

# 의약품 경제성 평가지침

## ● 의약품 경제성 평가-개념

### □ 의약품 경제성 평가란

- 비교 대안에 비해 개선된 임상적 유용성 대비 추가적으로 소요되는 비용을 비교하여 비(ratio)로 제시
- **점증적 비용효과비**(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)
- 효과 한 단위를 개선하는데 어느 정도의 비용이 추가로 소요되는지 보여줌
- 지불 가능한 가치의 수준에 대한 상대적인 판단 기준

$$\text{ICER} = \frac{C_N - C_0}{E_N - E_0} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

## ● 의약품 경제성 평가-목적

- 기존 치료제에 비해 임상적, 경제적 가치가 우수한 의약품을 선별하여 급여함으로써 한정된 보험 재정의 효율적 관리
- 신약이 사회적으로 지불할 가치가 있는지 즉 신약 도입에 따른 비용 증가를 사회가 수용할 수 있는지에 대한 판단 근거
- 자원의 효율적 배분을 목적으로 함

## ● 의약품 경제성 평가-의의

- 선택 대안들 중 효율적인 대안을 선택함으로써 한정된 자원 하에서 건강 효용은 극대화하고 기회비용을 최소화
- ※ 기회비용 : 해당 대안을 선택함으로써 포기해야 하는 대안 중 최상의 대안이 주는 편익
  - 한정된 자원 할당 시 근거에 따른 의사결정 중요

## ● 의약품 경제성 평가-비교 대안

### □ 대체약제

- 허가 및 급여 기준에서 동등한 치료 범위에 포함되는 약제 중 교과서, 임상진료지침, 임상연구 논문 등에서 임상적으로 대체하여 사용 가능한 의약품(치료법 포함)
- 적응증이 다수인 경우 주요 적응증을 기준
- 임상에서 선택 시 약리 기전이 고려되거나 대상 환자군이 달라질 수 있는 경우 기전 고려

### □ 경제성 평가 시의 비교약제

- 비교할만한 등재 의약품 중 가장 많이 사용되는 의약품
- 복수의 의약품, 수술 등 다른 치료법, 위약과 비교 가능

## ● 의약품 경제성 평가-임상적 유용성 평가

- 비교 약제와 임상적 유용성을 비교하여 평가 방법 선정
  - 경제성 평가 대상 여부에 대한 판단
  - 임상적 유용성(효용 자료 포함)의 근거는 선정/배제 기준이 미리 계획된 체계적 문헌 고찰을 통해 선정
  - 자료가 누락되거나 비뚤림(bias)이 개입되지 않도록 함
  - 가능한 비뚤림의 가능성이 낮은 자료원 선택
- 효능 vs. 효과
  - 효능 (efficacy): 임상시험과 같은 이상적인(ideal) 환경에서 중재의 결과로 도출된 건강 개선의 정도(outcome)
  - 효과 (effectiveness): 실제(real) 임상 환경에서 중재의 결과로 도출된 건강 개선의 정도

## ● 의약품 경제성 평가- 자료원

- 자료원의 수준
  - Systematic review of RCTs
  - RCT(randomized controlled trial)
  - quasi-RCT
  - Cohort and case control studies
  - Case series
  - Expert opinion

## ● 의약품 경제성 평가-체계적 문헌고찰

### □ 체계적 문헌고찰

- 특정 주제에 대해 가능한 모든 문헌을 확인하고 사전에 정의된 명백한 선택/제외 기준을 가지고 문헌을 선정함
- 선정 문헌에 대한 질평가 수행
- 경우에 따라 연구 결과 종합(메타분석)



## ● 의약품 경제성 평가-유형

- 임상적 유용성 개선 여부에 따른 비용 효과성 평가 방법
  - 비용 최소화 분석(cost minimization analysis, CMA)
    - 비교 약제와 임상 효과가 동등/비열등임을 입증한 경우
  - 비용-효과 분석(cost-effectiveness analysis, CEA)
    - 비용-효용 분석(cost-utility analysis, CUA)
    - 비교 약제에 비해 임상 효과가 우월함을 입증한 경우

## ● 의약품 경제성 평가-유형

### □ 비용효과분석(CEA)

- 여러 대안의 효과(종류)는 동일하나 성취도의 수준이 다름
- 동일 치료 목적을 갖는 두 가지 이상의 대안에 대해 자연 단위의 성과와 비용을 비교
- 동일한 치료 목적을 갖는 여러 대안을 비교할 수 있으므로 해석이 용이
- 동일한 치료 목적이 아닌 경우 대안 비교 곤란

## ● 의약품 경제성 평가-유형

### □ 비용효용분석(CUA)

- 효용(utility): 특정 성과에 대한 개인적인 선호의 정도
- 성과의 종류 및 양이 대안 간 동일할 필요 없음
- **질보정수명**(quality-adjusted life-year gained, QALY) 1년 당 소요되는 비용 비교

### □ CUA를 해야 하는 경우

- 삶의 질이 중요한 성과인 경우
- 치료가 mortality와 morbidity에 모두 영향을 미칠 때
- 다른 종류의 성과를 비교할 때

## ● 의약품 경제성 평가-QALY

### □ 효용 (Utility)

- 개인의 선호가 반영된 값
- 동일한 건강 수준에 대해서도 사람에 따라 느끼는 효용이 다를 수 있음
- 0(죽음)과 1(완전한 건강) 사이의 값
- 기존 문헌에서 이용할 경우 대상 환자군의 건강 상태가 일치해야 함
- 체계적 문헌고찰을 통해 비뉘림이 적은 자료원 선택
- 문헌에서 사용된 utility 측정방법의 신뢰성 검토
- 직접 측정: rating scale, standard gamble(SG), time-trade off(TTO)

## ● 의약품 경제성 평가-QALY

### □ 질보정수명(QALY)

- 삶의 양적 측면과 질적 측면을 통합한 지표
- 생존기간이 질을 나타내는 가중치에 의해 보정됨
- $QALY = \text{quality of life} \times \text{length of life}$



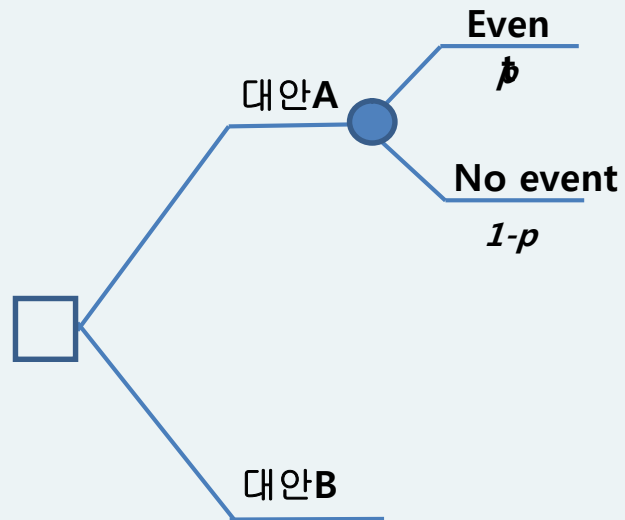
## ● 의약품 경제성 평가-QALY

- 가정
  - Constant Proportional Trade-off(CPT)
  - 삶의 질을 개선시키기 위해 개인의 수명 일정 부분을 맞바꿀 의지가 앞으로 남은 수명 기간에 관계없이 비례함을 의미
  
- QALY는 개념의 한계, 형평성 반영의 한계, 가정의 한계 등을 갖고 있으나 아직까지는 QALY를 증가할만한 적절한 대안이 존재하지 않으므로 QALY 사용을 권고

## ● 의약품 경제성 평가-모형

- 모형의 필요성
  - 하나의 자료원만으로는 분석에 필요한 충분한 정보를 얻을 수 없을 때
  - 관찰 기간을 넘어 장기적 결과로 외삽(extrapolation)하고자 할 때
  - 임상시험의 결과를 실제 진료 환경에서 기대할 수 있는 효과로 추정하고자 할 때
  
- 모형의 종류
  - 결정수형(Decision tree)
  - 마르코프모형(Markov model)

## 의약품 경제성 평가-결정수형





## ● 의약품 경제성 평가- 결정수형

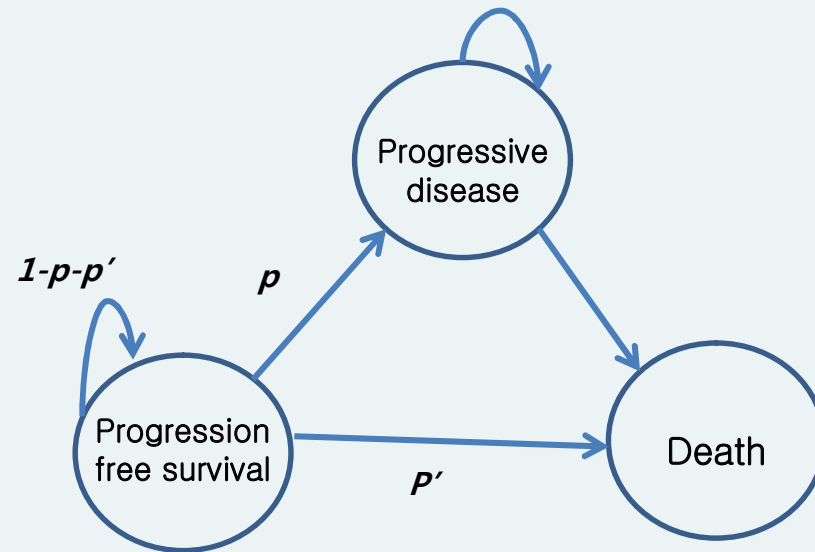
### □ 결정수형(Decision Tree)

- 불확실한 상황 하에서 의사 결정자가 내리는 선택과 그로 인해 발생 가능한 결과들을 그림으로 나타낸 것
- 결정 마디 (Decision node) : 가능한 경로 중 선택
- 확률 마디 (Chance node) : 확률적으로 결정되는 event, 각 가지는 상호 배타적
- decision node: 의사결정이 이루어짐
- 각 대안 선택 시 이어지는 일련의 확률적 사건들의 발생을 도식화

## ● 의약품 경제성 평가- 결정수형

- 결정수형의 한계
  - 사건이 반복되고 예후가 복잡한 경우 결정수형이 지나치게 복잡해짐
  - 결정수형에서는 시간 한계가 명확하게 정의되지 않음
  - 할인이나 보정을 위해서는 건강상태가 언제 변화하는지에 대한 정보 필요

## 의약품 경제성 평가-마르코프모형



## ● 의약품 경제성 평가- 마르코프모형

### □ 마르코프모형

- 불확실성이 있는 사건의 “장기적인 성과(outcome)”를 추정하기 위해 사건을 건강 상태들 간의 확률적 전이로 모형화
  - Risk가 장기간 존재하여 분석 기간이 길때
  - Risk가 한번 이상 발생하면서 발생 시점 예측이 어려울때
  - 건강상태가 변함
- 유형
  - Markov chain: 시간에 따라 전이확률이 변화하지 않는 경우
  - Markov process: 시간에 따라 전이확률이 변화하는 경우

## ● 의약품 경제성 평가-비용

- 비용산출의 관점
  - 사회적 관점
    - 사회에서 발생하는 모든 비용을 고려: 사회 전체의 자원 소비가 있었는지, 편익이 증가되었는지 평가
    - 질병으로 인해 손실된 생산성 손실비용과 생명 연장에 따라 추가로 발생한 미래비용 포함 (비용은 기회비용을 기준으로 측정되어야 함)
  - 보험자 관점 : 건강보험에서 지불되는 비용만 포함

## ● 의약품 경제성 평가-비용산출

### □ 미시적 비용산출(Micro-costing)

- 보건의료 서비스 제공에 소비된 모든 요소의 비용을 직접 계산하여 산출

예) 고혈압 환자 치료 시 진찰료, 검사료, 처방조제료, 약제비 등 모든 항목의 비용을 합산

- 비용 산출 근거가 명확하고 구체적이나 비용 산출에 시간과 노력 소요됨

### □ 총체적 비용산출(Gross-costing)

- 총체적 혹은 거시적 통계 자료를 활용하여 산출된 비용을 적용
- 총액이 정확하며 산출이 간편하고 통계자료에 근거하므로 대표성이 있으나 구체적 비용 항목에 대한 정보 결여

## ● 의약품 경제성 평가-할인

### □ 할인

- 미래의 소비와 현재 소비간 선호의 차이 발생 (미래의 소비를 위해 현재의 소비를 희생하고자 하는 정도)
- 미래 가치(FV)를 현재 가치(PV)로 환산
- $PV = FV_n / (1+r)^n$  (r: 이자율)
- 효과와 비용에 동일한 할인율 적용
- 보건의료에서는 주로 5% 사용

## ● 의약품 경제성 평가-민감도 분석

### □ 민감도 분석

- 분석 과정에 불가피하게 불확실성이 큰 자료나 가정에 의존해야 하는 경우 해당 불확실성이 분석 결과에 어느 정도의 영향을 미치는지 확인하는 대표적 방법
- 평가 과정에서 사용한 주요 가정이나 추정치를 일정 범위 내에서 변화시켰을 때 나타나는 결과의 안정성을 확인하는 방법
- 민감도 분석 단계
  - 민감도 분석이 필요한 변수 확인
  - 해당 변수가 가질 수 있는 값의 범위 결정
  - 결정된 범위에 걸쳐 민감도 분석



## ● 개정 내용 - 용어

- 한다, 권장한다, 선호한다, 할 수 있다
  - 해야 한다, 한다 : 반드시 해야 함
    - ☞ 지침 미준수 시 자료의 재제출이 요구될 수 있음
  - 권장한다 : 기본적으로 준수해야 하는 방법
    - ☞ 권장 방법 미준수 시 사용한 방법을 정당화할 수 있는 근거 제시 필요
  - 선호한다 : 이론적으로 바람직하나 반드시 준수해야 하는 것은 아님
  - 할 수 있다 : 제시된 방법으로 할 수는 있으나 사용 방법에 대한 정당한 근거가 제시되어야 함

## ● 지침1-1. 관점

- 기본 : 사회적 관점 (이론적으로 정의된 사회적 관점에 비해 제한적)
  - 보험자 관점의 분석 결과 추가 제시 선호
  - 사회적 관점에 원칙적으로 포함되어야 하는 생산성 손실 비용 등 미래 관련 비용이 배제된 “제한적 사회적 관점” 또는 “보건의료 관점”
  - 분석 전반에 걸쳐 일정한 관점 유지

## ● 지침1-2. 분석기간

- 분석 기간은 주요한 임상 결과를 확인할 수 있을 정도로 충분히 길게 할 것을 권장
  - 모형 구축이 필요한 경우 모형의 필요 이유와 모형의 구조 등에 대한 상세한 설명 제시
  - 모형을 이용하여 장기간 외삽한 경우 원자료에 기초한 분석 결과 별도 제시 권장
- 분석기간을 확장할수록 불확실성 증가
- 관찰 기간이 원자료보다 길어질 경우 외삽하기 전의 원자료에 기초한 분석 결과 추가 제출 권장

## ● 지침1-3. 분석대상 인구집단

- 비용과 결과가 도출된 인구집단을 명시하고 분석 대상 인구집단에서 도출된 결과가 급여대상 인구집단으로 일반화될 수 있는지 근거 제시
  - 인구집단에 따라 비용, 효과가 달라지므로 어느 집단을 대상으로 한 경제성 평가 결과인지 기술
  - 일반화 가능성은 임상적, 인구학적, 역학적 특성에 근거하여 논의

## ● 지침1-4. 분석기법

- 비교 대상 약물과 효과가 동등하다는 것 입증 가능할 경우 비용최소화 분석 (CMA: cost minimization analysis)
- 효과가 다른 경우 비용효과 분석 (CEA: cost effective analysis) 혹은 비용효용 분석 (CUA: cost utility analysis)
  - 삶의 질이 중요하거나 건강 결과가 다양한 지표로 제시되어 하나의 지표에 반영하기 어려운 경우 비용효용 분석 권장
  - QALY, DALY, HYE, SAVEs 등
- 비용효과 분석
  - 비교 대안들의 효과가 동일한 자연단위로 표현될 수 있어야 함
  - 효과 한 단위의 증가가 임상적, 경제적으로 어떤 가치를 갖는지에 대해 충분히 기술하도록 함

## ● 지침1-4. 분석기법

- QALY(Quality adjusted life years, 질보정 수명)
  - 삶의 양과 삶의 질을 결합한 지표
  - 생존 기간이 질을 나타내는 가중치에 의해 보정됨
  - 가정 : Constant Proportional Trade-off(CPT)
    - 삶의 질을 개선시키기 위해 개인의 수명 일정 부분을 맞바꿀 의지가 앞으로 남은 수명 기간에 관계없이 비례함을 의미
  - QALY는 개념의 한계, 형평성 반영의 한계, 가정의 한계 등을 갖고 있으나 아직까지는 QALY를 증가할만한 적절한 대안이 존재하지 않으므로 QALY 사용을 권고

## ● 지침1-5. 분석결과 제시

- ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio)
  - 비교 대안에 비해 증가되는 효과 한 단위 당 소요 비용의 비
  - ICER와 함께 각 대안의 총 비용과 총 효과를 별도로 제시하여 비용과 효과의 전반적 규모를 확인할 수 있도록 함

## ● 지침1-6. 보고

- 결과보고서는 검토자가 모든 단계를 충분히 검토할 수 있도록 구체적으로 작성되어야 함
  - 최종 결과에 이르기까지의 단계별 결과와 분석에 포함된 자료들도 구체적으로 제시하여 분석 과정을 재현할 수 있도록 함
  - 평가 과정에 사용된 자료원을 구체적으로 밝히고 각 자료원의 선정 사유를 투명하게 제시
  - 최종 결과값만이 아닌 단계별 결과 및 계산 과정에 포함된 모든 자료값들 제시



## ● 지침2-1. 비교대상 선정

- 비교할만한 등재 의약품 중 가장 많이 사용되는 것을 비교대상으로 함 (수술 등 치료법 포함)
- 비교 대상 선정 사유에 대해 충분히 기술
- 동일한 약물의 가격이 여러 가지 있을 경우 시장 점유율을 이용한 가중평균가격 이용

## ● 지침2-2. 자료원

- 자료원으로는 비뚤림의 가능성이 낮은 자료원(예. RCTs)을 우선적으로 선택
  - 직접비교 자료(head-to-head trials)
  - 직접비교 자료가 없을 경우 공통대조군과 비교한 간접비교 자료 이용 가능
- 「임상적 유용성 평가를 위한 간접비교 지침」
  - 자료 검색 및 선정 : 체계적 문헌고찰 (systematic review, SR)
  - 계획된 프로토콜에 따른 시행 및 비뚤림 평가
  - 「체계적 문헌고찰 지침서」
- RCTs 자료가 부족하거나 없을 경우 관찰 연구 (코호트 연구, 환자-대조군 연구 등) 등의 자료 이용 가능

## ● 지침2-2-1. 자료 검색

- 기존 연구 결과를 가능한 범위 내에서 모두 검색
  - 자료 검색 방법(search strategy) 및 검색 용어(search terms), 사용한 데이터베이스에 대해 상세하게 기술

## ○ 지침2-2-2. 자료 선정

- 자료 선정/배제 기준은 자료 선정 작업 이전에 미리 정립되어야 함
  - 배제 문헌 목록 및 배제 근거 제시

## ● 지침2-2-3. 자료 추출 및 평가

- 최종 선정된 자료에서 각 자료의 특징 및 결과를 요약, 제시
  - 「체계적 문헌고찰 지침서」
  - 각 자료에 대한 질 평가 결과 함께 제시
- 체계적 문헌고찰
  - 특정 주제에 대해 가능한 모든 문헌을 확인하고 사전에 정의된 명백한 선택/제외 기준을 가지고 문헌을 선정함
  - 선정 문헌에 대한 질평가 수행
  - 경우에 따라 연구 결과 종합(메타분석)

## ● 지침2-2-4. 메타 분석

- 최종 선정된 자료에 대해 메타 분석 실시 가능
  - 임상적 · 통계적 이질성 고려하여 양적 통합이 바람직한지 고찰
  - 연구간의 이질성이 크거나 출판편향이 있거나 근거의 수준이 낮은 문헌들을 가지고 한 메타분석의 경우 추정치의 신뢰도가 떨어질 수 있으므로 주의
  - 종류
    - 고정효과모형(fixed effect model): 연구들 간 이질성이 없다고 가정
    - 변량효과모형(random effect model): 연구들 간의 이질성 가정
    - 이질성이 있는 경우 세부집단분석이나 회귀분석 등으로 이질성이 발생한 원인을 탐구하는 노력 필요

## ● 지침2-3-1. 비용 항목

- 분석 관점에 따라 투입 비용 항목 달라짐
  - 제한적 사회적 관점: 직접 보건의료 비용, 환자 및 가족(또는 간병인) 비용, 그 외 사회 다른 부문에 발생하는 비용 등
  - 보험자 관점: 건강보험 급여 부분과 본인부담금 포함, 비급여 항목은 별도 제출
  - 이환 및 사망으로 인한 생산성 손실비용은 기본분석에는 미포함, 별도 제시
- 비용효용 분석의 경우 이미 건강상태를 반영하는 효용 가중치에 생산성 손실에 대한 가치 반영되므로 비용 계산에 포함되면 이중 계산의 문제 발생
- 측정방법 불완전

## ● 지침2-3-1. 비용 항목

- 직접 보건의료 비용
  - 의약품(치료약 및 부작용 치료), 진료 서비스, 병원(입원) 서비스, 진단 및 검사, 기타 보건의료비용 등 포함
- 환자 및 가족 비용
  - 치료를 받기 위해 의료기관을 방문할 때 환자나 그 보호자가 지출하는 교통비, 방문 및 치료대기 시간 동안의 시간 비용, 가족이나 간병인의 간병과 관련한 시간 비용 등



## ● 지침2-3-2. 비용 산출

- 각 항목의 사용량(자연 단위)에 단위 비용을 곱해서 산출
  - 각 항목의 사용량을 어떤 단위로 측정했는지, 단위 비용을 어떻게 산출했는지 상세히 기술
  - 자원사용량의 자료원: 임상연구, 청구자료, 임상진료지침, 전문가 의견 등
  - 분석 시점을 기준으로 일관되게 보정

## ● 지침2-4-1. 결과지표

- 결과 지표로는 최종 결과(final outcome) 사용 권장
  - 최종 결과 지표 : 연장된 수명(life years gained, LYG), 질보정수명(QALYs)
  - 중간 결과(intermediate outcome)는 최종 결과에 가까울수록 유용
  - 중간 결과 지표와 최종 결과 지표 사이에 강한 연관관계가 있음이 입증되었거나 적절한 결과지표로서 공인된 것이어야 함
  - 타당성에 대한 논증 필요
  - 중간 결과 지표 한 단위의 증가가 어떤 임상적, 경제적 함의를 가지는지 충분히 기술할 것

## 지침2-4-1. 결과지표

- 점증적 비용-효과비(Incremental Cost effectiveness Ratio, ICER)
  - 효과 한 단위당 어느 정도의 비용이 소요되는지를 나타내는 지표로 비용-효과성 판단의 지표로 사용
  - 비교 대안과 비교한 비용의 증분을 효과의 증분으로 나누어 구함

$$ICER = \frac{C_N - C_0}{E_N - E_0} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

추가적인 비용의 절감  
안전성 측면, 순응도 측면 등 비용  
으로 환산 가능한 임상적 유용성

임상 효과의 개선, 삶의 질 개선,  
안전성 측면의 반영 등 개선 입증  
가능한 임상적 유용성

## ● 지침2-4-2. 효용, 건강 관련 삶의 질

### □ 비용 효용 분석의 결과로 QALY 사용

- QALY를 제시할 때는 질가중치와 연장된 생존기간을 별도로 제시
- 질 가중치 측정에 사용된 도구는 신뢰도, 타당도가 검증된 것이어야 함
- 도구에 따라 결과값에 차이가 있으므로 선택된 도구에 대해 정당화
- 민감도 분석을 통해 질 가중치의 불확실성이 결과에 미치는 영향 검토
- 기본 분석에서는 선호도에 근거한 일반도구 사용 권장
- 기존 문헌에서 인용하는 경우 자료원의 포함, 배제 기준을 상세히 설명하고 근거 제시
- [별첨4] QALY 산출 시 보고형식에 따라 보고
- 해당 건강 상태에 적용 가능한지 여부 논의 및 불확실성 평가

## ● 지침2-4-2. 효용, 건강 관련 삶의 질

### □ 도구의 선정

- 선호도에 근거한 도구 권장
- 직접 측정 도구 : 표준기회선택법(standard Gamble, SG), 시간 교환법(Time Trade-off, TTO), 등급 척도(Rating Scale, RS)
- 간접 측정 도구 : Multi-Attribute Utility Instrument(MAUI)  
예) EQ-5D, HUI2/3, SF-6D, QWB
- 질병별 도구를 이용하여 선호도 평가하는 것에 대한 우려(단독 제출 지양)

## ● 지침2-4-2. 효용, 건강 관련 삶의 질

### □ 도구의 선정

- mapping
- 선호에 근거하지 않은 질병별 도구들은 산식(mapping)을 통해 선호에 근거한 값으로 변환
- 예측성, 모델 적합도에 있어 상당한 변이가 있는 근본적 한계점

## ● 지침2-4-2. 효용, 건강 관련 삶의 질

### □ 대상군

- 건강상태의 선호도 도출 대상으로 국내의 대표성 있는 일반 대중 선호
- 국내 일반 대중 상대 tariff : EQ-5D
- 연구 별로 값 차이 큼
- 사용되지 않은 tariff값을 사용하여 민감도 분석 수행

## ● 지침2-5. 할인율

- 미래의 비용과 편익을 현재의 가치로 전환
  - 미래에 발생하는 비용과 효과를 현재 가치로 평가하기 위해 모두 5% 율로 할인
  - 0%, 3%, 7.5%의 할인율을 적용하여 민감도 분석 수행



## ● 지침2-6. 모형구축

- 각 치료 대안의 최종 결과를 직접 관찰할 수 없을 때 모형을 구축하여 추정
  - 모형의 필요 이유에 대한 구체적인 기술 필요
  - 모형이 적용되는 인구집단
  - 모형의 종류
  - 모형에 사용된 가정 및 임상적 근거
  - 모형의 구조(질병 상태, 분석 기간, 주기 길이)
  - 전이확률 등 모형의 모수 및 선정 기준
  - 비용/결과

## ● 지침2-6. 모형구축

### □ “좋은 모형의 조건”

- 임상 현실을 반영하면서도 가능한 단순하고 분석 목적에 부합할 것
- 모든 임상적, 경제적으로 관련된 사건을 모형 내에 포함할 것
- 모형 구축 과정에서 사용한 자료원에 대해 투명하게 기술
- 가능한 높은 수준의 자료 사용
- 사용 자료의 적절성이 평가되어야 함 (충분한 자료원 검색)
- 포함/배제 자료원 제시 및 포함/배제 기준 기술
- 모형의 구조와 이용된 자료에 대해 구체적으로 기술
- 모형 구축의 근거가 된 가정을 투명하게 보고
- 임상적, 통계적으로 타당한 근거 제시
- 모형 및 모수의 불확실성에 대한 민감도 분석 수행

## ● 지침2-6. 모형구축

- 모형 구축이 필요한 경우
  - 제한된 임상 시험 기간 동안 관찰된 효과 이상으로 자료를 외삽할 필요가 있을 때
  - 중간 임상 지표를 최종 결과에 연결시키고자 할 때
  - 다른 보건의료 환경에서 수행된 연구 결과를 일반화하고자 할 때
  - 비교 대상과 직접 비교한 임상 시험 결과가 없어 제 3의 치료법과 비교한 임상시험 결과들을 합성하고자 할 때

## 지침2-6. 모형구축

- 모형의 평가
  - 모형의 구조
    - 건강 상태의 정의와 주기 길이, 관찰 기간의 임상적 근거 제시
    - 건강 상태 내에서 환자의 이질성이 존재하여 환자 간 전이확률, 비용, 효과 등에 차이가 발생하는 경우 건강 상태를 세분화하여 건강 상태 내의 환자군의 특징을 동질화하는 것 권장됨
  - 주요 모수값은 체계적 문헌 고찰에 의해 산출
  - 모수 산출에 근거가 된 가정들은 서로 일관되어야 함
  - 모수의 분포를 이용한 경우 선택한 분포의 근거 및 분포의 형태 제공
  - 내적 타당도 및 외적 타당도

## ● 별표6. 모형구축 예

- 마르코프 모형
  - 시간의 흐름에 따라 한 건강상태에서 다른 건강상태로 이전이 반복
  - 각 건강 상태는 서로 배타적
  - 질병의 상태 정의
  - 주기의 길이는 질병에 따라 결정
  - 건강상태 간 이동 확률 (전이확률, probability) 정의
  - 마르코프 가정 (Markovian assumption)
  - 건강 상태의 이동 확률은 이전 건강상태의 경험과 독립적

## ● 별표6. 모형구축 예

### □ 마르코프 모형

- 마르코프 연쇄모형(Markov chain model): 이동 확률이 시간의 흐름에 따라 일정하다고 가정

마르코프 과정모형(Markov process model): 이동 확률이 시간의 흐름에 따라 변한다고 가정

- 반주기 보정(half-cycle correction)
- 평균적으로 마르코프 주기의 중간에 건강 상태 이동하는 것으로 가정

## ● 지침2-7. 불확실성

### □ 민감도 분석

- 경제성 평가 과정에서 사용한 모든 가정과 기타 불확실성을 초래하는 원천에 대해 임상적, 통계적으로 타당한 범위의 상한, 하한값에서 단변량(일원) 민감도 분석 실시
- 결과는 표나 토네이도 그림 등을 이용하여 시각적으로 제시
- 결과에 민감한 영향을 미치는 변수에 대해 다변량(다원) 민감도 분석 권장
- 가정 이외에 고려될 수 있는 임상적, 통계적으로 타당한 가정에 근거하여 민감도 분석 수행
- 확률적 민감도 분석 : 단변량 민감도 분석을 대체할 수 없고 단변량 민감도 분석 수행 후 추가적으로 수행

## 지침2-7. 불확실성

- 결정론적 민감도 분석
  - 단변량(일원) 민감도 분석
  - 불확실성에 따라 결과값이 얼마나 민감하게 변화하는지 직관적으로 볼 수 있음
  - 각 변수의 불확실성이 가지는 상대적 중요성을 파악할 수 있다는 장점
  - 전체적 불확실성을 과소평가하게 되는 문제점
  - 다변량(다원) 민감도 분석
  - 각 모수들의 극단값을 단순 결합함으로써 변수들 간의 상관관계가 무시되어 불확실성을 과장할 수 있는 문제
  - 모수의 수가 증가하면 해석이 어려움



## ● 지침2-7. 불확실성

### □ 확률적 민감도 분석

- 결정론적 민감도 분석의 한계 극복 위해 통계적 방법론 이용
- 불확실한 모수들의 분포를 가정하고 이러한 분포로부터 모수값을 무작위 추출하여 그 결과를 가지고 비용-효과 분석 시행
- 확률 분포를 사용하여 모든 모수의 불확실성을 특성화할 수 있다는 장점
- 변수에 대한 분포를 선택해야 하고 변수 간 독립성 가정이 성립되어야 함
- 결과는 비용-효과 수용 곡선(Cost-effectiveness acceptability curve, CEAC)으로 제시
- 모형 구조나 방법, 가정과 관련된 불확실성은 확률론적 민감도 분석으로 알아내지 못함
- 선택된 분포를 설명하고 그 근거를 제시

## ● 지침2-8. 일반화

- 결과의 국내 적용 타당성에 대한 검토
  - 단위비용 및 자원사용량 자료는 국내 자료 이용
  - 효과 자료의 일반화 가능성
- 임상적 결과에 대해 국내의 역학적 환경, 임상진료양태, 유전학적 배경 등 고려하여 국내에서도 동일한 결과 예상 가능한지 검토 및 결과 제시
- 국내 유병률이나 진료 패턴이 다른 나라와 크게 차이가 날 경우 국내 자료를 토대로 분석 실시 및 제시
- 다국가 임상시험 자료 활용하는 경우 내국인 피험자의 수가 통계적으로 의미 있는 결론을 내릴 수 있을 정도로 충분하다면 내국인 피험자의 시험 결과를 이용하여 기본 분석 수행, 전체 피험자의 시험 결과로 민감도 분석 시행

## ● 지침2-9. 형평성

- 자원 분배와 관련한 의사결정 시 고려 요소
  - 신청약의 급여 결정으로 혜택을 받게 되는 집단을 구체적으로 기술
  - 급여 대상 인구집단의 인구학적, 사회경제적 특성에 대한 기술
  - 분석 과정에서 형평성과 관련 있는 가정을 하였다면 이에 대해 서술

## ● 지침2-10. 재정영향 분석

### □ 건강보험 재정상의 변화 추정

- 신청 의약품의 이용 정도를 고려하여 3-5년간 보험 재정에 미치는 영향에 대한 자료 제시
- 고려 요소 : 환자규모, 신청의약품의 사용량, 기존 의약품의 대체 정도
- 기존 의약품이나 시술을 대체할 경우 이로 인해 증가되거나 절감되는 재정분을 추정하여 제시
- 신청약의 사용량 : 인구 성장률, 해당 질환의 발생률, 유병률과 같은 역학적 근거에 기반하여 추정
- 추정치는 신청 의약품의 시장 점유율이나 전반적인 시장의 기대 성장률을 감안하여 조정

## ● 별첨1. 전문가 의견 수집 (양식-표1)

- 임상시험 연구 결과를 임상 현실에 적용시키는 경우, 외국에서 수행된 연구를 국내 임상 현실에 일반화 시는 경우, 모형의 가정 설정, 자료 부족 혹은 현존 자료들의 신뢰도 낮아서 가정이 필요한 경우
- 자료원 중 근거 수준이 가장 낮음
  - 타당한 방법론에 의한 과학적 근거를 대체할 수 없음
  - 주요 임상 효과와 단위 비용 등을 전문가 의견에만 근거하여 산출하지 말 것
- 가용할 수 있는 자료원이 부재함을 확인하고 임상적, 통계적으로 타당한 범위 내에서 민감도 분석 수행하여 결과의 견고함을 관찰



감사합니다!