

## 류마티스관절염에서 DAS28에 근거한 보험급여기준 적용시 항 TNF제제 대상 환자 예측

원소영<sup>1</sup> · 성윤경<sup>1,2</sup> · 조수경<sup>1,2</sup> · 최찬범<sup>1,2</sup> · 고은미<sup>3</sup> · 김성규<sup>4</sup> · 김진석<sup>5</sup> · 김태환<sup>2</sup> · 김현아<sup>6</sup>  
나성수<sup>7</sup> · 방소영<sup>8</sup> · 서창희<sup>6</sup> · 심승철<sup>9</sup> · 유대현<sup>2</sup> · 윤보영<sup>10</sup> · 이상훈<sup>11</sup> · 이성원<sup>12</sup> · 이신석<sup>13</sup> · 이연아<sup>14</sup>  
이재준<sup>3</sup> · 이지수<sup>15</sup> · 이혜순<sup>8</sup> · 임미경<sup>16</sup> · 전재범<sup>2</sup> · 전찬홍<sup>17</sup> · 정영옥<sup>18</sup> · 정원태<sup>12</sup>  
차훈석<sup>3</sup> · 최정윤<sup>4</sup> · 홍승재<sup>14</sup> · 배상철<sup>1,2</sup>

류마티스관절염 임상연구센터<sup>1</sup>, 한양대학교 류마티스병원 류마티스내과<sup>2</sup>, 성균관대학교 의과대학 삼성의료원 류마티스내과<sup>3</sup>, 대구가톨릭대학교 의과대학 류마티스내과<sup>4</sup>, 제주대학교 의학전문대학원 류마티스내과<sup>5</sup>, 아주대학교 의과대학 류마티스내과<sup>6</sup>, 순천향대학교 천안병원 류마티스내과<sup>7</sup>, 한양대학교 구리병원 류마티스내과<sup>8</sup>, 충남대학교 의과대학 류마티스내과<sup>9</sup>, 인제대학교 일산백병원 류마티스내과<sup>10</sup>, 강동경희대학교병원 류마티스내과<sup>11</sup>, 동아대학교 의과대학 류마티스내과<sup>12</sup>, 전남대학교 의과대학 류마티스내과<sup>13</sup>, 경희대학교 의과대학 류마티스내과<sup>14</sup>, 이화여자대학교 의학전문대학원 류마티스내과<sup>15</sup>, 을지대학교병원 류마티스내과<sup>16</sup>, 순천향대학교 부천병원 류마티스내과<sup>17</sup>, 한림대학교 강남성심병원 류마티스내과<sup>18</sup>

### Prediction for TNF Inhibitor Users in RA Patients According to Reimbursement Criteria Based on DAS28

Soyoung Won<sup>1</sup>, Yoon-Kyoung Sung<sup>1,2</sup>, Soo-Kyung Cho<sup>1,2</sup>, Chan-Bum Choi<sup>1,2</sup>, Eun-Mi Koh<sup>3</sup>,  
Seong-Kyu Kim<sup>4</sup>, Jinseok Kim<sup>5</sup>, Tae-Hwan Kim<sup>2</sup>, Hyoun Ah Kim<sup>6</sup>, Seong-Su Nah<sup>7</sup>, So-Young Bang<sup>8</sup>,  
Chang-Hee Suh<sup>6</sup>, Seung Cheol Shim<sup>9</sup>, Dae-Hyun Yoo<sup>2</sup>, Bo Young Yoon<sup>10</sup>, Sang-Hoon Lee<sup>11</sup>,  
Sung Won Lee<sup>12</sup>, Shin-Seok Lee<sup>13</sup>, Yeon-Ah Lee<sup>14</sup>, Jaejoon Lee<sup>3</sup>, Jisoo Lee<sup>15</sup>, Hye-Soon Lee<sup>8</sup>,  
Mi Kyoung Lim<sup>16</sup>, Jae-Bum Jun<sup>2</sup>, Chan Hong Jeon<sup>17</sup>, Young Ok Jung<sup>18</sup>, Won Tae Chung<sup>12</sup>,  
Hoon-Suk Cha<sup>3</sup>, Jung-Yoon Choe<sup>4</sup>, Seung-Jae Hong<sup>14</sup>, Sang-Cheol Bae<sup>1,2</sup>

*Clinical Research Center for Rheumatoid Arthritis (CRCRA)<sup>1</sup>, Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases<sup>2</sup>, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center<sup>3</sup>, Seoul, Catholic University of Daegu, School of Medicine<sup>4</sup>, Daegu, Jeju National University Hospital<sup>5</sup>, Jeju, Ajou University Hospital<sup>6</sup>, Suwon, Soonchunhyang University Cheonan Hospital<sup>7</sup>, Cheonan, Hanyang University Guri Hospital<sup>8</sup>, Guri, Chungnam National University Hospital<sup>9</sup>, Daejeon, Inje University Ilsan Paik Hospital<sup>10</sup>, Goyang, Kyung Hee University Hospital at Gangdong<sup>11</sup>, Seoul, Dong-A University Hospital<sup>12</sup>, Busan, Chonnam National University Medical School and Hospital<sup>13</sup>, Gwangju, Kyung Hee University Hospital<sup>14</sup>, Seoul, Ewha Womans University Mokdong Hospital<sup>15</sup>, Seoul, Eulji University Hospital<sup>16</sup>, Daejeon, Soonchunhyang University Bucheon Hospital<sup>17</sup>, Bucheon, Hallym University College of Medicine<sup>18</sup>, Seoul, Korea*

<Received : January 10, 2014, Revised (1st: March 12, 2014, 2nd: March 26, 2014), Accepted : March 27, 2014>  
Corresponding to : Sang-Cheol Bae, Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, 222-1, Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea. E-mail : scbae@hanyang.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718  
Copyright © 2014 by The Korean College of Rheumatology  
This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

**Objective.** The purpose of this study is to examine the difference between the numbers of patients in rheumatoid arthritis (RA) who are eligible to TNF inhibitors by the past Korean National Health Insurance reimbursement guideline and by the disease activity score with 28-joint assessment (DAS28) based criteria.

**Methods.** Data were obtained from a multi-center registry for biologics users in Korean RA patients, BIOlogics Pharmacoepidemiologic Study (BIOPSY). DAS28 was calculated based on either ESR or CRP, and DAS28 of more than 5.1 or between 3.2 and 5.1 with radiographic changes was defined as a cut-off point for the initiation of TNF inhibitors. For the maintenance criteria, we used both of improving in DAS28 score ( $>1.2$ ) and low disease activity (DAS 28 $<3.2$ ). Differences between the numbers in each step by two criteria were described with Chi-square test and Kappa agreement.

**Results.** Of the 489 patients in BIOPSY, 299 were included in this study. Among them, 278 patients (93.0%) were eli-

gible of TNF inhibitors when we applied the new initiation criteria with DAS28-ESR, and 244 patients (81.6%) were indicated for TNF inhibitors with DAS28-CRP. For the maintenance criteria, a low disease activity (DAS28 $<3.2$ ) in 3 months after starting TNF inhibitors is too strict for achieving (33.6% with DAS28-ESR and 50.0% with DAS28-CRP). Instead, decreasing DAS28 by more than 1.2 is more reasonable as a tool for deciding early responsiveness of TNF inhibitors in RA patients (81.2% both with DAS28-ESR and DAS28-CRP).

**Conclusion.** Our results show that the candidates for TNF inhibitors will be enormously changed according to a change in the reimbursement criteria. To define appropriate patients to receive TNF inhibitors, a further study with regard to the impact of changes in the reimbursement criteria on the outcomes of RA patients will be required.

**Key Words.** Korean National Health Insurance reimbursement criteria, Rheumatoid arthritis, TNF inhibitor, DAS28

## 서 론

류마티스관절염은 관절의 통증, 강직 및 종창을 임상증상으로 하는 대표적인 만성 자가면역질환으로, 전 세계적으로 0.3%에서 1%까지 다양하게 유병률이 보고되고 있다 (1-3). 최근에는 류마티스관절염의 조기 진단의 필요성이 강조되어 초기부터 강력한 치료를 시작하여 빠른 시일 내에 임상적 관해에 도달하고자 하며, 이를 위해 항류마티스 약제(Disease modifying antirheumatic drug, DMARD)를 조기에 사용하고 있다. 특히, DMARD에 반응하지 않는 심한 류마티스관절염 환자에게서 극적인 치료효과를 보이고 있는 생물학적제제는 류마티스관절염의 가장 대표적인 치료 약물로서 유전적으로 재조합된 단백질 제제로 질병을 유발하거나 악화시키는 병적인 물질을 찾아 표적으로 삼고 그 활성을 선택적으로 억제하거나 차단하는 표적치료(targeted therapy)가 가능하게 되어, 예후 향상에 기여하고 있다 (4).

생물학적제제 중 가장 많이 개발되고 사용되는 약물들이 종양괴사인자억제제(tumor necrosis factor inhibitors, 항 TNF 제제)로서, 현재 기존의 DMARD에 저항성이 있을 경우 1차적으로 선택되는 생물학적제제이다 (4-6). 그러나 항 TNF제제 사용에는 많은 비용이 필요하고 예측하지 못한 유해 반응의 발생에 대한 우려가 있었기 때문에 (4), 우리나라에서는 항 TNF제제의 투여 시작시점과 3개월 시점, 이후 6개월 간격으로 보험급여 개시 및 유지가능 여부를 평가하여 적용하는 형태로 보험 급여가 결정되었다 (7). 보험 급여와 유지는 나라마다 큰 차이가 있는데, 우리나라 건강보험심사평가원에서는 1987년 제정된 미국류마티스학회

(American college of rheumatology, ACR) 표준진단기준에 부합해야 하며, 적혈구 침강속도(Erythrocyte sedimentation rate, ESR) 또는 C-반응단백(C-reactive protein, CRP), 아침강직, 활성관절 수를 포함한 인정기준을 제시하여, 2013년까지 적용되었다 (7). 일본에서는 활성관절수와 적혈구 침강속도 혹은 C-반응단백이 항 TNF제제 시작기준에 포함되고, 약제의 유지여부는 의사의 판단에 따라 자율적으로 결정하도록 하고 있다 (8). 비교적 기준이 엄격한 영국에서는 DAS28 (disease activity score with 28-joint assessment)과 DMARD 사용이 생물학적제제 시작기준에 포함되고, 6개월이 지난 시점에서 DAS28의 향상정도가 유지기준에 포함된다 (9). 이와 같이 우리나라의 보험급여기준이 다른 나라의 권고기준에 비해 많은 요소를 포함하는 엄격한 기준이기 때문에 다른 나라의 항 TNF제제 사용 권고기준을 충족하지만 우리나라 건강보험 기준을 충족하지 못하는 환자가 대다수 존재하므로, 합리적인 보험급여 기준의 표준화 필요성이 제시되어 왔으며 (10), 2014년 1월 1일부터는 DAS28과 영상 검사 상 관절 손상 진행여부를 기준으로 하는 새로운 보험급여 기준을 적용하고 있다 (11).

질병활성도를 반영하는 DAS28에 근거한 새로운 기준은 구미 선진국의 진료지침과 부합하고, 항 TNF 제제의 투여가 필요한 류마티스관절염 환자의 적절한 약제사용에 기여할 것으로 예상되나, 기존 급여기준과의 차이로 인해 항 TNF 제제의 개시 및 유지에 있어서는 일정수준 이상의 혼란을 가져올 것으로 예상된다. 이에, 본 연구에서는 류마티스관절염 환자의 항 TNF제제 사용에 있어 급여기준 변경에 따른 대상 환자 분포의 변화 정도를 살펴보고자 하였다.

### 대상 및 방법

#### 연구 자료

본 연구에서는 다기관 생물학적제제 등록시스템인 BIOlogics Pharmacoepidemiologic StudY (BIOPSY) 자료를 이용하였다. BIOPSY는 생물학적제제를 처음, 또는 변경하여 시작하는 만 18세 이상 류마티스관절염 환자를 대상으로 하는 전향적 약물등록시스템으로 새로운 생물학적제제를 시작하는 시점에서 최초등록이 이루어지며, 이후 급여기준 평가시기에 맞추어 추적관찰이 이루어지고 있다. 최초등록 시점과 3개월 평가시점에서 구조화된 설문지를 이용한 환자와의 면담과 의무기록 검토를 통한 자료 조사를 실시하였으며, 질병활성도 평가는 DAS28을 이용하였다. 본 연구는 한양대학교병원 및 각 참여기관의 임상윤리위원회 임상연구 승인을 받았다.

#### 분석대상

2011년 7월부터 2013년 8월까지 16개 기관에서 등록된 489명의 류마티스관절염 환자 중 항 TNF 제제를 투여 받은 환자는 414명이었다. BIOPSY에 처음 등록한 후, 항 TNF제제를 3개월 이상 투여 유지하여 급여개시 및 3개월 시점의 급여기준 평가 자료가 있는 299명이 분석 대상에 포함되었으며(Figure 1), 이 중 항 TNF제제를 처음 시작하는 환자는 80.6% 이었다(Table 1).

#### 연구디자인

건강보험 급여기준은 DAS28을 반영한 값을 개시기준과

유지기준으로 나누어 적용해 보았다. DAS28은 일반적 건강상태(Global health visual analogue scale, GHVAS)를 포함한 4개 변수를 사용하여 다음과 같은 식으로 계산하였다 (11,12).

$$DAS28-ESR = 0.56*\sqrt{(tender\ joint\ count\ with\ 28\ joint\ assessment)} + 0.28*\sqrt{(swollen\ joint\ count\ with\ 28\ joint\ assessment)} + 0.014*GHVAS + 0.70*\ln(ESR)$$

$$DAS28-CRP = 0.56*\sqrt{(tender\ joint\ count\ with\ 28\ joint\ assessment)} + 0.28*\sqrt{(swollen\ joint\ count\ with\ 28\ joint\ assessment)} + 0.014*GHVAS + 0.36*\ln(CRP*10+1) + 0.96$$

보험급여 개시기준은 높은 질병 활성도(high disease activity)인 DAS28이 5.1을 초과하거나 DAS28이 3.2~5.1이고 영상 검사 상 관절 손상의 진행이 있는 경우로 하였으며, 유지기준은 3개월 보험평가 결과가 변경된 유지기준인 DAS28 1.2 이상 감소한 경우와 중등도의 질병 활성도(moderate disease activity) 이하인 DAS28이 3.2 미만에 도달한 경우를 각각 적용하였다 (11,12). 개시기준 및 유지기준은 적혈구 침강속도와 C-반응단백을 적용한 DAS28값을 모두 산출하였으며, 개시기준을 DAS28-ESR로 적용한 경우에는 유지기준도 DAS28-ESR을, 개시기준을 DAS28-CRP로 적용한 경우에는 유지기준도 DAS28-CRP를 적용하였다. 기존의 급여 개시기준을 충족하는 환자에게 변경된 개시기준을 적용하여 충족여부의 분포 차이를 비교해 보았으며, 변경된 개시기준을 충족하는 환자를 대상으로 각각의 유지기준을 적용하여 새로운 유지기준 충족여부를 기존 유지기준과 비교하여 그 분포 차이를 보았다.

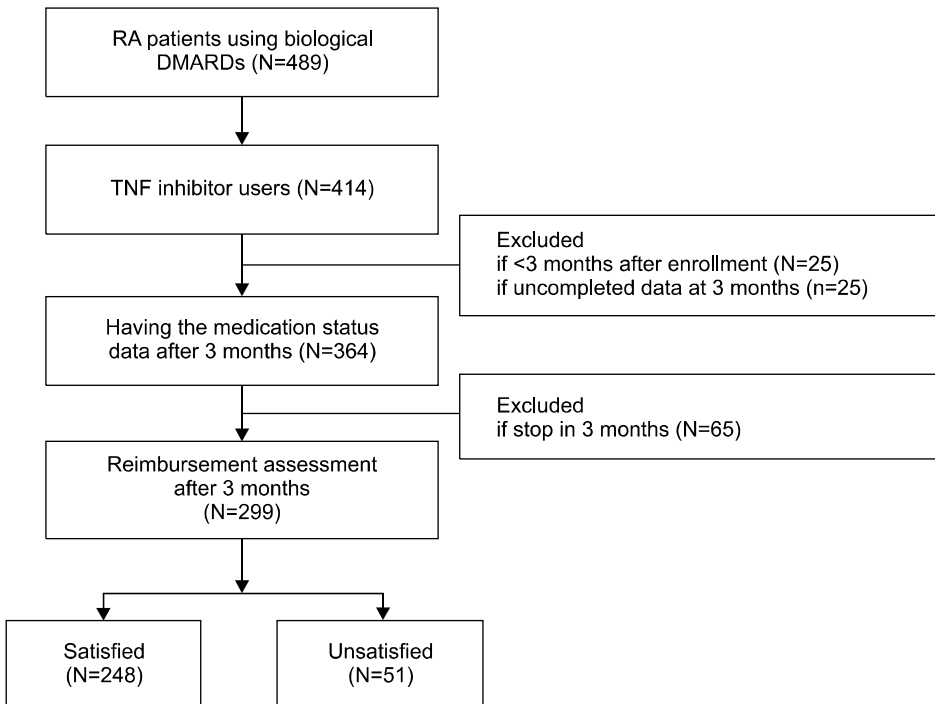


Figure 1. Derivation of samples for study.

**Table 1.** Baseline characteristics in RA patients using TNF inhibitor for 3 months

	Total (n=299)	Results of reimbursement after 3 months		
		Satisfied (n=248)	Unsatisfied (n=51)	p-value
<b>Biologics</b>				
Adalimumab	139 (46.5)	119 (48.0)	20 (39.2)	0.11
Etanercept	126 (42.1)	105 (42.3)	21 (41.2)	
Infliximab	34 (11.4)	24 (9.7)	10 (19.6)	
Biologics naive user	241 (80.6)	207 (83.5)	34 (66.7)	0.01
Gender, female	261 (87.3)	216 (87.1)	45 (88.2)	1.00
Age at enrollment	51.2±12.6	51.9±12.5	47.9±12.7	0.04
Age at diagnosis	43.4±13.7	43.9±13.5	41.0±14.7	0.18
Disease duration (year)	7.8±7.3	8.0±7.3	6.9±7.1	0.33
<b>Disease activity</b>				
Tender joint count	11.9±7.2	12.3±7.2	10.2±7.1	0.06
Swollen joint count	8.8±6.5	9.2±6.5	7.0±6.0	0.03
ESR, mm/hr	61.1±29.0	60.6±28.6	63.1±31.1	0.58
DAS28-ESR	6.3±1.1	6.4±1.0	6.1±1.2	0.06
CRP, mg/dL	3.2±3.4	3.2±3.5	2.9±3.0	0.53
DAS28-CRP	5.6±1.1	5.7±1.1	5.3±1.2	0.03
Number of previous non-biological DMARDs	3.5±1.2	3.4±1.2	3.8±1.2	0.06
Number of concomitant non-biological DMARDs	1.2±0.6	1.2±0.5	1.2±0.8	0.96
Concomitant use of methotrexate	271 (90.6)	228 (91.9)	43 (84.3)	0.11

Number (%), mean±SD. RA: rheumatoid arthritis, TNF: tumor necrosis factor, SD: standard deviation, DAS28: disease activity score with 28-joint assessment, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, DMARD: disease modifying antirheumatic drug.

**통계분석**

분석대상에 포함된 299명의 현재 약제 유지기준 충족여부에 따른 등록시점 특성을 연속변수인 경우에는 t-test, 명목변수인 경우에는 Chi-square test로 비교하였다. 기존의 급여개시 기준을 만족하는 환자에게 변경된 급여개시 기준을 적용했을 때의 분포는 빈도분석 하였으며, 기존의 급여유지 기준과 새로운 급여유지 기준의 일치도를 보기 위해 Kappa 통계량을 계산하고, 각 기준을 충족하는 환자의 분포 차이는 Chi-square test에서 산출된 유의확률을 같이 제시하였다. 통계적 처리는 SAS 9.2 버전의 통계 프로그램을 이용하였으며, 유의수준은 0.05를 기준으로 판단하였다.

못한 환자는 17% (51명) 이었다(Figure 1).

분석대상에 포함된 299명을 대상으로 기존의 3개월 보험급여 유지기준 충족여부에 따른 두 군을 비교한 결과, 유지기준을 충족하는 군에서 생물학적제제를 처음 사용하는 환자가 많았으며(충족군 83.5%, 미충족군 66.7%; p=0.01), 등록 시 평균연령이 높고(충족군 51.9세, 미충족군 47.9세; p=0.04), 평균 DAS28-CRP가 높았다(충족군 5.7, 미충족군 5.3; p=0.03). 생물학적제제의 종류 별 빈도, 등록 시 평균 유병기간 및 DAS28-ESR은 두 군에 있어 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1).

**결 과**

**환자의 기본특성**

현재의 보험급여 개시기준을 만족하여 생물학적제제를 처음 시작하거나 변경하여 시작하여 는 환자 중 2011년 7월부터 2013년 8월까지 BIOPSY에 등록된 환자는 489명 이었다. 등록환자의 약 85% (414명)가 항TNF제제를 사용 하였으며, 등록 후 3개월이 지나지 않은 25명과 3개월 시점의 추적관찰 자료입력이 완료되지 않은 25명을 제외하고, 3개월 시점에서의 약제유지 여부가 확인된 환자는 364명 이었다. 등록 후 3개월이 경과되기 이전에 투여중지가 된 65명을 추가로 제외하고, 3개월 보험평가 결과가 있어 분석 대상에 포함된 환자는 299명 이었다. 그 중, 3개월 급여유지 기준을 충족한 환자는 약 83% (248명), 충족하지

**보험급여 개시기준 비교**

보험급여 개시기준을 DAS28-ESR이 5.1을 초과하거나 DAS28-ESR이 3.2~5.1이며 영상 검사 상 관절 손상의 진행이 있는 경우로 변경하여 적용하면, 기존의 보험급여 개시기준을 만족하여 항 TNF제제를 사용하는 299명 중 278명(93.0%)은 그대로 급여개시 가능 군에 포함되나, 21명(7.0%)은 급여개시 기준에서 제외된다. 보험급여 개시기준에 DAS28-CRP를 적용할 경우에는 244명(81.6%)은 급여개시 가능 군에 포함되며, 55명(18.4%)은 제외된다(Table 2). 새로운 급여개시 기준에 대한 충족여부에 따라 환자의 기본특성을 비교해 보면, DAS28-ESR을 적용하였을 때 새로운 급여개시 기준을 충족하는 군에서 생물학적제제를 처음 사용하는 환자의 빈도가 높았으며(충족군 82.4%, 미충족군 57.1%; p=0.01), 그 이외에는 DAS28-ESR과 DAS28-

CRP를 적용했을 때 모두 질병활성도 관련 변수를 제외한 기본 특성의 차이는 없었다(Supplementary Table 1, 2).

**보험급여 유지기준 비교**

Table 3은 새로운 보험급여 개시기준을 적용하여도 급여개시가 가능하였던 환자를 대상으로 기존의 급여유지기준과 새로운 유지기준을 적용하였을 때의 분포 차이를 DAS28-ESR과 DAS28-CRP를 적용한 경우로 나누어 제시한 결과이다.

**DAS28-ESR을 적용한 경우:** DAS28-ESR을 이용한 새로운 보험급여 개시기준을 적용하여도 급여개시가 가능하였던 278명에게 3개월 시점의 보험급여 유지기준을 DAS28-ESR 1.2 이상 감소로 적용하면 13.7%의 환자가 기존의 유지기준과 차이를 보였으며, 3개월 시점의 DAS28-ESR 3.2 미만을 유지기준으로 가정하여 적용하면, 51.9%의 환자가 기존의 유지기준을 적용한 결과와 차이를 보였다. 기존의 유지기준과 변경을 가정한 유지기준의 일치도를 본 Kappa 통계량은 각각 0.36와 0.14로 낮은 편이며, 각 기준에 따른 충족가능 여부에 대한 빈도 차이는 모두 통계적으로 유의하였다(p<0.01). DAS28 기준을 만족하는 사람에 비해서 만족하지 못하는 사람은 관절의 종창 개수, 염증 수치, 환자의 GHVAS가 모두 높았는데, DAS28 자체가 복합적 지

표이기 때문에 무엇이 주된 역할을 했는지는 알 수 없다. 그러나 DAS28을 만족하지 못한 환자 중에서 기존 기준을 만족한 군은 만족하지 못한 군에 비해 관절의 종창 개수와 염증 수치는 낮으나, GHVAS는 더 높았다(data not shown).

**DAS28-CRP을 적용한 경우:** DAS28-CRP를 이용한 새로운 보험급여 개시기준을 적용하여도 급여개시가 가능하였던 244명에게 3개월 시점의 보험급여 유지기준을 DAS28-CRP 1.2 이상 감소로 적용하면 13.9%의 환자가 기존의 유지기준과 차이를 보였으며, 3개월 시점의 DAS28-CRP 3.2 미만을 유지기준으로 가정하여 적용하면, 36.9%의 환자가 기존의 유지기준을 적용한 결과와 차이를 보였다. 기존의 유지기준과 변경을 가정한 유지기준의 Kappa 통계량은 각각 0.34와 0.24로 낮은 편이며, 각 기준에 따른 분포의 차이는 모두 통계적으로 유의하였다(p<0.01). DAS28-ESR을 적용한 경우와 같이 무엇이 주된 요인인지는 알 수 없었으나, DAS28을 만족하지 못한 환자 중에서 기존 기준을 만족한 군은 만족하지 못한 군에 비해 관절의 종창 개수와 염증 수치는 낮으나, GHVAS는 더 높았다(data not shown).

**고 찰**

본 연구에서는 항TNF 제제 사용에 대한 기존의 우리나라 보험급여 기준과 DAS28을 기준으로 한 새로운 변경 안을 적용하여 급여대상 환자의 분포 차이를 개시기준과 유지기준으로 나누어 비교해 보았다.

보험급여 개시기준을 DAS28이 5.1을 초과하거나 DAS28이 3.2~5.1이며 영상 검사 상 관절 손상 진행이 있는 경우로 변경하면, ESR을 적용하였을 때는 현재 급여 가능자의 7.0%, CRP를 적용하였을 때는 18.4%가 급여 대상에서 제외된다. DAS28-CRP는 DAS28-ESR을 대체하기 위해 개발된 질병활성도 평가도구로서 질병활성도의 중증도를 평가할 때 DAS28-ESR과 같은 기준을 적용하고 있다. 하지만, DAS28-CRP는 DAS28-ESR에 비해 질병활성도가 과소평가된다고 알

**Table 2.** Eligibility with the new criteria of RA patients starting TNF inhibitor satisfied with the past initiation criteria (n=299)

DAS28-ESR >5.1 or 3.2~5.1 with radiographic change		DAS28-CRP >5.1 or 3.2~5.1 with radiographic change	
Satisfied	Unsatisfied	Satisfied	Unsatisfied
278 (93.0)	21 (7.0)	244 (81.6)	55 (18.4)

Number (%). RA: rheumatoid arthritis, TNF: tumor necrosis factor, DAS28: disease activity score with 28-joint assessment, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein.

**Table 3.** Distribution change by the maintenance criteria after 3 months in RA patients using TNF inhibitor among patients satisfied with new the initiation criteria

Result of the past maintenance criteria	Improvement in DAS28 ≥1.2			DAS28 <3.2		
	DAS28-ESR			DAS28-ESR		
	Satisfied	Unsatisfied	Kappa (p-value)	Satisfied	Unsatisfied	Kappa (p-value)
Satisfied (n=233)	225 (81.2)	8 (2.9)	0.36 (<.01)	93 (33.6)	140 (50.5)	0.14 (<.01)
Unsatisfied (n=44)	30 (10.8)	14 (5.1)		4 (1.4)	40 (14.4)	
	DAS28-CRP			DAS28-CRP		
	Satisfied	Unsatisfied	Kappa (p-value)	Satisfied	Unsatisfied	Kappa (p-value)
	Satisfied (n=208)	198 (81.2)	10 (4.1)	0.34 (<.01)	122 (50.0)	86 (35.3)
Unsatisfied (n=36)	24 (9.8)	12 (4.9)		4 (1.6)	32 (13.1)	

Number (%). 1 patient had missing value with DAS28-ESR after 3 months. RA: rheumatoid arthritis, TNF: tumor necrosis factor, DAS28: disease activity score with 28-joint assessment, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein.

려져 있으며 (13-16), Inoue 등과 Matsuit 등은 DAS28- CRP의 기준치를 DAS28-ESR보다 낮게 적용하여야 한다고 제시한 바 있다 (13,17). 또한, 여성과 유병기간이 긴 환자의 경우에 DAS28-ESR이 더 높다는 연구결과도 있었는데 (14), 본 연구 결과에서처럼 여성이 87% 이상인 류마티스관절염 환자의 항TNF 제제 급여기준에 DAS28-ESR을 적용하면 실제 생물학적제제가 필요한 환자들이 더 많은 혜택을 볼 수 있을 것이라 예상된다.

항 TNF제제 개시 시점에 DAS28-ESR을 기준으로 한 변경 기준을 만족하는 278명과 DAS28-CRP를 기준으로 한 변경 기준을 만족하는 244명을 대상으로 각각 3개월 시점의 급여유지 기준을 가정해 보면, 변경된 기준인 DAS28 1.2 이상 감소를 적용하는 경우가 3개월 시점의 DAS28-ESR 또는 DAS28-CRP 3.2 미만을 적용하여 가정한 경우보다 기존 기준의 충족여부와 차이가 적었다. BIOPSY의 추적 관찰 자료수집은 기존의 보험평가 일정에 맞추어 진행된 것

으로, 기존의 보험평가 시점인 3개월의 자료를 이용하여 유지기준 비교분석을 시행하였다. 6개월 시점에서의 유지 기준을 충족하는 환자의 빈도는 본 연구 결과에 비해 일정 수준 이상 증가할 것으로 예상되지만, 급여유지 기준을 엄격하게 적용하면 약물에 대한 반응이 상대적으로 느린 환자들에 대한 불필요한 약제변경을 초래하게 되고, 잦은 약제변경으로 인한 추가비용 발생 및 환자 약물순응도 저하 등의 문제점이 발생할 가능성이 있다. 보험기준에 의해 강제되는 약제 변경은 T2T (Treat RA to Target)에서 강조하는 활성도 평가를 활용한 약제의 변경과는 차이가 있기 때문이다.

기존의 우리나라 항 TNF제제 보험급여 기준에서는 1987년 제정된 미국류마티스학회의 분류기준에 적합한 환자 중 적혈구침강속도가 28 mm/hr 초과이거나 C-반응단백이 2.0 mg/dL 초과이며, 아침강직시간이 45분 이상 지속되고, 활성관절수가 적어도 20관절 이상이거나 대관절 4개를 포

**Table 4.** Comparing criteria for eligibility and maintenance of treatment with biological DMARDs in 10 countries

Country	Requirement to start biological DMARDs	Criteria to maintain biological DMARDs at 6 months*
Republic of Korea <sup>7</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ESR &gt;28 mm/hr or CRP &gt;2.0 mg/dL</li> <li>• Morning stiffness ≥45 min</li> <li>• Active joint count (tender &amp; swollen) ≥20 or 6 (including 4 large joints)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ESR (≤28 mm/hr or improvement ≥20%) or CRP( ≤2.0 mg/dL or improvement ≥20%)</li> <li>• Active joint count (tender &amp; swollen) ≤50% at 3 months</li> </ul>
Japan <sup>8</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DMARDs ≥2 including MTX &amp; 3 months/each DMARD</li> <li>• Active joint count (tender and swollen) ≥6</li> <li>• ESR ≥28 mm/hr or CRP ≥2.0 mg/dL</li> <li>• 2~3 months/each DMARD</li> </ul>	None
Taiwan <sup>18</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 DMARDs including MTX</li> <li>• DAS28 &gt;3.2 (or improvement ≤1.2) after DMARDs or DAS28 &gt;5.1 (for 2 months)</li> </ul>	None
U.S.A <sup>19</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DMARDs ≥1 for 3 months</li> <li>• DAS28 &gt;5.1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAS28 &lt;3.2 at 3 months</li> </ul>
Denmark <sup>20</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 DMARDs: MTX (25 mg/week) and SSZ (2 g/day)</li> <li>• DAS28 &gt;3.2 or radiographic progression</li> </ul>	None
France <sup>20</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• None to 1 DMARDs: for the majority of biologics only MTX is mentioned without any strict dose or regimen</li> <li>• DAS28 &gt;5.1 or lower if corticoid dependence or structural damage progression</li> </ul>	None
Germany <sup>20</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No requirement (2 DMARDs failed: including MTX, LEF, SSZ, HCQ, Gold and CyA recommended)</li> </ul>	None
Spain <sup>20</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 DMARD: MTX (25 mg/week)</li> <li>• DAS28 ≥3.2 or SDAI ≥11 or [(DAS28 between 2.6~3.2 or SDAI 5~11) and persistent inflammation in joints considered important for the patient that does not resolve with local therapies or significant radiographic progression]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAS28 ≥3.2 or SDAI ≥11 or [(DAS28 between 2.6~3.2 or SDAI 5~11) and persistent inflammation in joints considered important for the patient that does not resolve with local therapies or significant radiographic progression]</li> </ul>
Sweden <sup>20</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAS28 &gt;3.2 and several negative prognostic factors or DAS28 &gt;5.1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Switch at 6 months if DAS28&gt;3.2 and several negative prognostic factors</li> </ul>
U.K <sup>9</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 DMARDs including MTX</li> <li>• DAS28 &gt;5.1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If improvement in DAS28≥1.2</li> </ul>

\*When criteria at different time points or decision were defined, these are also added in the table with the corresponding information. DMARD: disease modifying antirheumatic drug, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, MTX: Methotrexate, DAS28: disease activity score with 28-joint assessment, SSZ: sulfasalazine, LEF: leflunomide, HCQ: hydroxychloroquine, CyA: cyclosporine, SDAI: simple disease activity index.

함한 6관절 이상인 경우로서 methotrexate를 포함한 두 가지 이상의 DMARD를 각 3개월 이상 치료하였으나 치료효과가 미흡하거나 부작용 등으로 치료를 중단한 환자에 한해 보험급여 개시를 인정하였다. 개시약제를 3개월간 사용 후에는 적혈구침강속도가 28 mm/hr 이하이거나 C-반응단백이 2.0 mg/dL 이하인 경우, 또는 최초 투여시점보다 20% 이상 감소한 경우로서, 활성관절수가 최초 투여시점보다 50% 이상 감소된 경우 추가 6개월간의 사용을 인정하고, 이후 6개월마다 평가하여 첫 3개월째의 평가결과가 유지되면 지속적인 투여를 인정하였으며 (7), 2014년 1월 1일부터 적용되는 새로운 보험급여 기준은 투여개시 시점에서는 DAS28이 5.1을 초과하거나 DAS28이 3.2~5.1이며 영상 검사 상 관절 손상이 진행된 경우로 하고, 유지기준은 투여개시 이후 6개월 시점에서 DAS28이 1.2 이상 감소한 경우로 적용되고 있다 (11). 기존의 국내 보험급여 기준은 류마티스관절염과 관련된 여러 요인들을 반영하여 항 TNF제제의 불필요한 사용을 최소화 할 수 있는 반면, 임상적으로 항 TNF제제의 사용이 필요하지만 보험급여를 적용받지 못하고, 비싼 약제비용으로 인해 적절한 치료를 받지 못할 가능성도 높았다고 할 수 있다. 국내 선행연구에서도 외국의 생물학적제제 사용 권고기준은 충족하지만 우리나라 보험기준을 충족하지 못하는 경우가 다수 존재하며, 그 주원인은 질병활성도는 높으나 활성관절수가 충족되지 못하기 때문이라고 제시되어 보험급여 기준의 개정에 대한 필요성이 제시되어 왔다 (10).

기존의 우리나라 항 TNF제제 급여기준을 외국의 생물학적제제 사용 권고기준과 비교해 보면(Table 4), 아시아의 경우, 일본류마티스학회에서는 생물학적제제 개시에 대한 기준을 압통 및 종창관절 6개 이상, 적혈구침강속도가 28 mm/hr 이상이거나 C-반응단백이 2.0 mg/dL 이상이고, 항 류마티스약제를 2~3개월 이상 사용하였지만 질병이 잘 조절되지 않는 경우로 정하고 있으며 (8), 대만에서는 methotrexate를 포함한 2개 이상의 항류마티스약제를 사용해도 DAS28이 3.2를 초과하거나, DAS28 감소정도가 1.2 이하인 경우, 혹은 2개월 이상 DAS28이 5.1을 초과하는 경우에 생물학적제제를 시작하는 기준을 명시되어 있다 (18). 일본과 대만 모두 생물학적제제의 유지에 대한 기준은 정해져 있지 않아 임상에서의 자율적 판단에 따라 약제의 유지 여부를 결정할 수 있다. 미국류마티스학회에서는 2012년 권고안에서 methotrexate 단독요법이나 DMARD 병합요법을 시작한 후 3개월 뒤에도 질병활성도가 높게 유지될 경우 항 TNF제제, abatacept, 또는 rituximab으로 변경하거나 추가하고, 항 TNF제제를 3개월 동안 유지한 후에도 중등도 이상의 질병활성도가 지속된다면 효과부족으로 간주하여 다른 항 TNF제제나 다른 종류의 생물학적제제로 변경할 것을 권고하고 있다 (19). 유럽류마티스학회에서는 류마티스인자(Rheumatoid factor, RF)나 항시트룰린단백 항체(anti-citrullinated protein antibodies, ACPA)가 높은 역

가를 가지거나, 고활성도(very active disease activity), 조기 관절과괴(early joint damage)의 나쁜 예후인자가 있는 경우, 1차 DMARD 사용 3~6개월 후 질병 활성도가 중등도 이상이거나, 나쁜 예후인자 없이 2차 DMARD 사용 후 질병이 잘 조절되지 않는 경우 항 TNF제제 사용을 권고하고 있다 (6). 유럽에서도 국가별로 사용기준이 다양하게 적용하고 있는데, 대부분 DAS28을 기준으로 할 때는 3.2 혹은 5.1을 기준점으로 하여 판단하고, 생물학적제제 사용 이전 DMARD 사용갯수를 프랑스와 스페인은 1개, 덴마크와 영국에서는 2개 이상 사용 후 효과를 보지 못한 경우로 제한하고 있으며, 독일에서는 제한은 두지 않고 있지만, 2개의 DMARD 사용 후 생물학적제제를 개시하는 것을 권고하고 있다. 덴마크, 프랑스와 독일은 별도의 생물학적제제 유지기준이 없으며, 스페인과 스웨덴에서는 DAS28을 포함한 다수의 기준이 존재하고, 영국에서는 DAS28의 향상도 1.2 이상을 유지기준으로 두고 있다 (9,20).

DAS28은 압통관절수, 종창관절수, 적혈구침강속도 또는 C-반응단백과 환자의 전반적인 상태를 하나의 수치로 환산한 값이다 (12). DAS28로 표현되는 질병활성도는 임상 의사에 따라 관절 상태에 대한 결과가 다르게 평가될 수 있어, 신뢰도를 낮추는 결과를 초래할 가능성은 있다 (21,22).

본 연구는 생물학적제제를 처음 또는 변경하여 시작하는 환자를 대상으로 한 약물등록시스템 자료를 이용한 것으로, 기존의 보험급여 개시기준을 만족하는 환자를 대상으로 보험평가 일정에 맞추어 추적관찰 자료가 수집되고 있다. 그러므로 변경된 급여개시 기준을 적용할 때, 급여대상에서 제외되는 환자의 규모는 파악할 수 있었으나, 현재 급여개시 기준을 만족하지 못하는 환자 중 변경된 급여개시 기준을 적용받을 수 있는 환자가 어느 정도 되는지는 파악하지 못하였으며, 변경된 유지기준을 3개월 추적관찰 자료에 적용한 것으로 새로운 보험기준을 모두 만족하는 분석은 시행하지 못하였다. 또한, 주로 대학병원을 내원하는 환자를 대상으로 하여 국내의 전체 류마티스관절염 환자를 대표하기에는 제한점이 있다. 하지만, 전국적으로 분포된 16개 기관에서 조사된 489명의 자료를 수집하여 299명의 환자가 분석대상에 포함될 수 있었으며, 보험평가 시점을 기준으로 자료수집이 이루어져 결측 자료를 최소화 하였다.

본 연구에서는 항 TNF제제 보험급여 충족여부를 기존 기준과 새로운 기준으로 각각 적용하여 비교해 보았다. 약제 개시기준을 변경된 급여기준으로 적용할 경우, 기존의 보험급여 개시기준을 충족하는 환자 중 ESR 적용 시는 7.0%, CRP 적용 시는 18.4%가 변경된 기준을 미충족하게 되며, 유지기준에 있어서는 변경된 기준인 DAS28 1.2 이상 감소를 적용하는 것이 DAS28 3.2 미만을 변경 안으로 적용한 것 보다 기존 유지기준과의 차이가 적은 것으로 확인되었다. 약제의 무분별한 사용을 막기 위해서는 어느 정도의 급여 개시기준은 필요하나, 급여 유지기준이 지나치게 엄격하게 된다면, 약제의 중단에 많은 영향을 미치게 되어 새로

운 약제의 사용을 촉진시키게 된다. 우리나라의 기존 보험 급여 기준에 의하면 빠르게는 3개월 마다 적혈구침강속도 또는 C-반응단백 검사를 시행하고, 그 결과에 따라 약제를 계속 변경하게 되는 결과를 초래할 가능성이 있었다. 또한, 항 TNF제제에 대한 효과가 느리게 나타나는 환자들에 대해서도 불필요한 약제 변경을 유도하여, 의료비 상승 및 부작용을 유발할 가능성이 있었다. 그러므로 변경된 보험급여 유지기준을 6개월 시점에서 DAS28 감소정도로 평가하는 것은 항 TNF제제의 효과를 평가하는 면에서는 긍정적인 변화라고 할 수 있겠다. 향후 변경된 보험급여 기준과 기존의 기준 차이에 대한 고찰과 지속적인 연구를 통해 임상적으로 불필요한 약제사용을 줄이고, 임상에서의 자율적 판단범위를 넓히는 노력이 필요할 것이다.

**결 론**

항 TNF제제의 투여개시 및 유지가 필요한 환자를 평가하는 적절한 보험기준 마련 및 표준화를 위해서는 보다 체계적인 문헌검토 및 국내 코호트 자료를 이용한 다양한 시뮬레이션 등 체계적인 기초 연구를 지속해 나가는 것이 필요하다.

**감사의 글**

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어졌습니다(과제고유번호: HI10C2020).

**References**

1. Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27: 123-40.
2. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358:903-11.
3. Sung YK, Cho SK, Choi CB, Bae SC. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in South Korea. *Rheumatol Int* 2013;33:1525-32.
4. Song JS. Review of tumor necrosis factor inhibitors on rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2007;14:1-14.
5. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2398-408.
6. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
7. Health Insurance Review & Assessment Service. [http://www.hira.or.kr/ebook/0e2acc8a-0c7a-403e-a148-36eb12e7d098/323\\_Page\\_img/extra/131001.pdf](http://www.hira.or.kr/ebook/0e2acc8a-0c7a-403e-a148-36eb12e7d098/323_Page_img/extra/131001.pdf) (accessed 30 NOV 2013)
8. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N; Japan College of Rheumatology. Update on the Japanese guide-

- lines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:451-8.
9. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:157-63.
10. Son KM, Jung DM, Kim YB, Han JS, Seo YI, Jung YO, et al. Comparison Korean National Health Insurance Reimbursement and other guidelines for TNF-alpha blocker in rheumatoid arthritis. *J Rheum Dis* 2012;19: 334-40.
11. Health Insurance Review & Assessment Service. [http://www.hira.or.kr/ebook/addf0f38-5003-4c74-9871-6bae668761c9/338\\_Page\\_img/extra/140107.pdf](http://www.hira.or.kr/ebook/addf0f38-5003-4c74-9871-6bae668761c9/338_Page_img/extra/140107.pdf) (accessed 30 JAN 2014)
12. UMC Nijmegen. DAS score. <http://www.das-score.nl/>(accessed 30 Nov 2013).
13. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28-erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis* 2007;66:407-9.
14. Castrejón I, Ortiz AM, García-Vicuña R, Lopez-Bote JP, Humbria A, Carmona L, et al. Are the C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rate equivalent when estimating the 28-joint disease activity score in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:769-75.
15. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 954-60.
16. Matsui T, Kuga Y, Nishino J, Kaneko A, Eto Y, Tohma S. Comparison of composite disease activity indices for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011;21:134-43.
17. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1221-6.
18. National Health Insurance Administration, Tawan. <http://www.nhi.gov.tw/>(accessed 30 Nov 2013).
19. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:625-39.
20. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Uhlig T, Boonen A; on behalf of Equity in Clinical Eligibility Criteria for RA treatment Working Group. Variations in criteria regu-



- lating treatment with reimbursed biologic DMARDs across European countries. Are differences related to country's wealth? *Ann Rheum Dis* 2013. [Epub ahead of print]
21. Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, Shahouri SH, Busch RE, Mikuls TR, et al. The problem of rheumatoid arthritis disease activity and remission in clinical practice. *J Rheumatol* 2008;35:1015-22.
22. Dougados M, Ripert M, Hilliquin P, Fardellone P, Brocq O, Brault Y, et al. The influence of the definition of patient global assessment in assessment of disease activity according to the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:2326-8.

**Supplementary Table 1.** Baseline characteristics in RA patients using the criteria with DAS28-ESR

	DAS28-ESR >5.1 or 3.2~5.1 with radiographic change		p-value
	Satisfied (n=278)	Unsatisfied (n=21)	
Biologics			
Adalimumab	132 (47.5)	7 (33.3)	
Etanercept	115 (41.4)	11 (52.4)	0.46
Infliximab	31 (11.2)	3 (14.3)	
Biologics naive user	229 (82.4)	12 (57.1)	0.01
Gender, female	245 (88.1)	16 (76.2)	0.16
Age at enrollment	51.3±12.7	50.2±12.4	0.71
Age at diagnosis	43.4±13.9	43.8±11.0	0.90
Disease duration (year)	7.9±7.3	6.4±7.2	0.35
Disease activity			
Tender joint count	12.5±7.1	4.1±3.0	<0.01
Swollen joint count	9.3±6.4	2.0±1.6	<0.01
ESR, mm/hr	62.7±28.9	39.3±19.1	<0.01
DAS28-ESR	6.5±1.0	4.6±0.5	<0.01
CRP, mg/dL	3.3±3.5	1.1±1.1	<0.01
DAS28-CRP	5.1±1.0	3.3±0.5	<0.01
Number of previous non-biological DMARDs	3.5±1.2	3.4±1.2	0.80
Number of concomitant non-biological DMARDs	1.2±0.6	1.2±0.7	0.87
Concomitant use of methotrexate	252 (93.0)	19 (70.5)	1.00

Number (%), mean±SD. RA: rheumatoid arthritis, DAS28: disease activity score with 28-joint assessment, ESR: erythrocyte sedimentation rate, SD: standard deviation, CRP: C-reactive protein, DMARD: disease modifying antirheumatic drug.

**Supplementary Table 2.** Baseline characteristics in RA patients using the criteria with DAS28-CRP

	DAS28-CRP >5.1 or 3.2~5.1 with radiographic change		p-value
	Satisfied (n=244)	Unsatisfied (n=55)	
Biologics			
Adalimumab	114 (46.7)	25 (45.5)	
Etanercept	103 (42.2)	23 (41.8)	0.94
Infliximab	27 (11.1)	7 (12.7)	
Biologics naive user	202 (82.8)	39 (70.9)	0.07
Gender, female	217 (88.9)	44 (80.0)	0.12
Age at enrollment	51.4±12.4	50.4±13.6	0.58
Age at diagnosis	43.2±13.6	44.3±14.4	0.58
Disease duration (year)	8.2±7.3	6.1±6.8	0.05
Disease activity			
Tender joint count	13.3±7.2	5.7±2.9	<0.01
Swollen joint count	9.8±6.6	4.3±3.8	<0.01
ESR, mm/hr	63.7±29.9	49.4±21.2	<0.01
DAS28-ESR	6.6±1.0	5.2±0.7	<0.01
CRP, mg/dL	3.5±3.6	1.4±1.4	<0.01
DAS28-CRP	5.9±1.0	4.4±0.6	<0.01
Number of previous non-biological DMARDs	3.5±1.2	3.4±1.2	0.57
Number of concomitant non-biological DMARDs	1.2±0.6	1.2±0.6	0.69
Concomitant use of methotrexate	220 (90.2)	51 (92.7)	0.74

Number (%), mean±SD. RA: rheumatoid arthritis, DAS28: disease activity score with 28-joint assessment, CRP: C-reactive protein, SD: standard deviation, ESR: erythrocyte sedimentation rate, DMARD: disease modifying antirheumatic drug.