

희귀의약품의 급여에 관한 국가별 동향과 시사점

- 외국의 신약 급여체계에서 희귀의약품은 다른 신약과 동일한 기준으로 평가되어 급여 및 약가가 결정되고 있으며, 질병의 중증도 및 치료적 혁신성이 고려되어 높은 약가로 급여되기도 함

- 희귀의약품은 시판 전 효과성, 비용효과성 등에 관한 근거가 불충분하므로, 시판 후 추가 근거자료 수집을 조건으로 급여하는 경우가 있음

1. 희귀의약품의 정의와 특성

가. 희귀의약품의 정의

- 희귀의약품은 환자수가 적으며(우리나라의 경우 2만 명 이하) 적절한 치료방법과 대체의약품이 개발되지 않은 질환에 사용되는 의약품임

나. 희귀의약품의 특성

- 희귀의약품은 대상 환자 수가 적어 연구개발이 어렵고 시장에서 수익성을 기대하기 어려워 제약기업이 쉽게 개발할 동기를 갖기 어려움. 따라서 선진국에서는 희귀의약품의 개발을 촉진하기 위한 제도를 운영하고 있으며, 그 결과 희귀의약품 개발이 증가하고 있음
- 대부분의 희귀의약품은 대체치료제가 없어 시장 독점력이 크고 약가 수준이 높음
- 희귀의약품은 임상시험 과정에서 충분한 수의 환자를 확보하기 어려워 다른 신약에 비해 임상적 효과성에 관한 근거가 불충분함
- 희귀의약품이 가지는 주요 속성 - 적은 환자 수, 질환의 심각성, 대체치료제의 미흡, 높은 비용 소요, 근거의 불충분 - 은 복합적으로 작용하여 건강보험 급여 및 약가결정을 어렵게 하며, 제한된 보건 의료 자원배분에서 주요 논의 대상이 되고 있음

2. 희귀의약품 급여 관련 주요 쟁점별 제도 현황

가. 보험급여 및 가격 결정을 위한 근거 요구 수준

1) 희귀의약품 급여 정책에서의 의미

- 희귀의약품은 다른 의약품과 차별되는 고유의 특성으로 인하여 시판 승인을 포함하여 급여를 인정받는 데 필요한 근거자료(효능, 효과성, 비용효과성 등)의 확보에 어려움이 있음

- 희귀의약품은 임상시험 과정에서 충분한 수의 환자를 확보하기 어려우므로 일반적인 신약개발에서와 같은 수준의 임상적 효능, 안전성에 관한 근거를 창출하기 어려움
- 시판승인에 필요한 근거자료가 부족함으로 인하여 시판 후 자료 제출을 조건으로 하는 조건부 허가를 받아 시판하기도 함

- 희귀의약품은 시판승인 과정에서 근거자료가 부족할 뿐 아니라 보험급여 및 약가 결정에 필요한 자료도 미흡한 경우가 많음
- 따라서 희귀의약품은 신약의 급여 및 약가제도 체계에서 일반적으로 적용하는 근거 수준에 부합하기 어려운 경우가 많으며, 이와 관련하여 의료보장제도를 운영하는 국가들은 희귀의약품의 급여 및 약가 결정 과정에서 요구하는 근거의 수준에 대해서도 다른 접근을 취하고 있음

2) 국가별 제도 현황

- 의약품의 급여에서 임상적 치료가치를 중요시 하는 프랑스, 독일, 이탈리아, 스페인 등의 국가는 희귀의약품의 급여 검토에서도 임상적 효능에 중점을 두고 있음. 희귀의약품의 시판허가를 위해 제약회사가 허가당국에 제출한 데이터에 주로 의존하며 그 외에 문헌검토, 코호트연구, 임상2상 시험결과도 활용하여 급여 여부를 평가함
 - 그러나 건강보험의 재정적 압박 및 지속 가능성에 대한 우려가 증가함에 따라 신약의 경제적 가치에 관한 비용효과성 근거가 점차 강조되고 있음
- 의약품의 급여에서 공식적인 보건의료기술평가(health technology assessment) 절차를 두고 있는 스웨덴, 네덜란드, 영국은 신약에 대해 비용효과성 근거를 요구하고 있음
 - 이 중 네덜란드는 유일하게 희귀의약품에 대하여 비용효과성 자료 제출을 면제하고 있음. 단 제약기업은 치료에 소요되는 총비용과 환자수를 추정하여 재정영향 분석 자료를 제출해야 함
 - 스웨덴, 영국은 희귀의약품이라고 하여 다른 신약에 비교하여 제출해야 하는 근거 수준을 낮추지 않고 있음. 그러나 불확실성(uncertainty)을 다루는 기존의 방식에 의해 희귀의약품을 평가할 수 있다는 입장임

나. 보험 급여 및 약가 결정의 기준

1) 희귀의약품 급여 정책에서의 의미

- 국가별로 의료보장체계에서 신약의 급여 여부 및 약가 수준을 결정하는 기준을 두고 그에 따라 의약품 급여제도를 운영하고 있음. 대부분의 국가가 희귀의약품에 대하여 별도 제도를 마련하지 않고 기존의 신약 급여체계 내에서 희귀의약품의 급여 여부 및 약가 수준을 결정하고 있음

○ 희귀의약품에 대하여 급여 및 약가 결정을 위한 검토 자료를 일반 신약과 다르게 요구하지 않음(네덜란드 제외)

□ 기존의 신약 급여체계 내에서 급여 및 약가 결정을 할 때 희귀의약품에 대해 판단기준에서 차별적인 취급을 하는지가 주요 관심 사항임

○ 질병의 중증도가 높고 대체 치료제가 거의 없으며 환자 수가 적은 희귀질환 치료제에 대해 상대적으로 높은 지불의사를 가질 것인가가 정책에서 주요 논쟁 사항임

2) 국가별 제도 현황

□ 프랑스, 이탈리아, 스페인 등 국가에서는 신약의 급여 및 약가 결정 시 다양한 지표를 종합하여 판단함. 희귀의약품도 이와 같은 기준에 따라 평가하며 기준을 충족해야 급여 가능성이 높아짐

○ 기존의 치료제와 비교하여 임상적 개선효과가 있는지
○ 미충족 의료수요를 해결하는지
○ 사회경제적 편익이 발생하는지
○ 약제비 재정에 미치는 영향이 크지 않은지 등

□ 독일은 신약의 급여, 가격 결정에서 효능, 효과를 중심으로 판단하고 있으나 비용효과성이 점차 강조되고 있음. 그러나 희귀의약품은 대부분 혁신적 의약품으로 분류되어 단기적으로 비용효과성 평가의 영향을 받지 않을 것으로 보임

□ 보건 의료기술평가 절차에 의하여 신약의 급여, 약가를 결정하는 국가의 경우 QALY(Quality-adjusted life year) 당 비용의 기준을 희귀의약품이라고 하여 공식적으로 예외를 두거나 다르게 적용하지는 않음. 그러나 질병의 중증도, 기술의 혁신성 등 다른 요소를 고려하여 고가임에도 불구하고 희귀의약품을 급여하기도 함

○ 신약의 급여 결정 과정에서 비용효과성을 평가하는 경우, 수용할 수 있는 불확실성의 수준은 의사결정의 오류로 인하여 발생하는 비용의 크기에 의해 결정됨. 이는 희귀의약품의 근거 수준이 불확실하고 제한적일 지라도, 재정에 미치는 영향이 작다는 것을 고려할 때 급여될 가능성이 있음을 시사함

○ 스웨덴은 질환의 중증도에 따라 QALY 당 비용의 임계치를 다르게 적용하고 있으며, 중증질환이라는 이유로 희귀의약품에 대해 매우 높은 비용효과비(QALY 당 9만 유로)임에도 급여한 적이 있음

○ 영국의 보건 의료기술평가기구인 NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence)는 신약에 대해 QALY 당 비용의 임계치를 2만~3만 파운드에 적용하고 있는데, 특정한 상황에서는 혁신적인 기술과 같은 추가적인 요소를 고려하기도 함. 이러한 원칙은 희귀의약품 여부에 관계없이 적용함

- 2009년 NICE는 희귀암에 대한 치료제를 포함하여, 작은 규모의 환자 집단에 대한 말기 치료로 얻게 되는 건강향상 효과에 대해 더 큰 가중치를 둘 수 있다고 한 바 있음
- 네덜란드는 신약 급여에서 가격의 상한선을 두지 않는 리스트(List 1B)에 등재되기 위해서는 경제성평가와 재정영향 분석자료를 제출하도록 하고 있음. 그러나 희귀의약품에 대해서는 경제성평가 자료 제출을 면제하고 있음

다. 시판 후 근거(evidence) 생산 요구

1) 희귀의약품 급여 정책에서의 의미

- 다른 신약과 달리 희귀의약품은 적용 대상 환자 수가 적으므로 수천 명의 환자를 요하는 무작위 임상시험(randomized clinical trial)을 실시하는 것이 매우 어려움. 따라서 희귀의약품의 안전성, 효능, 효과성, 비용효과성에 관한 근거는 불충분할 가능성이 큼
- 그러나 희귀의약품에서 나타나는 근거의 불충분성을 당연시하여 신약 급여의 의사결정 절차에서 근거자료의 제출을 면제하는 것은 불합리하다고 보고 있음. 시판 후 레지스트리 구축 등 체계적인 자료 수집을 통하여 근거를 생산하고 평가할 수 있음
- 시판허가 심사에서 시판 후 임상시험 자료 제출을 조건으로 허가하는 조건부 허가와 유사한 방식으로, 희귀의약품 급여 결정 시 시판 후 근거자료 생산을 급여조건으로 요구하기도 함

2) 국가별 제도 현황

- 프랑스는 의약품 급여 의사결정 기구인 HAS(High Authority for Health)에서 시판 후 근거생산을 요구할 수 있음. 2005~2008년까지 3개 희귀의약품에 대하여 시판 후 근거생산을 요구하였음
- 이탈리아와 스페인은 임상진료의 조건에서 희귀의약품의 사용에 관한 지식 수준을 제고하기 위하여 레지스트리를 구축하고 있으며, 레지스트리를 통하여 희귀의약품의 효과성을 평가할 수 있도록 함
- 네덜란드는 희귀의약품의 급여와 관련하여 근거생산 조건부급여(Conditional Coverage with Evidence Development) 절차를 공식적으로 마련하고, 시판 후 근거생산이 필요하다고 판단되는 희귀의약품에 대하여 근거 생산을 요구하고 있음. 시판 중인 희귀의약품의 45%가 시판 후 근거생산을 조건으로 급여되었음
- 영국은 NICE가 QALY 당 비용의 임계치인 2만~3만 파운드를 초과하는 신약의 사용을 권장한 이후에 추가적인 근거를 수집할 필요성이 있음을 인정하고 있음

[표 1] 희귀의약품의 급여에 관한 국가별 제도 비교

국가	근거 요구 수준	급여/가액 결정의 요소	시판 후 근거생산 요구	급여 결정
프랑스	-임상적 치료가치 -비용효과성 자료를 공식적으로 요구하지는 않음	-임상적 효능에 근거한 의학적 가치(SMR) 및 기존 치료제와 비교한 개선 정도(ASMR)	-HAS가 결정 (2005~2008년 동안 3개 약에 요구)	-시판 중인 모든 희귀약 급여
독일	-효능, 효과자료	-효율성 평가 예정 (대체 치료제가 있는 경우에 한해)	-명시되지 않음	-시판 중인 모든 희귀약 급여
이탈리아	-임상적 치료가치 및 혁신 -비용효과성 자료를 공식적으로 요구하지는 않음	-대체 치료제 유무 -기존 치료제와 비교한 편익 -위험 비 -사회경제적 편익	-질병 레지스트리 (17개 희귀약) -위험분담계약 (17개 중 2개 희귀약)	-시판 중인 희귀약의 94% 급여
스페인	-임상적 치료가치 및 혁신 -비용효과성 자료를 공식적으로 요구하지는 않음	-질병의 심각성 -치료제에 대한 니즈 -사회적 효용 -약제비 지출의 제한 -대체 치료제 -혁신 정도	-레지스트리 구축 (1개 지역)	-시판 중인 모든 희귀약 급여
스웨덴	-임상적 효과성, 비용효과성	-QALY 당 비용 (질병의 중증도 감안) -수용 가능한 불확실성 정도	-관련 제도 있음. 현재 까지 2개 희귀약에 대해 시행	-시판 중인 희귀약의 69% 급여
네덜란드	-임상 효능 및 효과성 -비용효과성 자료 면제 -재정 영향 분석	-비용효과성 기준을 명시하지 않음	-재평가를 위한 추가 근거수집을 요구하는 제도 있음	-시판 중인 희귀약의 98% 급여
영국 (잉글랜드, 웨일즈)	-임상적 효과성, 비용효과성	-QALY 당 2만~3만 파운드 -소수 환자집단의 말기 치료에 대한 특별한 고려 -사례별로 추가 요소 고려	-새로운 NICE 정책에서는 QALY 당 비용이 높은 말기질환 치료제에 대해 근거 수집을 요구	-시판 중인 모든 희귀약이 NHS로 급여 (현재까지 1개 희귀약만이 NICE의 평가를 거침)
영국 (스코틀랜드)	-임상적 효과성, 비용효과성	-사례별로 추가 요소 고려	-명시되지 않음	-시판 중인 희귀약의 67%가 NHS로 급여

자료: Garau M & Mestre-Ferrandiz J.(2009), Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries, OHE.

라. 급여 결정

1) 희귀의약품 급여 정책에서의 의미

- 유럽에서 희귀의약품은 유럽연합 단위의 EMA(European Medicines Agency)에서 심사하여 시판허가에 관한 결정을 내리고 각 국가별로 시판됨. 2008년 현재 EMA는 43개 희귀의약품에 대하여 시판허가를 내렸고, 국가별로 시판 및 급여 현황을 조사하였음(표 2~3 참조)
- 국가별로 시판 및 급여되고 있는 희귀의약품의 현황은 급여 및 약가에 관한 제도적 차이뿐만 아니라 환자 수 등 보건의료 환경의 차이를 반영하고 있음

2) 국가별 현황

- 프랑스는 효능에 근거한 의학적 가치(Service Médical Rendu; SMR)에 따라 급여 여부를 결정하는데, 시판 중인 희귀의약품 38개 모두 급여의 가치가 있는 것으로 평가되었고, 그 중 53%가 기존 치료제와 비교하여 개선된 치료효과를(Amélioration du Service Médical Rendu; ASMR) 보이는 것으로 평가되어 높은 가격을 인정받을 수 있었음
- 독일은 신약의 출시 시점에서 직접적인 가격 제한은 없으며 대부분의 신약은 국가의 료보장체계 내에서 급여됨. 스페인은 보건당국에 의해 급여가 거부된 희귀의약품은 없지만 많은 희귀의약품이 시판되지 않기 때문에 이용할 수 없는 제품이 많음
- 이탈리아는 시판되고 있는 희귀의약품 34개 중 32개가 급여되고 있었음. 이탈리아에서 희귀의약품의 급여는 국가보건서비스(National Health Services; NHS)를 통한 급여 방식 외에 Law 648/96에 의한 급여와 5% AIFA(Agenzia Italiana del Farmaco) 기금을 통한 급여의 세 가지 방식에 의해 가능함
 - Law 648/96는 유효한 대체 치료법이 없는 질환에 대하여 치료제 공급을 위한 법률로서, 특정 질환에 대체 치료법이 없는 경우 허가사항 외 사용(off-label use)을 가능하게 하고 이에 대하여 NHS에서 급여해주고 있음. 급여 중인 32개 희귀의약품 중 3개가 이 프로그램에 의하여 급여되고 있었음
 - 5% AIFA 기금은 제약회사가 납부하는 기여금으로 조성되는 기금이며, 희귀의약품의 연구와 희귀질환 치료를 위해 사용됨. 기금의 절반은 희귀의약품의 시판 전 공급에 사용되고, 나머지 절반은 희귀의약품 연구 및 관련 활동에 사용됨. 급여 중인 32개 희귀의약품 중 1개가 5% AIFA 기금으로 공급되고 있었음
- 네덜란드는 시판되고 있는 희귀의약품 40개 중 39개가 급여되고 있었음. 그 중 18개는 병원 내 사용 의약품으로서 병원 예산 또는 희귀의약품 정책기금을 통해 공급되고, 21개는 병원 외 사용 의약품으로 급여되었음

- 스웨덴은 시판 중인 희귀의약품 중 급여되는 비율이 69%로 낮은 편임. 이는 비용효과성 기준을 충족하지 못하였기 때문일 수 있고, 제조업체가 급여신청 자료를 제출하지 않았기 때문일 수 있음
- 영국에서 희귀의약품은 시판허가 이후에는 이용 가능하며 NHS 내에서 의사에 의해 처방받을 수 있음
 - 잉글랜드, 웨일즈 지역의 보건의료기술평가기구인 NICE는 현재까지 두 개 적응증에 대한 한 개 희귀의약품을 평가하여 긍정적인 평가를 내렸음
 - 스코틀랜드 지역의 보건의료기술평가기구인 SMC(Scottish Medicines Consortium)는 28개 희귀의약품을 검토한 결과 12개에 대해 사용을 권고하였고 13개에 대해서는 사용하지 않을 것을 권고하였으며, 3개에 대해서는 제한적으로 사용하도록 권고하였음

[표 2] EMA가 시판허가한 43개 희귀의약품의 국가별 접근성 현황

구분	시판 제품수	43개 중 시판 비율	급여 제품수	43개 중 급여 비율	시판 제품 중 급여 비율
프랑스	38	88%	38 ¹⁾	88%	100%
독일	35	81%	35	81%	100%
이탈리아	34	79%	32	74%	94%
스페인	30	70%	30	70%	100%
스웨덴	35	81%	24 ²⁾	56%	69%
네덜란드	40	93%	39	91%	98%
잉글랜드, 웨일즈	39	91%	〈표 3〉 참조		
스코틀랜드	39	91%			

주: 1) SMR에 의한 추정

2) 이 중 3개는 조건부급여(예, 2차 사용)

자료: Garau M & Mestre-Ferrandiz J.(2009), *Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries*, OHE,

[표 3] EMA가 시판허가한 43개 희귀의약품에 대한 영국 보건의료기술평가기구의 결정

구분	사용권고	사용제한	사용 비 권고	계
SMC	12 (43%)	3 (11%)	13 (46%)	28
NICE	2	0	0	2

자료: Garau M & Mestre-Ferrandiz J.(2009), *Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries*, OHE,

3. 국가별 희귀의약품 급여제도의 시사점

가. 국가별 제도의 시사점

- 의약품 급여체계 내에서 신약의 가치를 평가하기 위하여 검토하는 근거의 수준을 희귀의약품이라고 하여 명시적으로 완화하는 경우는 매우 드문 것으로 나타남
- 신약의 급여 및 약가를 결정할 때 희귀의약품에 대해서도 다른 신약과 같은 기준을 적용하고 있음. 임상적 가치를 위주로 평가하는 국가와 비용효과성을 중심으로 평가하는 국가 모두 희귀의약품이라는 이유로 더 높은 지불의사를 보이지는 않음. 단 질병의 중증도와 치료적 혁신성, 미충족 의료수요의 해결 등의 요소를 함께 고려하고 있으며, 희귀의약품을 포함하여 신약이 이러한 요소를 만족시킬 경우 약가가 높더라도 급여될 가능성이 높아짐
- 보건의료기술평가(health technology assessment) 절차를 공식적으로 운영하여 신약의 비용효과성을 평가하는 경우 희귀의약품의 급여가능성이 낮아짐
- 희귀의약품은 다른 신약에 비해 효과성, 비용효과성의 근거가 불충분한 경향이 있으므로 시판 후 추가 근거 수집의 필요성이 인정됨. 이에 따라 시판 후 근거자료 수집을 조건으로 급여하는 경우가 있으며 이를 제도화한 국가도 있음

나. 희귀의약품에 관한 급여제도의 발전방향

- 의료기술의 발달과 함께 희귀의약품은 향후 더욱 증가할 것이며, 고가의 희귀의약품에 의한 의료비 부담도 점차 가중될 것으로 전망됨
- 희귀의약품에 내재한 속성의 대부분은 일부 다른 신약에도 존재하며 보건의료 자원 배분에 관한 기존의 논의와 틀에서 다루어지고 있음. 따라서 희귀의약품의 급여 및 약가 결정은 건강보험체계 내의 전체 의약품에 관한 보장의 틀과 원칙 하에서 이루어지는 것이 바람직함
- 희귀의약품의 급여 및 약가 결정 시 가장 중요하게 고려해야 할 요소는 희귀성이 아니라 질병의 중증도와 약제의 치료효과가 되어야 할 것임
- 희귀의약품은 시판 전 임상적 효과성에 관한 근거가 불충분한 경향이 있으므로, 급여 결정된 희귀의약품이라도 시판 후 나타나는 효과성 및 비용효과성을 평가하여 의사결정의 합리성을 제고할 필요가 있음

박실비아(보건의료연구실 연구위원) 문의사항(02-380-8134)

- 한국보건사회연구원 홈페이지의 발간자료에서 온라인으로도 이용하실 수 있습니다.
http://www.kihasa.re.kr/html/jsp/public/public_01_01.jsp