형의 종류
- 모형에 사용된 가정 및 임상적 근거
- 모형의 구조(질병상태, 분석기간, 주기 길이)
- 전이확률 등 모형의 모수(parameter) 및 선정 기준
- 비용/결과
- 모형의 타당도 평가 자료

모형은 “좋은 모형의 조건”에 근거하여 구축하는 것을 권장한다. 모형 구축과정에서 사용한 자료원에 대해서는 투명하게 기술한다.

모형은 임상현실을 반영하면서도 가능한 단순하고, 분석 목적에 부합해야 한다. 모형 구축의 근거가 된 가정은 투명하게 보고하고, 임상적, 통계적으로 타당한 근거를 제시한다.

모형 구축 및 모수 추출을 위하여 고려되는 자료원은 가능한 한 가장 높은 수준의 자료를 사용하고, 그 과정에서 고려된 전체 자료원과 포함·배제된 자료원을 제시하고, 포함·배제 기준을 기술한다. 모형의 한계점을 기술하고 민감도 분석을 통해 모형 및 모수의 불확실성을 평가한다.

또한 검토자가 모형의 구조와 분석과정을 한눈에 볼 수 있게 표 또는 그래프로 모형 구축 결과를 제시하고, 각 단계마다 해당 질병 상태에 있는 사람들의 수(코호트 시뮬레이션인 경우), 비용 등을 기술한다.

모형의 가정, 모수, 결과 값 등에 대한 타당도를 평가한다.

다른 나라에서 개발된 모형을 이용하는 경우는 해당 모형을 국내 상황에도 적용할 수 있을 지 검토하여 이를 보고서에 기술한다.

일반적으로 임상시험 기간이 제한적이다 보니 임상시험 자료만으로는 최종 치료 결과를 알 수 없는 경우가 많다. 그리고 임상시험이 이루어진 환경과 실제 진료환경이 다른데서 오는 비용, 결과의 차이가 있을 수도 있다. 모형은 이러한 문제들을 해결하기 위한 수단으로 사용된다. 결과 보고서에서는 어떤 이유로 모형을 이용하게 되었는지를 구체적으로 서술하여 모형 구축을 정당화하도록 한다. 다음은 모형구축이 필요한 경우의 예이다(Buxton, et al., 1997; Brennan, et al., 2000; CADTH, 2017; NICE, 2013).

i) 임상시험에서 관찰된 것 이상으로 자료를 외삽할 필요가 있을 때

- ii) 중간임상지표를 최종 결과에 연결시키고자 할 때
- iii) 다른 보건의료 환경에서 수행된 연구결과를 일반화하고자 할 때
- iv) 비교대상이 되는 약물(혹은 치료법)과 현재 평가하고자 하는 약물(혹은 치료법)을 직접 비교한 임상시험 결과가 없어, 제3의 약물(혹은 치료법)과 비교한 임상시험 결과들을 합성하고자 할 때
- v) 관련된 정보를 하나의 임상시험에서 얻을 수 없을 때

좋은 모형의 조건

의사결정에 필요한 충분한 자료가 부족한 상태에서는 모형을 통해 의사결정에 필요한 정보를 도출하게 된다. 그러나 근거 자료가 부족한 상황에서는 모형 구축 과정에서 상당부분 가정에 의존할 수밖에 없기 때문에 모형 역시 많은 한계를 갖게 된다. 질병의 과정이나 자료의 확장, 위험요인과 임상적 결과 사이의 상관관계나 중간 결과와 최종 결과 사이의 관계 등에 대한 가정이 그러한 것들이다.

모형을 이용하려고 하는 것 자체가 활용할 수 있는 직접적 자료의 부족 때문이므로, 모형의 타당도를 엄밀히 평가하기는 어렵다. 그러나 많은 연구자들은 좋은 모형의 조건, 혹은 모형의 질 확보라는 차원에서 다음 몇 가지 사항을 권고하고 있다 (Mandelblatt, et al., 1996; Manning, et al., 1996; Buxton, et al., 1997; McCabe, et al., 2000; Sculpher, et al., 2000; Consensus Conference on Guidelines on Economic Modelling in Health Technology Assessment, 2000; Weinstein, et al., 2003; Roberts et al., 2012, Eddy et al., 2012; Siebert et al., 2012; Caro et al., 2012; Briggs et al., 2012; Verner et al., 2016).

- i) 우선 좋은 모형은 현실을 잘 반영하는 것이어야 한다. 모든 임상적으로, 또 경제적으로 관련된 사건을 모형 내에 포함하여야 한다.
- ii) 그러나 현실 세계의 중요한 측면을 놓치지 않는다는 전제 하에 모형은 가능하면 단순한 것이 좋다. 모형이 지나치게 복잡해질 경우 정확성을 평가하기가 어렵기 때문이다. 결과에 영향을 주지 않는 범위 내에서 모형은 단순화될 필요가 있다.
- iii) 모형의 내적 일관성을 보장하기 위하여, 자료 통합 방법이나 모형 분석을 위한 프로그램을 짜는 과정에서 어떤 오류는 없는지 점검하고, 오류가 있다면 이를 수정하여야 한다.
- iv) 모형에 사용되는 모든 자료는 모형의 목적에 비추어 적절성이 평가되어야 하며, 주어진 비용, 시간의 범위 내에서 충분한 자료원이 검색되었다는 것을 분명히 하여야 한다.
- v) 모형의 정확성을 다른 사람이 확인할 수 있게 하려면, 모형의 구조와 이용된 자료에 대해 구체적으로 기술하여야 한다.
- vi) 모형이 실제 현실을 정확히 반영하고 있는 지를 확인하기 위해서는 모형에서 산

출된 중간, 혹은 최종 결과가 실제 역학 자료나 임상 사례 등에 비추어 유사한 지를 확인해야 한다. 모형의 결과가 이들 자료와 다를 때에는 모형의 구조와 자료, 내적 일관성을 재평가할 필요가 있고, 차이가 발생한 원인에 대해 논증하여야 한다.

모형의 평가

모형의 구조는 질병의 치료 및 경과와 관련된 임상적 사건, 건강결과, 그리고 이들의 인과관계를 설명하는 기본 골격이다. 만약 마르코프 모형에 근거하였다면 마르코프 건강상태의 정의와 주기길이, 분석기간의 임상적 근거가 제시되어야 한다(Phillips et al, 2006). 건강상태 내에서 환자의 이질성이 존재하는 경우 모형 결과에 오류가 발생할 수 있다. 즉, 동일한 건강상태 내에서 환자 간 전이확률, 비용, 효과 등에 차이가 난다면, 건강상태를 세분화하여 건강상태 내의 환자군의 특징을 동질(homogeneous)하게 하는 것이 권장된다. 주기 길이는 한 주기 내에 다양한 사건이 발생하지 않도록 가능한 한 짧게 하는 것이 권장된다.

모형에 사용되는 자료원은 크게 자료의 확인(identification), 모형의 구조에 맞도록 분석(또는 pre-modelling study), 모형에 포함(incorporation), 자료의 불확실성 평가 단계로 분류하여 설명할 수 있다.

첫 번째 단계는 확인이다. 주요한 모수 값(예를 들어 비교군과 신청군에 다르게 적용되는 모수)은 체계적 문헌고찰에 의하여 산출되는 것이 권고되며, 포함되지 않은 자료원은 배제된 근거를 제시하여야 한다. 체계적 문헌고찰과 메타분석의 결과로부터 산출된 모수의 신뢰도는 매우 높다고 보고되고 있다. 그 다음 단계는 자료의 분석단계로 자료의 분석은 주로 관찰된 값을 모형의 목적에 맞게 전환하는 과정을 의미 한다. 예를 들면 임상 문헌 자료를 모형에 적합한 확률로 전환하거나, 생존분석 모형을 적용하여 단기간 관찰결과를 장기간으로 외삽하는 방법 등이 될 수 있다. 세 번째 단계는 지금까지 가공된 모수를 모형에 포함하는 것이다. 이때 모수 산출에 근거가 된 가정들은 서로 일관되어야 하고, 자료원이 일관되는지(즉 환자군, 시점) 설명하도록 한다. 이렇게 모수가 모형에 포함되면 불확실성 평가를 수행하게 되는데, 이때 구조적, 방법론적, 인구의 이질성, 모수의 불확실성에 근거하여 평가할 수 있다.

모수를 모형에 포함시킬 때, 모수의 분포 또는 점 추정치를 포함할 수 있다. 분포를 이용한 경우, 선택한 분포의 근거 및 분포의 형태를 제공하는 것이 바람직하며, 다른 분포와의 독립 관계 가정 등도 적절히 제시될 필요가 있다

모형 예측의 정확도를 평가하기 위하여 타당도 평가는 필수적이다 (Eddy et al, 2012; NICE 2013; CADTH 2017). 투명성은 모형이 어떻게 작동하는지에 대한 상세한 설명을 제공하는 반면, 타당도는 모형이 결과를 얼마나 잘 예측하는지에 대하여 평가한다.

타당도는 안면타당도, 내적타당도, 모형 간 타당도, 외적타당도 등이 있으며 타당도 평가를 충분히 수행하였다 하더라도 모형의 불확실성 문제는 피할 수 없다. 모수를 둘러싼 불확실성은 민감도 분석으로 탐색한다.

타당도 중 안면타당도 (face validity)는 모형의 구조, 가정, 모수 등이 임상 현실을 잘 반영하는지에 대한 정성적 평가이다. 대체로 모형 개발 초기에 수행되며 반복하여 지속적으로 평가된다. 결과를 알지 못하는 중립적인 모형 전문가가 모형의 구조, 근거자료, 결과 등에 대하여 안면타당도를 평가한다. (Eddy et al, 2012)

내적 타당도(internal validity 또는 verification, technical validity)는 모형에 의하여 산출된 결과가 내적으로 일관됨을 뜻한다. 내적 타당도는 모형의 수학적 논리의 타당성을 확인하고 오류(error)의 발생여부를 판단하여 결정하는 것으로 두 명의 독립적 프로그래머가 모형의 한 부분을 구축하거나(double programming), 0 또는 극값을 입력하여 결과를 확인하는 등의 방법을 포함한다. 직관과 반대되는 검사 결과는 내적 타당도에 문제가 있음을 나타낼 수 있다. 외적 타당도는 모형구축의 결과값을 기존에 산출된 가용한 최고 수준의 근거자료 (best available evidence)의 값과 비교하여 평가할 수 있다. 만약 기존 자료와 모형예측값 간에 상당한 차이가 있다면 신뢰도, 일관성 등의 측면에서 설명해야 한다.

또한 유사한 선행모형이 있다면 이들과 비교하여 현 모형의 타당도를 평가(cross-validation)할 것을 권장한다. 그러나 선행모형이 유사한 구조, 방법, 자료원을 사용한 것이 아니라면 모형간 타당도 평가(cross-validation)는 의미가 없다.

타당도 검증은 구체적으로 어떤 방법으로 했는지 자료로 상세히 제시되어, 이 모형을 검토하거나 사용하는 사람이 이를 신뢰할 수 있도록 한다. 타당도 검증 시 AdvISHE (Assessment of the Validation Status of Health-Economic decision models. Verner et al., 2016) 도구에 근거하여 평가할 것을 선호한다. 다만 이 경우 AdvISHE 의 C1, C3, D3, E1 항목은 제외하고 평가할 수 있다. (별첨 5)

결과 보고서에 상술할 내용

아무리 광범위한 자료를 토대로 정밀하게 구축된 모형이라 할지라도 다른 사람이 그 과정을 평가할 수 없다면 일종의 ‘블랙박스’와 같은 것이 된다. 따라서 모형이 적용되는 인구집단, 모형의 종류, 구조, 가정, 관련 변수 등에 대한 다음 항목에 대하여 결과 보고서에서 구체적으로 밝힐 필요가 있다.

- 모형이 적용되는 인구집단

- 모형이 적용되는 인구집단이 실제 이용하게 될 인구집단으로 일반화 될 수 있는지를 인구학적, 임상적, 역학적 특징에 근거하여 논의하도록 한다.
- 모형에 포함된 각 모수 값 역시 동일한 인구집단에서 유래한 것인지를 밝히도록

한다.

- 모형의 종류
 - 결정수형, 마르코프 모형 등 분석에 사용한 모형의 종류를 밝히고, 그 근거를 제시하도록 한다.
- 모형에 사용된 가정
 - 모형에 사용된 가정을 모두 제시하고, 가정의 임상적 근거를 제시하여 의사결정자로 하여금 어떤 가정에 근거해서 도출되었는지를 확인할 수 있도록 한다.
- 모형의 구조
 - 건강상태: 모형에서 구분한 건강상태는 어떤 것인지, 그리고 건강상태를 이와 같이 구분하게 된 근거는 무엇인지를 밝히도록 한다. 현실의 반영이라는 측면과 모형의 단순성사이에서 어떤 고려를 하였는지를 기술한다.
 - 주기의 길이: 모형의 주기 길이(cycle length) 및 산정 근거를 밝힌다.
- 모형이 적용되는 기간(분석기간)
 - 모형이 적용되는 기간을 밝힌다. 예를 들어 사망에 이르기까지 일생을 추적한 것인지, 아니면 5년, 10년을 추적한 것인지를 밝힌다.
- 비용과 결과의 제시
 - 비용과 결과를 자연단위(natural unit) 형태로 제시하도록 한다.
- 모형의 모수(parameter)
 - 모형에 포함된 각 모수(전이 확률, 특정 단계에서의 자원사용량, 각 건강상태의 삶의 질 혹은 효용 등) 값이 어떤 기준으로 도출되었는지, 문헌고찰 기준과 고찰된 문헌을 구체적으로 밝히고, 해당 자료원을 선택하게 된 배경을 설명하도록 한다. 아울러 모형에 포함되는 구체적 수치 및 민감도 분석에서 사용될 범위 및 자료원을 명시한다(별첨 4, 표 4).
- 모형의 타당도 평가결과
 - 안면타당도, 내적타당도, 외적타당도, 모형 간 타당도 (자료가 있는 경우) 평가결과를 구체적으로 제시한다.

그 외에, 모형을 포함한 결과 보고서에서는 모형의 구조와 분석과정을 한 눈에 볼 수 있게 표 또는 그래프로 모형의 결과를 제시하고, 각 단계마다 해당 질병 상태에 해당하는 사람의 수(코호트 시뮬레이션인 경우), 비용 등을 기술하도록 한다.

2-7. 불확실성

경제성평가는 이용할 수 있는 자료의 부족과 단일한 방법론의 부재 등으로 어느 정도의 불확실성을 내포하게 된다. 따라서 경제성평가를 수행할 때에는 불확실성의 문제를 분명히 검토함으로써 의사결정자로 하여금 평가결과가 어느 정도 안정적인지를 확인할 수 있도록 한다.

불확실성을 검토하는 가장 기본적 수단은 민감도 분석이다. 모수와 관련된 불확실성에 대해서는 임상적, 통계적⁶⁾으로 타당한 범위에서 단변량(일원) 민감도 분석과 확률적 민감도 분석을 실시하고, 분석에 사용한 범위에 대한 근거를 기술한다. 확률적 민감도 분석을 실시할 때는 모수를 둘러싼 분포 (distribution) 및 모수 간 상관관계(correlation) 등도 고려한다. 단변량(일원) 민감도 분석결과는 표나 토네이도 그림(tornado diagram) 등을 이용하여 시각적으로 제시하며, 확률적 민감도 분석의 결과는 비용-효과 수용 곡선(cost-effectiveness acceptability curve)으로 제시하는 것을 권장한다.

모형 구조와 관련된 불확실성 검토를 위하여 본 분석에 사용된 가정 이외에 고려될 수 있는 임상적, 통계적으로 타당한 가정에 대하여 시나리오 분석을 수행하며, 대상 인구집단 내 이질성이 존재하는 경우 세부 집단별로 결과를 별도 제시한다.

급여를 제한하여 신청하는 경우, 식약처 허가사항까지 대상이 확대된 경우에 대한 민감도 분석을 추가로 제시하는 것을 선호한다.

민감도 분석은 경제성평가에서 불확실성의 문제를 검토하는 가장 전통적 방법으로, 불확실한 모수의 변화에 결과가 얼마나 안정적으로 유지되는지를 확인함으로써 결과의 확고함을 입증하는 방법이다. 민감도 분석에서 각 변수가 가질 수 있는 상한과 하한값은 임상적으로나 정책적으로 유의미한 범위의 값이어야 한다. 즉, 실제 임상환경에서 나타나기 어려운 값은 배제하고, 현실적으로 발생할 가능성이 있는 상황들을 대상으로 민감도 분석을 실시해야 한다. 동시에, 임상적, 통계적으로 충분한 범위 내의 상한 및 하한값으로 민감도 분석을 수행하여야 의사결정자가 결과값의 안정성에 대한 객관적 평가를 할 수 있다. 민감도 분석이 수행된 영역이 충분한 범위인지에 대해서는 임상적 통계적 근거로 설명한다. 평가과정에서 사용한 주요 가정에 대해서는 구체적 내용과 추론근거를 일목요연하게 정리하여 제시하고, 아울러 각 가정이 최종 결과에 미치는 영향에 대해서도 서술한다. 불확실성은 크게 모수의 불확실성(parameter uncertainty), 확률적 불확실성(stochastic uncertainty), 구조의 불확실성(structural uncertainty), 이질성(heterogeneity)으로 구분할 수 있다. (별첨 3 참조)

6) 예를 들어 95% 신뢰구간

모수의 불확실성

모수의 불확실성은 모수 측정에 있어서의 불확실성을 의미하며 단변량(일원) 민감도 분석과 다변량(다원) 민감도 분석을 포함하는 결정론적 민감도 분석(deterministic sensitivity analysis, DSA)과 확률적 민감도 분석(probabilistic sensitivity analysis, PSA)으로 평가한다. 단변량(일원) 민감도 분석은 사용하기 쉽고 각 변수의 불확실성이 가지는 상대적 중요성을 파악할 수 있다는 장점이 있으나, 결과의 불확실성은 여러 불확실한 변수가 동시에 작용하여 나타나는 것이므로 한 변수만 변화시키는 단변량(일원) 민감도 분석으로는 전체적 불확실성을 과소평가하게 된다는 문제점이 있다. 또한 연구자가 어떤 변수를 민감도 분석할 것인지, 상한값과 하한값의 범주를 어떻게 설정할 것인지를 직접 결정해야 한다는 점에서 주관적 판단에 의존하게 되는 문제점도 있다(Manning, et al., 1996; Briggs, 2001).

다변량(다원) 민감도 분석은 불확실한 변수가 여러 가지인 경우 이들이 미치는 영향을 한꺼번에 검토하기 위하여 실시한다. 다변량(다원) 민감도 분석의 하나인 이변량 민감도 분석은 두 가지 변수를 동시에 변화시켰을 때 결과가 어떻게 달라지는지를 분석하게 된다. 일반적으로 다변량(다원) 민감도 분석을 한 경우 단변량(일원) 민감도 분석의 경우보다 결과의 범위가 더 넓게 나타난다. 그러나 다변량(다원) 민감도 분석을 실시함에 있어 각 모수들의 극단값을 단순 결합하는 것은 변수들 간의 상관관계를 무시함으로써 불확실성을 과장할 수 있는 문제가 있고(Manning et al., 1996) 모수의 수가 증가하면 해석하기 어려운 단점이 있다(Andronis et al., 2009).

확률적 민감도 분석(probabilistic sensitivity analysis)은 모형에 사용되는 모수(parameter)의 불확실성을 검토하기 위한 수단으로 기본적으로 베이지(적) 접근이다(Briggs, 2001). 즉, 불확실한 모든 모수(parameter)들의 분포(사전적 분포, prior distribution)를 가정하고, 이러한 분포로부터 모수 값을 무작위 추출하여 그 결과를 가지고 비용-효과 분석을 실시한다. 확률적 민감도 분석은 확률분포를 사용하여 모든 모수의 불확실성을 특성화 할 수 있다는 장점이 있으나 변수에 대한 분포를 선택하여야 하고 변수 간 독립성 가정이 성립되어야 하는 등의 조건이 전제되어야 한다(Claxton et al., 2005). 또한 모형 구조나 방법, 가정과 관련된 불확실성은 확률론적 민감도 분석으로 알아내기 어려운 단점이 있다.

민감도 분석과 관련하여 각국은 서로 다른 권고안을 제시하고 있다. 영국 NICE와 캐나다는 모수에 대한 불확실성에 대하여 확률적 민감도 분석으로 평가하는 것을 표준(reference)으로 정하였고, DSA(단원, 다원, 역치분석 등)의 경우 모형이 비선형이거나 모수간 상관성(correlation)이 있는 경우 왜곡된 결과를 가져올 수 있으므로 권고되지 않음을 명시하였다(NICE, 2013; CADTH, 2017). 그러나 비용효과 분석의 핵심요소는 단변량(일원) 민감도 분석을 통하여 가장 잘 밝힐 수 있다는 보고도 있어(Walker and

Fox-Rushby, 2001; PBAC, 2008) DSA와 PSA를 함께 제출하도록 하는 국가도 많다 (EUnetHTA, 2015).

본 지침에서는 모수의 불확실성은 PSA와 일원민감도 분석 둘 다 수행하도록 권고한다. 다만 일원민감도 분석은 임상적 통계적으로 충분히 광범위한 범위(예: 95% CI)에서 수행하고, 임의적 변이(예를 들어 $\pm 20\%$)는 지양한다⁷⁾. 단변량(일원) 민감도 분석을 실시한 모든 변수와 민감도 분석 시 근거가 되는 영역은 표로, 결과는 토네이도 그림(tornado diagram)으로 종합하여 제시함으로써 의사결정자가 불확실성의 정도와 양상을 검토할 수 있도록 한다(별첨 4, 그림 3, 표 4).

확률적 민감도 분석을 수행한 경우, 그 결과를 비용-효과 수용곡선(cost-effectiveness acceptability curve, CEAC)과 산포도(별첨4, 그림4, 그림5) 등을 이용하여 시각적으로 제시하는 것을 권장하고, 선택된 분포를 설명하고 그 근거를 명시한다.

본 지침에서는 개별 환자수준의 자료를 구할 수 있다면 비용-효과비를 추정할 때 점추정치 뿐 아니라 95% 신뢰구간을 함께 제시하는 것을 선호한다. 확률적 민감도 분석은 모수의 불확실성평가에는 권고되지만, 모형 구조에 대한 불확실성 평가에는 권장되지 않는다.

구조의 불확실성

구조의 불확실성은 모형의 가정과 관련된 불확실성이다. 모형의 가정은 명확히 설명되어야 하고 제시된 가정을 뒷받침할 수 있는 근거가 제시되어야 한다. 모형의 가정을 둘러싼 불확실성은 현실성 있는 대안적 시나리오를 분석하여 평가한다. 예를 들어 관찰기간을 넘어서 자료를 외삽하게 되는 경우(예를 들어 Weibull 분포 대신 Gompertz 분포 사용)는 시나리오 분석을 수행한다.

이질성은 환자 간 변이가 환자 특징(예, 연령, 성별, BMI 등)에 따라 설명되는 것을 뜻하며, 이질성이 있는 집단 별로 별도의 분석을 수행한다.

급여대상 집단을 제한하여 경제성평가를 수행하는 경우에는 임상시험전체환자군까지 확장하여 민감도 분석을 수행하는 것이 선호된다. 결과는 별첨 4에 근거하여 보고한다.

7) completely arbitrary 임의적으로 선정된 영역 ($\pm 50\%$) 으로 민감도 분석을 하는 것은 의미 없음 (Briggs, 2012, ISPOR Consensus)

2-8. 진단검사를 동반한 의약품에 대한 평가

치료대상을 선별하기 위해 진단검사를 필요로 하는 의약품의 경우 진단검사의 비용과 성과를 함께 고려하여 의약품의 경제성을 평가하여야 한다. 다만, 치료대상 선별에 필요한 정보가 의약품의 사용 여부에 대한 결정과는 무관하게 이미 확립된 경우라면 의약품에 대한 비용과 효과만을 고려할 수 있다.

진단 검사 후 치료대상을 선별하는 경우라면, 검사 비용도 포함하여 신청약의 비용-효과성을 평가하는 것이 바람직하다. 다만, 치료 대상을 선별하는 검사에 해당한다 하더라도 검사법의 안전성, 유효성, 비용효과성이 확립되었고, 신청약 투여 여부 확인을 위해 추가적으로 실시되는 검사가 아니라 신청약 투여 여부와 관계없이 검사가 이미 진행된 경우라면 비용에서 제외하고, 신청약 투여를 위해 추가로 수행되는 검사라면 비용에 포함한다.

진단검사 동반 의약품의 경우 해당 적응증의 환자 중 생물학적표지자(biomarker)의 유병률에 따라 선별검사 인원 대비 투약 인원의 비가 달라지므로, 경제성평가 모형에서는 생물학적표지자의 유병률을 고려하도록 한다.

또한 검사의 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity) 및 이와 관련되는 위양성(false positive), 위음성(false negative) 비율도 분석에서 고려될 필요가 있다. 위양성의 경우 치료비용이 불필요하게 소요될뿐더러 검사나 치료과정에서의 부작용을 겪을 가능성도 있다. 위음성의 경우는 필요한 치료를 놓침으로써 건강상태가 악화되거나 향후 더 큰 치료비용이 발생할 수도 있다(Annemans et al., 2013). 다만, 위양성률과 위음성률이 무시할 수 있을 정도로 충분히 낮다는 근거가 있다면, 생략하고 간소화한 모형을 사용할 수 있다(박미혜·서혜선 등, 2015).

진단검사를 동반한 치료법의 경우 검사법의 성능과 치료법의 효과가 함께 최종 건강결과에 영향을 미친다. 그러나 현실에서는 검사-치료전략의 성과를 직접 평가한 연구가 많지 않아, 별개의 자료원에서 검사의 성능과 치료법의 효과에 대한 자료를 구하여 이들 근거를 서로 연계하게 되는 경우가 많다(Annemans et al., 2013; Faulkner et al., 2012). 직접 근거가 있으면 가장 바람직하겠지만, 서로 다른 자료원으로부터 도출된 근거를 연계하는 접근도 가능하다. 다만 이 경우 검사, 치료, 건강결과 간의 관련성에 대한 근거가 제시되어야 한다. 그리고 각 근거의 내적 타당도, 외적 타당도가 적절히 평가되어야 한다. 서로 다른 근거들을 연결함에 있어 진단검사를 받는 인구와 치료효과가 확인된 대상 인구집단이 서로 다르다면, 연계에 문제가 있을 수 있다. 특히 서로 다른 연구로부터 각각의 정보가 나왔다면 연계에 따르는 불확실성 문제를 설명해야 한다.

진단검사를 동반한 의약품의 경우 의약품 단독으로 평가할 때보다 불확실성이 크다

(Annemans et al., 2013). 가령 진단 기준이 되는 역치를 어느 수준으로 하느냐에 따라 진단법의 민감도, 특이도가 달라진다. 따라서 구조, 모수를 둘러싼 불확실성이 충분히 검토되어야 한다.

2-9. 일반화

다른 나라에서 행해진 연구 결과를 활용하더라도 단위비용 및 자원사용량 자료는 국내 자료를 이용한다. 임상적 결과에 대해서는 국내의 역학적 환경, 임상진료양태, 유전학적 배경 등을 고려하여 결과의 국내 적용이 타당한지를 검토하고, 그 결과를 보고서에 기술한다. 만약 국내 유병률이나 진료패턴이 다른 나라의 것과 크게 차이가 나서 결과의 국내 적용이 문제될 수 있는 경우는 국내 자료를 토대로 분석을 실시하고 그 결과를 임상시험 자료에 기초한 분석결과와 함께 제시한다.

다국가임상시험(multi-national trial)자료를 활용하는 경우는 내국인 피험자의 수가 통계적으로 의미 있는 결론을 내릴 수 있을 정도로 충분하다면 내국인 피험자의 시험결과를 이용하여 기본 분석을 수행하고, 전체피험자의 시험결과로 민감도 분석을 실시한다. 그러나 그렇지 않은 대부분의 경우는 전체 피험자의 임상시험 결과를 사용하도록 하며, 내국인 피험자의 임상시험결과는 민감도 분석을 통해 반영하는 것을 권장한다.

경제성평가에 포함되는 요소를 비용과 결과로 나누고, 다시 비용을 가격에 대한 정보와 사용량에 대한 정보, 그리고 결과를 효능에 대한 자료와 효과에 대한 자료로 나누어 살펴보면 대부분의 연구에서 가격은 자국(평가결과 활용 국)의 것으로 대체하여 사용하고 있다. 국가별로 해당 자원의 절대가격에 차이가 있을 뿐 아니라 다른 자원과 비교한 상대 가격에도 차이가 있기 때문이다. 자원이용량과 관련하여서도 국가별 자원이용 양상에 차이가 있다는 실증연구결과(Ferrier et al, 2014; Wilke, 1998)가 있다. 이는 국가별로 자원 이용에 영향을 미치는 보건의료공급자에 대한 인센티브나 규제 등 보건의료시스템의 내용이 다르기 때문이다. 따라서 많은 경제성평가 지침에서 가격과 더불어 자원 사용량에 대한 자료도 자국의 것을 사용하도록 권고하고 있다(CADTH, 2017; PBAC, 2016; NICE, 2013; EUnetHTA 2015)

임상적 결과를 효능과 효과로 구분하면 효능의 경우 주로 유전적 요인의 영향을 받을 가능성이 있고, 효과의 경우에는 질병 역학, 환자 특성, 보건의료체계의 차이에서 오는 환자 진료행태의 차이 등의 영향을 받을 수 있다(Pang, 2002). QALY의 경우, 문화적 정치적 차이에 따라 선호체계도 다를 수 있으므로 다른 나라에서 산출된 선호도를 국내에 일반화시키는데 우려가 있다.

일반적으로 효과자료보다는 효능자료가 다른 국가로 일반화할 수 있는 여지가 크고,

효과자료는 경제적 정보보다 일반화할 수 있는 여지가 크다.

효과의 경우는 국내 임상자료나 역학자료, 전문가 의견 등을 바탕으로 국내에서도 동일한 결과를 예상할 수 있을 지, 즉 효과 자료의 일반화가 가능할지를 다각도로 검토하고, 검토한 결과를 보고서에 제시한다. 질병의 종류에 따라서는 국내 유병률이나 진료패턴이 다른 나라의 것과 크게 차이가 나는 것도 있을 것이다. 이런 경우는 국내 자료를 토대로 민감도 분석을 실시하고, 그 결과를 임상시험 자료에 기초한 분석결과와 함께 제시하도록 한다. 경우에 따라 전문가 의견 조사가 필요할 수도 있는데, 이 경우 전문가의견 조사는 투명하게 보고한다(별첨 1).

다국가 임상시험 결과를 효과 추정용 근거로 사용하는 경우에는 내국인 피험자의 수가 통계적으로 의미 있는 결론을 내릴 수 있을 정도로 충분하다면 내국인 피험자의 임상시험 결과를 사용하여 기본분석을 수행하고, 전체 피험자의 결과를 이용하여 민감도 분석을 실시한다. 내국인 피험자의 수가 충분치 않은 경우에는 전체 피험자의 임상시험 결과를 사용하되, 내국인 피험자의 임상시험결과는 민감도 분석을 통해 반영하도록 한다.

2-10. 형평성

분석과정에서 형평성과 관련하여 어떤 가정을 하였는지를 기술한다. 그리고 신청 약의 급여 결정으로 혜택을 받게 되는 집단을 구체적으로 기술한다.

자원 분배와 관련한 의사결정에서 반드시 고려하여야 하는 요소 중 하나가 형평성이다. 경제성평가 역시 자원배분에 필요한 정보를 생산하기 위해 이루어지는 것인 만큼, 평가 과정에서도 형평성에 대한 고려가 필요하다.

우선 신청 약을 급여함에 따라 일차적 수혜를 받게 되는 집단은 어느 집단인지를 기술하도록 한다. 이는 급여 대상 인구집단의 인구학적, 사회경제적 특성에 대한 기술을 의미한다.

또한 분석과정상에서 선택한 방법이 형평성과 관련하여 어떤 함의가 있는지도 서술하도록 한다. 현재 본 지침에서 권장하고 있는 분석 방법에 따르면 모든 사람의 건강 편익이 동일하게 취급된다. 즉 질병상태나 연령, 사회경제적 상태를 불문하고 모든 사람의 1QALY, 혹은 1년 수명 연장은 동일하게 평가된다. 이는 형평성과 관련하여 분명한 하나의 입장을 취하는 것으로, 분석방법이 달라짐에 따라 이 입장은 달라질 수 있다.

참고문헌

- 강은정 등. EQ-5D를 이용한 건강수준의 가치 평가. 보건경제와 정책연구 2006; 12(2): 19-43.
- 건강보험심사평가원. 임상적 유용성 평가를 위한 간접비교 수행단계별 자료제출 지침. 2014
- 건강보험심사평가원. 체계적 문헌고찰 지침서. 2013.
- 김윤희, 신상진, 박주연, 정예지, 김지민, 이태진, 배은영, 송현진. (2013). 보건의료분야에서 비용산출방법. 서울:한국보건의료연구원.
- 배승진 등. 보험의약품 경제성평가 개정방안 연구. 건강보험심사평가원 2011.
- 배은영 등. 의약품보험급여제도에서 경제성평가의 활용방안 및 평가지침개발. 건강보험심사평가원 2005.
- 서혜선, 박미혜. (2014). 개인맞춤의약품의 경제성평가 방법론 연구. 서울:건강보험심사평가원.
- 이규방 등. 민간투자사업의 수익률에 관한 연구. 국토개발원 2001.
- 이연경 등. South Korean Time Trade-Off Values for EQ-5D Health States: Modeling with Observed Values for 101 Health States. Value in Health 2009; 12(8): 1187-1193.
- 조민우 등. 시간교환법을 이용한 일부 EQ-5D 건강상태의 질 가중치 측정. 예방의학회지 2007;40(2): 169-176.
- 조민우 등. Estimating Quality Weights for EQ-5D Health States with the Time Trade-Off Method in South Korea. Value in Health 2008;11(7): 1186-1189.
- Andronis et al. Sensitivity analysis in economic evaluation: an audit of NICE current practice and a review of its use and value in decision-making. Health Technology Assessment 2009.
- Annemans, L., Redekop, K., Payne, K. (2013). Current methodological issues in the economic assessment of personalized medicine. Value in Health, 16(6), pp.S20-S26.
- Ara R, Rowen D, Mukuria C. The Use of Mapping to Estimate Health State Utility Values. Pharmacoeconomics. 2017;35(Suppl 1):57-66.
- Arnold D, Girling A, Stevens A, Lilford R. Comparison of direct and indirect methods of estimating health state utilities for resource allocation: review and empirical analysis. The BMJ. 2009;339:b2688.

- Barnes. An international study of curricular organizers for the study of technology. Doctoral dissertation. Virginia Polytechnic Institute and State University 1987.
- Brazier et al., A CHECKLIST FOR JUDGING PREFERENCE-BASED MEASURES OF HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE: LEARNING FROM PSYCHOMETRICS. *Health Econ* 1999; 8: 41-51.
- Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*. 2002;21(2):271-92.
- Brazier JE, Roberts J. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12. *Med Care*. 2004;42(9):851-9.
- Brazier JE, Yang Y, Tsuchiya A, Rowen DL. A review of studies mapping (or cross walking) non-preference based measures of health to generic preference-based measures. *Eur J Health Econ*. 2010;11(2):215-25.
- Brazier J, Rowen D. NICE Decision Support Unit(DSU) Technical Support Documents 11: Alternatives to EQ-5D for Generating Health State Utility Values. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2011.
- Brazier J, Ratcliffe J, Salomon JA, Tsuchiya A. *Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation* (2nd. ed.): Oxford University Press, Oxford; 2017.
- Brennan et al., Modelling in health economic evaluation: what is its place? what is its value?. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(5): 445-459.
- Briggs. Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. In: Drummond M, McGuire A, editor. *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. New York(NY): Oxford University Press; 2001: 172-214.
- Briggs, A.H., Weinstein, M.C., Fenwick, E.A.L., Karnon, J., Sculpher, M.J., and Paltiel, A.D. (2012) Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force working group - 6. *Medical Decision Making*, 32(5). pp. 722-732.
- Briggs AH, Belozeroff V, Feeny D. Comparison of health state utility estimates from instrument-based and vignette-based methods: a case study in kidney disease. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):385.
- Buxton et al., Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Economics* 1997; 6: 217-227.
- CADTH. CADTH Methods and Guidelines: Guidelines for the Economic Evaluation

- of Health Technologies: Canada (4th edition). The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa. 2017.
- Claxton et al., Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Economics* 2005; 14(4): 339–347.
- Consensus Conference on Guidelines on Economic Modelling in Health Technology Assessment. Decision analytic modelling in the economic evaluation of health technologies: a consensus statement. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(5): 443–444.
- Dalkey et al., An Experimental Application of the Delphi Method to the Use of Experts. *Management Science* 1963; 9(3): 458–467.
- Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095–108.
- Drummond et al., *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford, England: Oxford University Press; 2005.
- Drummond M, Brixner D, Gold M, Kind P, McGuire A, Nord E, et al. Toward a consensus on the QALY. *Value Health*. 2009;12 Suppl 1:S31–5.
- Drummond et al., Toward a Consensus on the QALY. *Value in Health* 2009; 12(1): s31–s35.
- Drummond, M.F., Sculpher, M.J., Claxton, K., Stoddart, G.L., Torrance, G.W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press. pp.5–6.
- EUnetHTA. *Methods for health economic evaluations – A guideline based on current practices in Europe*. 2015a.
- Eddy, D. M., Hollingworth, W., Caro, J. J., Tsevat, J., McDonald, K. M., & Wong, J. B. (2012). Model transparency and validation: a report of the ISPOR–SMDM Modeling Good Research Practices Task Force – 7. *Medical Decision Making*, 32(5), pp.733–743.
- Epstein et al., Using proxies to evaluate quality of life. *Medical Care* 1989; 27: s91–s98
- Eraker et al., A multiplicative model of the utility of survival duration and health quality. *Journal of Experimental Psychology General* 1988; 117(1): 3–20.
- European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) (2015). *Methods for health economic evaluation—a guideline based on current practices in Europe*. EUnetHTA.
- Faulkner, D., Annemans, L., Garrison, L., Helfand, M., Holtorf, A-P., Hornberger, J.,

- Hughes, D., Li, T., Malone, D., Payne, K., Siebert, U., Towse, A., Veenstra, D., Watkins, J. (2012). Challenges in the development and reimbursement of personalized medicine—payer and manufacturer perspectives and implications for health economics and outcomes research: a report of the ISPOR personalized medicine special interest group. *Value in Health*, 15, pp.1162–1171.
- Feeny D, Furlong W, Torrance GW, Goldsmith CH, Zhu Z, DePauw S, et al. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care*. 2002;40(2):113–28.
- Fletcher A, Gore S, Jones D, Fitzpatrick R, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. II: Design, analysis and interpretation. *Br med J* 1992; 305: 1145–1148.
- Gabriel et al., Health-related Quality of Life in Economic Evaluations for Osteoporosis. *Medical Decision Making* 1999; 19(2): 141–148.
- Garau et al., Using QALYs in cancer: a review of the methodological limitations. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(8): 673–685.
- Garber et al., Theoretical foundations of cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, et al., editor. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York(NY): Oxford University Press; 1996: 82–134.
- Garber et al., Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics* 1997; 16: 1–31.
- Hawthorne G, Richardson J, Osborne RJQoLR. The Assessment of Quality of Life (AQoL) instrument: a psychometric measure of Health-Related Quality of Life. 1999;8(3):209–24.
- Hay et al., Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost Effectiveness Analyses: Issues and Recommendations: The ISPOR Drug Cost Task Force Report—Part I. *Value in Health* 2010;13(1): 3–7.
- Helmer. *Looking forward: A guide to future research*. Sage 1983.
- Johannesson. *Theory and methods of economic evaluation of health care*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996.
- Kaplan RM, Anderson JP. A general health policy model: update and applications. *Health Serv Res*. 1988;23(2):203–35.
- Karnon et al., A stochastic economic evaluation of Letrozole versus Tamoxifen as a first-line hormonal therapy: for advanced breast cancer in postmenopausal patients. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(7): 513–525.

- Karnon J, Vanni T. (2011). Calibrating models in economic evaluation: a comparison of alternative measures of goodness of fit, parameter search strategies and convergence criteria. *Pharmacoeconomics*, 29(1), pp.51–62.
- Koopmanschap et al., The friction cost method for measuring indirect cost of disease. *Journal of Health Economics* 1995; 14(2): 171–189.
- Linstone et al., The Delphi method: Techniques and applications. Addison–Wesley Publishing Company 1975.
- Longworth L, Rowen D. Mapping to obtain EQ–5D utility values for use in NICE health technology assessments. *Value Health*. 2013;16(1):202–10.
- Luce et al., Estimating costs in cost–effectiveness analysis. In: Gold MR, Russell LB, Siegel JE, Weinstein MC, editors. *Cost–effectiveness in health and medicine*. New York, NY: Oxford University Press; 1996.
- Mandelblatt et al., Assessing the effectiveness of health interventions. In: Gold MR, et al., editor. *Cost–Effectiveness in Health and Medicine*. New York(NY): Oxford University Press; 1996: 135–164.
- Manning et al., Reflecting uncertainty in cost–effectiveness analysis. In: Gold MR, et al., editor. *Cost–Effectiveness in Health and Medicine*. New York(NY): Oxford University Press; 1996: 247–275.
- McCabe et al., Testing the validity of cost–effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(5): 501–513.
- Meltzer. Accounting for future costs in medical cost–effectiveness analysis. *Journal of Health Economics* 1997; 16: 33–64.
- Meltzer et al., Inconsistencies in the “societal perspective” on costs of the Panel on cost–effectiveness in health and medicine. *Medical Decision Making* 1999;19: 371 - 377.
- Meltzer, D. (2001). Addressing uncertainty in medical cost - effectiveness analysis: implications of expected utility maximization for methods to perform sensitivity analysis and the use of cost - effectiveness analysis to set priorities for medical research. *Journal of health economics*, 20(1), pp.109–129.
- Neumann, P.J., Sanders, G.D., Russel, L.B., Siegel, J.E., Ganiats, T.G. (2017). *Cost–effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press.
- Neyt, M., Brabandt, H.V. (2011). The importance of the comparator in economic evaluations: Working on the efficiency frontier. *Pharmacoeconomics*, 29(11),

pp.913–916.

- Nyman. Should the consumption of survivors be included as a cost in cost–utility analysis? *Health Economics* 2004; 13: 417–427.
- NICE. Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013. National Institute for Health and Care Excellence, London. 2013.
- PBAC. Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 5.0). Australian Government, Department of Health. 2016.
- Pang. Design, analysis and presentation of multinational economic studies: the need for guidance. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(2): 75–90.
- Petrou S, Rivero–Arias O, Dakin H, Longworth L, Oppe M, Froud R, et al. Preferred Reporting Items for Studies Mapping onto Preference–Based Outcome Measures: The MAPS Statement. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(10):985–91.
- Phillips et al., Good practice guidelines for decision–analytic modelling in Health Technology Assessment, *Pharmacoeconomics* 2006; 24(4): 355–371.
- Ramos, M. C. P., Barton, P., Jowett, S., & Sutton, A. J. (2015). A systematic review of research guidelines in decision–analytic modeling. *Value in Health*, 18(4), pp.512–529.
- Richardson J, Iezzi A, Khan MA, Maxwell A. Validity and reliability of the Assessment of Quality of Life (AQoL)–8D multi–attribute utility instrument. *The patient*. 2014;7(1):85–96.
- Richardson J, Khan MA, Iezzi A, Maxwell A. Comparing and Explaining Differences in the Magnitude, Content, and Sensitivity of Utilities Predicted by the EQ–5D, SF–6D, HUI 3, 15D, QWB, and AQoL–8D Multiattribute Utility Instruments. *Medical Decision Making*. 2015a;35(3):276–91.
- Richardson J, Iezzi A, Khan MA. Why do multi–attribute utility instruments produce different utilities: the relative importance of the descriptive systems, scale and ‘micro–utility’ effects. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2015b;24(8):2045–53.
- Roberts, M., Russell, L. B., Paltiel, A. D., Chambers, M., McEwan, P., & Krahm, M. (2012). Conceptualizing a model: a report of the ISPOR–SMDM modeling good research practices task force – 2. *Medical Decision Making*, 32(5), pp.678–689.

- Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 2016;316(10):1093-103.
- Sculpher et al., Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models: a suggested framework and example of application. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(5): 461-477.
- Seiber WJ, Groessl EJ, David KM, Ganiats TG, Kaplan RM. Quality of Well Being Self-Administered (QWB-SA) Scale. User's Manual Health Services Research Center, University of California, San Diego. 2008.
- Siebert, U., Alagoz, O., Bayoumi, A. M., Jahn, B., Owens, D. K., Cohen, D. J., & Kuntz, K. M. (2012). State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force - 3. *Medical Decision Making*, 32(5), pp.690-700.
- Sintonen H, Pekurinen M. A fifteen-dimensional measure of health-related quality of life (15D) and its applications. In: Walker SR, Rosser RM, editors. *Quality of Life Assessment: Key Issues in the 1990s*. Dordrecht: Springer Netherlands; 1993. p. 185-95.
- Stout, N. K., Knudsen, A. B., Kong, C. Y., McMahon, P. M., & Gazelle, G. S. (2009). Calibration methods used in cancer simulation models and suggested reporting guidelines. *Pharmacoeconomics*, 27(7), pp.533-545.
- Torrance et al., Measurement of health state utilities for economic appraisal: A review. *Journal of Health Economics* 1986; 5: 1-30.
- Tsevat et al., Health Values of the Seriously Ill. *Annals of Internal Medicine* 1995; 122(7): 514-520.
- Vemer, P., Ramos, I. C., Van Voorn, G. A. K., Al, M. J., & Feenstra, T. L. (2016). AdViSHE: a validation-assessment tool of health-economic models for decision makers and model users. *Pharmacoeconomics*, 34(4), pp.349-361.
- Wailoo A, Hernandez Alava M, Manca A, Mejia A, Ray J, Crawford B, et al. Mapping to Estimate Health-State Utility from Non-Preference-Based Outcome Measures: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Health*. 2017;20(1):18-27.
- Weinstein. From cost-effectiveness ratios to resource allocation: where to draw the line? In: Sloan FA, editor. *Valuing health care*. New York(NY): Cambridge

University Press; 1995.

Weinstein et al., Recommendations of the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. JAMA 1996; 276(15): 1253-1258.

Weinstein et al., Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR task force on good research practices-modeling studies. Value in Health 2003; 6(1): 9-17.

Wilke et al., Estimating country-specific cost-effectiveness from multinational clinical trials. Health Economics 1998; 7: 481-493.

Yousuf. Using Experts' Opinions Through Delphi Technique. Practical Assessment, Research & Evaluation 2007; 12(4): 1-8.

Zhao, Y., Feng, H-M., Luo, J.Q.X., Ma, W-J., Tain, J-H. (2018). A systematic review of pharmacoeconomic guidelines. Journal of Medical Economics, 21(1). pp.85-96.

The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). (2017). Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4th ed. Ottawa:CADTH. Retrieved from: <https://www.cadth.ca/dv/guidelines-economic-evaluation-health-technologies-canada-4th-edition>

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2013). Guide to the methods of technology appraisal 2013. NICE. Retrieved from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>

Australian government: Department of health. (2016). Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Ver 5. Commonwealth of Australia. Retrieved from: <https://pbac.pbs.gov.au/content/information/files/pbac-guidelines-version-5.pdf>

별 첨

【별첨 1】 전문가 의견 수집

전문가 의견에 근거할 경우, 본 지침에 제시된 양식(표 1)에 따르는 것을 권장한다. 전문가 의견 수집은 임상시험 연구(무작위 임상시험 등) 결과를 임상현실에 적용시키는 경우, 외국에서 수행된 연구를 국내 임상현실에 일반화 시키는 경우, 모형의 가정 설정, 자료가 부족하거나 현존 자료들의 신뢰도가 떨어져 가정이 필요한 경우에 근거로 사용될 수 있다.

전문가 의견은 여러 형태의 자료원 중 가장 근거 수준이 낮다고 보고되었다. 전문가 의견은 타당한 방법론에 의한 과학적 근거를 대체할 수 없으며, 주요 임상효과와 단위비용 등을 산출하는 경우 전문가 의견에만 근거하여 산출해서는 안 된다.

전문가 의견수집이 사용된 경우, 가용할 수 있는 자료원이 부재함을 확인하며, 도출된 결과 값은 임상적, 통계적으로 타당한 범위 내에서 민감도 분석을 수행하여 결과의 견고함을 관찰하고, 사용된 영역의 근거를 제시한다.

경제성평가 수행을 위하여 요구되는 정보들을 기존의 문헌에 근거하여 모두 찾기는 실질적으로 어려운 사례들이 많아, 전문가 의견에 근거하여 가정을 세우고 분석을 수행하는 경우가 있다. 전문가 의견 수집은 임상시험에서 얻어진 효능(efficacy)을 효과(effectiveness)로 해석하여야 하는 경우, 신약 도입에 따른 자원 이용(resource utilization) 정도를 가정하는 경우, 외국에서 수행된 연구를 국내 임상현실에 일반화 시키는 경우, treatment pathway 의 설정(즉 부작용 포함여부, 치료효과기간, 같이 투여되어야 하는 의약품 등) 등에 응용될 수 있다. 하지만 전문가 의견 수집은 과학적 근거 자료 중에서 가장 수준이 낮은 자료원으로 보고되었으므로, 전문가의 의견이 타당한 방법론에 의한 과학적 근거를 대체할 수 없으며, 주요 임상효과와 단위비용 등을 산출하는 경우 전문가 의견에만 근거하여 산출해서는 안 된다.

본 지침에서는 자료의 투명성을 증가시키기 위하여 표준 전문가 의견수집 양식을 제공하였다. 제시된 표는 1)전문가 선정기준 2)전문가 수 (참석 및 접촉) 3)의견수렴을 위하여 사용된 방법 4)질문 매체 5)질문 내용 6)합의 도출을 위한 방법 7)변이 평가 8)이해상충여부 9) 전문가에게 제공된 의약품 관련 배경지식 (background information) 10)응답자와 비응답자 비교 등의 항목으로 제시하여, 결과 도출방법을 투명하게 제시하도록 하였다. 1)의 경우, 선정된 전문가의 대표성을 평가하기 위하여 제시되었다. 2) 와 3)은 불참한 전문가들의 특징을 명시하여 제공된 의견의 대표성을 평가하기 위하여 포함되었다. 질문이 객관적인지 평가하는 요소 및 이해상충 여부도 포함되었다. 설문결과가 어떤 방법으로 도출되었는지에 따라 영향을 받을 수 있으므로 질문지 및 결과 도출 방법을 제시한다.

의견 수렴을 위하여 가장 많이 사용되고 있는 방법 중의 하나가 Rand에서 제안한

Delphi 방법이다 (Dalkey 와 Helmer, 1962). 대체로 여러 무기명의 전문가를 대상으로 facilitator가 설문지를 발송하고 이를 수집하여 요약한 뒤, 다시 전문가들에게 요약된 의견을 송부하여 전문가 간의 편차를 줄이면서 합의를 이끌어가는 방법이다. 전문가들이 여러 번 응답할 수 있다는 것이 전제되어야 하는 Delphi 방법은 3가지 특징으로 정리되는데, 즉 1) 무기명(anonymity)(누가 무슨 의견을 냈는지 알 수 없음), 2) 접촉(interaction)(이전 단계의 결과를 종합하여 전문가들에게 제시하고, 이를 근거로 전문가들은 본인의 결과를 재평가하여 제시함), 3) 통계적 그룹 반응(statistical group response)(통계적 평균값 제공)이다. Helmer 등(1983)이 Delphi 방법을 통하여 신뢰성 있고 타당한 결과를 이끌어낼 수 있다고 제시한 이후, 상당히 광범위하게 사용되었다. 먼저 무기명의 경우, 합의(consensus)가 도달된 이후에도 참석자가 누군지 서로 모르므로, 특정 참석자의 명성, 연령, 경력 등으로 다른 참석자가 영향을 받지 않고 의견을 피력할 수 있다는 장점이 있다. 또한 여러 번 의견수렴을 반복하면서 전문가들 사이의 이견이 좁혀지고, 이들의 값을 통계적 방법을 이용하여 산출하므로 상대적으로 객관적이라고 평가받는다.

하지만, Linstone 등(1975)이 제시한 것처럼, Delphi 도 다음의 단점들이 있다. 즉 합의에만 초점을 맞춰 이견이 있는 전문가의 의견은 무시되고 추가적으로 탐구되지 않아, 이러한 전문가는 지속적으로 참석하지 않고 중간에 탈락하도록 유도하여 인위적인 합의를 이끌어내는 등의 부작용이 있다고 제시하였다. 또한 극단적인 의견을 가진 사람을 제외시켜 중도로 의견이 모아지도록 하는 보이지 않는 압박이 있으며, 시간이 많이 걸리고, 전문가들이 큰 그림을 보지 못할 수 있다는 한계가 추가로 지적되었다⁸⁾ (Yousuf et al., 2007; Barnes, 1987).

8) 전문가가 대표성이 있는지 불확실한 것도 한계라고 지적하였다.

<표 1> 전문가 의견수집 제출양식

제공되어야 할 정보	설 명
전문가 선정 기준	해당 전문가 혹은 전문가 집단이 선정된 기준을 제시하도록 함 (무작위/ 특정 학회/ 특정 지역/ 병원)
참가한 전문가 수	- 참여한 전문가의 수 (최소 5명 이상의 전문가로부터 의견을 수집할 것을 권고함) - 참여율(최초 접촉 전문가, 최종 참여 혹은 불참 전문가 수) - 참여 전문가의 대표성
의견수렴을 위한 방법	전문가가 모두 참석한 회의를 통하여 의견을 수렴하였는지, 개별적으로 접촉하였는지, 설문조사를 통하여 의견을 수렴하였는지 등 의견수렴 방법을 명시할 것
의견 수렴 매체	우편/ 전화/ 대면/ 인터넷
질문 내용	- 질문지 작성의 근거를 제시하고, 만약 사전테스트(pilot test)를 거쳤다면 그 결과도 같이 제시할 것 - 질문 내용은 명료하게 작성하도록 하며, 신청약에 중립적인 표현을 사용하였는지 평가할 것 - 질문내용은 전문가들의 경험을 통해 쉽게 도출할 수 있는 단순한 값을 질문할 것을 권장함. - 질문지 사본을 제출할 것
합의 도출을 위하여 이끌어낸 방법	- 합의 도출에 사용한 방법과 근거를 상세히 제시할 것 - 조사결과를 각 전문가에게 피드백하였는지 여부를 제시할 것 - 전문가 의견을 종합할 때는 평균뿐 아니라 중위값, 변이도 함께 제시할 것. 대푯값으로는 중위값을 선호함
변이 평가	- 하나로 평가된 값에 대한 변이를 평가하기 위하여, 정량적 자료인 경우 표준편차 및 극값을 제시하고, 정성적 자료인 경우 이상치(outlier)를 제시하는 것을 권장함. - 전문가 의견의 변이를 고려한 민감도 분석을 실시할 것
이해상충 여부	의견 수집에 참가한 전문가가 신청약과 이해관계가 있는지 여부를 전문가 본인의 서명을 포함하여 기재하도록 함. (예를 들어 신청약 개발과정에 참여한 경력 유무 등)
전문가에게 제시된 background 정보	의견 수집에 참가한 전문가에게 신청약 및 비교약 관련 어떤 정보가 제공되었는지, 제공한 정보의 종류와 제공 정보 사본을 제출하여야 함.
각 질문별 응답률	특정 집단의 의견을 대표하는지 여부를 평가하기 위하여 비응답자와 응답자 특징을 비교함.

주: 관련 질문이 신청약제 혹은 질환과 관련하여 적절하지 않거나 작성이 불가능한 경우에는 그 근거를 제시하도록 함.

【별첨 2】 선호도 측정을 위한 도구 선택 시 고려해야 할 체크리스트

<표 2> 브라지에 리스트 Brazier list

선호도 측정을 위한 도구 선택 시 고려해야 할 체크리스트

Practicality (실용성)

- How long does the instrument take to complete?
(측정완료까지 걸리는 시간이 어느 정도인가?)
- What is the response rate to the instrument?
(측정도구의 응답률은 어느 정도인가?)
- What is the rate of completion?
(측정도구의 완료율은 어느 정도인가?)

Reliability (신뢰도)

- What is the test-retest reliability?
(시험-재시험의 신뢰도 어떠한가?)
- What are the implications for sample size?
(샘플크기에 미치는 영향은 어떠한가?)
- What is the inter-rater reliability?
(평가자간 신뢰성은 어떠한가?)
- What is the reliability between places of administration?
(측정/수행 장소에 따른 신뢰성은 어떠한가?)

Validity (타당도)

Description (기술/서술)

- Content validity (내용 타당도 / 논리적 타당도) :
 - Does the instrument cover all dimensions of health of interest?
(측정하고자 하는/관심 있는 모든 건강상태의 모든 측면을 측정할 수 있는가?)
 - Do the items appear sensitive enough?
(각 항목들은 충분히 민감하게 반응하는가?)
- Face validity (안면 타당도) :
 - Are the items relevant and appropriate for the population?
(모집단을 측정하는데 적절한 도구인가?)
- Construct validity (구성 타당도) :
 - Can the unscored classification of the instrument detect known or expected differences or changes in health?
(점수화되지 않은 분류는 예상되는 건강의 차이 또는 변화를 감지할 수 있는가?)

Valuation (평가)

- Whose values have been used?
(어떠한 값이 사용되고 있는가?)
- Assumptions about preferences :
(선호도에 대한 가정)
 - What is the assumed model of preferences?
(선호도에 대한 추정모형이 무엇인가?)
 - What are the main assumptions of this model?
(본 모형의 주요 가정이 무엇인가?)
 - How well are the preferences of the patients/ general population/ decision makers likely to conform to these assumptions?
(이러한 가정이 환자, 일반대중, 의사결정자의 선호에 잘 부합되고 있는가?)
- Technique of valuation (평가기술) :
 - Is it choice-based?
(선택에 근거한 도구인가?)
 - Which choice-based methods has been used?
(어떤 선택에 근거한 도구가 사용되고 있는가?)
- Quality of data (자료의 질) :
 - Are the background characteristics of the respondents to the valuation survey representative of the population?
(평가조사 응답자들의 기본적인 특성은 모집단을 대표할 수 있는가?)
 - What was the degree of variation in the valuation survey?
(평가조사의 변이는 어느 정도인가?)
 - Was there evidence of the respondents' understanding of the task?
(조사에 대하여 응답자가 이해를 하고 있다는 근거가 있는가?)
 - What was the method of estimation? (where relevant)
(추정 방법은 무엇인가?)

자료원: Brazier et al., A CHECKLIST FOR JUDGING PREFERENCE-BASED MEASURES OF HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE: LEARNING FROM PSYCHOMETRICS. Health Econ 1999;8: 41-51

주: 관련 질문이 신청약제 혹은 질환과 관련하여 적절하지 않거나 작성이 불가능한 경우에는 그 근거를 제시하도록 함

【별첨 3】 불확실성의 종류

<표 3> 불확실성의 용어 및 개념 정리(Briggs et al, 2012)

용어	개념	달리 사용되는 용어 (Other terms sometimes employed)	회귀분석에서의 유사개념(Analogous concept in regression)
확률적 불확실성 Stochastic uncertainty	동일한 환자 간 결과값의 변이 Random variability in outcomes between identical patients	Variability: Monte Carlo error: first-order uncertainty	Error term
모수의 불확실성 Parameter uncertainty	모수 추정에서의 불확실성 The uncertainty in estimation of the parameter of interest	Second-order uncertainty	Standard error of the estimate
이질성 Heterogeneity	환자 간 이질성 The variability between patients that can be attributed to characteristics of those patients	Variability: observed or explained heterogeneity 관찰 또는 설명된 이질성	회귀분석의 Beta coefficients
구조의 불확실성 Structural uncertainty	모형의 가정 The assumptions inherent in the decision model	Model uncertainty	회귀분석 모형의 형태 (예, linear log. 등)

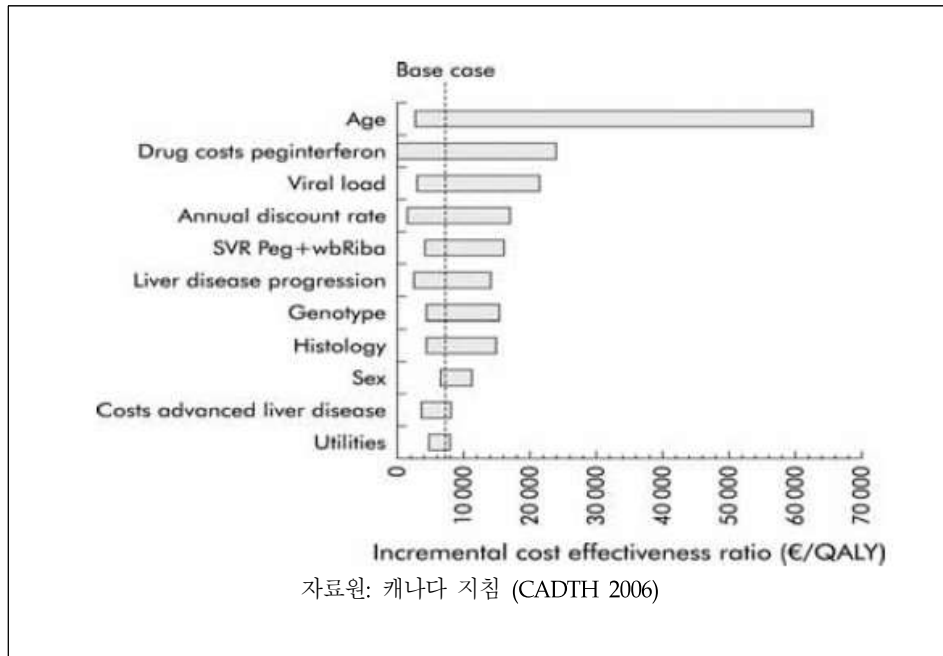
【별첨 4】 모형 사용 시 민감도 분석결과 보고 형식

모형을 구축하여 분석한 경우, 모수의 기본값, 민감도 분석에 사용된 영역 및 자료원을 표 4와 같이 제시하는 것을 권장한다. 이와 같이 모든 변수와 그 결과를 요약하여 하나의 표 혹은 그래프(그림 3)로 보면 중요한 영향을 미치는 변수를 한 눈에 확인할 수 있다. 관찰기간을 외삽한 경우, 관찰기간에 따른 결과를 별도로 제시하는 것을 권장한다.

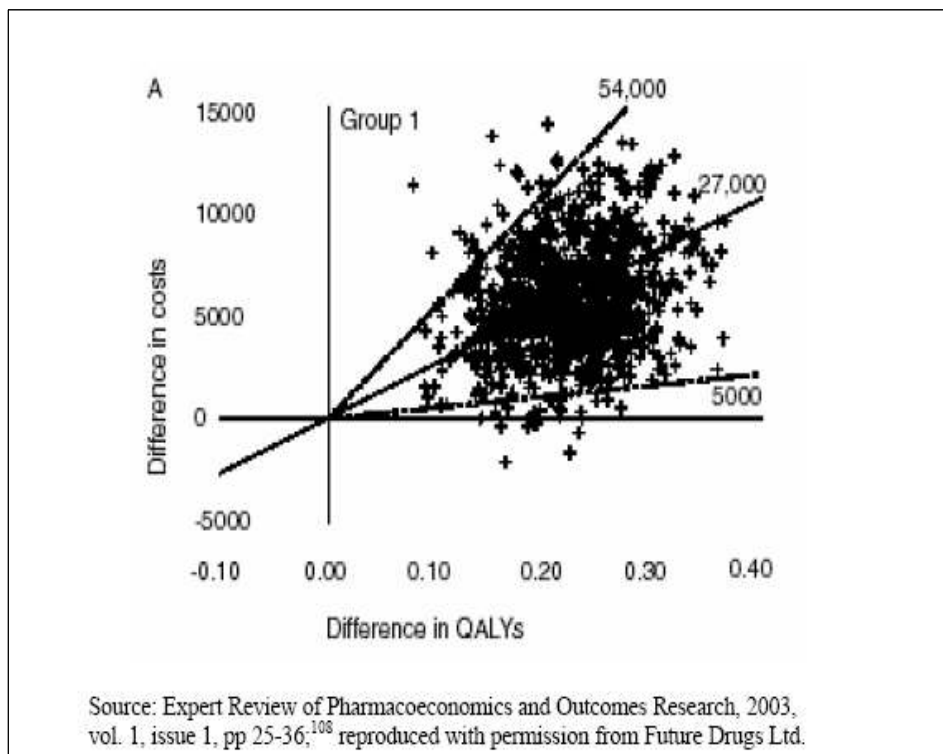
<표 4> 모수 별 기본값, 민감도 분석 범위, 자료원 제시 예

변수	변수값		ICER	자료원
변수 A	기본분석 하한값 상한값			
변수 B				

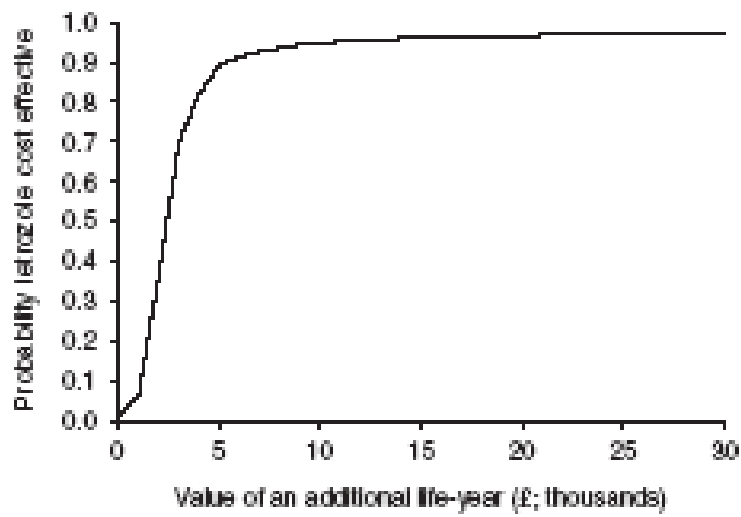
<그림 3> 일원 민감도 분석의 결과를 Tornado 그림으로 제시한 사례



<그림 4> 산점도(scatter plot)를 이용한 민감도 분석의 결과 제시



<그림 5> 유방암이 있는 폐경후 여성에게 1차적 호르몬 요법으로 famoxifen을 투여하는 경우에 비해 letrozole을 투여하는 경우의 비용-효과 수용곡선



자료원: Karnon, et al., 2003

【별첨 5】 AdViSHE 평가도구 (Verner et al., 2016)

		설명	기준
A. Validation of conceptual model			
A1	Face validity	전문가에게 모형 개념의 적절성에 대하여 자문했는가?	어느 전문가에게 자문을 구하였으며, 해당 전문가를 선택한 이유는? 어느정도까지 적절하다고 동의했는가?
A2	cross validity	다른 모형과 비교했는가?	안했으면 왜 안했는가?
B. Input data validation			
B1	Face validity ¹⁾	전문가에게 투입자료(input data)의 적절성에 대하여 자문했는가?	어느 전문가에게 자문을 구하였으며, 해당 전문가를 선택한 이유는? 어느정도까지 적절하다고 동의했는가?
B2	Model Fit testing ²⁾	투입자료(input data)가 회귀분석을 통해 산출되었다면 통계검증을 수행했는가?	했으면 설명, 안했으면 왜 안했는가?
C. Validation of computerized model			
C1	외부검토	모형전문가에게 검토받았는가?	어느 전문가에게 검토를 받았으며, 해당 전문가를 선택한 이유는? 전문가는 독립적인가? 검토받지 않았다면 그 이유는?
C2	Extreme value testing ³⁾	코딩 에러를 찾기 위하여 극값을 넣고 돌렸는가?	안했으면 왜 안했는가?
C3	Testing Traces	환자를 추적하여 모형의 로직이 맞는지 파악하였는가?	안했으면 왜 안했는가?
C4	Unit testing ⁴⁾	모형의 sub module 별 검사했는가?	검사, 기준, acceptance norm 등이 사전에 제시되었는가?
D. Operational validation			
D1	Face validity testing	모형 결과값의 적절성 관련하여 전문가의 자문을 구했는가?	어느 전문가에게 자문을 구하였으며, 해당 전문가를 선택한 이유는? 어느 정도까지 적절하다고 동의했는가?
D2	cross validation testing	유사한 문제를 다루는 다른 모형의 결과와 비교했는가?	- 발표된 결과만 비교했는가 아니면 다른 모형에 직접 접근하여 비교했나? - 만약 차이가 있다면 차이에 대하여 설명할 수 있는가?
D3	Validation against outcomes ⁵⁾	다른 자료원을 사용했을 때 나온 결과에 대하여 타당도 검증했는가?	안했으면 왜 안했는가?
D4	Validation against empirical data	실증자료(empirical data)와 비교하였는가? dependent/independent validation (모형 구축 사용 여부에 따라)	안했으면 왜 안했는가?
E. Other validation technique			
E1	Other validation technique ⁶⁾	다른 타당도 방법이 사용되었는가?	짧게 요약 제시

1) potential for bias; generalizability to the target population;availability of alternative data sources;

2) Examples of tests include but are not limited to: comparing model fit parameters (R2, Akaike information criterion (AIC), Bayesian information criterion (BIC)); comparing alternative model specifications (covariates, distributional assumptions); comparing alternative

distributions for survival curves (Weibull, lognormal., logit); testing the numerical stability of the outcomes (sufficient number of iterations); testing the convergence of the regression model; visually testing model fit and/or regression residuals

- 3) Examples include but are not limited to: zero and extremely high (background) mortality; extremely beneficial., extremely detrimental., or no treatment effect; zero or extremely high treatment or healthcare costs.
- 4) turning sub-modules of the program on and off; altering global parameters;
- 5) Alternative input data can be obtained by using different literature sources or datasets, but can also be constructed by splitting the original data set in two parts, and using one part to calculate the model outcomes and the other part to validate against.
- 6) double programming (two model developers program components independently and/or the model is programmed in two different software packages to determine if the same results are obtained).

용어정리

비용 최소화 분석(Cost Minimization Analysis): 비용만 비교하는 경제성평가방법으로 비교하고자 하는 대안들의 결과(outcome)가 동일하다는 것이 전제되었을 때 실시할 수 있다.

비용-효과 분석(Cost-Effectiveness Analysis): 비용-효과분석에서는 비교대안들의 비용뿐 아니라 결과도 측정하여 상대적 크기를 비교하게 된다. 비용-효과 분석의 가장 큰 특징은 결과가 동일한 단위로 측정되어야 한다는 점이다. 즉, 무증상일의 증가, 질병 발생 건수의 감소, 수명연장 효과 등 프로그램의 임상적 목적과 관련된 자연단위(natural unit)로 결과(outcome)가 측정된다는 점이 다른 경제성평가 방법과의 차이점이다. 그러나 결과 측정의 단위는 동일하지만 효과의 크기는 대안들 간에 서로 다를 수 있다.

비용-효용 분석(Cost-Utility Analysis): 비용-효용 분석에서는 결과로서 QALYs와 같이 삶의 양과 더불어 질을 함께 반영하는 지표를 사용한다. 연구자에 따라 비용-효과 분석과 비용-효용분석을 굳이 구분하지 않는 경우도 있다.

비용-편익 분석(Cost-Benefit Analysis): 비용과 결과(outcome)를 함께 평가한다는 점에서는 비용-효과 분석이나 비용-효용분석과 동일하지만, 결과(outcome)가 비용과 마찬가지로 화폐단위로 측정된다는 점이 다른 분석기법과의 차이점이다.

질보정수명(Quality Adjusted Life Years; QALY): QALY는 단일 측정치 안에 삶의 양(사망)과 질(이환)의 변화 모두를 결합한 지표로, 생존연한(life years)이 생존기간의 질을 나타내는 가중치에 의해 보정된다. QALYs에서 질 가중치는 선호에 근거하여야 하며, 완전한 건강을 1.0으로 죽음을 0.0으로 한 구간 척도로 측정되어야 한다. 죽음보다 더 나쁜 상태는 음의 값을 갖는 것으로 측정된다. 예를 들어 완전한 건강상태에서 10년간 산 다음, 질 가중치 0.5의 건강상태에서 5년을 더 산 사람은 $10 \times 1.0 + 5 \times 0.5 = 12.5$ QALYs를 얻었다고 할 수 있다(할인하지 않은 상태).

점증적 비용-효과비(Incremental Cost Effectiveness Ratio; ICER): 효과 한 단위당 어느 정도의 비용이 소요되는 지를 나타내는 지표로, 비교 대안과 비교한 비용의 증분(ΔC)을 효과의 증분(ΔE)으로 나누어 구한다. 비용-효과성을 판단하는 지표로 흔히 사용된다.

무작위대조시험(Randomized Controlled Trials) : 무작위 대조시험은 시험에 참여하는 대상자를 무작위로(randomly) 치료군과 대조군으로 할당해서 치료의 안전성과 효능을 알아보는 시험이다. 여기에서 무작위(random)로 할당한다는 것은 다른 요인이 아닌 오로지 우연(chance)에 의해서 치료군과 대조군으로의 할당이 이루어지는 것을 말

한다. 따라서 치료군과 대조군은 처치방법(treatment)만 다를 뿐이지 다른 집단적 특성은 동일하다고 볼 수 있고, 두 군에서 발견되는 치료효과의 차이는 환자특성의 차이가 아니라 처치의 차이로 인한 것으로 볼 수 있다.

Head to head randomised trials : Head to head randomised trials은 기대하는 치료 효능을 가진 것으로 알려진 두 가지 처치에 대해서 어느 처치가 더 효능이 있는지를 비교하는 무작위임상시험을 의미한다. 이 정의에 의할 경우 효능이 없는 위약(placebo)과 비교한 임상시험은 제외된다. 일반적으로 의약품 경제성평가에서 head to head randomised trials을 선호한다는 것은 등재신청 의약품과 비교대상 의약품을 직접 비교한 임상시험을 선호한다는 것을 의미한다.

체계적 문헌고찰(systematic review) : 체계적 문헌고찰은 일반적인 문헌고찰(narrative review)과는 구별되는 개념으로, 특정한 주제에 대해서 가능한 모든 문헌을 확인하고, 명백한 선택 및 제외기준을 가지고 문헌을 선정한 다음, 선정된 문헌에 대해서 질 평가를 하고, 연구결과를 종합하는 과정을 말한다. 일반적인 문헌고찰과 다른 점은 비뚤림(bias)을 최소화하기 위해서 반복가능하고, 과학적이고, 투명한 접근방법을 사용한다는 것이다. 연구결과를 종합하는 단계는 질적 형태와 양적 형태로 나눌 수 있는데, 양적인 종합이 메타분석이다.

메타분석(meta-analysis) : 메타분석은 특정 주제와 관련한 문헌검토과정에서 나온 독립적인 여러 연구의 결과들을 하나의 양적인 측정치로 결합하는 통계적 기법을 말한다. 메타분석이 반드시 체계적인 문헌고찰을 통해서 이루어져야 하는 것은 아니지만, 체계적인 문헌고찰을 하지 않은 메타분석은 편향될 가능성이 높다.

메타회귀분석(meta-regression analysis) : 메타회귀분석은 메타분석에 연구간 처치효과의 이질성에 영향을 주는 각 연구 수준에서 측정된 공변수를 회귀분석 기법을 이용하여 분석하는 통계적 방법이다.

성향점수(propensity score)를 이용한 보정 : 성향점수는 교란변수가 주어졌을 때 특정한 처치군에 할당될 확률로 정의되며 주어진 자료를 이용하여 모형(예: 로지스틱 회귀모형)을 통하여 성향점수를 예측한다. 적절하게 예측된 성향점수를 이용하면 군 간에 교란변수가 균형을 이루어 처치효과 추정치의 편향을 최소화할 수 있다. 성향점수를 활용하는 통계적 방법으로 매칭, 층화, 가중치 등이 있다.

고정효과모형(fixed effect model) : 고정효과모형은 메타분석에서 결과를 결합하는 하나의 방법으로, 연구결과들을 결합할 때 이들 간의 이질성이 없다고 가정하고 추정치를 산출하게 된다. 즉, 하나의 참값(a single true underlying effect size)이 존재하고, 각 연구들은 모두 이 참값을 추정하는 것으로 가정한다. 예를 들어 메타분석을 하게 되는 연구가 5개 있을 경우 각 5개 연구가 추정하고자 하는 효과의 크기는 동일하다고 가정하는 것이고, 실제 각 연구결과에서 서로 효과가 다르게 나타나는 것은 우연에

의한 변이(random variation)라고 보는 것이다.

변량효과모형(random effect model) : 메타분석에서 결과를 결합하는 또 하나의 방법으로, 고정효과모형과는 달리 연구결과들을 결합할 때 결과들 간의 이질성이 존재한다고 가정한다. 즉, 변량효과모형에서는 각 연구결과들 간의 효과크기가 다른 것은 우연에 의한 변이 뿐만 아니라 각 연구들 간의 변이도 있다고 보는 것이다. 그래서 같은 연구결과들을 가지고 메타분석을 했을 경우 변량효과모형의 신뢰구간이 (고정효과모형에 비해) 좀 더 넓게 추정된다.

생산성 손실 비용(productivity cost) : 생산성 손실 비용은 이환이나 사망으로 인해서 발생하는 생산성 손실을 의미하며, 이환비용 및 사망비용으로 구분하기도 한다.

해당질병과 관련되지 않은 미래의료비용(unrelated future medical cost) : 관련되지 않은 미래의료비용은 치료로 인해 연장된 생존기간 동안 발생한 질병을 치료하는데 소요되는 의료비용으로, 이때 연장된 생존기간 동안 발생하는 질병은 현재 문제가 되고 있는 질병이나 질병의 치료과정과는 관련이 없다.

이전 비용(transfer cost) : 이전 비용(또는 지출)은 사회 전체의 자원 소모량은 변화 없으나, 한 경제주체에서 다른 경제주체로 비용 부담이 단순 이전될 때 이를 지칭하는 개념으로 실업수당, 각종 사회보장 급여 등이 이에 속한다.

인적자본접근법(Human capital approach) : 질병이나 사망으로 인한 생산성 손실을 측정함에 있어, 인간을 생산성을 가진 생산요소로 간주하여 질병이나 사망으로 인한 기간동안 정상적으로 경제적 활동을 했을 경우 벌어들일 수 있는 기대노동수입만큼이 생산성 손실로 측정된다. 예를 들어 40대 남자가 특정 질병으로 인해서 한 달간 일을 할 수 없었다면, 이로 인한 생산성 손실은 이 남자의 월평균 소득으로 측정된다.

마찰비용(Friction cost) : 마찰비용 방법은 시장 가격이 부재한 상태에서 생산성 비용을 측정하는 방법이다. 이 방법에서는 인적자본접근법과는 달리 근로자가 질병으로 결근하였다고 하더라도, 작업의 성격상 해당 근로자가 복귀한 이후에 밀린 작업을 처리하거나, 다른 근로자가 일시적으로 결근중인 근로자의 작업을 대신 채워줄 수 있다고 본다. 그리고 완전고용상태가 아닌 대부분의 노동시장에서는 한 근로자가 이환으로 작업을 할 수 없을 경우 다른 생산부문에 영향을 주지 않고서도 노동력의 대체가 쉽게 일어날 수 있기 때문에 인적 자본 접근법에 의한 생산성 손실분은 실제 생산성 손실분을 과대추정하게 된다고 본다. 마찰비용에서 측정하는 생산성 손실분은 채용, 교육 등 노동력의 대체가 이루어지는 과정에서 발생하는 비용과 관련되어 있다.

기회비용(opportunity cost) : 경제학에서 말하는 기회비용은 선택을 포기한 다른 대안들 중 최상의 대안이 주는 가치 혹은 편익으로 정의된다.

건강관련 삶의 질(Health-Related Quality of Life; HRQOL): HRQOL은 삶의 질을 구성하는 여러 측면 중에서도 건강이라는 측면이 개인의 삶의 질, 혹은 복지에 미치는

영향과 관련되어 있다. 대부분의 HRQOL 측정치들은 육체적 기능, 사회적 기능, 역할 기능, 정신건강, 일반 건강(활력, 고통, 인지적 기능) 등 여러 영역(domain)을 통해 측정된다. 많은 HRQOL 영역(domains)은 직접적으로 관찰될 수 없고, 일련의 질문을 던짐으로써 간접적으로 측정된다. HRQOL 도구들은 도구가 개발·적용되는 범위에 따라 일반도구, 질병별도구로 구별되기도 한다.

세부집단분석(subgroup analysis): 전체 분석대상 인구집단을 다시 세부 그룹으로 나누어서 분석하는 것이다. 각 세부집단은 비교적 동질적인 특성을 가지는 집단으로 나누어지는데, 이때 중요한 것은 세부집단을 나누는 기준(변수)으로, 이는 기존 연구 결과 등을 바탕으로 하여 연구계획 단계에서 미리 정해야 한다.

할인(Discount): 할인은 미래의 비용과 편익을 현재 가치로 전환하는 과정을 지칭한다.

할인율(Discount Rate): 현재가치를 계산하기 위해 사용되는 이자율(interest rate)을 말한다.

모형구축(modeling): 일반적으로 현실세계를 이해하기 위해 단순화한 표상을 개발하여 이용하는데 이 과정이 모형구축과정이다. 보건의료기술이나 의약품의 경제성평가에서는 주로 대안의 궁극적 효과를 확인하기 위하여 임상시험의 결과를 확장할 필요가 있을 때 모형을 활용한다.

결정수형(Decision Tree): 결정수형은 불확실한 상황 하에서 의사결정자가 내리는 선택과 그로 인해 발생 가능한 결과들을 그림으로 나타낸 것으로 4가지 기본적 요소로 구성된다. 결정마디(decision nodes)가 그 중 하나인데 의사결정자가 하나 혹은 그 이상의 가능한 경로에 대한 선택을 하게 되는 지점을 지칭한다. 주어진 결정마디에서 나온 가지는 서로 다른 선택을 나타낸다. 확률마디(chance nodes)는 의사 결정자의 통제를 넘어선 불확실한 결과(outcome)를 지칭한다. 주어진 확률마디로부터 나온 가지는 상호 배타적이며, 확률적으로 결정되는 사건에 연결되는데 그 확률을 모두 더하면 1이 된다. 각 확률마디에는 이로부터 사건들이 일어날 가능성을 나타내기 위하여 확률(probabilities)이 할당된다. 그리고 결정수형의 가지 끝에는 각 경로의 결과(outcome)가 할당된다. 최종적으로 비용과 결과를 계산할 때에는 가지의 끝에서부터 시작하여 역으로 계산해가는 “folding back”이라고 불리는 과정을 따른다.

마르코프 모형(Markov Model): 마르코프 모형은 유한한 수의 상호배타적 건강상태(마르코프 상태)를 포함하는 일종의 수학적 모형으로, 일정한 시간 주기를 따라 각 마르코프 상태에서 다른 마르코프 상태로 정해진 확률을 따라 이전하는 과정을 나타낸 것이다. 결정수형과 기본 형태는 비슷하나, 상태들 간의 이전이 반복되는 성격의 것일 때에는 결정수형을 이용할 경우 모형이 지나치게 복잡해지므로 마르코프 모형을 이용한다.

질병상태(health states): 마르코프 모형에 사용될 경우 마르코프 상태라고도 불리는 데, 이는 질병 혹은 치료과정과 관련된 모든 건강상태로, 각 상태는 서로 배타적이어야 한다. 마르코프 상태의 수가 적을수록 모형은 단순해지는 반면, 질병 진행과정의 복잡 다단한 면을 충분히 반영하지 못한다는 문제점이 있다.

주기 길이(cycle length): 주기는 각 마르코프 상태에서 다른 마르코프 상태로의 이전이 일어나는 고정된 시간간격으로, 질병의 특성에 따라 주기의 길이는 다를 수 있다. 주기 길이는 한 주기 내에서 병리나 치료에 대한 의사결정, 비용 등이 여러 단계로 변화하지 않을 정도로 충분히 짧아야 한다. 만성질환의 경우 1년을 주기로 선택하는 경우가 많다.

반주기 보정(half-cycle correction): 환자들이 마르코프 상태를 이동할 때 주기의 어느 지점에서 이동이 일어나는지와 관련하여 반주기 보정은 주기의 중간 지점에서 이동이 일어난다고 보아 이를 보정하는 것이다. 환자들이 마르코프 상태를 이동할 때 주기의 시작시점에서 이동한다고 가정할 것인지, 끝 무렵에 이동한다고 가정할 것인지에 따라 결과가 달라질 수 있으므로, 결과를 일관되게 과장하거나 과소추계하게 되는 것을 피하기 위하여 반주기 보정을 하게 된다.

결정분석(Decision Analysis): 결정분석은 불확실한 상황에서 이루어지는 의사결정을 위한 정량적이고 체계적인 접근방법으로, 의사결정에 관련된 모든 요소(대안, 확률적 사건, 확률, 최종결과)들이 모형 내에서 분명히 진술된다. 결정분석을 수행함에 있어 모형구축 과정은 의사결정의 전반적 “구조”를 설명하고 중요한 이슈에 대한 이해를 증진시킨다.

코호트 시뮬레이션(Cohort Simulation): 일정한 인구집단(코호트)을 이전 확률에 따라 각 마르코프 상태에 할당하여, 최종적으로 비용과 효과의 규모를 알아내는 방법이다.

민감도 분석(Sensitivity Analysis): 민감도 분석은 불확실성이 경제성 분석이나 의사결정에 미치는 영향을 분석하기 위한 방법으로, 모델구축 과정에서 사용한 가정이나 할인율 등에 대해 민감도 분석을 실시할 수 있으며, 이때 각 변수가 가질 수 있는 상한과 하한값은 임상적으로나 정책적으로 유의미한 범위의 값이어야 한다. 민감도 분석에는 한번에 한 변수만을 변화시켜 검토하는지(다른 변수는 고정시킨 상태에서), 아니면 여러 변수를 동시에 변화시켜 결과에 미치는 영향을 살펴보는지에 따라 단변량(일원) 민감도 분석과 다변량(다원) 민감도 분석으로 나누어 볼 수 있다.

토네이도 다이어그램(tornado diagram): 단변량 민감도 분석결과를 하나의 그래프에 모아 놓은 것으로, 결과에 가장 큰 영향을 미친 변수를 그래프의 위쪽에, 나머지를 영향 정도에 따라 그 아래에 배치한다. “tornado diagram”이라는 이름은 그래프의 모양이 토네이도 혹은 깔때기를 닮았다고 해서 붙여졌다.

확률적 민감도 분석(probabilistic sensitivity analysis): 각각의 불확실한 모수(parameter)(예, 확률, 효용, 비용)에 대해 확률분포가 주어지고, 이 분포로부터 모수 값을 무작위하게 추출하여 시뮬레이션을 행하고, 이를 반복하여 분석결과를 구하는 결정 분석 방법이다.

비용-효과 수용곡선(cost-effectiveness acceptability curve): 비용-효과 수용곡선은 두 치료대안간의 비용-효과를 비교한 결과를 그림형태로 표현한 것으로, 하나의 치료방법이 다른 것보다 더 비용-효과적일 확률을 도식한 것이다. 비용-효과 수용곡선은 효과 한 단위 추가에 대한 임계 지불의사의 함수로서 표현된다.

[별첨 3] <신설 2012.11.27., 2017.12.13.>

퇴장방지의약품 지정 및 원가보전 신청 제출 자료(제13조 관련)

1. 기본제출자료(약제의 결정 및 조정 기준 별표 5 제1호 나목 및 제4호가목 별지 서식)

신청구분	국내제조제품	상품(수입의약품)
지정 및 원가보전	별지 제2, 3, 4, 6, 7호	별지 제2, 3, 5, 6호
원가보전	별지 제2, 4, 6, 7호	별지 제2, 5, 6호

2. 약제의 결정 및 조정 기준 별지 제4호서식(제품별 상세내역서) 및 별지 제5호서식(상품별 상세내역서)에 따른 추가제출자료

※ 제출자료는 신청제약사의 최근 회계기간 기준, 포장단위가 다수인 경우 모든 포장내역 단위 제출

○ 국내 제조 제품(별지 제4호서식)

연번	구분	제출 자료	비고
1	업소에 관한 정보	-해당연도 결산서(해당연도 감사보고서) -법인세 세무조정계산서	
2	제품 제조관련 정보	-재고자산 수불부(표1 서식) -해당연도 결산보고서의 재고자산 수불부	표1 참조
3	원료비/ 재료비	-거래명세서 및 세금계산서 (공급자 날인 포함) -수입 원재료의 경우 수입신고필증, 은행송금내역, 경비지출 내역거래명세서(세금계산서 포함) -배치별 원부재료 노무시간 내역(해당연도 생산 완료한 Batch의 배치별 원·부재료 투입량 및 공정별 노무시간내 역)(표4 서식) ※단위 기재, 최종 구매자료 또는 최종 구매 연도의 자료 기재	표4 참조

연번	구분	제출 자료	비고
4	노무비	-배치별 원부재료 노무시간 내역(표4 서식) -조직기구표(해당년도 마지막월일의 전체 조직도) -해당년도 신청품 생산하는 공장의 시작월과 마지막월의 공장 인원현황표(표2 서식, 공장조직도 포함) -해당년도 신청품 생산하는 공장의 시작월과 마지막월의 임금 대장(용역직원이 있을시 포함) -표준제조시간기록서(신청품 관련 회사 내에 보유한 표준 자료)(표3 서식) -월별 노무인원 현황표(공장전체 직접생산투입인원 월별 현황표)(표5 서식) -해당년도 시작월과 마지막월의 신청품 생산 공장 원천징수이행상황신고서(공장별 자료가 없는 경우 회사 전체 자료를 제출하며 해당년도 시작월과 마지막월의 부서별 인원수가 명시된 전체 조직도제출) -최종 생산 Batch 세부 공정별 노무시간 내역(표6 서식)	표4 참조 표2 참조 표3 참조 표5 참조 표6 참조
5	제조경비	-제조원가명세서(공장이 두개 이상인 경우 공장별 및 합계 제조원가명세서를 제출)	
6	판매 및 일반관리비	-접대비 조정명세서(세무조정계산서 중 별지 23호 서식(갑, 을))	

※ 국내 판매목적으로 생산한 Batch 자료를 기준으로 작성(수출 목적 생산 Batch는 제외)

○ 상품(수입의약품)(별지 제5호서식)

연번	구분	제출 자료	비고
1	업소에 관한 정보	-해당연도 결산서(해당년도 감사보고서) -해당연도 법인세 세무조정계산서	
2	상품 구매관련 정보	-재고자산 수불부(표1 서식) -해당연도 결산보고서의 재고자산 수불부 ※단위 기재, 최종 구매자료 또는 최종 구매 연도의 자료 기재	표1 참조
3	상품 구매 내역서	-수입신고필증, 은행송금내역, 경비지출내역 거래명세서(세금계산서 포함) 제출	
4	판매 및 일반관리비	-접대비 조정명세서(세무조정계산서 중 별지 23호 서식(갑, 을))	

[표 1] 신청품목 월별 생산 출고 실적

년/월	제품명	기초재고	당기제조	당기출고	기말재고
계					

[표 2] 공장 인원현황

공장 전체 인원				
구분	직원인원	용역인원	기타인원	계
000부				
000부				
000부				
000부				
계				
직접생산투입인원		인원	비고	
000팀				
000팀				
000팀				
000팀				
기타부서(부서명명시)				
계				
상기 작성 내용이 사실임을 확인합니다. 년 월 일 작성자성명 (인) 공장장성명 (인)				

※ 공장조직도 포함하여 제출(직접생산투입인원은 공장전체에 해당하며, 신청제품에 국한된 인원이 아님)

- 직접생산투입인원은 조직도상 성명에 별도표시
- 직접생산투입인원은 생산부서의 인원만 포함하는 것이 원칙임

[표 3] 표준 작업 시간표

표준 작업 시간표					
품 명				이론생산량	
포장규격		평균 수율		생산량	
제조공정	작업명		표준 작업인 원	표준 작업시 간	표준 노무시간
계					
상기 작성 내용이 사실임을 확인합니다.					
년 월 일					
작성자 성명 (인)					
공장장 성명 (인)					

[표 4] 배치별 원,부재료 노무시간 내역

세부내역		단위	배치번호	배치번호	...	계
원료투입량						
재료투입량						
노무시간						
	노무시간 계					

[표 5] 월별 노무인원 현황표

해당년도 월별 직접생산 투입인원	1월 (시작월)	2월	3월		12월 (마지막월)	월평균
000팀						
000팀						
000팀						
000팀						
기타부서 (부서명명시)						
계						

[표 6] 최종 생산 Batch 세부 공정별 노무시간 내역

최종 생산 Batch 세부 공정별 노무시간 내역								
배치번호								
제조공정	세부제조공정	작업자명	작업일자	작업시간	환산시간	작업인원수	작업노무시간	비고
				00:00 ~ 00:00				
계								
※ 최종 생산 Batch 제조지시기록서 및 포장기록서의 작업자명, 작업일자, 작업시간과 동일하게 작성하되, 상이할 경우 비고란에 상세히 사유 기재 요망								
상기 작성 내용이 사실임을 확인합니다. 년 월 일 작성자 성명 (인) 공장장 성명 (인)								

[별첨 4] <신설 2013.12.31., 2017.12.13.>

사용범위 확대 약제의 연간 예상 추가청구액에 대한 제출 자료(제19조 관련)

<재정영향 분석서 작성 점검표>

1. 일반적 내용 점검

- ☐ 분석 양식의 모든 부분이 채워져야 하며, 일부 항목이 변경 또는 생략되는 경우에는 타당한 사유가 소명되어야 한다
- ☐ 한국인 대상 자료를 권장한다
 - ☐ 외국자료를 사용할 경우, 사용 정보의 타당성 제시
- ☐ 추계 기간은 3년을 기본으로 한다

2. 작성시 유의사항 (1~8번)

- ☐ 의미있는 모든 비교대상(comparators)이 기술되어야 한다.
- ☐ 허가 또는 신고된 적응증과 추천 투약용량 및 기간이 기술되어야 한다
 - ☐ 기 보험급여된 허가사항과 추가되는 허가사항을 모두 기술
- ☐ 관련 질환 유병률 정보는 한국인에 대한 정보를 우선 적용한다
 - ☐ 외국자료를 사용할 경우, 사용 정보의 타당성 제시
- ☐ 시장점유율은 환자수, 시장점유비율로 각각 제시되어야 한다
- ☐ 시장점유율을 산출한 근거가 제시되어야 한다
- ☐ 비용 산출 세부사항이 자세히 기술되어야 한다
 - ☐ 사용된 모든 가정을 나열하고, 가정의 출처 기술
 - ☐ 다른 검토자가 산출해도 동일한 값이 나올 수 있도록 자세히 기술
- ☐ 점증적 비용(검토약제 비용과 대체 약제 비용의 차이)이 기술되어야 한다
- ☐ 민감도 분석이 수행되어야 한다
 - ☐ 질환 발생률 또는 유병률, 시장점유율에 대해 민감도 분석 수행
 - ☐ 민감도 분석 방법 설명
 - ☐ 사용된 주요 가정에 대해 빠뜨린 항목이 없이 적절한 범위에서 민감도 분석을 수행했는지에 대해 기술
- ☐ 결론을 명확하게 기술해야 한다

3. 선택 사항

- ☐ 추가 정보가 첨부될 수 있다
 - ☐ 다른 나라의 사용
 - ☐ 치료 또는 용량 지침
 - ☐ 급여기준 확대가 보건의료지출에 유의하게 영향을 미칠지에 대한 의견
 - ☐ 분석 양식에 담지 못한 내용

서명 : _____

날짜 : _____

<재정영향 분석서 작성>

1. 의약품 정보

항 목	내 용			
의약품명				
성분명				
효능·효과 (확대 적응증에 밑줄)				
제형, 함량, 단위당 상한금액				
치료군 분류(식약처 분류번호, ATC코드), 약물작용기전				
대체 약제		성분명	효능·효과	함량/상한금액 ^{주1)}
	약제명 ^{주2)} 1:			
	약제명2:			
	...			
급여 확대 범위		☐ 급여제한 ☐ 급여제한 없음 ☐ 기타 ()		
		상세 내용:		

※ 동일제품군(투여경로·성분·제형·업체명이 동일한 제품)은 함께 기재(허가사항(효능·효과) 다른 경우 제외)

- 주) 1. 동일제제(약제급여목록표상의 투여경로·성분·함량·제형이 동일한 제품)의 가중평균가
 2. 동일제제 중 대표 약품명(최초 등재제품 또는 시장점유율이 가장 큰 제품) 기재
 3. 급여확대 범위: 급여제한(허가범위보다 축소하여 급여), 급여제한 없음(허가범위와 동일하게 급여), 기타(허가범위 초과 등 기타 유형)

2. 용법·용량 및 환자당 비용 정보

구분		권장 투여 용법·용량 및 치료기간	산출식 {1회투여량 ×단가× 일당(단위당) 투여횟수 × 투여기간 ^{주1)} }	환자당 투약비용	
검토 대상 성분명					
대체 약제					
성분명	점유 율 ^{주2)}	권장 투여 용법·용량 및 치료기간	산출식	환자당 투약비용	가중평균 비용 ^{주3)}
성분1	__%				
성분2	__%				
...	__%				

※ 치료기간 및 용량 지침에 대한 참고문헌 기술

- 주) 1. 투여기간은 허가사항, 임상문헌, 가이드라인에 근거하여 전체기간으로 하되, 만성 질환 등 1년을 초과하여 투여하는 경우에는 1년을 기준으로 함
 2. 비교대상 약제의 점유율은 전년도 시장상황을 기준으로 비교대상 약제 전체에 대한 각각 비교약제의 점유비(환자수 또는 환자당 비용 기준)를 기재
 3. 가중 평균 비용 : 비교약제의 환자당 비용을 점유비로 가중한 비용

3. 대상 환자수 정보

대상	환자수(명)					
	현재기준 적용 환자수			급여 확대 후 예측 환자수		
	3년전...	2년전	전년도	1차년도	2차년도	3차년도
확대 대상 환자수						
기존 환자의 축소 등 변경이 예측되는 환자수 (필요시)						

- 주) 검토 대상 적응증의 최근 과거 3개년 이상의 연도별 환자수 자료를 활용하여 대상 약제 급여 확대 후 3개년의 환자수를 예측하여 기재

※ 산출에 사용한 모든 가정 기술, 자료출처 기술

- 1) 적응증과 관련 있는 질환 기술
- 2) 한국인에 대한 질병 유병률을 기술, 그렇지 않을 경우 그 사유 기술
- 3) 질환의 유병 자료를 사용하는 것이 적합하지 않을 경우, 건강보험 청구자료를 통해 도출
- 4) 이러한 방식으로 도출된 유병자료는 정당화 되어야 함

4. 시장점유율

▪ 시장점유율

= 동일 효능의 전체 약제 시장매출액 대비 검토대상 약제 시장 매출액의 비율

※ 대체약제가 없는 경우 「시장진입률」을 고려할 수 있다

구 분	1차년도	2차년도	3차년도
급여확대 후 예측 환자수(명) ^{주)}			
시장 점유율(%)			
점유율 반영 환자수(명)			

주) 상기 「3. 대상 환자수 정보」의 ‘급여 확대 후 예측 환자수’를 기재

※ 산출에 사용한 모든 가정 기술, 자료출처 기술 및 제시

- 확대 검토 적응증 관련 총 환자수와 총 시장 점유율 제시(신규환자, 다른 치료대안의 점유율 등)

5. 소요 약품비 추정

▪ 환자수 기반 연간비용

= 연간 환자수 × 해당 의약품의 연간 시장점유율 × 환자당 연간 의약품 비용

▪ 청구자료 기반 연간비용

= 연간 청구건수 × 해당 의약품의 연간 시장점유율 × 청구당 의약품 비용

▪ 매출량 기반 연간비용

= 연간 판매량 × 해당 의약품의 연간 시장점유율 × 판매당 의약품 비용

※ 1) 대표용량을 기준으로 약품비를 산출

2) 보험자 부담금과 환자 본인부담금을 합한 총 금액으로 산출

3) 해당 약품의 투여와 관련한 부수적인 의료비용이 있다면 포함 가능
단, 근거가 명확해야 함

▪ 대체약제가 없는 경우

확대 대상	소요 약품비		
	1차년도	2차년도	3차년도
추가 소요 약품비 (검토약제 약품비)			

※ 산출에 사용한 모든 가정 기술, 자료출처 기술

▪ 대체약제가 있는 경우

확대 대상	소요 약품비		
	1차년도	2차년도	3차년도
검토 약제 약품비 (A)			
대체 약제 약품비 (B)			
추가 소요 약품비 (A-B)			

※ 산출에 사용한 모든 가정 기술, 자료출처 기술

6. 민감도 분석

민감도 분석 항목	내용		근거 및 선정사유
	범위	결과(추가 소요 약품비)	
항목 1 (예: 시장점유율)	_%		
	_%		
항목 2			
항목 3 ...			

※ 재정영향 분석에 이용된 가정들에 대한 민감도분석 결과 제시

(산출에 사용한 모든 가정 기술, 자료출처 기술)

- 1) 결과에 미치는 영향이 큰 변수 확인
- 2) 민감도 분석을 실시한 모든 변수와 민감도 분석결과를 표나 그래프로 종합하여 제시

※ 항목에 따라 표의 형태를 다양하게 활용 가능

7. 결론

- ※ 결과를 명확하게 기술하고 최종 추계한 소요비용(보험자부담 및 환자부담금 포함 총 청구액)을 명시

8. 추가 근거자료

※ 참고사항

- 비용계산이나 환자 산출 등 계산과정에서 가정과 관련된 정보가 있다면 기술
- 급여되고 있는 제외국의 의약품 이용자료(utilization data)가 있다면 제시
- 치료와 용량에 대한 지침이 있는 경우 첨부한다.
- 검토 의약품의 적응증 확대에 의해 다른 보건의료서비스에 유의한 영향을 미치는 지에 대해 기술한다.

< 분석에 적용할 수 있는 주요 자료원 >

자료원	세부내용
■ 환자의 특성과 규모 추정 시 활용가능 자료원	
건강보험청구자료	청구된 주부상병을 이용한 환자수
국민건강영양조사	고혈압, 당뇨, 이상지혈증, 비만, 폐쇄성폐질환, 구강질환, B형 간염, 빈혈, 만성콩팥병, 안질환, 이비인후(귀,코,목)질환, 골다공증, 천식, 뇌졸중, 관절염, 암 유병률
국가암정보센터	암 발생률, 암종별 발생 현황, 연령군별 암발생률, 주요암 사망분율, 암 생존율, 암 유병률
지역사회건강조사	고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 뇌졸중, 심근경색증, 협심증, 관절염, 천식, 알레르기비염, 아토피피부염, 요실금, 전립선비대 등의 평생 의사진단 경험률 (※ 국민건강영양조사와 유사한 항목들을 다루나 지역 특이적 정보를 얻고자 할 때 유용함)
통계청	인구동향, 사망 인구 등 인구통계자료
■ 관련 질환과 치료의 사용 및 비용	
의약품관리종합정보센터	의약품의 허가정보, 보험약가정보, 의약품 생산수입 자료, 유통정보
건강보험청구자료	
관련 치료 가이드라인	
■ 시장 점유율	
건강보험청구자료	
IMS	외국의 의약품 사용량 및 지출액
Pharma 보고서	미국

[별첨 5] <신설 2022.12.23.>

외국 조정가격 산출 기준 및 방법(제6조의2 제1항 제3호 관련)

1. 외국 조정 가격 산출 국가

- ① 미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본, 캐나다 8개 국가(이하 “외국 8개국”이라 한다.)

2. 외국 조정 가격 산출 방법

- ① 다음의 표1과 같이 외국 8개국 각 국가의 공장도 출하가격에 환율, 부가가치세와 유통거래폭을 가산한 금액으로 산출한다. 이 때, 원단위 미만은 절사한다.

[표1.] 외국약가 조정가격 산식

외국약가 조정 가격

$$= \{[(\text{각국 공장도 출하가}^{1)}) \times \text{환율}^{2)}] \times (1 + \text{부가가치세율}^{3)})\} \times (1 + \text{유통거래폭}^{4)})$$

1) 표2. 에 따른 국가별 공장도 출하가 산출식 적용

2) 접수 전월 포함, 최근 36개월 평균 최종고시 매매기준율 환율(최근 거래일의 외국환중개회사를 통하여 거래가 이루어진 현물환율과 그 거래량을 가중 평균하여 산출되는 시장 평균 환율)

3) 10%

4) 유통과정에서 발생하는 비용. 고가약은 8.69%, 저가약은 10.41%(고가약 기준: 내복외용제 475원, 주사제 4,750원 이상)

- ② ①에 따른 외국 8개국의 공장도 출하가격은 해당국가의 약가책자(해당 국가 약가 책자의 인터넷 자료 및 기타 인정되는 자료를 포함한다)에 기재된 금액을 기준으로 각 국가별 부가가치세 및 마진, 환급률 등을 참고하여 아래의 표에서 정한 비율을 참조하여 산출하되, 독일의 경우는 아래의 표에서 정한 별도의 마진 등을 참조하여 산정한다. 다만, 제조업자·위탁제조판매업자·수입자가 당해국가의 관련 규정 등 정부기관이 발행한 객관적인 자료 또는 약가책자를 발간하는 회사가 확인한 자료를 공증 받아 제출할 경우에는 이를 참조하여 산정할 수 있다.

[표2.] 국가별 공장도 출하가격 산출식 및 외국 약가 인정 자료원

국가	산출 비율	자료원	비고
미국	약가 책자 금액 $\times$ 0.74	Redbook(도매가)	WAC(Wholesale Acquisition Cost)
영국	약가 책자 금액 $\times$ 0.73	MIMS(약국판매가)	NHS List Price
독일	약가 책자 금액 - 부가세(19%), 약국마진 (3%+€8.35), 도매마진 (3.15%+€0.7), 환급률 (공장도 출하가격의 7%)	Rote Liste(약국판매가)	
프랑스	약가 책자 금액 $\times$ 0.77 ¹⁾	프랑스 공공의약품 데이터 베이스 (공장도 출하가)	Ministry of Health France, Base de médicament et informations tarifaires
이탈리아	약가 책자 금액 $\times$ 0.93	Codifa(공장도 출하가)	AIFA 목록 활용 가능
스위스	약가 책자 금액 $\times$ 0.73 ²⁾	Specialties List (공장도 출하가)	Spezialitätenliste (SL) und Geburtsgebrechen- Spezialitätenliste (GGSL)
일본	약가 책자 금액 $\times$ 0.79	후생노동성 의약품 관보 건강보험등재약가목록 (약국판매가)	
캐나다	약가 책자 금액 $\times$ 0.81	PMPRB & Ontario Drug Benefit Formulary (공장도 출하가)	

1) 공적으로 급여되나 약가가 확인되지 않는 경우, Vidal 약가 $\times$ 0.65

2) 공적으로 급여되나 약가가 확인되지 않는 경우, Compendium 약가 $\times$ 0.65

- ③ 외국약가는 성분·제형·함량이 같고 회사명 또는 제품명이 같은 제품 중 최대포장제품 중 최고가 제품을 검색한다. 단, 회사명 또는 제품명이 같은 제품이 없을 경우는 동일성분·동일제형·동일함량의 최대포장제품 중 최고가 제품으로 검색(미국의 경우 Federal Upper Limit price(FUL), Repackagers of products(Repack), Unit Dose 포장 제품은 제외)한다.