약제 요양급여의 적정성 평가 결과

fluorodopa(18F) 296~2,960MBq(8~80mCi)
(도파체크주사, ㈜듀켐바이오)

▢ 제형, 성분·함량:

- 1 밀리리터 중 fluorodopa(18F) 296~2,960MBq(8~80mCi)

▢ 효능 효과:

다음 경우의 양전자방출 단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다.

1. 종양

이 약을 이용한 PET 영상법은 아미노산인 디하이드록시페닐알라닌의 세포내 이동과 탈카르복실화가 증가된 조직 또는 장기의 병태생리학적 기능을 측정할 수 있어 다음의 적응증에서 사용할 수 있다.

2. 신경계

이 약을 이용한 PET 영상법은 뇌 선조체에 있는 도파민 신경말단부의 기능 소실을 측정하는데 사용한다. 이 검사방법은 파킨슨병의 진단 및 본태성 진전과 파킨슨증후군을 감별하는데 사용할 수 있다.

진단

1) 영아와 어린이에서 과인슐린증을 동반한 인슐린종의 진단 및 위치 확인
2) 숙신산탈수소효소 D 변종 유전자 변이가 있는 환자에서 사구종의 진단 및 위치 확인
3) MIBG-(123I) 신티그래피 음성인 갈색세포종, 부신경절종의 위치 확인

병기확인

1) 갈색세포종 및 부신경절종의 병기 확인

재발 또는 잔류 질병이 의심되는 경우에서 종양의 발견

1) 원발성 뇌종양
2) MIBG-(123I) 신티그래피 음성인 갈색세포종, 부신경절종
3) 혈청 칼시토닌 수치가 상승된 갑상선수질암
4) 소화관의 분화도가 좋은 유암종(carcinoid)
5) 소마토스타틴 수용체 신티그래피가 음성인 다른 소화기 내분비종양

▢ 약제급여평가위원회 심의일

2022년 제4차 약제급여평가위원회: 2022년 4월 7일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2021년 12월 17일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자 의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

▢ 최종 결과

○ 제약사가 [redacted]이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

※ 2022년 제4차 약제급여평가위원회 평가결과

○ 신청품은 '종양, 신경계 질환의 진단 시 양전자방출 단층촬영'에 허가된 방사성 의약품으로, 관련 행위에 대해 신의료기술평가를 받고 현재 행위 수가가 요양급여 인정되고 있는 적응증(뇌종양, 신경내분비암 등)에서 대체 약제 또는 행위 대비 민감도 및 특이도 등의 진단 검사 결과가 유사하거나 높게 나타나므로 임상적 필요성이 인정되나, 비용효과성이 불분명하여 비급여함

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([redacted]원/mCi) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가 환산금액의 [redacted]) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함
- 다만, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 이하를 수용하여 급여의 적정성이 있는 경우, 행위 급여기준 설정에 대한 추가 논의가 필요함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 '종양, 신경계 질환의 진단 시 양전자방출 단층촬영'에 허가된 방사성 의약품으로, 관련 행위에 대해 신의료기술평가를 받고 현재 행위 수가가 요양급여 인정되고 있는 적응증(뇌종양, 신경내분비암 등)에서, 현재 동일 적응증에 사용 가능한 약제로 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (18F) injection(18F-FDG)가 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 '종양, 신경계 질환의 진단 시 양전자방출 단층촬영'에 허가된 방사성 의약품으로, ^{18}F 기반의 아미노산 대사를 활용하는 아미노산 PET 추적자(tracer)임.

- 교과서[1)2)] 및 임상진료지침[3)4)5)]에서 신청품은 종양 PET tracer의 한 종류로서, 뇌종양과 신경내분비종양의 병기 설정 및 재설정에 사용되며 높은 민감도와 특이도를 가지고 있고, 잠재 유암종의 검출에도 유용하다고 언급됨

- **(뇌종양①) [^{18}F-FDG PET/CT 비교][6)]** 조직학적으로 신경교종이 확인된 환자에서 재발이 의심되는 환자에 대해 신청품 포함 PET/CT 검사와 ^{18}F-FDG PET/CT을 15일 이내에 무작위 순서로 실시하여 단일기관, 비무작위, 환자대조 임상시험 연구를 하여 진단의 정확도[7)], 민감도[8)], 특이도[9)], 양성예측도(PPV[10)]), 음성예측도(NPV[11)]) 등을 비교 분석한 결과,
  - 신청품 포함 PET/CT검사의 정확도, 민감도, 특이도는 96.4%, 100%, 85.7% 였으며 ^{18}F-FDG PET/CT 검사는 60.7%, 47.6%, 100%로 나타났으며, 두 검사를 비교 시 유의한 소견의 차이를 보였음(p=0 .0005)

- **(뇌종양②) [^{18}F-FDG PET 비교][12)]** 새로이 진단되거나 이전 치료 경험[13)]이 있는 뇌종양 환자(n=81)에서 ^{18}F-DOPA와 ^{18}F-FDG PET의 정확도를 평가하기 위해 단일기관, 비무작위 비교대조 시험[14)]으로 연구한 결과,
  - ^{18}F-DOPA PET의 민감도는 0.96(95% CI 0.87-1.00)으로, ^{18}F-FDG PET 민감도 0.61(95% CI 0.52-0.71)보다 높았으며, 특이도는 0.43으로 유사한 결과를 나타냄
  - ^{18}F-DOPA와 ^{18}F-FDG의 T/N[15)] 값의 차이는 통계적으로 유의하였음(p<0.001)

- **(뇌종양③) [PET tracer 체계적 문헌고찰][16)]** 뇌종양 진단[17)]에 사용하는 신청품을 포함한 PET tracer 6종 방사성의약품[18)] 진단 성능에 대한 총 24편의 임상문헌을 체계적 고찰 연구한 결과,

- 새로이 진단된 신경교종을 검출 시, ^{18}F-DOPA PET의 민감도는 71%, 특이도는 86%로 나타났으며, 기타 PET tracer는 민감도 38~95%, 특이도 74~88%로 나타났음[19]

- 신경교종의 등급 결정[20]과 뇌종양의 재발에 대한 진단[21]은 ^{18}F-DOPA PET 검사가 ^{18}F-FDG PET과 비교 시 민감도는 높았으나 특이도는 낮거나 유사한 수치를 보였음

- **(신경내분비암-부신경절종/갈색세포종) [^{18}F-FDG 등 비교]**[22] 부신경절종의 병변 위치 확인 및 진단에 대한 영상법을 비교하기 위해 질환이 의심되는 환자(n=53)를 대상으로 신청품 포함 PET 검사와 ^{18}F-FDG PET, ^{123}I-MIBG, ^{18}F-FDA[23] 검사법의 민감도를 CT/MRI를 참조기준으로 비교한 결과,

  - 비전이성 부신경절종 환자의 민감도는 ^{18}F-DOPA PET의 결과가 81%로, ^{18}F-FDG PET 88%에 이어 두번째로 좋은 결과를 나타냈으며[24], 전이성인 경우 ^{18}F-DOPA PET 검사의 민감도는 45%로 ^{18}F-FDG PET 민감도 74%보다 낮게 나타남[25]

- **(NET-갑상선수질암①) [^{18}F-FDG PET/CT 등 비교]**[26] 1차 수술 후 칼시토닌 또는 종양표지자[27]가 상승한 갑상선수질암 환자(n=19)에서 ^{18}F-DOPA PET/CET, ^{18}F-FDG PET/CT, 다중감지CT(MDCT)[28] 및 MRI 검사에 대해 조직학적 자료 및 임상 추적관찰과 검출률 등 영상소견 간 관련성을 분석한 결과,

  - ^{18}F-DOPA PET/CT의 검출률은 58%, 나머지 3개 검사의 검출률은 47~59%[29]로 나타났으며, 표준검사 시 전이성으로 확인된 병변의 검출률은 ^{18}F-DOPA PET/CT 검출률은 52%, 나머지 3개 검사의 검출률은 46~78%[30]임

    ✓ 표준검사 시 위양성으로 확인된 7개 병변 중 ^{18}F-DOPA PET/CT와 MDCT는 각 1건, ^{18}F-FDG PET/CT는 2건, MRI는 6건이었음

- **(NET-갑상선수질암②)**[31] 갑상선수질암 환자(n=11)의 종양병변 검출에 대해 기능적 영상법인 ^{18}F-DOPA PET, ^{18}F-FDG PET, 소마토스타틴 수용체 신티그래피(SRS[32])과 형태학적 영상법인 CT/MRI 검사의 민감도, 특이도 등을 비교 분석한 결과,

  - ^{18}F-DOPA PET 검사는 민감도 63.0%로 ^{18}F-FDG PET 민감도 44.4%에 비해 높게 나타났으며, 특이도는 두 검사 및 SRS를 포함한 기능적 영상법에서 모두 90% 이상 높게 나타남

    ✓ 종양 병변에 따라 분석하였을 때, ^{18}F-DOPA PET 검사의 민감도는 ^{18}F-FDG PET검사 비교 시 원발 종양 및 국소 재발성에 대해 동일하였으며, 림프절 병기 결정에 대해서는 높은 민감도를 보였음[33]

- **(NET-선천성 인슐린혈증) [메타분석]**[34] 선천성 고인슐린혈증(CHI[35]) 환자에서 ^{18}F-DOPA PET 검사와 췌장 정맥 샘플링(PVS)[36], 간 정맥 샘플링을 통한 선택적 췌장 동맥혈 칼슘 자극(ASVS)[37]을 통한 검사의 진단정확성 및 병변 국소화 정확성을 병리검사를 참고기준으로 연구 16편[38]를 메타분석한 결과,

- CHI 환자에서 ^{18}F-DOPA PET의 통합 진단교차비(DOR[39])는 73.2(95%CI 19.2-297.7)로 PVS(통합DOR 23.5;95%CI 6.1-90.9), ASVS(통합DOR 4.3;95% CI1.3-14.7) 검사와 비교하여 미만성과 국소를 구별하는 데 더 뛰어났음
- 췌장 국소 CHI 환자에서 ^{18}F-DOPA는 PVS, ASVS보다 더 정확하게 국소화하였음 (통합 정확도 0.82 vs 0.76 vs 0.64)

- **(NET-사구종) [MRI 비교 연구][40]** 사구종 및 기타 부신경절종의 발병을 유발하는 succinate dehydrpgenase subunit d(SDHD) 유전자 돌연변이가 확인된 환자 10명을 대상으로[41] 두 명의 전문가가 맹검 조건 하에서 ^{18}F-DOPA PET 및 MRI 검사 결과를 비교한 결과,
  - ^{18}F-DOPA PET으로 진단되어 추정된 15개 종양 중 11개가 MRI 검사로 종양인 것으로 확인되었으며, PET에서 음성으로 나온 종양은 MRI에 의해 검출되지 아니하였음
    - ✓ 두 검사 간 상관관계는 이전에 PET에서만 검출된 세 가지 병변을 추가로 확인할 수 있었는데, 모두 크기가 1㎝ 미만이었고 림프절의 신호 특성을 갖고 있었음

- 관련 학회[42]에서는 다수의 연구를 근거로 신청품의 임상적 유용성을 언급하며, 기존 검사(MRI 등)에서 음성인 뇌종양이나 신경내분비종양에서 추가검사로서 유용할 것으로 판단함. 또한 공급이 불안정하거나 접근성이 떨어지는 검사를 대체할 수 있어 급여가 필요하다는 의견을 제시함

○ 비용 효과성

- 교과서 및 가이드라인, 신의료기술 안전성·유효성 평가, 학회 의견 등을 고려하여 현재 PET 검사에서 급여 인정되고 있는 방사성의약품인 ^{18}F-FDG를 대체약제로 선정함
- 신청품의 1회 투약비용은 [redacted]원으로 대체약제 1회 투약비용 [redacted]원 대비 고가임

○ 재정 영향[43]

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량[44]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[45]은 1차 년도에 약 [redacted]원, 3차 년도에 약 [redacted]원임

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 제약사 제출 예상사용량[46]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[47]은 1차 년도에 약 [redacted]원, 3차 년도에 약 [redacted]원이 되고, ^{18}F-FDG의 대체로 인한 재정증분은 없음

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

○ 제외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 약가집에 수재되어 있지 아니함

References

1) Radiopharmaceuticals: A guide to PET/CT and PET/MRI 2nd (2020)
2) Current Medical Diagnosis & Treatment 2020
3) IAEA(International Atomic Energy Agency) guidelines (2021)
4) Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2019)
5) TRCO Radiologists. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016 Clin Radiol. 2016 Jul;71(7):e171-88
6) Karunanithi S et al. 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013) 40:1025 - 1035
7) 정확도(accuracy) : (TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)

* TP : true positive, TN : True negative, FP : False positive, FN : False negative

8) 민감도(sensitiviry) : TP/(TP+FN)
9) 특이도(specivity) : TN/(TN+FP)
10) positive predictive value
11) negative predictive value
12) Chen W et al. 18F-FDOPA PET Imaging of Brain Tumors: Comparison Study with 18F-FDG PET and Evaluation of Diagnostic Accuracy. J Nucl Med. 2006 Jun;47(6):904-11
13) 외과적 절제 또는 방사선 치료 등
14) 환자는 PET scan 1주일 전 MRI를 시행했으며, 두 개의 그룹으로 나뉘어 Group 1(n=30)은 동일 주 내에 18F-DOPA와 18F-FDG PET을 측정하고, Group 2(n=51)는18F-DOPA PET을 측정하였음
15) true negative
16) Treglia G et al. Diagnostic Performance and Prognostic Value of PET/CT with Different Tracers for Brain Tumors: A Systematic Review of Published Meta-Analyses. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 4669
17) 원발성 뇌종양이 의심되는 환자, 신경교종 환자, 뇌전이 환자의 재발 환자
18) 18F-FDG, 11C-methionine, 18F-FET, 18F-DOPA, 18F-FLT, 11C-choline
19) 메타분석에서 확인된 원발성 뇌종양으로 추정되는 평가 시 PET tracer 검사별 민감도 및 특이도

PET tracer	18F-FDOPA	18F-FDG		11C-methionine	18F-FET	
출처	Xiao et al. 2019	Zhao et al. 2014	Dunet et al. 2016	Zhao et al. 2014	Dunet et al. 2012	Dunet et al. 2016
민감도(95% CI)	71%(54-85)	43%(28-59)	38%(27-50)	95%(85-98)	82%(74-88)	94%(79-98)
특이도(95% CI)	86%(42-100)	74%(49-90)	86%(31-99)	83%(65-93)	76%(44-92)	88%(37-99)

20) 메타분석에서 확인된 신경교종의 등급 결정에 대한 PET tracer 검사별 민감도 및 특이도

PET tracer	18F-FDOPA	18F-FDG		11C-methionine		18F-FET	
출처	Xiao et al. 2019	Dunet et al. 2016	Kaisaros et al.2019	Fak D et al. 2018	Kaisaros et al.2019	Dunet et al. 2016	Kaisaros et al. 2019
민감도 (95% CI)	88% (82-93)	·60% (mTBR≥1.4) ·72% (max TBR≥1.8)	63% (51-74)	80% (66-88)	94% (79-98)	·88% (mTBR≥2) ·73% (max TBR≥3)	88% (82-93)
특이도 (95% CI)	73% (64-81)	·91% (mTBR≥1.4) ·73% (max TBR≥1.8)	89% (73-95)	72% (62-81)	55% (32-77)	·80% (mTBR≥2) ·82% (max TBR≥3)	57% (40-73)

21) 메타분석에서 확인된 뇌종양 재발 진단에 대한 PET tracer별 민감도 및 특이도(18F-FDOPA 및

18F-FDG 검사만 발췌)

PET tracer	18F-FDOPA		18F-FDG				
출처	Yu et al. 2018	Xiao et al. 2019	Nhashi et al. 2013	Zhao et al. 2014	Li et al. 2015	Wang et al. 2015	Fuuse et al. 2019
민감도(95% CI)	85%(81-88)	92%(88-95)	77%(66-85)	75%(67-81)	78%(69-85)	70%(64-75)	81%(67-90)
특이도(95% CI)	77%(74-81)	76%(66-85)	78%(54-91)	79%(66-88)	77%(66-85)	88%(80-93)	72%(64-79)

22) Timmers et al. Comparison of 18F-Fluoro-L-DOPA, 18F-Fluoro-Deoxyglucose, and 18F-Fluorodopamine PET and 123I-MIBG Scintigraphy in the Localization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab 94: 4757 - 4767

23) 18F-fluorodopamine

24) 비전이성 부신경절종 검사별 민감도 : 18F-DOPA PET 81%, 18F-FDG PET 88% , 123I-MIBG 77%, 18F-FDA 77%

25) 전이성 부신경절종 검사별 민감도 : 18F-DOPA PET 45%, 18F-FDG PET 74% , 123I-MIBG 57%, 18F-FDA 76%

26) Kauhanen S et al. Complementary Roles of 18F-DOPA PET/CT and 18F-FDG PET/CT in Medullary Thyroid Cancer. J Nucl Med. 2011 Dec;52(12):1855-63

27) carcinoembryonic antigen, CEA

28) multidetector CT

29) 18F-DOPA PET/CT : 58%, 18F-FDG PET/CT : 53%, MDCT : 47%, MRI : 59%

30) 18F-DOPA PET/CT : 52%, 18F-FDG PET/CT : 47%, MDCT : 46%, MRI : 78%

31) Hoegerle S et al. 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma. and elevated calcitonin levels. Eur J Nucl Med. 2001 28:64 - 71

32) somatostatin receptor scintigraphy

33) 검사별 병변별 민감도 및 특이도

	기능적 영상법						형태학적 영상법	
	18F-DOPA		18F-FDG		SRS		CT/MRI	
구 분	민감도	특이도	민감도	특이도	민감도	특이도	민감도	특이도
primary tumor	66.7%	100.0%	66.7%	100.0%	66.7%	100.0%	100.0%	54.5%
Lymphnode metastases	87.5%	100.0%	43.8%	100.0%	50.0%	100.0%	68.8%	57.1%
Organ metastases	12.5%	88.9%	37.5%	100.0%	50.0%	100.0%	100.0%	88.9%
total	63.0%	95.5%	44.4%	100.0%	51.9%	100.0%	81.5%	66.7%

34) BA Blomberg et al. The Value of Radiologic Interventions and 18F-DOPA PET in Diagnosing and Localizing Focal Congenital Hyperinsulinism: Systematic Review and Meta-Analysis. Mol Imaging Biol. 2013; 15(1): 97 - 105

35) congenital hyperinsulinism

36) 췌장 정맥 샘플링(pancreatic venous sampling)

37) selective pancreatic arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling

38) 포함된 문헌 수 : 총 16편(단면연구)

· F-18 에프도파 양전자단층촬영 : 8편(감별: 7, 국소화 6)

· PVS : 6편(감별: 4, 국소화 2)

· ASVS : 2편(감별:2, 국소화 2)

39) diagnostic odds ratio, DOR

40) Hoegerle S, Ghanem N, Altehoefer C, et al. 18F-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 May;30(5):689-94.

41) 맹검 조건에서 181F-DOPA PET 및 MRI는 7명의 환자에서 완전 동의, 2명 환자에서 부분 동의,

1명 환자에서 비(非)동의를 나타냈음

42) 대한핵의학회([redacted])

43) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

44) 제약사제출 예상사용량(mCi) : 1차년도 [redacted]mCi, 2차년도 [redacted]mCi, 3차년도 [redacted]mCi

- 1차년도 [redacted]MBq, 2차년도 [redacted]MBq, 3차년도 [redacted]MBq

45) 절대재정소요금액= 제약사제시 예상사용량 x 신청가

46) 제약사제출 예상사용량(mCi) : 1차년도 [redacted]mCi, 2차년도 [redacted]mCi, 3차년도 [redacted]mCi

- 1차년도 [redacted]MBq, 2차년도 [redacted]MBq, 3차년도 [redacted]MBq

47) 절대재정소요금액= 제약사제시 예상사용량 x 신청가