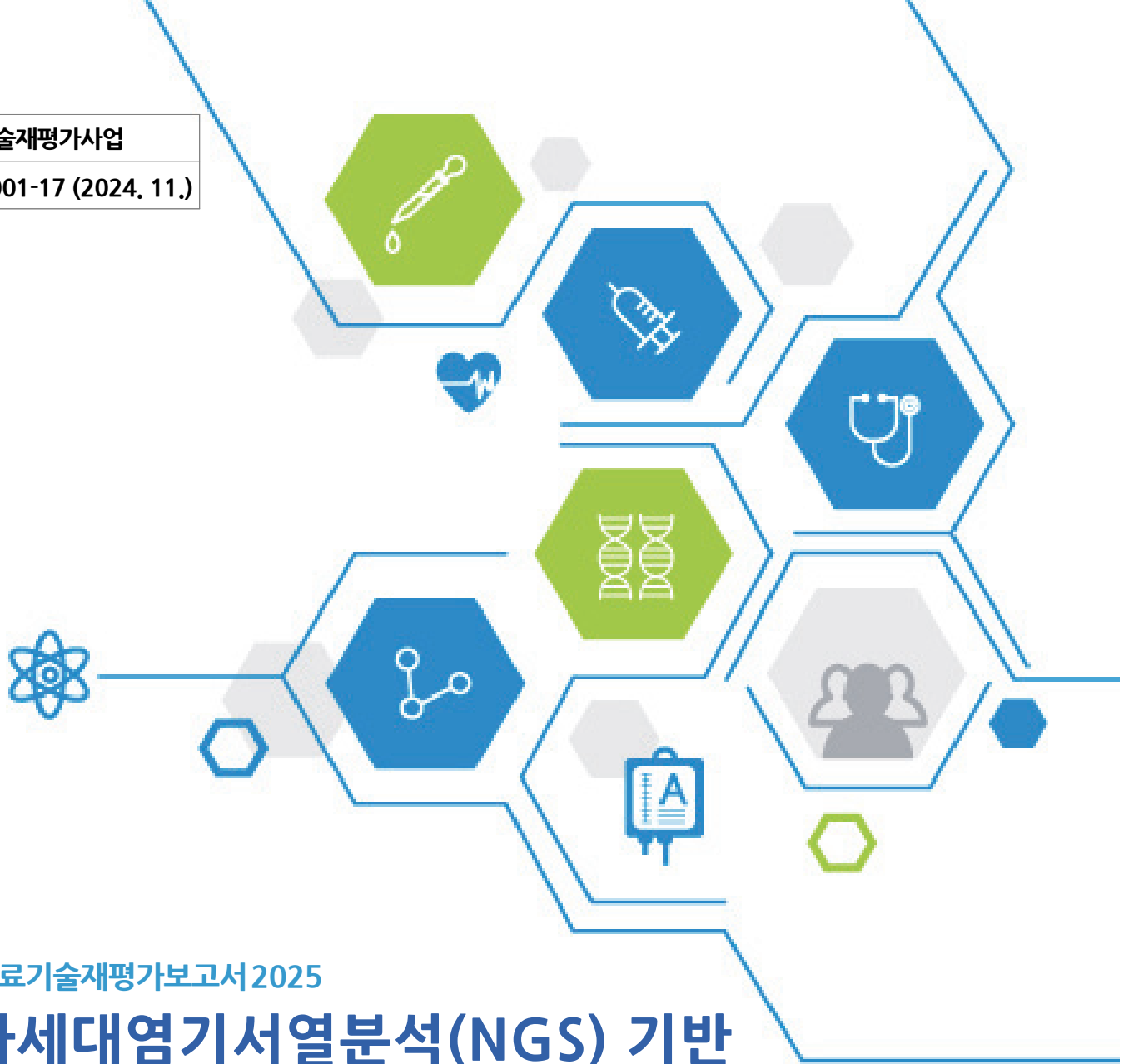


NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-17 (2024. 11.)



의료기술재평가보고서 2025

# 차세대염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암)

## 의료기술재평가사업 총괄

---

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

정진희 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업팀 팀장

## 연구진

---

### 담당연구원

박은정 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구위원

### 부담당연구원

심정임 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

## 주 의

---

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-24-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문) .....	i
알기 쉬운 의료기술재평가 .....	1

**I. 서론 ..... 1**

1. 평가배경 .....	1
1.1 의료기술 개요 .....	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황 .....	12
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 .....	19
1.4 국내외 교과서 및 임상진료지침 .....	23
1.5 선행 체계적 문헌고찰 .....	25
1.6 기존 의료기술평가 .....	26
1.7 선행 일차연구 .....	28
2. 평가목적 .....	29

**II. 평가방법 ..... 30**

1. 문헌고찰 .....	30
1.1 개요 .....	30
1.2 평가범위 .....	30
1.3 문헌검색 .....	34
1.4 문헌선정 .....	36
1.5 비뚤림위험 평가 .....	37
1.6 자료추출 .....	37
1.7 자료정리 .....	37

**III. 평가결과 ..... 40**

1. 연구선정 결과 .....	40
1.1 연구선정 개요 .....	40
1.2 선택연구 특성 .....	41
1.3 비뚤림위험 평가 .....	41
2. 임상적 유용성 결과 .....	41
2.1 안전성 .....	41
2.2 효과성 .....	45
2.3 경제성 .....	54
3. 가이드라인 및 국내현황 조사결과 .....	63
3.1 가이드라인 조사 .....	63
3.2 국내현황 조사 .....	69

<b>IV. 결과요약 및 결론</b>	<b>72</b>
1. 평가결과 요약	72
1.1 임상적 유용성 결과	72
1.2 가이드라인 및 국내현황 조사결과	74
2. 결론 및 제언	75
<b>V. 참고문헌</b>	<b>76</b>
<b>VI. 부록</b>	<b>79</b>
1. 의료기술재평가위원회	79
2. 소위원회	80
3. 문헌검색현황	81
4. 가이드라인 검색현황	87
5. 최종선택문헌	88

## 표 차례

표 1.1 유전자 패널검사 정보	4
표 1.2 고품암에서의 14종 필수유전자	6
표 1.3 체세포 변이 분류	8
표 1.4 식품의약품안전처 NGS 관련 의료기기 허가사항	9
표 1.5 NGS 기반 유전자 패널검사의 제품별 국내 식약처 허가사항	10
표 1.6 폐암 표적치료제 식품의약품안전처 허가사항	11
표 1.7 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	12
표 1.8 고시항목 상세내용: NGS 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-Level I, II	13
표 1.9 NGS 기반 유전자 패널검사의 급여기준 세부인정사항	14
표 1.10 NGS 기반 유전자 패널검사 실시 조건	15
표 1.11 건강보험 등재 이후 NGS 기반 유전자 패널검사의 청구현황	16
표 1.12 NGS 기반 유전자 패널검사별 청구현황	16
표 1.13 NGS 기반 유전자 패널검사 추가정보	17
표 1.14 국외 보험 및 행위 등재 현황	18
표 1.15 진행성 폐암에서 유전자 유병률	19
표 1.16 NGS 기반 유전자 패널검사와 비교기술 간 고시 내용 및 비용 정보	21
표 1.17 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 국외교과서 및 임상진료지침	23
표 1.18 표적 유전자별 검사일치도	25
표 1.19 호주 의료기술평가 임상적 효과성 관련 문헌 결과	27
표 2.1 평가범위 및 평가항목 검토 내용	31
표 2.2 평가대상 표적 유전자	31
표 2.3 임상적 유용성 PICOST-SD 세부사항	33
표 2.4 국외 전자 데이터베이스	34
표 2.5 국내 전자 데이터베이스	34
표 2.6 최신 가이드라인 및 국내현황 조사 정보원	35
표 2.7 선정기준 및 배제기준	36
표 3.1 안전성 및 효과성 선택문헌 특성	40
표 3.2 검사실패율	43
표 3.3 조직재생검률	44
표 3.4 유전자 억제선별 및 치료반응	46
표 3.5 안전성 및 효과성에 대한 결과요약	51
표 3.6 비용효과성 분석관점 및 고려사항	52
표 3.7 비용효과성 분석 결과	53
표 3.8 재정영향 및 비용산출 분석관점 및 고려사항	55
표 3.9 재정영향 및 비용산출 분석 결과	57
표 3.10 가이드라인 검토 목록	62
표 3.11 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 임상실무권고안	63
표 3.12 진행성 비소세포성 폐암에서의 유전자 유병률	64

표 3.13 진행성 비소세포성 폐암에서 NGS 기반 유전자 패널검사 권고 목록 .....	65
표 3.14 비소세포성 폐암에서 표적치료제 약제선별을 위한 유전자변이 진단법 .....	68

## 그림 차례

---

그림 1.1 타겟범위에 따른 DNA 시퀀싱의 종류 .....	2
그림 1.2 고형암에서 NGS 기반 유전자 패널검사 임상적용 .....	3
그림 1.3 NGS 기반 유전자 패널검사 진행과정 .....	5
그림 3.1 연구선정흐름도 .....	38
그림 3.2 NCCN(2024) 진행성, 전이성 폐암에서 분자유전학적 검사지침 .....	66
그림 3.3 비소세포성 폐암(병기 4기)에서 유전자변이별 1차 표적치료제 옵션 .....	67
그림 3.4 비소세포성 폐암(병기 4기)에서 유전자변이별 2차 표적치료제 옵션 .....	67

# 요약문 (국문)

## 평가배경

차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암)[Next generation sequencing based gene panel tests-solid tumor (Lung cancer)]은 비유전성 고형암 중 폐암 환자의 검체에서 핵산을 추출한 후 수십~수백 개의 유전자를 하나의 패널로 구성하여 증폭하고 이를 대규모 염기서열분석을 통해 다양한 체세포성 암 관련 유전자 돌연변이를 동시에 검출하는 체외진단검사이며, 치료약제 선택 및 치료반응성 예측 등의 목적으로 이용한다. 차세대염기서열분석(Next Generation Sequencing, NGS) 기반 유전자 패널검사는 2017년 3월부터 조건부 선별급여 본인부담률 50%로 등재되었으나, 2019년 5월에 암 질환 급여기준의 확대로 본인부담률이 50%, 90%로 변경된 후, 2023년 12월에는 본인부담률이 진행성, 전이성, 재발성 비소세포성 폐선암은 50%이며, 그 외 산정특례 폐암 환자는 90%로 임상에서 사용 중이다. 동 기술은 신의료기술평가 없이 급여화된 검사로, 수요조사를 통해 발굴된 안전이다.

다양한 대체 의료기술이 존재하는 현 시점에서 동 기술의 안전성 및 효과성 등에 대한 근거를 확인하고자, 2024년 제3차 의료기술재평가위원회(2024. 3. 8.)에서 재평가 계획서 및 소위원회 구성안에 대한 심의를 받고 재평가를 수행하였다.

## 평가목적

본 평가의 목적은 폐암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사가 약제 선별 등 치료방향을 결정하는 목적으로 임상적 안전성, 효과성, 경제성 등 임상적으로 유용한지에 대한 근거를 제공하기 위함이다.

## 평가방법

폐암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사에 대한 임상적 유용성을 평가하기 위해 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “NGS 기반 유전자 패널검사(Gene panel tests) - 고형암(폐암, 대장암, 유방암, 난소암) 공동 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 혈액종양내과 3인, 병리과 1인, 진단검사의학과 1인, 호흡기내과 1인, 외과(유방) 1인, 소화기내과 1인, 산부인과 1인, 근거기반의학 전문가 1인으로 구성하였다.

본 평가의 대상자는 폐암 환자이며, 임상적 유용성(안전성, 효과성, 경제성)을 확인하기 위한 문헌고

찰은 PICOST-SD를 사전설정하고 평가범위의 세부사항들은 소위원회의 검토 하에 결정하였다. 참고표준 및 비교검사로는 기 등재된 단일 유전자검사(중합효소연쇄반응, 염기서열분석, 동소교잡반응, 형광동소교잡반응, 면역조직화학검사 등)로 설정하되 유전자별 임상검사방법의 차이로 단일유전자검사법을 특정하지는 않았다. 결과변수로는 안전성, 효과성, 경제성을 확인하였으며, 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응, 검사실패율, 조직재생검률을 지표로 설정하였고, 효과성은 유전자별 억제선별, 치료반응(객관적 반응률, 질병조절률)을 지표로 설정하였다. NGS 검사의 임상적 유용성을 확인하기 위한 핵심질문을 토대로 국외 3개(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials), 국내 3개(KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국교육학술정보원(RISS)) 데이터베이스를 기반으로 검색하였다(최종검색일 2024. 5. 3.). 최종 선택 연구는 사전에 정한 자료추출 서식을 활용해 주요변수 혹은 결과치 등을 추출하였고 모든 과정은 2명의 평가자가 독립적으로 수행하여 의견이 불일치한 경우, 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다.

그 외 임상적 유용성은 새로운 바이오마커가 지속적으로 등장함에 따라 항암치료의 패러다임이 빠르게 변화하고 있어 관련 학회의 최신 가이드라인과 국내외 임상사용현황에 관한 문헌과 자료들을 수기검색하였다. 이를 위해 미국 공적 의료보험 및 의료급여서비스제도를 중심으로 Medicare coverage database (MCD) 웹사이트를 확인하여 NGS 유전자 검사의 임상적용 기준을 살펴 보았으며, 가이드라인은 국내 임상진료지침 정보센터(Korean Medical Guideline Information Center), 국제 진료지침 네트워크(Guideline International Network, GIN) 등에서 주요어를 조합하여 검색하거나 최근 개정된 임상진료지침을 확인하였다. 또한, 국내 식품의약품안전처 의약품안전나라, 보건복지부, 건강보험심사평가원 누리집 등의 자료들을 참고하여 국내 임상사용현황을 확인하였으며, 이후 소위원회에서 가이드라인 및 국내 임상사용현황 조사결과의 적절성을 확인하였다.

본 평가의 모든 문헌고찰의 자료정리는 질적 검토를 적용하여 기술하였으며, 소위원회의 검토 결과를 바탕으로 의료기술재평가위원회에서 최종 심의하였다.

## 평가결과

폐암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 임상적 유용성을 확인하고자 안전성, 효과성, 경제성과 가이드라인 및 국내 임상사용현황에 대한 문헌고찰을 수행하여 결과를 정성적으로 기술하였다.

## 임상적 유용성

폐암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 임상적 유용성에 대한 문헌고찰 결과, 최종 선택연구는 총 35편(대상자수 7,965명)으로 환자군 연구 15편과 경제성 분석연구가 20편이었다. 연구대상자는 진행성, 전이성, 폐암 환자가 대부분이었으며, 중재검사의 검체는 종양조직 4편, 혈장 5편, 종양조직과 혈장을 모두 포함한 연구 2편, 검체종류 미보고 연구가 3편이었다. 또한, 유전자 패널종류와 패널에 포함된 유전자 수는 문헌별로 상이하였다.

안전성은 총 5편에서 불충분한 검체조직과 품질 부족, 분석과정의 실패 등으로 2.0~13.8%의 검사실패율을 보고하였고, 1편의 연구에서 재생검률을 18.3%로 보고하였다. 반면, 검사 관련 부작용과 검사오류로 인한 위해를 보고한 연구는 없었다.

효과성은 총 15편에서 진행성, 전이성 비소세포성 폐암 환자의 EGFR, ALK, MET, ROS1 유전자 변이를 NGS 기반 유전자 패널검사로 확인하고 표적치료제의 적용사례를 보고하였다. 1편에서 동 검사를 통한 치료법 변화율이 26.2%이었고 임상적 이득이 있었다고 보고하였다. 다른 1편에서는 표적치료제 사용으로 인한 다음 치료시점까지의 기간 연장, 의료이용률 감소, 부작용 발생 감소 등의 임상적 효과성을 제시하였다. 또한, 최근 액상검사를 통한 유전자 패널검사의 도입으로 1차 표적치료제 사용 후의 약제내성 및 예후를 확인하여 2차 표적치료제 선정에 도움이 된다는 사례를 3편에서 보고하였다.

경제성은 총 5편에서 경제성을 보고한 미국 등의 해외사례에서 동 검사는 단일유전자 기반 순차검사보다 표적치료제 적용 대상자가 증가하여 직접의료비의 증가는 있었지만, 검사기간 단축, 치료기회 획득, 생존기간 연장 등의 추가 이득으로 전이성 폐암 환자에서 NGS 유전자 패널검사가 비용효과적이라고 보고하였다. EGFR 유전자변이 유병률이 높은 아시아에서 선행 NGS 검사전략에 대한 경제성 평가 연구는 2편이었으며, 경제성 평가 결과는 두 연구 간 차이를 보였다. 싱가포르 연구 1편에서는 선행 NGS 검사전략과 순차적 단일검사 전략을 비교한 결과, 두 검사전략 간 검사시간은 유사하였고 총 유전자검사 비용의 절감으로 NGS 검사를 통한 예후 및 잠재적 예측을 통해 정밀한 치료접근이 용이하다는 측면에서 선행 NGS 검사전략이 비용효과적이라고 제시하였다. 반면, 대만 연구 1편에서는 배제적 EGFR 단일검사전략과 선행 NGS 검사전략을 비교한 결과, 두 검사전략의 소요시간은 유사하며, 배제적 EGFR 단일검사전략이 비용을 절감한다고 제시하였다. 이 문헌에서는 재정 손실을 최소화하는 데 가장 큰 영향을 주는 요인은 EGFR 돌연변이율과 NGS 검사비용이었으며, EGFR 유병률이 높은 지역에서는 선행 NGS 검사전략보다는 EGFR 단일검사를 시행한 후, NGS 검사를 진행하는 것이 전이성 폐선암에서 재정절감하는 검사전략임을 보고하였다.

## 가이드라인 및 국내현황 조사

안전성, 효과성, 경제성 이외 임상적 유용성을 확인하고자 대한종양내과학회 및 대한병리학회, 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO), 미국 종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN), 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)에서 개정한 최신 가이드라인 4편을 검토하였으며, 표적유전자 9종에 대한 국내 표적치료제와 유전자검사법에 대한 건강보험 등재현황을 확인하였다.

ESMO, 대한종양내과학회 및 대한병리학회에서 제시한 국내외 가이드라인에 따르면, 진행성 비소세포성 폐암에서는 5종 표적유전자들(EGFR, ALK, MET, RET, NTRK)의 변이 유병률을 누적할 경우, 아시아인에서 50% 내외로 추정되고 다수 유전자 변이의 동시 검출, 순차적용에 따른 단일검사의 소요시간 지체, 소량 조직검체의 활용성 등을 감안하여 승인된 표적치료제의 선택을 위하여 NGS 검사를 권고하였다.

진행성, 전이성 폐암 환자에서 표적유전자 9종(EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, MET, RET, NTRK, ERBB2)에 대한 기 등재된 표적치료제와 유전자검사법의 현황을 확인한 결과, 고식적 요법을 위해 급여가 적용되는 EGFR의 1차 표적치료제는 6종이었고, 1차 면역치료제는 3종이었다. 또한, 고식적 요법을 위해 ALK, MET, RET, NTRK 융합과 관계된 1차 표적치료제는 7종이었고 BRAF V600E 돌연변이는 1종으로 확인되었다. 그 밖에 EGFR exon 20 삽입, KRAS 돌연변이, ERBB2 (HER2) 과발현, MET 융합 등에 적용가능한 표적치료제(4종)는 식품의약품안전처의 품목허가와 사용승인을 받았으나 건강보험 약제급여목록 및 암질환 사용약제에서는 확인되지 않았다.

우리나라 건강보험에 등재된 표적치료제와 유전자검사법 현황을 기반으로 진행성, 전이성 폐암 환자에서 NGS 검사의 임상적 위치와 유용성은 1차 표적치료제 사용을 위해 유전자 변이의 확인이 필요한 유전자 5종(EGFR, ALK, MET, RET, NTRK) 중 유전자 3종(MET, RET, NTRK)은 건강보험 급여권 내 단일 유전자검사가 없어 NGS 검사가 대안이 될 수 있다. 또한, 1차 고식적 요법을 위한 표적 유전자 복합변이(EGFR/ALK, NTRK/ROS1)의 동시 검출이나 기존 유전자검사법(PCR)으로 EGFR exon 20 삽입과 같은 변이 검출이 불충분한 경우에는 동 검사가 필요하며, 표적유전자의 다중 융합(Fusion), 스플라이싱(splicing) 등의 변이는 기존 유전자검사법(Fluorescence in situ hybridization, FISH 혹은 Polymerase chain reaction, PCR)을 대체하여 RNA 기반 NGS 검사로 단일 유전자검사의 중복검사를 줄일 수도 있다.

그러나, 최근 진행성, 전이성 비소세포성 폐암에서 면역항암제가 1차 치료제로 급여화되면서 단일 유전자검사를 선행하거나 23종 유전자검사(나-598, CB007)로 대체하여 표적유전자 8종 확인이 가능하여 검사 소요시간(Turnaround Time, TAT)을 단축하고 표적치료제를 신속하게 연계하거나 결과판독의 편의성을 고려하는 측면에서 검사법 선택의 폭이 확대되어 진료패턴의 전환이 가능한 상황이었다.

## 결론 및 제언

의료기술재평가 소위원회에서는 현재의 문헌적 근거와 국내 임상상황 등을 종합적으로 고려하여 다음과 같이 제언하였다.

NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암)의 안전성은 5편에서 검사실패율은 2.0~13.8%, 1편에서 재생검률은 18.3%로 보고하였으나, 검사실패의 사유를 검체량과 검체품질의 부족에 따른 분석과정의 실패로 제시하였고 검사로 인한 부작용과 위해를 보고한 연구는 없어 소위원회는 동 기술이 안전하다는 의견을 제시하였다. 또한, 중앙 채취과정 이외 인체에 직접적인 위해를 가하지 않는 체외 진단 검사로서 검체를 채취하는 경우는 기존 생검과 유사한 수준으로 실제 임상에서는 검체에 대한 사전 품질관리 하에 검사를 시행하여 안전한 기술이라고 판단하였다.

동 검사의 효과성은 진행성 폐암환자에서 유전자의 변이(EGFR, ALK, ROS1, MET 등)를 확인하여 표적치료를 적용한 사례를 15편에서 확인하였으며, 유전자 검출률이 높은 EGFR 유전자의 표적치료제 적용률(6편, 58.3~100%)은 다소 높은 편이지만, 1차 표적치료제 전체 적용률(9편, 13.9~91.5%)

은 연구마다 차이가 있었다. 또한, 대부분의 연구에서 표적치료제의 미적용 사유가 불명확하고 후향적 단일군 연구로 근거수준이 낮아 임상적 효과성을 판단하기에는 문헌적 근거가 충분하지 않다고 판단하였다.

또한, 동 검사의 비용효과성을 보고한 6편 중 5편에서 NGS 유전자 패널검사가 단일유전자 기반 순차 검사보다 표적치료 적용대상자가 많아 직접의료비의 증가는 있으나 검사기간 단축, 치료기회 획득, 생존기간 연장 등의 추가 이득으로 비용효과적인 대안이라고 제시하였다. 그러나, 유럽과 미주지역은 검사 단가와 치료비용 등이 우리나라보다 높은 편이며 EGFR 유병률이 높은 아시아지역에서의 경제성 연구들에서 선행 NGS 검사전략에 따른 비용절감효과에 대한 결과 차이를 보였으며, 각 국가별 유전자유병률, 치료비용, 검사소요 시간, 건강보험체계 등이 상이하여 경제성 평가 결과를 일반화하기 어렵다고 판단하였다.

소위원회에서는 가이드라인 및 국내 현황조사 결과와 관련하여 진행성, 전이성, 비소세포성 폐암에서 치료 가능한 표적유전자 9종은 승인된 표적치료제가 다수 존재하고 1차 표적치료제 선별을 위한 5종 표적유전자(*EGFR*, *ALK*, *MET*, *RET*, *NTRK*)의 누적 변이 유병률이 아시아인에서 50% 내외로 추정되고 유전자 돌연변이의 추가 검출, 복합변이의 동시 검출, 종양조직의 효율적 사용 등을 감안할 때, NGS 유전자 패널검사의 필요성은 있다고 판단하였다. 또한, 건강보험에서 급여등재된 단일 유전자 검사가 없는 표적유전자 3종(*MET*, *RET*, *NTRK*)은 NGS 검사 이외에는 대체가능성이 없고 1차 표적치료제 약제 선별 등 치료방향을 결정하는데 임상적으로 도움이 되나, 문헌적 근거를 확인하기에는 한계가 있다고 판단하였다.

소위원회는 최근 NGS 검사의 성능이 개선되어 다양한 유전자 변이정보(Tumor Mutational Burden, TMB; Microsatellite Instability, MSI)를 포괄적으로 제공함에 따라, 동 검사의 적용범위 확대와 치료대안 선택을 위한 활용도가 높아진 추세이지만, 면역항암제, 항체약물접합제(Antibody Drug Conjugate, ADC)와 같은 새로운 기전의 항암제 개발과 도입으로 유전자검사의 적용시점 및 방법의 유동성과 치료패턴의 다양성으로 NGS 검사의 임상적 유용성이 빠르게 변화하고 있다는 의견을 제시하였다.

소위원회에서는 국내 임상 실사용 현황을 정확하게 파악할 필요가 있다고 제안하였다. 각 의료기관마다 검사목적, 절차방법, 유전자 패널 수, 검사 소요시간 등이 상이하고, 새로운 치료제의 도입과 개별 유전자 맞춤형 치료 양상 등으로 인해 임상셋팅과 표적치료제의 사용패턴이 복잡하여, 표준화된 자료를 구축하는 것은 어려움이 있다는 의견을 제시하였다. 다만, 이러한 유전자 변이는 일부 치료약제(표적항암제)의 적용 필요성을 확인하기 위한 것으로, 목표질환의 원인이나 치료기전 전체와 연계되는 것은 아니라는 의견이었다. 또한, 환자의 상태와 여러 기전의 항암요법도 다양하며 이러한 요인들이 의료결과에 직접적인 영향을 미치는 반면, 유전자 검사법에 따른 의료결과 지표에 대한 영향은 미미하다고 보았다. 이에 유전자 검사방법에 따른 임상적 성과(사망 등)를 비교하는 것은 적절하지 않으며, 검사법에 따른 치료방침의 변경, 치료양상 등에 대한 영향을 평가하는 것이 적절하다는 의견을 제시하였다.

따라서, 국내 임상환경에서 확보 가능한 환자등록자료를 활용하여 기존 유전자검사와 NGS 유전자 패널검사 등에 대한 검사방법별 사용현황, 유전자 검사결과에 따른 약제선별여부 및 약제 변경내역, 표적치료제를 포함한 항암제 사용현황 등 환자별 특성과 기본 사용현황을 확인하고, 약제선별을 위한 검사방법별 표준임상경로를 파악하여 향후 우리나라 임상실사용데이터 기반의 유전자유병률을 고려한 NGS 검사전략(시나리오)에 따른 비용효과성 혹은 재정영향평가가 필요하다고 제안하였다.

2024년 제11차 의료기술재평가위원회(2024. 11. 8.)는 “차세대염기서열 기반 유전자 패널검사 (NGS)-고형암(폐암)”에 대해 공동 소위원회에서 제시한 결론 및 분과위원회 의견을 검토하여 원안대로 결정하였다.

## 주요어

폐암, 차세대 염기서열분석, 유전자 패널검사, 임상적 유용성

Lung Neoplasms, Next Generation Sequencing, Gene Panel Tests, Clinical Utility

# 알기 쉬운 의료기술재평가

## 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사는 폐암 환자에서 약제 선택 등 치료방향을 결정하는데 임상적으로 유용한가요?

### 질환 및 의료기술

폐암은 초기 단계에 증상과 징후가 나타나지 않아 조기 발견이 어려워 생존율이 낮은 질환이다. 전체 폐암의 약 85%를 차지하는 비소세포성 폐암의 발생비율이 소세포성 폐암에 비해 더 높다. 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사는 폐암 환자의 검체에서 핵산을 추출한 후 수십~수백 개의 유전자를 하나의 패널로 구성하여 증폭하고 이를 대규모 염기서열분석을 통해 다양한 체세포성 암 관련 유전자 돌연변이를 동시에 검출하는 체외진단검사이다. 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사는 약제 선택과 치료 방향을 결정하기 위해서 건강보험 기준 선별급여 본인부담률을 진행성, 전이성, 재발성 비소세포성 폐선암에서는 50%, 그 외 산정특례 폐암 환자에서는 90%로 적용하여 임상에서 사용 중이다.

### 의료기술의 임상적 유용성

폐암 환자에서 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사의 임상적 유용성을 평가하기 위해 국내외 최신 가이드라인, 임상사용현황, 임상연구 등 관련 자료들을 검토하였다. 문헌고찰 결과, 검사 실패의 원인으로 검체량 부족과 검체 품질 저하로 인한 분석 과정의 실패를 제시한 연구 2편이 확인되었으나, 검사로 인한 부작용과 위해를 보고한 연구는 없어 안전한 의료기술로 판단하였다. 또한, 임상적 효과성과 경제성을 판단하기에는 문헌 근거가 불충분하여 검토결과를 일반화하기는 어려웠으나, 가이드라인 및 국내현황 조사결과, 다중 유전자변이의 동시 검출, 단일검사의 순차적용에 따른 검사소요시간, 소량 조직검체의 활용성 등을 감안하여 표적치료제의 선택을 위해 일부 폐암환자에서는 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사가 필요하다고 판단하였다.

### 결론 및 제언

의료기술재평가위원회는 국내 임상상황, 확보 가능한 환자등록자료의 활용성, 임상적 문헌 근거 등을 종합적으로 고려하여 환자의 기본특성, 검사방법별 사용현황, 항암제 사용이력, 검사 및 치료 관련 표준임상경로 등을 파악하였다. 향후 이를 바탕으로 우리나라 임상 실사용 데이터 기반의 유전자별 변이유병률에 따른 검사전략을 설정하고, 이에 대한 경제성 평가가 필요하다고 제안하였다.

## 1. 평가배경

차세대염기서열분석(Next generation sequencing, NGS) 기반 유전자 패널검사(Gene panel test)는 환자의 검체에서 추출한 디옥시리보핵산(Deoxyribo Nucleic Acid, DNA)의 유전자 변이성 및 결합성 영역을 증폭하고, 유전자 서열검사를 이용하여 한 번에 수십~수백 개의 유전자를 하나의 패널로 구성하여 유전자를 분석하는 체외진단검사이다.

폐암에서 차세대염기서열분석(이하, NGS) 기반 유전자 패널검사는 신의료기술평가 없이 2017년 3월부터 조건부 선별급여 본인부담률 50%로 건강보험에 등재되었으나, 2019년 5월에 암 질환에 대한 급여기준과 본인부담률을 50%, 90%로 구분하였고 그 이후, 2023년 12월에는 진행성, 전이성, 재발성 비소세포성 폐선암에서는 본인부담률 50%, 그 외 산정특례 폐암 환자에서는 90%로 적용하여 임상에서 사용 중이다.

동 검사는 유관기관의 수요조사를 통해 의료기술재평가 안건으로 의뢰되었으며, 임상전문가 자문회의에서 NGS 검사결과에 따라 항암제 종류를 결정하고자 임상에서 사용 중으로 급여등재된 대체가능한 단일유전자 검사와의 비용효과성과 경제성 평가가 필요하다는 의견들이 제시되었다.

2024년도 제2차 의료기술재평가위원회(2024.2.16.)에서 재평가 대상선정을 위한 우선순위 심의를 통하여 암종별 근거 수준과 급여 기준 등의 차이로 평가수행의 필요성이 확인되어 의료기술재평가 대상으로 선정되었다. 이에 2024년 제3차 의료기술재평가위원회(2024.3.8.)에서 평가계획서 및 소위원회 구성을 확정하고 재평가를 수행하였다.

### 1.1 의료기술 개요

#### 1.1.1 차세대 염기서열분석 유전자 패널검사

비유전성 고형암 환자에서 각 암종별 맞춤형 표적 항암치료가 가능한 돌연변이 유무를 확인하여 치료약제 선택 및 치료반응성을 예측하기 위해 사용하는 검사이다. 검사방법은 종양조직 검체에서 핵산을 추출한 후 고형암의 필수유전자 14종(*HER2*, *EGFR*, *ALK*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *KIT*, *PDGFRA*, *IDH1*, *IDH2*, *MYC(C-myc)*, *N-myc (MYCN)*)을 포함한 유전자를 증폭하여, 염기서열검사로 유전자 변이를 동시에 검출하는 것이다.

2000년대 초반부터 상용화되기 시작한 NGS 검사는 수십에서 수백 개의 유전자를 동시에 병렬적으로 처리하는 방법으로 기존의 염기서열분석(Sanger sequencing)에 비해 적은 비용과 시간으로 효율적인

유전체 분석이 가능하게 되었다(Gagan et al., 2015; Shendure et al., 2008).

유전체에 발생하는 변이는 전좌 (Translocation)와 같은 염색체 돌연변이(Chromosomal mutation), 치환(Substitution), 삽입 (Insertion), 결손(Deletion) 등과 같이 점 돌연변이(Point mutation), 증폭 (Amplification)과 같은 복제수 변이(Copy number variation) 등으로 분류할 수 있다. 이러한 변이들을 확인하기 위해서는 그 종류에 따라 다양한 단일 유전자검사법을 사용해야 하지만, NGS는 적은 양의 검체를 가지고 다양한 변이들을 한 번에 확인할 수 있는 장점이 있다. 또한, 분석하고자 하는 대상 유전체의 범위에 따라서 전장 유전체 염기서열분석(Whole Genome Sequencing, WGS), 엑솜 염기서열분석 (Whole Exome Sequencing, WES), 전사체 염기서열분석(Whole Transcriptome Sequencing, WTS), 표적 염기서열분석(Targeted sequencing) 등이 가능하며, 이 중에서도 목적에 따라 특정 유전자들을 선별한 후 패널을 구성하여 분석하는 타겟 시퀀싱은 분석해야 할 데이터의 분량과 시간, 비용의 효율성을 높일 수 있는 방법으로 다양한 임상 분야에서 활용되고 있다(Shendure et al., 2008). 체세포 돌연변이 패널 검사를 통해 발암 유전자 (Driver oncogene)를 확인하고 이를 표적으로 하는 치료제를 사용하거나, 항암제 내성 약제 반응 및 예후에 영향을 주는 유전자 변이를 찾아내어 치료에 도움을 받게 된다(Koboldt Daniel. et al., 2013)

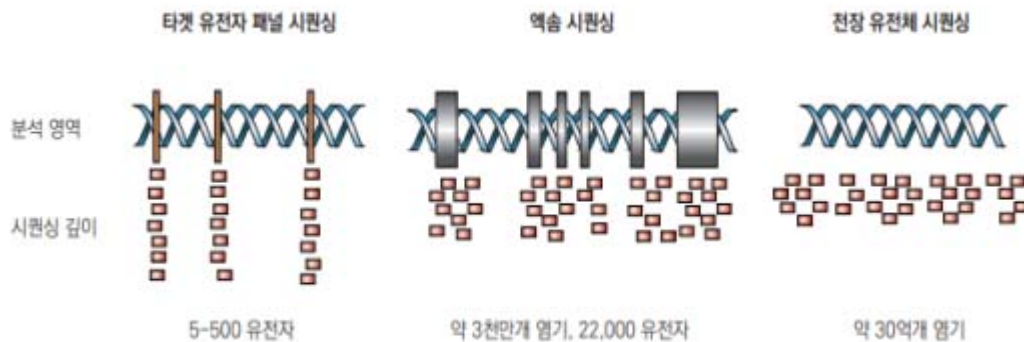


그림 1.1 타겟범위에 따른 DNA 시퀀싱의 종류

출처: 식품의약품안전평가원(2020), 이승태 등(2019).

미국 국립 암연구소(National Cancer Institute, NCI)에서는 NGS는 수백만 개의 DNA 또는 RNA 단편에 대한 뉴클레오티드 서열의 대량병렬시퀀싱(Massively parallel and high-throughput sequencing)을 수행하는 기술로 유전체(Genome) 또는 특수 유전자의 특정부분의 변형을 식별한다고 보고하고 있다. DNA 시퀀싱(염기서열 해독)의 타겟범위에 따라 WGS, WES, 타겟 패널 시퀀싱(Targeted panel sequencing, multigene panel sequencing)으로 구분하여 NGS 장비에서 샘플(DNA 또는 RNA)을 인식하여 염기서열분석을 하기 위한 NGS 전처리 과정으로써 샘플을 일정한 조각(Fragment)으로 분절화한 후, 양 끝에 특정한 염기서열을 가진 올리고뉴클레오티드(Oligonucleotide)를 붙여준 라이브러리(Library)를 제작하는 절차를 진행한다. 이때 만들어진 라이브러리를 추가 작업없이 모든 DNA의 데이터를 얻는 것을 WGS라 하며, 원하는 유전자 부위로만 한정하여 부분 DNA 혹은 RNA를 선별하면 타겟선별(Target enrichment)이라고 하고, 이후 NGS 분석을 수행하면 타겟 패널 시퀀싱이라고 한다. 타겟선별은 PCR 프라이머(Primer)로 증폭하는 앰플리콘(Amplicon) 방법과 프로브(Probe)를 이용하여 교합(Hybridization)하는 캡처(Capture)방법으로 나눌 수 있다. PCR 앰플리콘 방식은 검사 소요시간이 더 짧고, 상대적으로 적은

양의 DNA가 필요하여 잘 디자인된 작은 수의 유전자 패널에 대한 검사에 유용하지만, 패널의 유전자 수가 많아지거나 WES를 수행하는 경우에는 프로브 방식이 유리하다. WGS는 한 종의 유전 정보를 저장하는 유전체 전체를 분석하는 검사로, 타겟선별 단계가 필요 없으나 인트론(Introne)을 포함한 광범위한 영역을 분석하므로 시퀀싱 비용은 크게 증가하며, 상대적으로 각 영역별 시퀀싱 깊이(Depth)가 낮아지기 때문에 분석정확도가 낮아진다. 대신 인트론(Introne)과 비번역부위(Untranslated region)를 분석할 수 있기 때문에 구조적 변이나 유전자 발현 조절과 관련된(Regulatory) 변이를 검출할 수 있는 장점이 있다. WES는 전체 유전체의 1-2% 정도를 차지하고, 단백질을 집적 코딩하는 엑솜(Exome) 부위만을 분석하는 검사이다. 질환과 연관성이 알려진 대부분의 변이는 엑손 부위에 존재하므로 WES로 효과적으로 돌연변이를 검출할 수 있으며, 중간 정도의 시퀀싱 깊이를 얻을 수 있다. WGS에 비해 처리해야 하는 데이터양이 적어 분석 비용이 저렴하고 분석에 소요되는 시간이 줄어들어 효율적이다. WES는 엑손과 매우 인접한 부위의 인트론에 존재하는 변이는 검출 가능하지만, 엑손과 멀리 떨어진 부위의 인트론 및 조절부위(Regulatory region)에 있는 변이까지 검출하기 위해서는 WGS이 필요하다. 또한, 타겟 패널 시퀀싱에 비해 진단율이 높고, 질환과의 연관성이 잘 알려지지 않은 유전자 변이까지 발견이 가능하다. 타겟 패널 시퀀싱(Targeted panel sequencing, multigene panel sequencing)은 특정 질병이나 증상의 원인이 되는 즉 타겟하는 유전자들로만 구성된 패널을 제작하여 검사하는 방법으로, 하나의 질환과 관련된 유전자가 여러 개일 때 유용하다. 이 방법은 몇 개의 유전자를 선택적으로 검사하므로, WES, WGS에 비하여 높은 시퀀싱 깊이를 얻을 수 있어 정확도가 높고, 비용이 저렴하기 때문에 현재 임상검사로 가장 많이 사용하고 있다(Pei et al., 2023; Belkadi et. al., 2015).

### 1.1.2 NGS 유전자 패널검사 임상적용

고형암에서 NGS 유전자 패널검사의 임상적용은 환자의 유전자 검사결과(변이유무 및 양상 등)에 따라, 치료약제의 선별의 차별화가 가능하며, 이를 모식화하면 다음과 같다(그림 1.2).

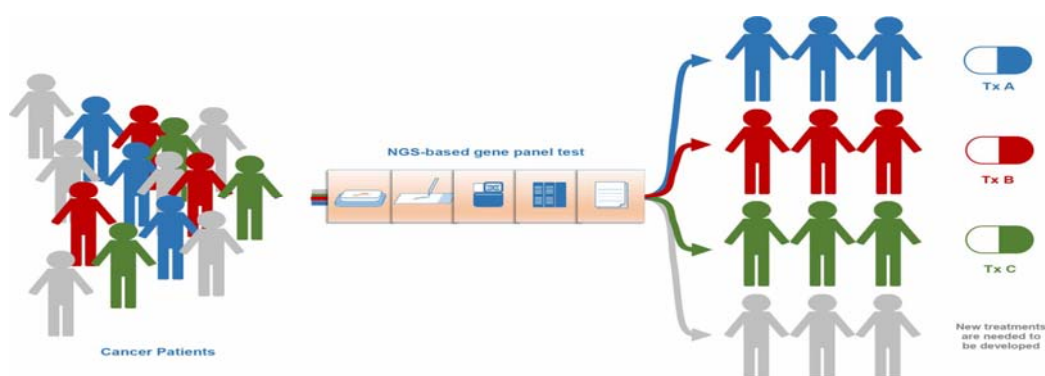


그림 1.2 고형암에서 NGS 유전자 패널검사 임상적용

출처: Nagahashi et al, (2019)

고형암에서 유전자패널 검사는 암 진단 이외 표적치료제 반응(예, EGFR, BRAF, ERBB2, ALK, ROS1, RET, NTRK 등)과 내성(예, KRAS 돌연변이) 예측, 면역항암 치료반응을 예측하는 현미부수체 불안정성(Microsatellite instability, MSI), 총 돌연변이 수(Tumor mutation burden, TMB) 등의 검출, TP53 등 예후와 관련된 유전자 변이 검출, 미분화 및 원발 불명 암종의 진단 및 기원 추정 등의 목적으로 시행한다.

다중 유전자패널은 검사실 환경이나 임상 의 요구도에 따라 맞춤형 패널을 직접 제작하여 사용하며, 유전성 질환/생식세포 패널, 암 체세포 돌연변이 패널, 약물유전 패널 등이 있다(Nagahashi. et al., 2019)

미국 국립생물공학정보센터(Genetic Testing Registry)에서 제시한 국가별 임상유전자 검사패널 정보는 다음과 같다(표 1.1).

표 1.1 유전자 패널검사 정보

국가	개발기관	패널명	검체	유전자 수	포함 유전자
독일	Centogene AG - the Rare Disease Company	Solid Tumor Panel	Paraffin block	135	<i>AKT3, RAD50, CDK4, CDK6, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CHEK2, CREBBP, CSF1R, CTNNB1, ASXL1, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC2, AKT1, AKT2, ESR1, EZH2, FANCA, FANCD2, FGFR1, FGFR3, FGFR2, FLT3, SF3B1, ALK, MTOR, ABL1, GATA2, GNA11, GNAQ, GNAS, SETD2, MSH6, H3-3A, APC, HRAS, IDH1, IDH2, AR, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, KIT, KRAS, et al.</i>
미국	Mayo Clinic Laboratories	MayoComplete Solid Tumor Panel (MCSTP)	Paraffin block	476	<i>AKT3, BCL2L11, SH2B3, MEF2B, RAD50, ARFRP1, CDK4, CDK8, CDKN1A, CDKN1B, STAG1, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, IKZF1, HOXB13, CEBPA, CENPA, CTCF, GNA13, STAG2, PLK2, FRS2, MALT1, PNR1, RAB35, CHD2, CHD4, PTPRT, CREBBP, AMER1, CRKL, PARP1, CSF1R, CSF3R, CSNK1A1, CTLA4, CTNNA1, CTNNB2, CUX1, CYLD, et al.</i>
캐나다	CEN4GEN Institute for Genomics and Molecular Diagnostics	CEN4GEN Comprehensive Solid tumors (somatic genetic testing): Sequencing Panel	Saliva, Isolated DNA, Frozen tissue, Paraffin block	32	<i>CDKN2A, CTNNB1, EGFR, ERBB2, AKT1, ESR1, FGFR2, MTOR, APC, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MET, ATM, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, MAP2K2, PTCH1, PTEN, RB1, RET, SMO, BRCA1, BRAF, BRCA2, STK11, TP53, VHL, WT1</i>
미국	Quest Diagnostics Nichols Institute San Juan Capistrano	Solid Tumor Core Panel	Paraffin block	49	<i>CDKN2A, CTNNB1, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, AKT1, AKT2, ESR1, FGFR1, FGFR3, FGFR2, FGFR4, ALK, MTOR, GNA11, GNAQ, HRAS, IDH1, AR, JAK2, KIT, KRAS, MDM2, MET, MYC, MYCN, NRAS, NTRK1, NTRK2, NTRK3, DDR2, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, MAP2K1, PTCH1, PTEN, RET, ROS1, BRCA1, BRAF, BRCA2, TERT, TMPRSS2, TP53, TSC1, VHL, BAP1</i>

출처: 미국 국립생물공학정보센터(Genetic Testing Registry)

### 1.1.3 검사방법

NGS 기반 유전자 패널검사(타겟패널 시퀀싱)의 구체적인 검사과정은 <그림 1.3>과 같다(Pei et al., 2023; Sposito et al. 2023).

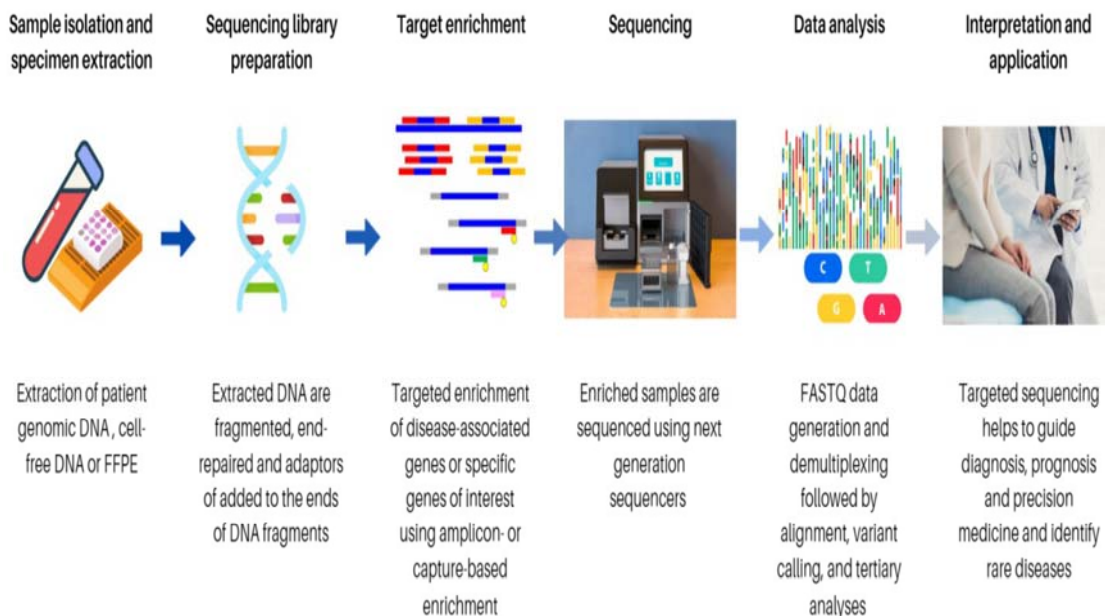


그림 1.3 NGS 기반 유전자 패널검사 진행과정

출처: Pei et al., (2023)

구체적인 검사절차는 다음과 같다.

- ① **샘플획득 및 퀄리티 확인:** 진료과 의사의 검사결정 및 환자의 검체(종양조직, 혈액 등) 채취 후, 세포핵에서 DNA를 추출하여 상태 확인
- ② **DNA 라이브러리 제작:** NGS 장비가 샘플 DNA를 인식하여 분석할 수 있도록 전처리하는 과정으로, 샘플을 적당한 크기로 분절화(Fragmentation)하여, 특정 염기서열을 가진 올리고뉴클레오타이드(Oligonucleotide)를 붙여주는 라이브러리 제작
- ③ **타겟선별:** 분석하고자 하는 관심부위(Target region)의 DNA를 선별
- ④ **시퀀싱:** 특정 질병이나 증상의 원인이 되는 여러 개의 유전자로 이루어진 패널의 염기서열을 분석하여 데이터로 산출
- ⑤ **데이터분석:** FASTQ(각 시퀀싱 리드의 염기서열과 Phred 점수 표시) 및 SAM/BAM(맵핑이 완료된 텍스트 파일) 데이터 생성, 변이 검출, 데이터 시각화
- ⑥ **결과해석 및 보고:** 질환 관련 유전자 변이 확인 후, 결과해석 및 보고

### 1.1.4 고형암 검체샘플 및 필수유전자

암 조직은 암세포 외에도 정상세포들(면역세포, 기질세포, 혈관세포 등)을 많이 포함하고 있어 체세포 돌연변이(Somatic mutation)의 감도를 낮춰 NGS 검사의 민감도를 떨어뜨린다. 신선 냉동종양 샘플(Fresh frozen tumor sample)은 양질의 DNA를 제공할 수는 있지만 임상에서 대부분의 암 조직검체는 포르말린 고정 파라핀 내장(Formalin-Fixed, Paraffin Embedded, 이하 FFPE) 종양 블록으로 보관하게 된다. FFPE는 DNA 분절화와 화학적인 반응을 일으켜 시퀀싱 깊이에 영향을 줄 수 있어 검사결과의 위양성을 초래할 수도 있다. 하지만, 최근 기술발전을 통해 FFPE 조직을 이용해서도 미국의 임상실험실 개선 수정조항(Clinical Laboratory Improvement Amendments)의 인증을 받을 수 있을 정도로 양질의 DNA를 얻을 수 있고, 이를 이용하여 정확한 NGS 데이터 결과를 확보할 수 있어 최근 대부분의 임상에서는 FFPE 종양 검체로 검사를 수행하고 있다(Sohn, 2019).

고형암 관련 국내 식품의약품안전처 허가를 받은 NGS 유전자 검사패널은 표적치료제가 있는 유전자이거나 보건복지부에서 제시하고 있는 필수유전자(14종)를 포함하여 실시하고 있다(표 1.2). 필수유전자(14종)는 각 암종에서 표준치료 또는 현재 강력하게 제안되는 항암제 등의 사용여부를 결정하는데 기준이 되거나, 빈도가 높다고 알려진 유전자를 포괄하고 있다(식품의약품안전처, 2022).

표 1.2 고형암에서의 14종 필수유전자

No.	유전자	기능	주요변이
1	<i>ALK</i> ALK receptor tyrosine kinase	<ul style="list-style-type: none"> <li>뇌와 신경 발달에 중요한 역할을 하는 유전자</li> <li>Large cell lymphoma, neuroblastoma, non-small cell lung cancer 등의 원인유전자 변이로 잘 알려져 있음</li> <li>가장 많이 연구된 암 원인 변이는 gene fusion으로 다양한 유전자와 결합함</li> </ul>	<i>EML4-ALK</i> , <i>TPM3-ALK</i> , <i>KIF5B-ALK</i>
2	<i>BRAF</i> B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	<ul style="list-style-type: none"> <li>MAPK/ERK pathway를 관여하여 세포분열 및 분화를 조절하는 역할을 함</li> <li>Melanoma, non-Hdgkin lymphoma, colorectal cancer, thyroid cancer, non-small cell lung cancer 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음</li> </ul>	<i>V600E</i> , <i>K601E</i>
3	<i>BRCA1</i> BRCA1 DNA repair associated	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA double strand break를 repair하기 위해, homologous recombination에 관여하는 유전자로 tumor suppressor 역할을 함</li> <li>이 유전자에 발생한 변이는 유전성 유방암 및 난소암과 관련된 것으로 잘 알려져 있음</li> </ul>	nonsense, frameshift
4	<i>BRCA2</i> BRCA2 DNA repair associated	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA double strand break를 repair하기 위해, homologous recombination에 관여하는 유전자로 tumor suppressor 역할을 함</li> <li>이 유전자에 발생한 변이는 유전성 유방암 및 난소암과 관련된 것으로 잘 알려져 있음</li> </ul>	nonsense, frameshift

No.	유전자	기능	주요변이
5	<i>EGFR</i> Epidermal growth factor receptor	<ul style="list-style-type: none"> <li>세포 분열 및 생장에 관여하는 대표적인 유전자</li> <li>Non-small cell lung cancer, glioblastoma 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음</li> </ul>	<i>L858R, T790M, ΔE7460750, G719A</i>
6	<i>ERBB2</i> Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>세포분열 및 생장에 관여하는 대표적인 유전자</li> <li>Breast cancer, stomach cancer, non-small cell lung cancer 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음</li> </ul>	<i>ERBB2</i> amplification, <i>S310F, L755S</i>
7	<i>IDH1</i> Isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 1, cytosolic	<ul style="list-style-type: none"> <li>TCA cycle에서 NADPH 생산에 관여하는 효소임.</li> <li>Glioblastoma, thyroid, melanoma의 원인 유전자 변이로 알려져 있음</li> </ul>	<i>R132X</i>
8	<i>IDH2</i> Isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 2, mitochondrial	<ul style="list-style-type: none"> <li>미토콘드리아에서 energy 생성에 관여하는 유전자임</li> <li>Glioblastoma의 원인 유전자 변이로 잘 알려져 있음</li> </ul>	<i>R140Q, R172K</i>
9	<i>KIT</i> KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase	<ul style="list-style-type: none"> <li>세포 신호 전달에 관여하여 세포 분화, 성장 및 이동을 조절하는 역할을 함</li> <li>GIST의 대표적인 원인 유전자 변이로 알려져 있음</li> </ul>	<i>D816X</i> , exon9, 11 mutation
10	<i>KRAS</i> KRAS proto-oncogene, GTPase	<ul style="list-style-type: none"> <li>RAS/MAPK pathway를 관장하는 유전자로 세포 성장, 분화 등을 조절하는 역할을 함</li> <li>암 원인 변이의 대표적 유전자로, 다양한 암종에서 발생하는데 특히 colorectal cancer, non-small cell lung cancer에서 많이 발생함</li> </ul>	<i>G12X, G13X, Q61H</i>
11	<i>MYCN</i> MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor	<ul style="list-style-type: none"> <li>발생 과정에서 다양한 기관을 형성하는데 중요한 역할을 함</li> <li>Neuroblastoma, retinoblastoma의 원인 유전자 변이로 알려져 있음</li> </ul>	<i>MYCN</i> amplification
12	<i>MYC</i> MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor	<ul style="list-style-type: none"> <li>세포 성장과 사멸을 조절하는 역할을 함</li> <li>Multiple myeloma, Burkitt lymphoma 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음</li> </ul>	<i>MYC</i> amplification
13	<i>NRAS</i> NRAS proto-oncogene, GTPase	<ul style="list-style-type: none"> <li>세포 신호전달에 관여하여 세포분열분화 및 성장 등을 조절하는 역할을 함</li> <li>다양한 암종의 원인 유전자 변이로 알려져 있으며, colorectal cancer, non-small cell lung cancer에서 변이 발생 빈도가 높음</li> </ul>	<i>G12X, G13X, Q61X</i>
14	<i>PDGFRA</i> Platelet derived growth factor receptor alpha	<ul style="list-style-type: none"> <li>세포 신호 전달에 관여하여 세포 성장 및 분열을 조절하는 역할을 함</li> <li>GIST의 대표적인 변이 유전자로 알려져 있음</li> </ul>	<i>D842V</i> , exon 18, 12, 14 mutation

출처: 차세대염기서열분석 검사의 임상적 변이해석 및 검증방법 해설서(2022)

### 1.1.5 임상적(중양) 변이해석

비유전성 체세포 변이(Somatic variant)는 단일염기서열변이(Single nucleotide polymorphism), 삽입결손(Indels), 유전체 재배열에 의한 융합유전자(Fusion gene), 복제수변이(Copy number variation)를 포함한다. 미국 분자병리협회(Association for Molecular Pathology, AMP), 미국 임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 및 병리학회(College of American Pathologist, CAP)의 공동 가이드라인 합의문에서는 문헌 검토와 전문가 그룹의 합의에 기반하여 암 조직에서 발견된 변이의 임상적 영향정도에 따라 변이를 4개의 Tier로 구분할 것을 권고하고 있다(Li et al., 2017). 중양 검사과정에서 병원성 생식세포(유전성) 변이(Germline variant)가 의심되는 경우, 적절한 유전상담과 함께 정상조직 샘플로 변이를 확인하는 것을 권장한다.

생식세포 변이는 미국의학유전학회(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 가이드라인에 따르면 병원성(Pathogenicity)에 대한 근거의 수준 및 개수에 따라 (i) Pathogenic Variants (PV, 병원성변이), (ii) Likely Pathogenic Variants (LPV, 유사한 병원성변이), (iii) Variants of Uncertain Significance (VUS, 기능 미확인 변이), (iv) Likely benign, (v) Benign 5단계로 분류하여 판정할 것을 권장하고 있다. 병원성 범주에 포함되는 근거기준들을 각 중요도에 따라 가중치가 적용되어 very strong (PVS1), strong (PS1-PS4), moderate (PM1-PM6), 또는 supporting (PP1-PP5)로 구분한다(Richards et al., 2015).

표 1.3 체세포 변이 분류

구분	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV
	강력한 임상적 중요성을 가진 변이	잠재적인 임상적 중요성을 가진 변이	알려지지 않은 임상적 중요성을 가진 변이	비병원성 또는 비병원성으로 추정되는 변이
	치료적, 예후적, 진단적	치료적, 예후적, 진단적	<ul style="list-style-type: none"> <li>암 관련 유전자에서 발견되는 체성 돌연변이로서, 임상적 중요도가 알려지지 않거나 다른 암종에서 보고된 변이 또는 어느 암종에서도 보고된 적 없는 변이</li> <li>일반적인 인구집단 데이터베이스에서도 유의미한 대립유전 빈도(VAF)가 관찰되지 않아야 함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>대부분 희귀한 생식세포 변이일 가능성이 높음</li> <li>드문 경우를 제외하고 약 50% 또는 100%의 대립유전형의 빈도(VAF)가 관찰</li> </ul>
내용	<p><b>〈Level-A 치료적 중요성을 가지는 변이〉</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>특정한 중양 유형에 대하여 FDA로부터 승인된 치료법의 반응성 또는 저항성을 예측할 수 있는 종양표지자(biomarker)</li> <li>전문지침서에 특정한 중양유형에 대한 치료, 진단 및 예후용 중양표지자로 포함된 경우</li> </ul> <p><b>〈Level-B 치료적 중요성을 가지는 변이〉</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>전문가들이 합의한 잘 검증된 연구들, 또는 소규모 연구로써 반복적으로 검증되거나 다른 그룹들에서 재현되는 결과를 근거로 치료법의 반응성 또는 저항성을 예측</li> <li>가까운 시일 내에 FDA에서 승인</li> </ul>	<p><b>〈Level-C 치료적 중요성을 가지는 변이〉</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>다른 암 종에서 FDA로부터 승인된 치료법이 있거나 전문지침서에 포함된, 또는 어느 정도의 임상적 근거를 갖는 탐색적 치료와 관련된 변이</li> <li>레벨-C 근거에 해당하는 또 다른 변이 그룹은 탐색적 표적 치료 개발을 위한 임상시험의 대상자 선정에 사용되는 변이</li> </ul> <p><b>〈Level-C 진단/예후예측 중요성을 가지는 변이〉</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>복수의 소규모 연구를 통해 진단 및 예후적 중요성이 입증된 바이오마커</li> <li>하나의 연관된 암 그룹의 진단</li> </ul>		

구분	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV
	된 치료법을 새로운 적용으로 이 끌거나, 전문지침서에 포함됨으로 Level-A근거가 될 것으로 예상 <b>〈Level-B 진단/예후적 중요성을 가지                      는 변이〉</b> • 전문가들이 합의한 잘 검증된 연 구들, 또는 소규모 연구로써 반복 적으로 검증되거나 다른 연구그룹 들에서 재현되는 결과를 근거로 하는 진단 또는 예후예측용 바이 오마커	/예후예측에 사용되거나, 다 른 변이들과 함께 진단 보조 <b>〈Level-D 치료적 중요성을 가지                      는 변이 근거〉</b> • 전임상연구들에서 표적치료 와 연관성을 보이는 바이오마 커들		

출처: 식품의약품안전처(2022). 차세대염기서열분석 임상검사실 인증 검사분야별 가이드라인-체세포(Somatic) 민원인 안내서

### 1.1.6 NGS 유전자 패널검사 소요장비

국내 식품의약품안전처(이하, 식약처)에서 NGS 검사 관련 장비 및 종양 관련 유전자검사 시약이 다수 확인되었으며, 일부 제품에 대한 허가사항은 다음과 같다(표 1.4).

표 1.4 식품의약품안전처 NGS 관련 의료기기 허가사항

구분	내용
<b>NGS 장비</b>	
허가번호(허가일)	체외수인 23-4040호(2023.01.25.)
품목명(모델명)	차세대염기서열분석장치(NovaSeq 6000Dx) 외 13건
분류번호(등급)	N01060.01(2)
사용목적	차세대염기서열분석(NGS, Next-Generation Sequencing)법을 이용하여, DNA 라이브러리의 염기서열을 분석하는데 사용되는 체외진단의료기기
<b>검사시약</b>	
허가번호(허가일)	체외제허 24-57호(2024.01.23.)
품목명(모델명)	종양관련유전자검사시약(ONCOseeker HS) 외 166건
분류번호(등급)	N02030.01(3)
사용목적	고형암 및 혈액암 환자 또는 의심자의 혈액에서 추출한 세포유리핵산(cfDNA)에서 106개의 종양 관련 유전자의 변이를 차세대염기서열분석법(NGS, Next-Generation Sequencing)으로 분석하여 고형암 및 혈액암의 분자유전학적 분별 진단 또는 분자유전학적 정보를 제공하는 체외진단의료기기

출처: 식품의약품안전처 의료기기통합정보시스템, 의약품통합정보시스템(검색일, 2024.3.19.)

NGS 기반 유전자 패널검사 관련 소요장비로 차세대염기서열분석장치의 품목은 총 12개정도가 확인이 되었으며, 일부 의료기기 제품에 대한 국내 식약처 허가사항은 다음과 같다(표 1.5).

표 1.5 NGS 기반 유전자 패널검사의 제품별 국내 식약처 허가사항

모델명	제품명	허가번호	분류번호 (등급)	업체명	사용목적
Personal Genome Machine Dx	PGM Dx	체외수인 15-1183호	N01060.01(2)	써모피셔사이언 티픽솔루션스 유 한회사	유전자(DNA 또는 RNA)의 특정 여러 위치에서 변이 등을 검출하기 위하여 차세대염기서열분석법(NGS, Next-generation sequencing)으로 유전자(DNA)서열 검사에 사용하는 장치
DNBSEQ-G50	-	체외수인 20-4733호	N01060.01(2)	(주)비엠에스	짧은 범위의 유전자 염기서열만 분석가능한 기존 염기서열분석기와 달리 유전자 라이브러리 기술, 형광검출기술, 전위차 검출 기술 등으로 넓은 범위의 유전자 염기서열을 분석하여 진단에 사용하는 장치
DNBSEQ-G400	-	체외수인 20-4331호	N01060.01(2)	(주)비엠에스	유전자의 특정 여러 위치에서 변이 등을 검출하기 위하여 차세대염기서열분석법(NGS, Next-generation Sequencing)으로 유전자 서열 검사에 사용하는 장치
DX-410-1 001	MiSeqDx	체외수인 18-4469호	N01060.01(2)	일루미나코리아 유한회사	짧은 범위의 유전자 염기서열만 분석가능한 기존 염기서열분석기와 달리 유전자 라이브러리 기술, 형광검출기술, 전위차 검출 기술 등으로 넓은 범위의 유전자 염기서열을 분석하여 진단에 사용하는 장치
MiSeqDx Instrument	-	체외수허 16-145호	N01060.01(2)	(주)사이넥스	유전자의 특정 여러 위치에서 변이 등을 검출하기 위하여 차세대염기서열분석법(NGS, Next-generation Sequencing)으로 유전자 서열 검사에 사용하는 장치

출처: 식품의약품안전처>의료기기전자민원시스템>업체/제품정보 공개, (검색일, 2024.3.19.)

폐암 관련 표적치료제의 국내 식약처 허가사항은 모든 고형암에서 2종, 폐암(비소세포성 폐암)에서 총 25종이 확인되며, 제품명과 표적유전자, 급여현황 등에 대한 세부정보는 다음과 같다(표 1.6).

표 1.6 폐암 표적치료제 식품의약품안전처 허가사항

No.	암종	성분명	제품명	표적유전자	품목승인	급여현황	검사법	
1	모든 고형암	엔트렉티닙	로졸리트렉캡슐	<i>NTRK</i>	허가	비급여	Sanger sequencing, or NGS	
		라로트렉티닙황산염	비트락비액 비트락비캡슐	<i>NTRK</i>	허가	비급여		
		다브라페닙메실산염 + 트라메티닙디메탈실톡드	라핀나 캡슐 + 매규셀정	<i>BRAF V600E</i>	허가	급여	Real-time PCR, Sanger sequencing, or NGS	
		베무라페닙	젤보라프정	<i>BRAF V600E</i>	허가	급여		
		아파티닙	지오텍정	<i>EGFR</i>	허가	급여		
		게피티닙	이레사정	<i>EGFR</i>	허가	급여		
		다코미티닙수화물	비짐프로정	<i>EGFR</i>	허가	급여		
		오시메티닙	타그리소	<i>EGFR T790M/EGFR</i> 변이	허가	급여/비급여		
		레이저티닙	렉라자	<i>EGFR T790M</i>	허가	급여		
		모보서티닙 <sup>†</sup>	엑스키비티캡슐	<i>EGFR</i>	허가	급여기준 미설정		
		아미반타닙	리브리반트주	<i>EGFR</i>	허가	급여기준 미설정		
		크리조티닙	젤코리캡슐	<i>ALK</i>	허가	급여		
		세리티닙	자이카디아	<i>ALK</i>	허가	급여		
		알렉티닙	알레센자	<i>ALK</i>	허가	급여		FISH, IHC, NGS
	브리가티닙	알룬브릭	<i>ALK</i>	허가	급여			
2	폐암	로라티닙	로비큐아정	<i>ALK/ROS1</i>	허가	급여		FISH, IHC, or NGS
		크리조티닙	젤코리캡슐	<i>ROS1</i>	허가	급여		
		엔트렉티닙	로졸리트렉캡슐	<i>ROS1</i>	허가	급여		
		세리티닙	자이카디아캡슐	<i>ROS1</i>	허가	인정 허가초과 <sup>1)</sup>		
		소토라십	루마크라스	<i>KRASG12C</i>	허가	비급여	PCR, Sanger sequencing, ISH	
		카프마티닙염산염일수화물	타브렉타정	<i>cMET</i> exon 14 skipping mutation	허가	비급여		
		테포티닙염산염일수화물	템메코정	<i>MET</i> exon 14 skipping mutation or amplification	허가	인정 허가초과 <sup>1)</sup>	NGS	
		크리조티닙	젤코리캡슐	<i>MET</i> exon 14 skipping mutation or amplification	허가	인정 허가초과 <sup>1)</sup>		
		셀퍼카티닙	레테브모	<i>RET</i>	허가	급여기준 미설정	Sanger sequencing	
		프랄셀티닙	가브레토	<i>RET</i>	허가	비급여		
		반데타닙	카프렐사정	<i>RET-rearranged</i>	허가	인정 허가초과 <sup>1)</sup>		
		트라스투주맙	허셉틴피하주사	<i>HER2</i>	허가	인정 허가초과 <sup>1)</sup>		

출처: 의약품안전나라 의약품통합정보시스템, 건강보험심사평가원 영양기관업무포털

1) 허가 또는 신고범위 초과 약제 사용승인: 급여목록표에 고시되어 있는 약제로 암환자에게 처방·투여하는 약제 중 허가 또는 신고된 사항의 범위 및 심평원장이 공고한 범위를 벗어나 처방·투여하고자 할 경우, 영양기관에서 다학제적 위원회 심의를 거쳐 심평원에 신청 후 사용승인을 받은 후 사용 가능

† 식품의약품안전처, 시판허가: 한국다케다제약은 자진취하함(23.10.)

‡ NGS에서 MSI(Microsatellite instability) 검사 결과 확인 가능함. MSI-High인 경우 표적치료제 적용 가능

PCR: polymerase chain reaction, FISH: Fluorescence in situ hybridization, IHC: Immunohistochemistry, ISH: in situ hybridization, NGS: Next-generation sequencing

## 1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

### 1.2.1 국내 보험등재 현황

#### 1.2.1.1 국내 건강보험 및 행위등재 현황

NGS 기반 유전자 패널검사는 2017년 3월부터 본인부담률 50%로 선별급여 등재되었으나, 2019년 5월, 암 질환 급여기준 확대로 본인부담률 50% 혹은 90%로 변경되었다. 이후 2023년 12월, 비소세포성 폐선암 본인부담률 50%, 이외 전이성·진행성·재발성 고형암, 6대 혈액암, 유전성질환 본인부담률 80%, 그 외 6대 외 혈액암, 조기암 등 90%로 변경되어 현재까지 사용 중이다. 건강보험 급여 변경이력은 아래와 같으며, 건강보험 요양급여 목록 상의 등재 현황은 <표 1.7>과 같다.

- ① NGS 기반 유전자 패널검사의 급여대상질환 및 필수유전자 추가(보건복지부 고시 제2017-15호, 2017.3.1.)
- ② NGS 기반 유전자 패널검사의 실시기준 등 신설(보건복지부 고시 제2017-25호, 2017.3.1.)
- ③ NGS 기반 유전자 패널검사의 급여대상질환 본인부담률(급여대상질환 중 고형암을 제외한 질환 본인부담률 50% 적용) 추가(보건복지부 고시 제2017-25호, 2017.5.1.)
- ④ NGS 기반 유전자 패널검사의 선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준에 따라 인정한다는 내용 추가(보건복지부 고시 제2017-152호, 2017.9.1.)
- ⑤ NGS 기반 유전자 패널검사 선별급여 본인부담률 50%, 90%로 개정(보건복지부 고시 제2019-76호, 2019.7.1.)
- ⑥ NGS 기반 유전자 패널검사의 본인부담률 50%/80%/90%로 개정(보건복지부 고시 제2023-225호, 2023.12.1.)
  - 진행성, 전이성, 재발성 비소세포성 폐선암 : 50%
  - 진행성, 전이성, 재발성 고형암(비소세포성 폐선암 제외), 유전성 질환 및 혈액암\* : 80%
  - 그 외 산정특례 암 환자 : 90%

\* 유전성 망막색소변성, 유전성 난청, 샤르코마리투스병, 형질세포종, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 골수형성이상, 골수증식증양, 악성림프종혈액암

표 1.7 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류	점수
		제1편 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수	
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침	
		제2장 검사료	
		[사람유전자 분자유전검사]	
		주 : 1. 병리과, 진단검사의학과 전문의 또는 관련분야에 대하여 인증 받은 전문의가 판독하고 판독소견서를 작성·비치한 경우에만 산정한다.	
		2. 각 항목별 유전자 종류는 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」에 따라 분류항목 내 유전자명 코드를 산정코드 첫 번째 자리와 두 번째 자리에 표기한다. 다만, 나-598-1은 제외한다.	

분류번호	코드	분류	점수
		(중략)	
나-598-1		차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사 Next Generation Sequencing (NGS) Technology base Genetic Panel Test 주 : 1. 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용 2. RNA fusion gene을 검사한 경우에는 소정점수에 10%를 가산한다 (산정코드 두 번째 자리에 1로 기재) 3. 식품의약품안전처 「차세대염기서열분석(NGS) 임상검사실」 인증 요양기관에서 식품의약품안전처장외허가(신고) 받은 시약·장비를 사용하지 않은 경우는 Level I 8,664.20점, Level II 12,377.43점을 산정한다. (● 가(1)1), 가(2)2), 나(1)(가)3), 나(1)(나)4), 나(2)(가)5), 나(2)(나)6))	
	CB011		
	CB012		
	CB013		
	CB014		
	CB015		
	CB016		
		가. 유전성 유전자검사 Genetic Tests for Germline Variants (1) Level I (2) Level II	
		나. 비유전성 유전자검사 Genetic Tests for Somatic Variants	
	CB001	(1) 고형암 Solid malignant tumor	11,070.91
	CB002	(가) Level I 주: 비소세포성 폐암에서 23종 유전자 정성검사의 경우에도 소정 점수를 산정한다.	15,815.61
	CB003	(나) Level II	11,070.91
	CB007*		
	CB004		15,815.61

출처: 건강보험심사평가원, 건강보험 요양급여(2024년 1월)

표 1.8 고시항목 상세내용: NGS 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-Level I, II

보험분류번호	나-598-1나(1), 나-598-1나(2)	수가(보험EDI)코드	CB003, CB004
급여여부	선별급여(50%)	적용일자	2017-03-01
관련근거	보건복지부 고시 제2016-271호(2016.12.29.)		
행위명(한글)	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-Level 1 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-Level 2		
행위명(영문)	Next Generation Sequencing (NGS) Technology base Genetic Panel Test		
정의 및 적응증	-		
실시방법	-		

출처: 요양기관업무포털 홈페이지>의료기준관리>행위평가신청>고시항목조회

표 1.9 NGS 기반 유전자 패널검사의 급여기준 세부인정사항

세부인정사항																							
(보건복지부 고시 제2019-75호, 시행일: 2019.5.1)	(보건복지부 고시 제2023-226호, 시행일: 2023.12.1)																						
<p>차세대 염기서열분석 기반 유전자 패널검사(Next Generation Sequencing (NGS) Technology base Genetic Panel Test)는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표 3에 따라 승인된 요양기관에서 실시한 경우 다음과 같이 인정함</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 급여대상 질환 및 필수유전자</p> <p>1) 급여 대상 질환은 표1과 같고 필수유전자가 지정된 경우 유전자 패널에 반드시 포함하여 구성하고 실시하여야 함.</p>																							
<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>급여대상질환</th> <th>필수유전자</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>유전성 망막색소변성*</td> <td>PRPF31, RHO, RP1, RP2, USH2A, PRPH2, RPGR</td> </tr> <tr> <td>유전성 난청</td> <td>GJB2, POU3F4, SLC26A4, TECTA</td> </tr> <tr> <td>샤르코마리투스병</td> <td>GJB1, MFN2, MPZ, PMP22</td> </tr> <tr> <td>상기 세가지(*) 질환을 제외한 유전성 질환</td> <td>없음</td> </tr> <tr> <td><b>고형암</b></td> <td><b>HER2, EGFR, ALK, KRAS, NRAS, BRAF, BRCA1, BRCA2, KIT, PDGFRA, IDH1, IDH2, MYC(C-myc), N-myc(MYCN)</b></td> </tr> <tr> <td>형질세포종</td> <td>NRAS, KRAS, TP53</td> </tr> <tr> <td>급성 골수성 백혈병</td> <td>CEBPA, FLT3, JAK2, KIT, NPM1, RUNX1, TP53, IDH1, IDH2</td> </tr> <tr> <td>급성 림프구성 백혈병</td> <td>TP53, RB1, JAK2, NRAS, IKZF1</td> </tr> <tr> <td>골수형성이상, 골수증식종양</td> <td>ASXL1, CALR, CSF3R, DNMT3A, JAK2, MPL, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2</td> </tr> <tr> <td>악성림프종</td> <td>MYD88, BRAF, TP53</td> </tr> </tbody> </table> <p>2) RNA fusion gene 검사는 급성백혈병에서만 필수유전자를 아래와 같이 함</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>나. 추가 산정 방법</p> <p>1) 유전성 유전자 검사</p> <p>가) Level I : 유전자수 2-30개 이거나 유전자 길이가 150kb 이하인 경우</p> <p>나) Level II : 유전자수 31개이상 이거나 유전자 길이가 150kb 초과한 경우로서 유전성 망막색소변성, 유전성 난청 샤르코마리투스병에 한하여 인정</p> <p>2) 비유전성 유전자 검사</p> <p>가) Level I : 유전자수 5-50개 이거나 유전자 길이 150kb 이하인 경우</p> <p>나) Level II : 유전자수 51개이상 이거나 유전자 길이 150kb 초과한 경우</p> <p>3) 인정횟수</p> <p>가) 유전성 유전자검사의 경우 질환별로 1회 인정</p> <p>나) 비유전성 유전자검사의 경우, 진단시 1회 인정을 원칙으로 함. 다만, 재발 및 치료불응 시에 한하여 추가 1회를 인정함</p> <p>다. 상기 가)1) 급여대상 질환의 본인부담률은 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따라 아래와 같이 적용함</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>1) 위 가. 급여대상 질환 중 고형암을 제외한 질환은 본인부담률 50%를 적용</p> <p>2) 위 가. <b>급여대상 질환 중 고형암은 진행성, 전이성, 재발성*의 경우에는 본인부담률 50%를 적용하고, 이외 산정특례 암환자의 경우에는 본인부담률 90%를 적용함.</b> 다만, 본인부담률 90% 적용시 치료 등 의학적 타당성에 대한 의사소견서를 첨부하여야 함</p> <p>* 진행성, 전이성, 재발성 고형암 : 「암환자에게 처방투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」을 따름. 다만, 별도의 명시가 없는 경우에는 암병기 3기, 4기로 하고, 병기설정이 어려운 일부 암은 「한국표준질병사인분류(KCD)」 신생물의 형태 분류에 따라 행동양식 분류부호 /3 이상으로 함</p>	급여대상질환	필수유전자	유전성 망막색소변성*	PRPF31, RHO, RP1, RP2, USH2A, PRPH2, RPGR	유전성 난청	GJB2, POU3F4, SLC26A4, TECTA	샤르코마리투스병	GJB1, MFN2, MPZ, PMP22	상기 세가지(*) 질환을 제외한 유전성 질환	없음	<b>고형암</b>	<b>HER2, EGFR, ALK, KRAS, NRAS, BRAF, BRCA1, BRCA2, KIT, PDGFRA, IDH1, IDH2, MYC(C-myc), N-myc(MYCN)</b>	형질세포종	NRAS, KRAS, TP53	급성 골수성 백혈병	CEBPA, FLT3, JAK2, KIT, NPM1, RUNX1, TP53, IDH1, IDH2	급성 림프구성 백혈병	TP53, RB1, JAK2, NRAS, IKZF1	골수형성이상, 골수증식종양	ASXL1, CALR, CSF3R, DNMT3A, JAK2, MPL, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2	악성림프종	MYD88, BRAF, TP53	<p style="text-align: center;">[좌동]</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>1) 상기 가. 1) 급여대상 질환-<b>고형암 중 비소세포성 폐선암은 진행성, 전이성, 재발성*의 경우에는 본인부담률 50%를 적용</b></p> <p>2) 상기 가. 1) <b>급여대상 질환-고형암 중 다.1)을 제외한 진행성, 전이성, 재발성*의 경우에는 본인부담률 80%를 적용</b></p> <p>3) <b>상기 가. 1) 급여대상 질환 중 고형암을 제외한 질환은 본인부담률 80%를 적용</b></p> <p>4) <b>상기 다.1)-3) 이외 산정특례 암환자의 경우에는 본인부담률 90%를 적용함.</b> 다만, 본인부담률 90% 적용 시 치료 등의학적 타당성에 대한 의사소견서를 첨부하여야 함</p> <p><b>라. 상기 가.1) 급여대상 질환 중 고형암의 조직 유형에 대하여는 「요양급여비용 청구방법, 심사청구서·명세서서식 및 작성요령」에 의하여 작성·청구토록 함.</b></p> <p>* 진행성, 전이성, 재발성 고형암 : 「암환자에게 처방투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」을 따름. 다만, 별도의 명시가 없는 경우에는 암병기 3기, 4기로 하고, 병기설정이 어려운 일부 암은 「한국표준질병사인분류(KCD)」 신생물의 형태 분류에 따라 행동양식 분류부호 /3 이상으로 함</p>
급여대상질환	필수유전자																						
유전성 망막색소변성*	PRPF31, RHO, RP1, RP2, USH2A, PRPH2, RPGR																						
유전성 난청	GJB2, POU3F4, SLC26A4, TECTA																						
샤르코마리투스병	GJB1, MFN2, MPZ, PMP22																						
상기 세가지(*) 질환을 제외한 유전성 질환	없음																						
<b>고형암</b>	<b>HER2, EGFR, ALK, KRAS, NRAS, BRAF, BRCA1, BRCA2, KIT, PDGFRA, IDH1, IDH2, MYC(C-myc), N-myc(MYCN)</b>																						
형질세포종	NRAS, KRAS, TP53																						
급성 골수성 백혈병	CEBPA, FLT3, JAK2, KIT, NPM1, RUNX1, TP53, IDH1, IDH2																						
급성 림프구성 백혈병	TP53, RB1, JAK2, NRAS, IKZF1																						
골수형성이상, 골수증식종양	ASXL1, CALR, CSF3R, DNMT3A, JAK2, MPL, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2																						
악성림프종	MYD88, BRAF, TP53																						
<p>출처: 건강보험심사평가원, 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항</p>																							

NGS 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」(별표 3)에 따라 승인된 요양기관에서 실시한 경우에 선별급여로 적용하고 있다. 2024년 2월 시점에는 NGS 기반 유전자 패널검사의 실시 승인기관은 총 74개소이었다.

표 1.10 NGS 기반 유전자 패널검사 실시 조건

<p>가. 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사(이하, NGS 유전자 패널검사)를 실시하고자 하는 요양기관은 다음의 시설, 인력, 장비, 유전자패널에 대한 요건을 충족하여 사전에 승인을 받아야 함</p>	
시설	<p>1) 시설 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」 제49조에 따른 유전자검사 기관으로 신고된 요양기관이면서, 한국유전자검사평가원 유전자검사의 정확도 평가를 3회 이상 받은 이력이 있고, 승인신청 직전평가 결과가 아래의 조건을 모두 충족하는 기관 - 아 래 - (1) 검사실 운영 현장실사가 A 등급 (2) 평가범주 1과 2의 현장실사가 A 등급 (3) 평가범주 1과 2의 외부정도관리 점수가 90점 이상 ※ 다만, 검사 실적 없음 등을 이유로 평가가 유보 또는 제외되어 평가범주 1, 2의 평가결과가 일부없는 경우에 (2)와 (3)은 해당 결과가 있는 부분에 한하여 충족하면 됨</p>
인력	<p>2) 인력 가) 전문의 자격 취득 후 5년 이상의 경험이 있는 병리과 또는 진단검사의학과 전문의 1인 이상 상근하고, 나) 검사 실시인력(임상병리사) 1인 이상이 상근해야 함.</p>
장비	<p>3) 장비 가) 식품의약품안전처장(‘이하 식약처’) 허가 또는 신고를 받은 ‘차세대염기서열분석장비’를 사용하거나, 나) 「식약처 NGS 임상검사실 인증」 요양기관의 경우에는 식약처 허가 또는 신고를 받지 않은 ‘유전자서열검사장비’ 사용을 인정</p>
유전자 패널 구성	<p>4) 유전자패널 구성은 아래와 같이하하며, 신청기관은 운영하는 패널에 대한 자료(패널명, 검체, 적응증, 유전자 수 또는 유전자길이, 필수유전자, 선택유전자)를 승인 신청 시에 제출하여야 함. 가) 필수유전자는 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」중 「차세대염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사의 급여기준」의 급여대상 질환 필수 유전자를 포함해야 하며, 나) 선택유전자는 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」 제49조에 따라 질병관리본부에 신고된 유전자 범위 내에서 선택함</p>
<p>나. 승인기관은 환자로부터 「생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙」[별지 제41호 서식]의 ‘인체유래물 등의 기증 동의서’에 동의를 받아 보관해야 하며, 추후 국가 유전체 사업 등 공익적 연구목적으로 제출을 요청받은 경우 동의한 유전 정보를 제출하여야 함</p> <p>다. 승인기관은 NGS 유전자 패널검사의 검사실내역 등을 분기별로 작성하여 제출하고, 승인기간의 종료 전까지 유전자 패널에 대한 내부 평가 보고서를 건강보험심사평가원장에게 제출하여야 함</p> <p>라. 실시 요양기관 승인 절차에 대한 진행과 검사 실시내역 및 유전자 패널 내부 평가 보고서 제출 등 관리는 건강보험심사평가원장이 실시하여 보건복지부 장관에게 보고하여야 함</p>	

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털

### 1.2.1.2 국내 건강보험 청구현황

NGS 기반 유전자 패널검사의 '17년 3월부터 '22년 10월까지 진료내역 분석결과, 최근 4개년('18~'21년) 연평균 청구량 증가율은 42.4%로 증가 추세이며, '22년 기준 전년 대비 연간보정 후 증가율은 17%로 확인되었다(표 1.11).

표 1.11 건강보험 등재 이후 NGS 기반 유전자 패널검사의 청구현황

(단위: 회(%), 억 원, 명, 회)

구분	2017년 (3~12월)	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년(1~10월) (연간보정)
청구량(A) <sup>1)</sup>	5,337	12,868	21,968	27,785	37,176	36,243 (43,492)
[증감률 %]			[▲70.7]	[▲26.9]	[▲33.3]	[▲42.4]
총금액 <sup>2)</sup>	65.6	158.4	285	374	505.2	506 (607.2)
보험자부담액 (50%/90%)	32.8	79.2	140.6 (140/0.6)	181.3 (180/1.3)	245.9 (244/1.9)	294.2 (292/2.2)
실인원수	5,171	12,449	21,287	26,878	35,569	34,578
1인당 평균 사용량(A/B)	1.03	1.03	1.03	1.03	1.05	1.05

1) 사용량: 총사용량으로 위탁검사 가산율이 합산됨

2) 금액: 가산적용금액

출처: 건강보험심사평가원 제공자료

NGS 기반 유전자 패널검사별 청구현황을 살펴보면, 비유전성 고형암(51.2%), 유전성 질환(31.1%), 비유전성 혈액암(17.6%) 순으로 청구량이 많았다(표 1.12).

표 1.12 NGS 기반 유전자 패널검사별 청구현황

(단위: 회, %)

패널 구분	계		2019년		2020년		2021년		2022년 (1~10월)	
	청구량	점유율	청구량	점유율	청구량	점유율	청구량	점유율	청구량	점유율
계	123,172	(100)	21,968	(100)	27,785	(100)	37,176	(100)	36,243	(100)
비유전성 고형암	63,125	(51.2)	11,447	(52.1)	14,131	(50.9)	18,624	(50.1)	18,923	(52.2)
비유전성 혈액암	21,681	(17.6)	3,947	(18.0)	4,938	(17.8)	6,636	(17.9)	6,160	(17.0)
유전성 질환	38,367	(31.1)	6,574	(29.9)	8,716	(31.4)	11,916	(32.1)	11,161	(30.8)

출처: 건강보험심사평가원 제공자료

NGS 기반 유전자 패널검사의 수가정보는 고형암-Level I(유전자수 50개 또는 유전자 길이 150kb 이하) 기준 의원급 1,139,860원, 병원급 988,850원으로 확인되며, 고형암-Level II(유전자수 51개 이상 또는 유전자 길이 150kb 초과) 기준 의원급 1,628,380원, 병원급 1,412,650원으로 확인되었다(표 1.13).

표 1.13 NGS 기반 유전자 패널검사 추가정보

코드	구분 산정명칭	상대가치점수	진료비용(원)	
			의원	병원
CB001006	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사-고형암-Level I	12178	1,139,860	988,850
CB002006	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사-고형암-Level II	17397.17	1,628,380	1,412,650
CB003006	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-고형암-Level I	12178	1,139,860	988,850
CB004006	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-고형암-Level II	17397.17	1,628,380	1,412,650
CB007006	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-고형암-Level I-비소세포성 폐암에서 23종 유전자 정성검사의 경우	12178	1,139,860	988,850
CB01300A	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-고형암-Level I(NGS 임상검사실 인증 요양기관에서 식약처 허가(신고) 받은 시약·장비를 사용하지 않은 경우)	11757.32	1,100,490	954,690
CB014006	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-고형암-Level II(NGS 임상검사실 인증 요양기관에서 식약처 허가(신고) 받은 시약·장비를 사용하지 않은 경우)	15657.44	1,465,540	1,271,380

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포탈-추가정보(검색일: 2024.4.3.)

### 1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

고형암에서의 NGS 기반 유전자 패널검사와 관련하여, 국외 관련 보험 및 행위 등재 여부를 확인한 결과, 미국 행위분류코드(Current Procedural Terminology code, CPT code)와 일본의 건강보험 등재목록에서 관련 검사행위를 확인하였다.

표 1.14 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	81445 Targeted genomic sequence analysis panel, solid organ neoplasm, DNA analysis, and RNA analysis when performed, 5-50 genes (eg, <i>ALK, BRAF, CDKN2A, EGFR, ERBB2, KIT, KRAS, NRAS, MET, PDGFRA, PDGFRB, PGR, PIK3CA, PTEN, RET</i> ), interrogation for sequence variants and copy number variants or rearrangements, if performed
		81455 Targeted genomic sequence analysis pane l, solid organ or hematolymphoid neoplasm, DNA analysis, and RNA analysis when performed, 51 or greater genes (eg, <i>ALK, BRAF, CDKN2A, CEBPA, DNMT3A, EGFR, ERBB2, EZH2, FLT3, IDHI, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MLL, NPM1, NRAS, MET, NOTCHI, PDGFRA, PDGFRB, PGR, PIK3CA, PTEN, REL</i> . interrogation for sequence variants and copy number variants or rea rrangements, if performed
일본	진료보수 점수표	<p><b>&lt;암 게놈 프로파일링 검사&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 검사방법                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 고형암의 종양세포 또는 혈액을 검사 대상으로 하여, 100개 이상의 암 관련 유전자 변이를 탐지</li> <li>- 차세대염기서열분석(NGS)을 사용하며, 이를 위해 의료기기로 약사법에 따른 승인 또는 인증을 받은 경우에만 해당</li> </ul> </li> <li>• 산정기준                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사횟수는 환자 1인당 1회로 제한하며 다음의 경우 혈액을 이용한 검사가 추가적으로 허용됨 1) 의학적 이유로 종양세포를 이용한 검사가 불가능한 경우, 2) 종양세포를 이용한 검사에서 유효한 결과를 얻지 못한 경우</li> </ul> </li> <li>• 대상 환자                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 표준치료법이 없는 고형암 환자</li> <li>- 국소 진행암 또는 전이암 환자로 표준치료가 완료되었거나 종료될 것으로 예상되는 경우</li> <li>- 주치의 환자의 전신 상태와 장기기능을 평가하여 검사 후 화학요법 적용 가능성이 높은 경우</li> </ul> </li> <li>• 데이터관리                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사결과(FASTQ, BAM 형식의 유전자 서열데이터)와 임상정보를 환자의 동의 하에 암 게놈 정보 관리센터(C-CAT)에 제출</li> <li>- 환자 동의와 관련된 절차는 기록으로 남기며 개인정보 보호법을 준수</li> </ul> </li> <li>• 특별 규정                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- C-CAT에 데이터를 제출하지 않거나 동의를 얻지 못한 경우에도 검사를 진행할 수 있으며, 이에 대한 내용을 기록</li> </ul> </li> <li>• 기타조건                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 특정 유전자(예: <i>EGFR, HER2, BRCA1</i> 등)와 관련된 추가검사를 통해 치료방침을 결정</li> <li>- 전문가 패널에서 결과를 검토 후 환자에게 서면으로 설명</li> </ul> </li> </ul>
		D006-19

출처: 미국 CPT 2021. CPT, Current Procedural Terminology  
일본, 후생노동성 홈페이지

### 1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

#### 1.3.1 폐암 및 체세포 유전자변이

폐암은 소세포성(Small cell carcinoma)과 비소세포성(Non-small cell carcinoma)으로 구분된다. 국제암 연구기관의 폐암 데이터를 살펴보면 소세포성폐암에 비해 비소세포성 폐암이 차지하는 비율이 약 70~80%로 더 높다. 비소세포성 폐암 중 폐편평상피암(Lung squamous cell carcinoma)에서는 남성이 여성보다 많으며 폐선암(Lung adenocarcinoma)에서는 여성이 남성보다 발생비율이 높다. 게다가 폐암은 생존율이 낮은 암으로 일반적으로 초기 단계에서는 징후와 증상이 나타나지 않는다(배재하 등, 2023).

최근에 유전자 프로파일링 기술이 발전하면서 종양의 발생 및 성장에 중요한 종양 유전자와 종양 억제 유전자의 변이에 대한 연구가 활발히 진행되어 폐암을 유발하는 특정 유전자들이 발견되면서 생존율에 큰 영향을 미치게 되었다. 특히 폐선암의 Driver oncogene인 Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) 유전자변이는 *EGFR* Tyrosine kinase inhibitor (TKI) 치료에 반응을 보이며 생존율이 개선되었으며, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)와 Receptor tyrosine kinase 1 (ROS1)의 유전자변이도 ALK TKI에 따른 치료효과가 있다고 보고하였다(Desai, et al., 2016).

따라서 NGS와 같은 분자적 검사기법으로 확인된 폐암 환자의 적절한 표적 치료에 대한 반응률은 그렇지 않은 환자 집단의 반응률(20%~30%)에 비해 높은 반응률(60%~70%)을 보고하였다(Tsimberidou, et al., 2020). 각 환자의 유전자 돌연변이 패턴을 분석하여 표적치료에 적용하는 환자 생존율에 도움을 주는 유전자 검사가 필요하며, 최근 포르말린 고정 파라핀 포매 조직(FFPE)을 이용하여 유전자 염기서열을 빠르게 분석할 수 있는 NGS는 많은 표적 유전자에 대해 빠르고 효율적으로 염기서열을 분석하여 환자의 표적치료에 이용하고 있다(Einaga, et al., 2017).

각 연구에서 보고하고 있는 폐암에서의 유전자변이 유병률은 다음과 같다(표 1.15).

표 1.15 진행성 폐암에서 유전자변이 유병률

유전자	변이양상	추정 유병률(%)	제1저자(출판연도)	연구국가
<i>EGFR</i>	Mutation (All)	79.6	Sueoka-Aragane (2021)	일본
	Mutation (All)	49.1 (Asian)	Melosky (2022)	다국가 연합
		12.8 (Europe)		
	Exon 19 deletions	49.2 (Asian)		
		48.4 (Europe)		
	Mutation	38.7	Sueoka-Aragane (2021)	일본
	Mutation		Nakamura (2023)	일본
	Mutation (All)	79.0	Page (2022)	미국
	Mutation	29.7	Olsen (2024)	미국
	Mutation	26.4	Mack (2020)	미국
EGFR 19 deletion, T790M mutations	42.42	Zhang (2024)	중국	

유전자	변이양상	추정 유병률(%)	제1저자(출판연도)	연구국가
	Exon 19 deletion, p.L858R	50, Asian 15, Caucasian 30, LATAM	Mosele (2020, 2024)	유럽 다국가
	Exon 20 insertions	2	Mosele (2020)	유럽 다국가
	Uncommon mutations	10	Mosele (2020)	유럽 다국가
	-	10	Zugazagitia (2021)	스페인
	EGFR other mutations (p.L861, exon 20 insertions)	3.0 (95%CI 2.6~3.5)	Wolff (2022)	네덜란드
<b>KRAS</b>	Mutation	15.0	Olsen (2024)	미국
	Mutation	17.2	Mack (2020)	미국
	Mutation	15.15	Zhang (2024)	중국
	Other mutations	25.8	Wolff (2022)	네덜란드
	p.G12C	18.7	Wolff (2022)	네덜란드
	-	24	Zugazagitia (2018)	스페인
<b>ALK</b>	Fusion, Point mutation,	2.4	Olsen (2024)	미국
	Fusion	18	Page (2022)	미국
	Fusion	2.9	Wolff (2022)	네덜란드
	Fusions	5.0	Mosele (2020, 2024)	유럽 다국가
	-	<1%	Zugazagitia (2018)	스페인
<b>ROS1</b>	Fusion	3.0	Page (2022)	
	Fusion	1~2	수기 Mosele (2020, 2024)	유럽 다국가
	Fusion	2	Zugazagitia, (2018)	스페인
	Fusion	0.4	Olsen (2024)	미국
	Fusion	2	Mack (2020)	미국
<b>BRAFV600E</b>	Mutation	2	Mosele (2020, 2024)	유럽 다국가
	Mutation	2	Zugazagitia (2018)	스페인
	Mutation	1.2	Olsen (2024)	미국
<b>NTRK1/2/3</b>	Fusions	<1	Wolff (2022)	네덜란드
	Fusions	0.1	Olsen (2024)	미국
<b>MET</b>	ex14 skipping	3	Mosele (2020, 2024)	유럽 다국가
	Focal amplifications	5	Mosele (2020, 2024)	유럽 다국가
	Alterations	4.5	Olsen (2024)	미국
	Alterations	0.4	Mack (2020)	미국
<b>RET</b>	Fusions	1~2	Mosele (2020, 2024)	유럽 다국가
	Fusions	0.5	Olsen (2024)	미국
<b>ERBB2 (HER2)</b>	Mutation	2.3	Mack (2020)	미국
	Mutation	3	LEE (2020)	
	Mutation	2	Wolff (2022)	네덜란드
	Hotspot mutations	3	Mosele (2020, 2024)	유럽 다국가

### 1.3.2 고형암 진단을 위한 유전자검사

고형암 진단을 위한 유전자검사로는 중합효소연쇄반응-확장(Polymerase Chain Reaction-extended, 이하 PCR), (단일)염기서열분석(Sequencing), 형광동소교잡반응(Fluorescence In Situ Hybridization, 이하 FISH), 면역조직(세포)화학검사(ImmunoHisto(cyto)Chemistry, 이하 IHC) 등이 있다.

PCR은 이중나선의 DNA에 열을 가해 단일 가닥으로 만든 다음, 한 쌍의 시발체를 결합시켜(Primer annealing), 시발체를 기점으로 DNA 중합효소가 DNA에 상보적인 염기를 합성하여 다시 두 가닥의 DNA를 만든다. 이 과정을 반복하면서 PCR 산물이 만들어지고 PCR 주기에 비례하여 기하급수적으로 합성되며 30~40회 PCR 주기를 반복하면 230~240배의 DNA가 증폭하게 되어 소량의 DNA로부터 염기순서가 동일한 많은 양의 DNA를 증폭할 수가 있다. PCR은 DNA를 조작하는 가장 기본적인 검사기법이다.

유전자 염기서열검사는 Sanger 등이 개발한 디데옥시뉴클레오티드 사슬종결법 원리의 효소반응법이 보편적으로 이용되고 있고, 이 기법을 바탕으로 형광표지와 모세관 전기영동 기반의 자동화된 염기서열검사가 일반적이다. Sanger 방법으로 유전자 검사를 진행하면 환자로부터 추출된 이중나선의 DNA를 PCR을 통해 증폭한 후 유전자 염기서열검사를 통해 돌연변이 유무를 판별한다.

FISH는 분자세포유전학 검사 기법으로 염색체의 특정 DNA 염기서열의 존재유무를 규명하기 위한 목적으로 이용한다. 교합 또는 교잡반응(Hybridization)은 DNA 탐색자(Probe)에 표지물질을 결합시킨 후 DNA 탐색자 및 검사하고자 하는 세포의 DNA를 변성시켜 단일가닥으로 만든 후 반응시킨다. 이때 표적염색체에 DNA 탐색자가 반응하고 세척한 후 표지물질과 결합할 수 있는 형광물질을 첨가한 후 자외선을 받으면 형광을 내면서 대응하는 DNA 염기서열의 유무 및 위치를 분석한다.

IHC는 항체 중 어느 것도 종양특이항원이 아니기 때문에 단독으로 특이적 진단을 내릴 수 없다. 또한 염색 그 자체의 결과도 매우 다양하게 나타나서 한 종양에서 어떤 특수 염색은 음성으로 보고되는 반면 다른 결과들에 의해 진단이 내려지기도 한다. 예를 들면, 신경내분비종양의 경우, 모든 신경내분비적인 염색에 양성으로 나오는 것이 아니기 때문에 광학현미경 소견과 임상적 특성과 함께 연관하여 해석이 필요하다. 현재 유전자검사 관련 고시 및 비용 정보는 다음과 같다(표 1.16).

표 1.16 NGS 기반 유전자 패널검사와 비교기술 간 고시 내용 및 비용 정보

	평가기술	비교기술		
검사명	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사	유전자검사(유전성, 비유전성)		
		중합효소연쇄반응-확장 <sup>1)</sup>	염기서열분석 <sup>2)</sup>	기타 형광동소교잡반응 <sup>3)</sup> 실버동소교잡반응
				면역조직(세포)화학검사 <sup>4)</sup>
정의 및 적응증	비유전성 고형암·혈액암 진단, 유전질환 및 유전적 소인이 있는 환자 대상	비소세포성 폐암 환자의 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor) 타이로신키나아제억제제(tyrosine kinase inhibitors) 치료를 위하여	유방암, 위암환자의 HER-2 유전자 증폭여부를 확인하고 그	비소세포성 폐암 환자 등에서 병리학적 진단을 위해 환자로부터 채취된 조직 및 세포 검체에서 PD-L1의 발현과 분포를

평가기술		비교기술			
검사명	유전자검사(유전성, 비유전성)				
	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사	중합효소연쇄반응-확장 <sup>1)</sup>	염기서열분석 <sup>2)</sup>	기타 형광동소교잡반응 <sup>3)</sup> 실버동소교잡반응	면역조직(세포)화학검사 <sup>4)</sup>
	진단	치료약제가 민감성을 갖고 있는 EGFR 돌연변이를 검출하기 위함		결과에 따라 <b>예후예측 및 치료방향 선택</b>	'면역조직/세포화학적' 방법으로 확인하고 병리학적인 의의를 판정하기 위한 검사로 <b>항암제 처방을 위한 선별 목적 등을 포함</b>
보험분류 번호	나-598-1	나-583(나)	나-583(다)	나-583(라)(3)	나-567
보험EDI 코드	CB003 CB004 CB007	C5831 C5832	C5836	C5841	C5672 C5673 C5674
급여여부	선별급여	급여	급여	급여	급여
상대가치 점수	(고형암-Level I) 11070.91 (고형암-Level II) 15815.61	1527.54	2415.06	2723.68	Level I: 676.05 Level II: 832.39
진료비용 원가	(고형암-Level I) 병원 1,139,860 의원 988,850 (고형암-Level II) 병원 1,628,380 의원 1,412,650	병원 124,040 의원 142,980	병원 196,100 의원 226,050	병원 221,160 의원 254,940	병원 54,900 의원 63,280
총사용량 (2022년)	(Level I) 340 (Level II)18,196	127,067	(C5833)12,123 (C5834) 9,242	52,114	(C5672) - (C5673-Level I) 1,523,161 (C5674-Level II) 66,424

1) 비유전성 유전자검사-중합효소연쇄반응-확장-교잡반응[EGFR Gene]

2) 비유전성 유전자검사-염기서열분석-염기서열반응 8회[EGFR Gene]

3) 비유전성 유전자검사\_기타\_형광동소교잡반응, 실버동소교잡반응(HER2 Gene)

4) 면역조직(세포)화학검사[종목당]

출처: 건강보험요양급여비용(2024년 1월), 건강보험심사평가원 요양기관업무포털(검색일: 2024.4.12.)

### 1.4 국내외 교과서 및 임상진료지침

진단검사의학 교과서(2022)에서는 최근 NGS 기술의 발전으로 종양 유전자변이에 대한 데이터가 급속히 축적되고 있고, 암 유전체 연구 컨소시엄(The Cancer Genome Atlas, TCGA; International Cancer Genome Consortium, ICGC)에서 50여 개 암종에 대한 염기서열 뿐만 아니라, RNA 발현량, 염기서열 정보, 후성유전체 정보 등의 분석이 완료되어 웹사이트에 공개하고 있다고 제시하였다. 또한, 최근에는 많은 수의 암 관련 유전자를 분석하고자 할 경우, 순환 종양 DNA (Circulating-tumor DNA, ctDNA)를 통하여 표적 서열분석(Targeted sequencing)을 이용할 수도 있으며, 암 관련 유전자 중 특정 호발부위가 정해져 있지 않은 경우에도 NGS 기반 검사를 이용할 수 있다고 제시하였다.

Goldman-Cecil 의학교과서(2023)는 NGS 기반 유전자검사는 특정 종양에서 효과가 있는 치료에 대한 종양마커의 전반적인 평가를 가능하게 한다. 최근 종양 관련 돌연변이 스펙트럼을 정의하고, 유전체 매핑 등 암 기전에 대한 암 유전체 연구 컨소시엄의 국제적인 노력으로 새로운 표적에 대한 치료 개발과 동시에 치료 저항성도 발생할 수 있어 NGS의 이점에도 불구하고 특정 환자에게 가장 적합한 치료제를 선택하려면 다학제 간 접근방식이 필요하다고 언급하였다. 분자종양위원회(Molecular Tumor Board, MTB)에서는 NGS 분석 데이터의 사용은 치료법을 선택하기 위한 의사결정을 촉진하는 강력한 플랫폼이라 언급하였다.

Harrison 내과학교과서(2022)는 암의 병기에 따라 치료법을 결정하기 위해서 분자진단 또는 NGS 분석을 수행한다고 기술했다. 일부 미국 대규모 센터에서는 전이 없는 원발성 종양을 포함하여 모든 검체에 대해 통상적으로 NGS를 수행한다고 제시하였다.

2022년 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)에서는 전이성 또는 진행성 고형암 환자의 경우, 규제기관에서 승인한 바이오마커 치료제가 바이오마커와 부합할 때마다 다중유전자 패널 서열검사를 선호하며(권고의 강도: 중증도), 규제기관의 승인된 치료제와 한 개 이상의 바이오마커와 부합할 때에는 다중유전자 패널서열검사를 사용해야 한다고 권고하였다(권고의 강도: 강함). 추가로 다양한 시퀀싱 패널을 사용하여 종양 시퀀싱을 수행하는 동안 생식세포 변이가 없는 경우에도 유전적 소인을 암시하는 개인 또는 가족력이 있는 환자의 경우 생식세포 검사와 유전상담이 필요할 수 있다고 권고하였다.

2020년 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO)에서는 NGS 사용에 대해 진행성 비편평비소세포폐암(NSCLC), 전립선암, 난소암 및 담관암종의 종양 샘플을 이용한 NGS를 사용할 것을 권장한다. 이들 종양에서 소형 패널에서 추가비용이 발생할 경우 대규모 다중유전자 패널을 사용할 수 있으며, 대장암에서는 NGS가 PCR을 대체할 수 있다고 언급하였다.

표 1.17 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 국외교과서 및 임상진료지침

구분	내용
Goldman-Cecil Medicine (2023)	Chapter 33. Applications of Molecular Technologies to Clinical Medicine: 암 약리유전체학 : 표적 약물치료를 위한 종양 DNA의 체세포 차세대염기서열 유전자 검사는 최근 특정 암 치료제가 특정 종양에서 효능을 가질 가능성을 나타내는 작용 가능한 종양 표지자를 포괄적으로 평가할 수 있게 됨 국제 암 유전체 컨소시엄과 암 유전체 아틀라스는 종양에서 발견되는 돌연변이의 스펙트럼을 정의

구분	내용
	<p>하기 위한 국제적 협력을 시도한 대표적인 사례이며, 암의 유전체 지역적 양상들을 매핑함</p> <p>이러한 국제적 협력에 대한 노력들은 새로운 표적에 대한 추가 치료전략을 개발할 수 있는 토대를 제공하고 있지만, 치료전략들이 개발되고 성공 하더라도 치료저항성으로 그 결과는 단기간 양상에 불과할 수 있음</p> <p>차세대염기서열 분석방법이 가능함에도 불구하고, 환자에게 가장 적합한 치료옵션을 선택하기 위해서는 통합적인 학제 간 치료 접근방식이 필요함. 분자종양위원회는 차세대염기서열분석방법을 통한 데이터를 활용하여 치료 선택에 있어 전반적인 의사소통, 치료방침을 결정, 촉진하기 위한 논의기구로서 강력한 플랫폼이 됨</p>
<p>Harrison's Principles of Internal Medicine (2022)</p>	<p>Chapter 80: Upper Gastrointestinal Tract Cancers</p> <p>종양 단계에 따라 잠재적 치료법을 결정하는데 도움이 되는 분자진단 또는 차세대 염기서열 분석(NGS)을 적용함 (중략)</p> <p>일부 대규모 미국 의료기관에서 비전이성 원발성 종양 환자를 포함한 모든 종양 환자의 검체는 정기 검사로서 NGS 검사를 제공함</p>
<p>ASCO (2022)</p>	<p>Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion</p> <p>섹션 1: 질병별 승인된 유전자 마커를 사용한 다중 차세대염기서열 기반 유전자 패널검사에 대한 의사 결정 프레임워크</p> <p>(중략)</p> <p>항암제의 규제 승인과 관련된 단일 유전체 바이오마커 또는 소수의 유전체 바이오마커만 있는 경우 다중 차세대염기서열 기반 유전자 패널검사는 언제 수행해야하는가?</p> <p>PCO 1.2.1. 전이성 또는 진행성 고형암 환자의 경우, 규제기관이 승인한 유전체 바이오마커와의 연계치료에 적격한 환자에게 다중 차세대염기서열 기반 유전자 패널검사를 사용이 선호됨(권장 강도: 중등도).</p> <p>PCO 1.2.2. 다중 차세대염기서열 기반 유전자 패널검사는 여러 유전체 바이오마커가 규제 기관이 승인한 치료법으로 연계될 때마다 사용해야 함(권장 강도: 강함).</p> <p>(중략)</p> <p>적격 사용에 대한 합의문</p> <p>유전적 성향을 시사하는 개인 또는 가족력이 있는 환자에게는 다양한 시퀀싱 패널을 사용한 종양 유전체 시퀀싱 중에 생식세포 변화가 확인되지 않더라도 생식세포검사와 유전 상담은 여전히 필요할 수 있음</p>

NSCLC, non-squamous non-small-cell lung cancer; PCR, polymerase chain reaction

## 1.5 선행 체계적 문헌고찰

폐암에서 검체(조직생검 vs 액상생검)에 따른 NGS 유전자 패널검사의 진단정확도 혹은 유전자 변이 등에 대한 체계적 문헌고찰만 확인이 되었다. 비소세포성 폐암 환자에서 포괄적 유전자 프로파일(Comprehensive Genomic Profiling)의 임상적 유용성에 대한 체계적 문헌고찰 1편이 확인되었으나, NGS 유전자 패널검사와 기존 유전자 검사방법 간의 임상적 유용성이나 비교효과성 등에 대한 체계적 문헌고찰은 확인되지 않았다.

### 1.5.1 검사일치도

2015년 D'haene 등의 연구에서 22개 유전자의 1,850개 대장암 및 폐암 유전자 패널을 검증하였는데 상용 참조표준을 사용하여 대립유전자 빈도(Alele Frequency, AF)가 4% 초과인 경우에서 돌연변이를 감지하는 민감도와 정확도는 100%이었으며, 90건 중 89건(98.9%)이 성공적으로 시퀀싱되었으며, NGS와 참조검사가 모두 유의한 86개 샘플 중 83개는 NGS와 참조검사 결과가 일치하였으며, 불일치 사례의 3건은 AF가 10% 미만이었다.

2017년에 수행된 Baum 등 연구에서 기존 검사법과 NGS 간의 검사일치율은 90% 수준이라고 제시하고 있으며, 종양조직 검체가 100개 이상인 경우는 검사성공률이 93%라고 보고하였다.

또한, Kato 등 연구(2023)에서는 돌연변이 검출에 대한 기존 검사방법과 NGS 유전자 패널검사와의 상관 계수는 0.966 ~ 0.992이었으며, 기 승인된 유전자검사법과 NGS 유전자패널검사법 간의 일치도는 높은 수준이었다(표 1.18).

표 1.18 표적 유전자별 검사일치도

NO	유전자	양성일치도 (95% 신뢰구간)	음성일치도 (95% 신뢰구간)	비고
1	<i>EGFR</i>	100 (95.5~100)	90.9 (82.2~96.3)	Index) Compact Panel Ref. T) Cobas EGFR Mutation Test v2
2	<i>BRAF</i>	100 (59.0~100)	100 (94.9~100);	Index) Compact Panel Ref. T) Oncomine Dx Target Test
3	<i>KRAS G12C</i>	100 (92.7~100)	100 (93.0~100)	Index) Compact Panel Ref. T) theascreen KRAS RGQ PCR Kit
4	<i>ALK</i>	96.7 (83.8~99.9)	98.4 (97.2~99.2)	Index) Compact Panel Ref. T) Histofine ALK iAEP kit/Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit
5	<i>ROS1</i>	100 (66.4~100)	99.0 (94.6~100)	Index) Compact Panel Ref. T) OncoGuide AmoyDx ROS1
6	<i>MET</i>	98.0 (89.0~99.9)	100 (92.8~100)	Index) Compact Panel Ref. T) ArcherMET
7	<i>RET</i>	93.8 (69.8~100)	100 (94.9~100)	Index) Compact Panel Ref. T) Oncomine Dx Target Test

1) Index : NGS Panel Test

2) Ref. T: 기 승인된 진단검사방법(Reference Test)

출처: Kato et al. (2023)

## 1.5.2 추가 검출률

Shen 등 연구(2022)에서는 단일 염기서열검사(PCR)로 EGFR 유전자가 정상인 4기 비소세포성 폐암(NSCLC, 선암 91.9%)로 진단받은 62명 환자의 검사기록을 후향적으로 수집하여 NGS 기반의 포괄적 게놈프로파일을 검사한 후, 단일 염기서열검사(PCR)로 놓친 EGFR 유전자의 돌연변이를 확인하였다. 이 중 2개 샘플 중에서 NGS 검사로 7개(11.3%)의 EGFR 돌연변이를 검출하였다. 추가 검출된 EGFR 돌연변이 중 5개는 엑손 20 삽입이었고 2개는 엑손 19 결손이었다. 단일 염기서열검사(PCR) 기반의 EGFR 돌연변이가 음성인 환자에서 NGS 검사를 통한 돌연변이 추가 검출률은 EGFR 돌연변이 유병률이 높은 집단에서 11.3%이었으며, 돌연변이를 가장 많이 추가 검출한 부위는 엑손 20 삽입이었다.

또한, 2020년에 수행된 Shen 등의 다른 연구에서도 NGS 추가 검출률은 8.1%로 단일 유전자검사에서의 변이 검출을 누락하는 경우가 있음을 보고하였다.

Baum 등(2021)에서도 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이의 경우, PCR 검사는 175명 중 89명(50.9%)만 식별하여 NGS 검사와의 유전자 돌연변이 검출률을 비교하면, 상용 PCR 키트의 한계로 약 50%의 엑손 20 삽입을 놓칠 수 있다고 보고하였다.

## 1.6 기존 의료기술평가

폐암에서 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 의료기술평가 사례는 국외 1건과 국내 1건이 확인되었으며, 평가 결과는 다음과 같다.

### 1.6.1 호주 의료기술평가

호주 Medical Services Advisory Committee (MSAC, 2022)에서는 비소세포 폐암(NSCLC) 환자를 대상으로 NGS 유전자 패널검사와 단일 유전자검사 간에 비교를 통한 의료기술평가를 진행하였다. 동 보고서의 임상적 안전성 측면에서는 NGS에 의한 종양조직의 효율적인 검체사용이 순차적인 단일 유전자검사보다 더 적은 수의 재조직 검사를 초래하여 조직생검을 피하는 것이 생검과 관련된 부작용의 위험을 감소시킬 가능성이 있으나, NGS 유전자패널검사가 조직재생검 비율을 감소하거나 이를 부정할 수 있는 비교문헌은 없었다.

임상적 효과성은 비소세포 폐암(NSCLC) 환자에서 NGS 유전자 검사패널은 EGFR 변이체를 검출하는데 있어 순차적 단일 유전자검사보다 변이발견율이 높아 민감도가 더 우수하다는 근거가 확인되었다. 이는 단일 유전자검사 범위를 벗어난 변이체까지 포괄적 검출이 가능하기 때문이며, 대부분 표적치료에 적합한 환자를 대상으로 NGS 유전자패널 검사를 적용하는 것이 적절한 것으로 간주되었다.

- 검사정확도(단면연구): NGS 검사일치율이 단일 유전자 검사보다 더 높음 - 문헌 30편(n=4,081)  
NGS 검사성공률(종양조직)이 더 높음 - 문헌 1편(n=4,040)
- 환자관리의 변화: 불일치 결과로 치료법 영향을 보여준 근거 - 6편(n=99)  
불충분한 조직으로 재조직 검사 시행한다는 근거 - 2편(n=225)

- 의료결과의 영향: NGS 시행으로 TKIs에 반응할 가능성이 높은 추가 사례 근거 - 문헌 8편(n=2,921), 재조직 검사를 피하는 것이 재조직 검사를 받는 것보다 안전하다는 근거 - 문헌 16편(n=2,326)
- 예측 효과(치료효과 변동): ALK TKI의 경우, IHC 또는 FISH 선택보다 NGS 환자 선택이 우수한 근거 - 문헌 1편(n=50)

표 1.19 호주 의료기술평가 임상적 효과성 관련 문헌 결과

No	구분	Gene, 종재법	근거	결과변수	결과	비고	
1	검사 일치도	EGFR (유병률:15%)	대상자수: 2,611 문헌수:22편	양성일치율	0.98 (95%CI: 0.95, 0.99)		
				음성일치율	0.97 (95%CI: 0.95, 0.99)		
				양성예측도	0.85		
		음성예측도	1.00				
		ALK (유병률: 3%)	대상자수: 1,464 문헌수:11편	양성일치율	0.92 (95%CI: 0.77, 0.97)		
				음성일치율	0.99 (95%CI: 0.93, 1.00)		
				양성예측도	0.74		
		ROS1 (유병률:1.61%)	대상자수: 830 문헌수:6편	음성예측도	1.00		
				양성일치율	0.86 (95%CI: 0.63, 0.96)		
음성일치율	1.00 (95%CI: 0.99, 1.00)						
2	치료 반응률	EGFR	1) 대상자수: 40	NSCLC 무진행성 생존율	High vs low HR=0.27(95%CI 0.09, 0.79, p=0.017)	Threshold allelic Frq: 0.30	
				NSCLC 전체 생존율	High vs low HR=0.47(95%CI 0.17, 1.30, p=0.14)		
		EGFR	2) 대상자수: 89	무진행성 생존율	Ajusting HR = 0.991 (95%CI 0.982, 0.999, p=0.042)		Erlotinib or gefitinib
				전체 생존율	High vs low aVAF median 94 vs 57주, p=0.011		
3	검사 소요 시간	Oncomine Focus Assay on DNA and RNA	3) 대상자수: 537	비교법: Single gene (EGFR, KRAS, BRAF, MET or HER2), IHC and FISH	NGS: 평균 근무일 10일 SG: 평균 13.15일	이탈리아	
		NGS on DNA only	4) 대상자수: 884	ARMS-PCR and IHC/FISH	NGS: 근무일 중위수 12일 (5-79) SG: 근무일 중위수 13일 (9-86)	중국	
		NGS on DNA, plus fusions tested by IHC, FISH or RNA NGS	5) NSCLC NGS: 대상자수: 3,343, Non-NGS 대상자수: 698	Various non-NGS single gene testing	NGS: 근무일 중위수 10일 (0-495, IQR 7-14) SG: 근무일 중위수 10일 (2-63, IQR 7-13)	네덜란드	

1) Friedlaender et al., (2021), 스위스  
 2) Gieszer et al. (2021), 헝가리  
 3) Dall’Olio et al. (2020)  
 4) Li et al.(2021)  
 5) Steeghs et al.(2022), S4  
 출처: Medical Services Advisory Committee (MSAC, 2022)

## 1.6.2 신의료기술평가

국내에서는 비소세포성 폐암에서 *BRAF*, *ROS1*, *EGFR* 유전자를 포함한 23종 유전자 정성검사 [차세대염기서열분석법]은 NCCN 가이드라인과 국제폐암연구협회에서 발간한 총 2편의 가이드라인과 총 4편의 문헌을 근거로 신의료기술평가를 수행하였다. 동 검사는 비소세포성 폐암 환자를 대상으로 23종 유전자(*BRAF*, *ROS1*, *EGFR*, *MTOR*, *NRAS*, *DDR2*, *ALK*, *RAF1*, *PIK3CA*, *FGFR3*, *PDGFRA*, *KIT*, *MET*, *RET*, *FGFR2*, *HRAS*, *KRAS*, *ERBB3*, *CDK4*, *AKT1*, *MAP2K1*, *ERBB2*, *MAP2K2*)를 정성으로 동시에 검출하고, *BRAF* 유전자 변이를 통한 치료약제(Dabrafenib/trametinib 병용요법), *ROS2* 유전자 변이를 통한 치료약제(Crizotinib), *EGFR* 유전자 변이를 통한 치료약제(Gefitinib)의 투여를 위한 환자를 선별하는 의료기술이다. 신의료기술평가 결과, 적은 샘플에서도 사용이 가능하며, 기 확립되어 있는 단일 유전자검사를 각각 시행하는 것에 비해 한 번에 시행가능하고, 추가 생검의 필요를 줄일 수 있는 이점이 있어 안전하고 유효한 기술(근거의 수준 D)로 심의되었다(보건복지부 고시 제2019-243호).

## 1.7 선행 일차연구

Kang 등(2024)에서는 진행성 NSCLC 환자에서 NGS 검사 단일 유전자검사(SGT) 간 비교효과성을 확인하였다. 2017년부터 2018년 사이에 진행성 폐선암종으로 진단받은 환자대상(n=8,566)의 후향적 코호트 연구로 사망 혹은 연구 종료시점(2019년 12월 31일)까지 추적 관찰하여 PS 매칭을 통해 교란요인(연령, 소득수준, 도시거주 등)의 균형을 맞춘 후에 Cox 비례위험모형을 사용하여 NGS군(n=402)과 SGT군(n=6,932) 간 사망에 대한 위험비(adjusted Hazard Ratio, aHR)를 추정한 결과, NGS 그룹과 SGT 그룹 간 전체생존율 중앙값과 사망위험의 차이가 관찰되지 않았다(18.5개월 vs 19.7개월,  $P = 0.783$ ; aHR 0.98, 95% 신뢰구간(CI) 0.84-1.14). *EGFR* 또는 *ALK* 돌연변이 음성 비소세포성 폐선암 하위그룹에서만 NGS군이 SGT군에 비해 생존위험비가 낮았다(14.1개월 vs 9.0개월, 로그 순위  $P = 0.006$ , aHR 0.82, 95% CI 0.69-0.97). 따라서, 진행성 비소세포폐암 환자에서는 NGS 검사가 생존의 개선과 관련이 없었으나 *EGFR* 또는 *ALK* 돌연변이가 없어 치료적 선택이 제한된 환자에서는 NGS 검사가 SGT 검사와 비교하여 생존의 유의한 개선이 있었으며 생존 기간을 보정한 의료 비용도 낮추었다. NGS에 대한 의료자원이 한정적이고 의료접근의 형평성 등을 고려할 경우, NGS보다는 SGT를 선행하는 것이 더 효율적인 전략일 수는 있다고 제시하였다.

Garon 등(2023)은 치료받은 적이 없는 *EGFR* 변이 전이성 비소세포폐암 환자에서 신약의 효과를 확인하기 위해 NGS 검사를 이용하여 치료 적합한 환자를 선별하여 약제를 치료한 후, 의료결과(생존율)를 평가하였다. 라무시루맙과 엘로티닙 병용군이 위약 및 엘로티닙군에 비해 무진행 생존기간 (PFS)이 우수하였다.

## 2. 평가목적

본 평가의 목적은 폐암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사가 약제 선택 등 치료방향을 결정하는데 임상적으로 유용한지에 대하여 안전성, 효과성, 경제성 측면의 신뢰도 높은 최신의 근거를 제공하여 보건의료분야의 정책적 의사결정을 지원하기 위함이다.

## 1. 문헌고찰

### 1.1 개요

NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암)의 임상적 유용성을 평가하기 위하여 문헌고찰을 수행하였다. 의료기술의 구체적인 평가범위 및 평가방법은 “NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암, 대장암, 유방암, 난소암) 공동소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 검토에 따라 최종 확정하였다.

### 1.2 평가범위

본 평가에서는 NGS 기반 유전자 패널검사에 대한 건강보험 선별급여의 본인부담률이 암종별로 차이가 있고 고시 개정시점(보건복지부 고시 제2023-226호, 시행일: 2023년 12월 1일)으로부터 1년 이내 재평가를 수행하는 점을 고려하여 소위원회에서는 국내 임상상황에 맞는 유전자 검사전략 설정과 시나리오 분석을 위한 정보 제공의 목적으로 동 검사의 임상적 유용성에 관한 문헌고찰을 수행하기로 하였다.

본 평가는 폐암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 임상적 유용성(안전성, 효과성, 경제성)과 가이드라인 및 국내현황 조사를 구분하여 문헌고찰을 수행하기로 하였으며, 평가항목 중에서 임상적 유용성(임상적 안전성, 효과성, 경제성)은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD를 설정하여 문헌고찰을 수행하였다.

- 폐암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사는 약제 선별 등 치료방향을 결정하는데 임상적으로 유용한가?

소위원회에서는 암종별 유전자 검출률이 상이하고 같은 유전자 내 변이양상도 다양하거나 이질성이 높고 인종별 유전자 변이유병율이 상이하여 기존 체계적 문헌고찰 방법론으로 NGS 기반 유전자 패널검사의 진단정확성과 임상적 유용성 등을 확인하기에는 제한점이 있다고 판단하였다.

또한, 동 검사법은 임상에서 치료를 위해 사용 중인 기술로 교과서나 가이드라인에서도 진단 및 치료방향 결정을 위해 NGS 유전자검사를 권고하는 현 상황에서 기존 체계적 문헌고찰 방법론을 적용하여 광범위한 평가범위를 수반하여 평가하는 것은 적절하지 않다고 판단하였다. 폐암 환자에서 23종 유전자에 한정된 NGS 기반 검사법이 신의료기술평가를 수행한 사례는 있었으나, 국내에서 기 등재된 의료기술과 비교하여 의료기술평가를 수행한 사례가 없고 현 임상상황에 맞는 문헌적 근거를 확인하는 것은 비용효과성 및 재정영향분석 등을 위해 의미가 있다고 판단하였다. 따라서, 소위원회에서는 건강보험에 등재된 유전자별

검사방법, 약제 정보조사, 의학교과서, 가이드라인 등 다양한 문헌과 정보원을 활용한 문헌고찰을 통하여 폐암에서 NGS 유전자 패널검사의 임상적 유용성을 확인하기로 하였다. 평가범위 및 평가항목에 대한 소위원회의 종합적인 검토의견은 다음과 같다(표 2.1).

표 2.1 평가범위 및 평가항목 검토 내용

구분	평가항목	소위원회 의견	비고
1	분석적 타당도 및 진단정확성	<ul style="list-style-type: none"> <li>단일유전자검사법과 검사목적, 적용시점 등이 상이함: 유전자별 표준검사법 및 검출 수준이 다르며, 변이율이 낮을 경우, 상호보완적으로 검사를 시행할 수도 있음</li> <li>유전자검사 특성 상 위음성/위양성 확인이 어려움</li> <li>NGS 적용환자는 단일 유전자검사 적용 환자보다 상대적으로 더 적어 전체 대상자의 분모의 차이로 진단정확성 접근에서 비교성이 상대적으로 떨어질 수 있음</li> <li>NGS 검사를 통한 진단정확성을 높이는 임상사례가 있으나, 체계적문헌고찰 방법으로는 내용 확인이 어려움</li> <li>유전자 변이 유병율과 추가 검출율은 종설 문헌과 가이드라인을 참고하여 서론에 제시하기로 함</li> </ul>	평가 제외 - 서론 제시
	1.1 진단정확성		
	1.2 유전자 변이 유병률		
	1.3 유전자 변이 추가검출률		
2	임상적 유용성	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 부작용 및 이상반응</li> <li>• 검사 관련 부작용</li> <li>• 검사 실패율, 재생검률, 검사결과 오류로 인한 위험</li> </ul>	평가 포함 - 문헌고찰
	2.1 안전성		
	2.2 효과성: 의료결과에의 영향	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ‘유전자별 약제선별’ 설정</li> <li>• 검사결과에 따른 유전자별 약제 적용률</li> <li>• 검사결과에 따른 표적치료제 변경률</li> <li>- ‘표적치료제 치료반응률’ 설정</li> <li>• ORR (%)= overall response rate</li> <li>• DCR (%) = disease control rate</li> </ul>	평가 포함 - 문헌고찰
	(1) 치료방향 결정	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 검사 적용에 따른 장기 효과성의 차이를 판단하기는 임상치료과정 중의교란요인 등으로 검사법 차이로 인한 결과지표 설정으로는 부적절함</li> </ul>	
	(2) 단기 임상적 결과	<ul style="list-style-type: none"> <li>※ 약제 임상연구를 통한 기 확립된 근거(가이드라인, 허가, 견보 등재 등) 활용 가능</li> </ul>	평가 포함 - 문헌고찰
	(3) 장기 임상적 결과 (재발률, 생존률 등)	<ul style="list-style-type: none"> <li>※ 유전자 검사방법, VAF (variant allele frequency), 표적치료제 적용 등에 따른 생존 (OS, PFS 등) 예후 관련 결과변수 등은 제외하기로 함</li> </ul>	평가 제외
	2.3 경제성	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 비용효과성</li> <li>- 비용산출 및 재정영향</li> </ul>	평가 포함 - 문헌고찰
3	가이드라인 및 국내현황		
	3.1 최신 가이드라인 검토	- 국내외 최신 가이드라인 검토 결과 제시	평가 포함
	3.2 건강보험 급여 현황	- 국내 등재된 표적치료제 선별 및 유전자 검사법 제시	- 문헌고찰

또한, 소위원회에서는 가이드라인이나 국내 건강보험에 표적치료제로 적응증이 제시된 유전자를 중심으로 동 평가에 포함하기로 하고, 폐암에서 NGS 유전자 패널검사의 유용성을 확인하기 위한 유전자(총 9종)는 다음과 같다(표 2.2).

표 2.2 평가대상 표적 유전자

암종	유전자 종류	비고
폐암	9종 EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAFV600E, NTRK1/2/3, MET, RET, ERBB2 (HER2)	기 등재된 폐암 표적치료제 기반 유전자

본 평가의 문헌고찰은 임상적 유용성을 확인하고자 PICOTS-SD를 설정하고 안전 담당자가 기본적인 사항에 대한 초안을 작성하였다. 대상환자, 중재검사, 비교검사, 결과변수 등은 추후 소위원회의 논의를 거쳐 구체적인 세부 사항들을 확정하여 문헌고찰을 수행하였다(표 2.3).

첫째, 대상환자는 폐암에서 전이성, 진행성 병기를 구분하지 않고 문헌을 선택하였다.

둘째, 중재검사는 고형암 관련 NGS 유전자 패널검사에 포함된 유전자 수는 문헌마다 다양하였고, 'NGS panel' 또는 'Comprehensive Genomic Profiling (이하, CGP)'로 언급한 경우 중재검사에 포함하였다. 문헌선택 시에는 패널종류, 유전자 수, 검체종류(종양조직, 액상)를 한정하지는 않았으나, 중재검사의 특성으로 NGS 검체, 유전자 패널수, DNA/RNA 여부 등은 구분하였다.

셋째, 비교검사는 유전자별 표준검사방법인 단일유전자검사법을 비교검사로 설정하려고 하였으나, 각 검사법 적용의 목적성이 다르고 시점별 검사법의 비교가능성이 적절하지 않아 비교검사를 제한하지 않았다. 다만, 경제성 평가에서는 순차 단일검사와 순차 단일검사 적용 후 NGS 검사를 적용한 사례는 평가에 포함하였으며, 조직과 액상검체 간 NGS 검사비교는 평가에서 제외하였다.

넷째, 결과지표로는 폐암에서 NGS 유전자 패널검사의 유용성을 확인하기 위해 안전성 지표는 검사실패율(위음성률) 또는 검사성공률(역산), 검사실패로 인한 조직재생검률로 설정하였다. 검사의 실패는 추가검사를 위해 침습적 조직검사를 통해 검체채취로 노출될 수 있어 안전성에 포함하기로 하였다.

또한, 문헌에서 제시한 표적치료제와 관련된 약제 부작용은 제외하기로 하였다. NGS 검사의 실제 적용목적은 검사결과에 따른 유전자별 약제 선택이기 때문에 효과성 지표로는 유전자 검사에 따른 표적치료제의 임상적 단기 결과지표인 객관적 치료반응률(Overall Response Rate, ORR), 질병조절률(Disease Control Rate, DCR)을 포함하였다.

다만, 암 환자에서 임상적으로 주요한 결과지표인 무진행생존(Progression Free Survival, PFS), 전체생존율(Overall Survival, OS) 등의 임상적 장기 결과지표는 임상적 교란요인, 예후 유전자, 약제 효능 등의 영향이 크므로 본 평가의 핵심질문과 평가 관점에 맞지 않아 포함하지 않기로 하였다.

또한 각 유전자별 진단정확도는 기존 단일 유전자검사법들을 통해 진단하지 못한 것을 NGS 검사로 유전자 변이를 확인해 표적치료를 적용한 사례들이 임상적 유용성을 설명할 수는 있겠으나, 해당 사례만으로 논문을 게재하기는 어려워 문헌고찰을 통해 평가하기에는 한계가 있다는 의견을 제시하였다. 소위원회에서는 유전자별로 단일유전자검사를 순차적으로 적용하여 진단정확도를 확인하는 연구설계는 조직검체를 통한 검사법인 점을 감안할 때, 조직검체의 보존력과 재생검의 어려움, 환자의 중증도, 다양한 임상상황에서 연구 수행자체에 한계가 있다는 의견을 제시하여 문헌고찰을 통한 진단정확도는 결과지표에 포함하지 않았다.

다섯째, 연구환경과 추적기간은 자료검색, 분석과정 등에서 제한하지 않았다.

여섯째, 연구설계는 문헌선정과정에서 증례연구만 제외하였다.

표 2.3 임상적 유용성 PICOST-SD 세부사항

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	폐암
Index test (중재검사)	NGS 기반 유전자 패널검사 (나598-1)
Comparator (비교검사)	유전자별 검사법 제한 없음 <sup>1)</sup> - 단일 유전자검사법 단회, 순차 다회 적용 등 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 종합효소연쇄반응-확장 Polymerase Chain Reaction (PCR) - Extended (나593나)</li> <li>• 단일 염기서열분석 Sequencing (나593가)</li> <li>• 동소교잡반응 (In Situ Hybridization, ISH),</li> <li>• 형광동소교잡반응 (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH)</li> <li>• 면역조직(세포)화학검사 (Immunohistochemical stains, IHC)</li> </ul>
Outcomes (결과변수)	<b>부작용 및 이상반응</b> - 검사 관련 부작용 임상적 안전성 - 검사실패율 <sup>2)</sup> - 재생검률 <sup>3)</sup> - 검사결과 오류로 인한 위해 <sup>4)</sup>
	<b>의료결과에의 영향</b> 임상적 효과성 - 유전자별 약제 선별 <sup>5)</sup> - 치료반응률
	경제성 비용효과성 비용추계 및 재정영향, 비용산출
	사회적 가치 해당사항 없음
Setting (연구환경)	제한 없음
Time (추적기간)	제한 없음
Study design (연구유형)	증례연구 제외 (그 외 연구유형 제한 없음)

1) 단일 유전자검사법의 단회, 순차적 다회, 병행 등 모두 포함 가능

2) 검체(조직/액상 등) 채취로 인한 위험노출

3) 검체(조직/액상 등) 채취로 인한 추가위험 노출

4) 불필요한 약물치료, 치료 불이행 혹은 치료지연 가능성

5) 표적치료제가 있는 유전자변이에 따른 표적치료제 적용률

## 1.3 문헌검색

### 1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.4).

표 2.4 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid EMBASE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>

### 1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.5).

표 2.5 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	<a href="http://www.koreamed.org/">http://www.koreamed.org/</a>
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	<a href="http://kmbase.medic.or.kr/">http://kmbase.medic.or.kr/</a>
한국교육학술정보원(RISS)	<a href="http://www.riss.kr/">http://www.riss.kr/</a>

### 1.3.3 검색전략

사전검색을 통해 주요 개념어와 관련 용어를 최대한 파악하였으며, 국외 검색원의 경우 Ovid-MEDLINE에서 활용한 검색어를 기본으로 각 자료원별로 적용하였다. 국내 검색원의 경우 국외 검색 시 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하며, 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하여 검색하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

### 1.3.4 검색기간 및 출판언어

문헌 검색시점에서는 출판연도를 제한하지 않았으며, 출판언어도 제한하지 않았다.

### 1.3.5 수기검색

#### 1.3.5.1 임상적 유용성

임상적 유용성을 확인하기 위한 안전성, 효과성, 경제성 관련 문헌검색은 전자검색원의 검색 한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제기준에 적합한 문헌을 수기로 추가하였다.

#### 1.3.5.2 가이드라인 및 국내현황 조사

안전성, 효과성, 경제성 이외의 임상적 유용성을 확인하기 위한 문헌검색은 최신 가이드라인과 국내 임상 사용현황 관련 자료들을 다음의 방법으로 확인하였다.

가이드라인은 국내 임상진료지침 정보센터(Korean Medical Guideline Information Center), 국제 진료지침 네트워크(Guideline International Network, GIN), 영국 국립보건임상연구소(National Institute for Health and Care Excellence, NICE), 미국 종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)에서 “Lung cancer”, “next generation sequencing”, “NGS”, “multigene profiling” 등 주요어를 조합하여 검색하였고 검색된 가이드라인을 활용하여 국내외 의료기술평가기관 및 전문학회, 국제기구에서 발간한 가이드라인을 수기 검색하였다(표 2.6)(검색일: 2024. 10. 14.).

또한, 국내 임상사용 현황은 보건복지부, 식품의약품안전처 의약품안전나라, 건강보험심사평가원 누리집의 웹사이트를 활용하여 검색하였으며, 이후 소위원회에서 가이드라인 및 국내 임상사용현황 조사결과의 적절성을 확인하였다.

표 2.6 최신 가이드라인 및 국내현황 정보원

검색원	URL 주소
<b>최신 가이드라인</b>	
국내 임상진료지침 정보센터	<a href="https://www.guideline.or.kr/">https://www.guideline.or.kr/</a>
국제 진료지침 네트워크	<a href="https://g-i-n.net/international-guidelines-library">https://g-i-n.net/international-guidelines-library</a>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines	<a href="https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines">https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines</a>
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	<a href="https://ascopubs.org/jco/special/guidelines">https://ascopubs.org/jco/special/guidelines</a>
European Society for Medical Oncology (ESMO)	<a href="https://www.esmo.org/guidelines">https://www.esmo.org/guidelines</a>

검색원	URL 주소
국내 임상사용 현황	
보건복지부	<a href="https://www.mohw.go.kr/">https://www.mohw.go.kr/</a>
의약품안전나라 의약품통합정보시스템	<a href="https://nedrug.mfds.go.kr/index">https://nedrug.mfds.go.kr/index</a>
건강보험심사평가원	<a href="https://www.hira.or.kr/main.do">https://www.hira.or.kr/main.do</a>

국내 등재된 표적치료제 선별과 유전자검사법을 확인하기 위해 건강보험 급여 현황 및 적응증은 「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(건강보험심사평가원 공고) (2024.10.01.) 개정판을 참고하였다.

또한, 표적치료제와 관련하여 국내 생산의약품 및 수입의약품에 관한 제반 정보를 수집한 데이터베이스인 약학정보원 (<https://www.health.kr/>)을 활용하거나 식품의약품안전처의 의약품통합정보시스템을 활용하였다. 이 외 표적치료제 선별을 위한 유전자검사법에 대한 조회는 요양기관업무포털 홈페이지에서 고시항목을 바탕으로 표적유전자별로 별도 검색을 통하여 건강보험에 등재된 유전자검사법을 개별 확인하여 정리하였다.

## 1.4 문헌선정

임상적 유용성(안전성, 효과성, 경제성) 확인을 위한 문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되거나 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌은 배제하였다. 2차 선택·배제 과정에서는 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우, 연구진 회의를 통해 의견일치를 이루었으며, 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 <표 2.7>과 같다.

표 2.7 선정기준 및 배제기준

선정기준	배제기준
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 고형암(폐암)환자를 대상으로 한 연구</li> <li>- NGS 기반 유전자 패널검사를 수행한 연구                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 유전자 패널종류와 수 등은 제한하지 않음</li> <li>• 검체: 중앙조직, 액상</li> <li>• DNA/RNA 모두 포함</li> </ul> </li> <li>- 사전에 정의한 결과변수를 1개 이상 제시한 연구                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 안전성: 부작용 또는 이상반응 등                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사실패율, 재생검률</li> <li>- 검사결과의 오류로 인한 위해 가능성</li> </ul> </li> <li>• 효과성: 의료결과에의 영향                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 유전자별 약제선별, 치료반응률</li> </ul> </li> <li>• 경제성</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물 연구 또는 전임상 연구)</li> <li>- 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등)</li> <li>- 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌</li> <li>- 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 동료심사를 거치지 않은 경우)</li> <li>- 원문 확보 불가</li> <li>- 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구</li> <li>- 증례연구</li> </ul>

## 1.5 비뿔림위험 평가

비뿔림위험 평가는 두 명 이상의 연구자가 독립적으로 시행하고, 의견불일치 시 논의를 통해 조정하였다. 비뿔림위험 평가도구는 연구유형에 따라 무작위배정 비교임상시험연구(Randomized Controlled Trial, 이하 ‘RCT’)는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB), 그 외에 비무작위연구(비무작위 비교임상연구, 코호트 연구, 단면 연구, 전후 연구 등은 Risk of bias for nonrandomized studies (RoBANS) 2.0 국문판을 이용하였다. 다만, 단일군 연구이거나 연구유형을 구분하기 어려울 경우, 비뿔림위험 평가를 진행하지 않기로 하였다.

## 1.6 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 서식을 활용하여 수행하였다. 한 명의 담당자가 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리하였고 자료추출 내용과 제시방법 등에 대해 내부 논의를 진행하였다.

자료추출 양식은 담당자가 초안을 작성한 후, 내부 회의 및 소위원회에서 최종 확정하였다. 자료추출의 주요 내용은 연구의 일반적 특성(출판연도, 저자명, 연구국가, 연구설계 등), 연구대상, 중재방법, 안전성 결과, 효과성 결과 등을 포함하였다.

## 1.7 자료정리

자료정리는 질적 검토(Qualitative review)를 적용하여 기술하였다.

### 1. 연구선정 결과

#### 1.1 연구선정 개요

임상적 유용성에 대한 국내외 연구를 검색한 결과, 총 10,697건이었고 각 데이터베이스에서 중복 검색된 3,315건을 제외하고 수기검색 1편을 추가하여 총 7,383편을 검토하였다. 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관된 632편을 1차적으로 선별하였으며, 원문을 검토한 후 문헌선택 기준에 따른 선택과정을 거쳐 최종 선택된 연구는 총 35편이었다.

본 평가의 연구선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 다음과 같으며(그림 3.1), 배제연구의 목록은 [별첨 2]에 제시하였다.

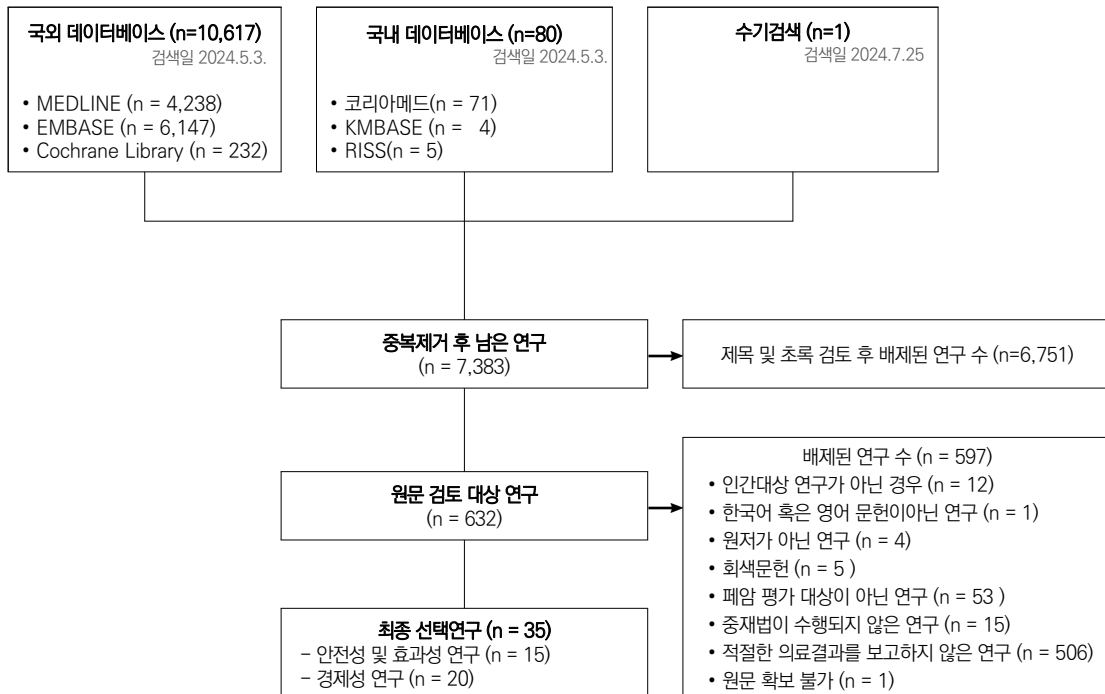


그림 3.1 연구선정 흐름도

## 1.2 선택연구 특성

폐암에서 문헌고찰을 통한 임상적 유용성을 확인하기 위해 선택한 연구는 총 35편이며, 이 중 안전성 및 효과성을 확인한 연구는 15편이었고 경제성 분석연구는 20편이었다.

안전성 및 효과성 확인을 위한 선택연구 유형은 코호트 혹은 등록연구 내 환자군 연구 15편이었으며, 연구수행 국가 및 출판연도는 미국 7편, 한국이 1편으로 확인되었다.

대상환자는 대부분이 진행성, 전이성, 폐암이었으나, 진행성 혹은 전이성 NSCLC로 진단받은 환자 5편, 진행성/전이성 선암 혹은 편평상피세포암 3편, 진행성/전이성 폐암 2편, 편평상피세포암 1편, 선암 & 뇌전이(40%) 1편이었다.

중재검사의 검체는 종양조직 4편, 혈장(cfDNA, Guardant360 포함)이 5편이었으며, 종양조직과 혈장을 모두 포함한 경우는 2편이었다.

동 검사방법과 비교검사법을 동시에 수행하여 비교한 연구는 없었으며, 검체종류는 보고하지 않은 문헌이 3편이었다. 또한, 유전자 검사패널의 종류와 패널에 포함된 유전자수는 문헌별로 상이하였으며, 선택문헌 특성표는 다음과 같다(표 3.1).

경제성 분석연구는 총 20편 중에 비용효과성을 확인한 연구는 총 7편이었고 비용추계 및 재정영향분석은 총 10편, 비용을 산출한 연구는 총 3편이었다. 경제성 분석연구의 특성은 분석 시 관점, 매개변수, 고려사항 등이 주요 결과에 해당되어 경제성 결과에 표로 제시하였다.

표 3.1 안전성 및 효과성 선택연구 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상질환	대상자수 (NGS군, %) / (non-NGS군)	증재검사	표적치료법	안전성	효과성	비고
1	Page (2024)	미국	전향적 코호트 내 환자군 연구	진행성 NSCLC	전체대상자: 307 (89, 31.6%) - 타겟미치료자: 28 - 타겟치료자: 61 - 추적관찰자: 33	NGS	Afatinib, Alectinib, Crizotinib, Erlotinib, gefitinib, Osimertinib	-	Time to Tx (D), Overall Response (CR/PR/SD/PD) PFS	FU: 6M,12M
2	Zhang (2024)	중국	전향적 코호트내 환자군 연구	진행성 선암 (83.3%), 편평상피세포 암 (16.7%)	전체대상자: 66 (45, 68.18%)	GeneseeqOne™	EGFR-TKI or crizotinib	NR	EGFR 19 deletion, T790M mutations OS, PFS	OS: 24M, PFS: 10.5M EGFR (42.42%), TP53 (31.82%), KRAS (15.15%) etc
3	Powell (2023)	미국	후향적 연구 내 환자군 연구	진행성 전이성	전체대상자: 59,278 Pembrolizumab 처방 - EGFR/ALK 변이가 확인된 대상자: 600 FU 및 분석가능자: 359	Guardant360	First-line therapy By NCCN	-	rwTTD, rwTTNT Health Care Utilization 비교 (Optimal vs suboptima   )	NCCN 가이드라인 Guardant INFORM dataset Health care claims (3M, 6M, 12M)
4	Nakamura (2023)	일본	전향적 코호트 내 환자군 연구	진행성 NSCLC - 선암(97%) 편평상피세포 암 (3%)	29 EGFR 변이: 29	Guardant360 (Guardant Health) 74종 유전자	EGFR: Afatinib	-	NGS 검출 체세포결과 PFS 확인 (EGFR- CNG ctDNA)	+ 6 genes for fusions, 18 genes for amplification
5	Raphael (2023)	이탈리아	후향적 코호트 내 환자군 연구	진행성 NSCLC - 선암 100% 뇌전이 40%	CGP 검사받고 ALK-TKI 치료실패한 대상자수: 20 → 추적관찰자: 16	CGP Foundation One CDx or Foundation One Liquid CDx	ALK TKIs: Brigatinib,lorlatinib,; crizotinib, platinum-based chemotherapy	NR	TAT, CGP 치료결과에 따른 권고 변화 OS	TTD, OS: 20M 2nd,- 3rd ALK TKIs 실패환자: ALK 변이여부 확인 및 효과
6	Olsen (2022)	미국	등록 연구 내 환자군 연구 claims DB	진행성 NSCLC (adenocarcinoma 72.9%)	전체대상자: 71,419 2 <sup>nd</sup> :3,468 3,084 → 2771 843 (30.4%) Target Tx: 865	Guardant360	EGFR-TKIs immunecheck point inhibitors (ICIs). VEGFR targetingagent (inallcases, bevacizumab) etc.	-	ctDNA, target 여부 TTD OS Survival,	1st line 12M, 2nd line 30M EGFR:824(29.7%) → TTx (573/770, 91.5%) KRAS, MET, ALK, ERBB2, BRAF V600, RET, ROS1, NTRK1, MSI-h

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상질환	대상자수 (NGS군, %) /(non-NGS군)	증재검사	표적치료법	안전성	효과성	비고
7	Paz- Ares (2022)	미국	후향적 코호트 내 환자군 연구 health record DB	진행성 NSCLC	1st 6,682 → 5,783  3,050 NGS:1406 vs non-NGS:950	CGP, NGS	NR	검사 실패율	Target Tx R/O Potentially missed targeted Tx	(NGS vs Non-NGS),  NGS 검사성공률: 86.8% 검사실패:13.2%
8	Sueoka-Ara gane (2021)	일본	전향적 코호트 내 환자군 연구	진행성 NSCLC, 전이성 (53%)	147 re-bx:72, ctDNA: 60 both:15  Tx: 57 EGFR 변이 (38.7%)	NGS	Osimertinib	검사실패율, 재검체율	ORR	RR: 8W  ctDNA detection rate: 96%(52/54)
9	Vashistha (2021)	미국	후향적 코호트 내 환자군 연구	진행성 NSCLC - Adenocarcin oma (88.9%)	1,749 → 112(6.4) → 36/112 (32.1%)	NGS multigene panels	NCCN 가이드라인 ALK BRAF EGFR ERBB2 MET RET ROS1	NR	유전자별 변이율 제시, 유전자별 표적치료처방률	표적치료 처방하지 않은 사유 제시
10	Jin (2021)	중국	후향적 환자군 연구	진행성 폐암	69 EGFR-positive advanced lung adenocarcinoma	cfDNA: QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit (QIAGEN, Valencia, CA,USA) 416 genes	EGFR-TKI treatments: Gefitinib, Icotinib, Afatinib	NR	Clinical response Ex19 Del vs Ex21 L858R  cfDNA 일치율  PFS (6M/12M)	EGFR TKI-sensitizing mutations, including EGFR Ex19del, L858R, G719S/C, L861Q.
11	Lee (2020)	한국	후향적 환자군 연구	전이성 선암 (97%) 편평상피세포 암(3%)	1,108 → 36 (3%) HER2	Oncomine Focus Assay (OFA)	HER2: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Crizotinib: 5명 치료 결과	NR	표적치료에 따른 Best response 1st line Tx (PFS) 1st line Tx, Overall survival (OS)	PFS: 25M OS:35M

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상질환	대상자수 (NGS군, %) /(non-NGS군)	증재검사	표적치료법	안전성	효과성	비고
12	Mack (2020)	미국	후향적 환자군 연구	진행성 Adenocarcinoma NSCLC-NOS	9,202 8,388 (86%) 2,948 (48.4%)	Guardant360 assay, version 3가지	EGFR TKI, erlotinib, afatinib, gefitinib, osimertinib, rociletinib, 등, 3세대 EGFR TKI 등. ALK, ROS1 fusions, KRAS mutation Tx	NR	Overall response rates	Science 37 Registry EGFR:26.4% KRAS:17.2% METCNG:5.7% ERBB2(HER2): 2.3% MET: 0.4% ROS1: 2%
13	Singh (2020)	미국	후향적 코호트내 환자군 연구	NSCLC (진행성/전이성 미보고) 다수암 32종 (N=333)	NSCLC: 107 → (3/11) CRC: 58 → (2/58)	CGP	Crizotinib EML4-ALK fusion (Variant 1), Erlotinib continued (EGFR amplification, G719A) Crizotinib-Erlotinib, Afatinib, Osimertinib etc	NR	치료방법 변화율: NSCLC: 26.2%, 대장암 3.4%  편익 확인	추적관찰: 3M 진료지침에 따른 검사 허용 (예:EGFR/ALK MET for NSCLC) extended -RAS for CRC
14	Zhou (2019)	중국	후향적 코호트내 환자군 연구	SqCLC stage 1~3a: 101 stage 3b~4: 191	292 (NGS군: 73, ARMS-PCR: 219)  → 24 (8.2%) EGFR 변이율	Shihe Jiyin BiotechInc.,Nanni ng	EGFR-TKIs: Icotinib, gefitinib, erlotinib afatinib	표적치료제 부작용	ORR; DCR, mPFS mOS EGFR-TKIs 효과	ARMS-PCR vs NGS : EGFR 변이 검출률 비교 8.7% vs 7.3% (p>0.05)
15	Zugazagitia (2018)	스페인	후향적 코호트 내 환자군 연구	진행성 NSCLC	109  검사성공: 97  → 40 (TTX: 10)	Ion PGM Sequencer Ion AmpliSeq RNA Fusion Lung Cancer Research Panel	EGFR TKI treatment ALK treatment	검사실패 (12명)	검사별 유전자 변이율 확인  표적치료 유무	검사성공률, 유전자변이 KRAS 24% EGFR 10% STK11 3% BRAF 2% ROS1 2% ALK <1% PTEN <1%

CGP, comprehensive genomic profiling, quantitative polymerase chain reaction (qPCR), S, Stage, Epidermal growth factor receptor (EGFR), Epidermal growth factor receptor (EGFR), rwTTDL real-worldtimetodiscontinuation: rwTTNT: real-worldtimetontreatment, TTD (time to treatment discontinuation)

### 1.3 비뚤림위험 평가

폐암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 비뚤림위험 평가는 선택연구들의 연구유형을 특정할 수 없어 수행할 수 없었다.

## 2. 임상적 유용성 결과

### 2.1 안전성

폐암에서의 NGS 유전자 패널검사 관련 안전성은 검사 관련 부작용, 검사실패율, 조직재생검율, 검사결과 오류로 인한 위해로 평가하기로 논의하였으나 검사관련 부작용, 검사결과 오류로 인한 위해를 보고한 문헌은 없었다. 소위원회의 논의를 통해 검사 관련 합병증 또는 부작용의 지표로 검사 실패율 혹은 재생검율을 보고한 총 5편을 평가하였다.

#### 2.1.1 검사 관련 부작용

NGS 유전자 패널검사를 위해 검체 채취과정에서 발생한 직접적인 부작용 발생을 보고한 문헌은 없었다.

#### 2.1.2 검사실패율

NGS 유전자 패널검사의 검사실패율은 2.0 ~ 13.8%이었으며, 검사실패의 사유로는 분석 전 단계에서는 불충분한 검체조직, DNA 질이 낮아서이며, 분석단계에서는 NGS loading이 부족하였다고 제시하였다. 조직표본의 유형은 소량 생검인 경우의 실패율이 11건이었으며, 14건의 실패 사례 중 생검방법에서 기관지경 검사/기관지내 초음파 2건, 코어/미세바늘생검/흡입 10건, 흉강천자술(액상)이 2건이었다.

표 3.2 검사실패율

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	세부항목	NGS 실패율(%)		non-NGS	비고
Nakamura (2023)	일본	검사실패율	4/29 (13.8%)		-	검사성공률: 86.2% DNA(ctDNA)
		검사실패율 <sup>a)</sup>	n=1,406		n=454	-
			43 (3.1%)		28 (2.9%)	-
			n=1,406			
PAZ-Ares (2022)	미국	(검사성공률) <sup>b)</sup>	CGP (443)	Other NGS (963)	n=950	-
		ALK	99.5	97.9	96.0	-
		BRAF	99.8	97.8	97.9	-
		EGFR	99.3	97.6	98.6	-
		ROS1	99.8	96.2	95.6	-

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	세부항목	NGS 실패율(%)	non-NGS	비고
Olsen (2022)	미국	검사실패율	313/3,084 (10.1%)	-	검사성공률: 89.9% DNA(ctDNA)
Sueoka- Aragane (2021)	일본	검사실패율	1/55 (2%)	-	DNA(ctDNA) 기술적 성공률: 98%
		(검사성공률)	54/55 (98%)	-	
Zugazagitia (2021)	스페인	검사실패율	14/109 (13%)	-	조직생검, DNA
		(검사성공률)	95/109 (87%)	-	

CGP: comprehensive genomic profiling; NGS: next-generation sequencing

a) Fewer than four genes tested, due to test failure only, n (%)

b) % of patients tested.

### 2.1.3 조직재생검률

재생검률은 검체 샘플을 확보하기 위해 조직재생검을 재시행한 경우로 원발부위인 폐 혹은 전이부위에 생검을 시행하였다.

표 3.3 조직재생검률

제 1저자 (출판연도)	연구국가	항목	N	재생검수(%)	비고
Zugazagitia (2018)	스페인	재생검률	109	20 (18.3)	재생검 성공률: 16 (80%) 재생검 실패율: 4 (20%)

생검방법: 기관지경 검사/기관지내 초음파, 코어/미세바늘생검/흡입, 흉강천자술(액체), 절개/절제생검

### 2.1.4 검사결과 오류로 인한 위해

검사결과의 오류로 인한 위해 혹은 위해 가능성을 제시한 문헌은 한 편도 없었다.

## 2.2 효과성

폐암에서의 NGS 기반 유전자 패널검사의 효과성은 유전자별 약제선별과 치료반응률로 평가하였다.

선택연구 총 15편에서 NGS 기반 유전자 패널검사를 통해 폐암 환자에서 EGFR, ALK, MET, ROS1 등의 유전자 변이를 확인하고 표적치료제의 적용사례를 보고하였다. 1차 표적치료제의 매칭률은 9편에서 13.9~91.5%로 확인되었다. 대부분 연구인 6편에서 EGFR 변이여부에 따른 1차 혹은 2차 표적치료제 매칭이었으며, 약제매칭률은 58.3~100%로 제시하였다. 대부분의 연구가 진행성, 전이성 폐암 환자를 대상으로 수행한 관찰연구로 유전자별 약제선별과 관련하여 유전자 변이에 따른 표적치료제를 적용하지 않은 사유를 구체적으로 제시하지 않은 연구들이 다수 있었다.

동 검사의 임상적 효과성 측면에서 의료결과에의 영향을 제시한 1편에서는 NGS 유전자 기반 패널검사로 인해 치료방법의 변화율이 26.2%이었고 임상적 이득이 있었다고 보고하였다. 또 다른 1편에서는 유전자 변이를 확인하고 이에 맞는 표적치료제의 적용으로 다음 단계의 치료 시까지의 기간 연장, 의료이용률의 감소, 치료에 따른 부작용 발생 감소 등과 같은 임상결과의 개선이 있었다고 제시하였다. 또한, 총 3편에서는 최근 액상검체를 통한 NGS 기반 유전자 패널검사의 임상도입으로 1차 표적치료제 사용 후의 약제내성 및 예후를 확인하여 2차 표적치료제 선정에 도움이 된다는 사례를 제시하였다.

동 검사의 표적치료제에 따른 치료반응률(Objective Response Rate)은 총 6편에서 보고하였는데 이 중 EGFR 변이를 보고한 5편에서의 치료반응률은 28.6 ~72.6% 수준이었다. 그 외 2편에서 ALK 변이에 따른 치료반응률 81~100%이었으며, 이 중 100%를 보고한 연구에서의 표적치료제 매칭 환자수는 1명이었다.

## 2.2.1 유전자 억제선별 및 치료반응

폐암에서의 NGS 유전자 패널검사의 유전자별 억제선별 및 치료반응을 확인한 문헌은 총 15편이었으며, 주요 결과지표에 대한 요약은 다음 표와 같다(표 3.4).

표 3.4 유전자 억제선별 및 치료반응

1저자 (출판연도)	NGS panel	분석대상자 (N)	유전자	변이양상	변이 환자수	표적치료제	매칭환자 수 (%)	의료결과에의 영향 (억제선별)	ORR	PR	DCR	비고
									n(%)	n(%)	n(%)	
Page (2024)	DNA (ctDNA) 73 genes	N=282 n=89 (표적치료가 능 대상자)  표적치료 적용 및 평가 대상자= 33	ALL (EGFR, ALK, ROS1)	Mutation, Fusion	33	Afatinib	19 (57.6)	282명 중 NGS 검사로 표적치료 가능 대상자 89명(31.6%) 선별, 61명(68.5%)만 표적치료 적용함 (표적치료 미선택 사유를 제시하지 않음)	19 (58)	18 (55)	31 (94)	(표적치료제 단일군 치료결과) 최소 6개월 치료반응률: 25명(76%) 최소 12개월 이상 치료반응률: 17명(52%), 12개월 동안 무사건생존율: 52% (중앙값: 185일)
			EGFR	Exon 19 del, L858R, G719A, T790M, L833V	26	Afatinib Erlotinib Osimertinib Gefitinib	26 (100)		13 (50)	-	-	
			ALK	Fusion	6	Crizotinib Alectinib	1 (16.7)		1 (100)	-	-	
			ROS1	Fusion	1	Crizotinib	1 (100)		0 (0)	-	-	
Zhang (2024)	Genesee qOne™	N=66 → 유전자 변이 45명 (68.18%)	EGFR	EGFR 19 deletion, T790M mutations	28	EGFR-TKI	37 (NR)	EGFR 변이 환자: 1차 EGFR-TKI 치료 선별: 37명 (83.33%)  추후 23명 액체생검 검사 적용, 23명 중 2차 표적치료제 (Osimertinib) 적용 대상자: 11명 (EGFR T790M(+))	-	-	-	(표적치료 단일군 치료결과) OS: 24M, PFS: 10.5M  1차 표적치료 단일군 치료결과: Median PFS=11M 2차 표적치료 T790M 변이유무에 따른 치료결과: (+)15M vs
			ALK	Fusion	2	EGFR-TKI or Crizotinib	-		-	-		
			Other (BRAF, PIK3CA, KRAS,	-	-	-	-		-	-	-	

1저자 (출판연도)	NGS panel	분석대상자 (N)	유전자	변이양상	변이 환자수	표적치료제	매칭환자 수 (%)	의료결과에의 영향 (약제선별)	ORR	PR	DCR	비고	
									n(%)	n(%)	n(%)		
			ERBB2 등)									(-) 9.5M)	
Naka- mura (2023)	DNA (ctDNA) 73 genes	29	EGFR (Tissue)	Exon 19 deletion, L858R, G719S	29	Afatinib	21 (72.4)	표적치료제 약제선별 활용, 21명 적용(72.4%)  CtDNA 검사로 약제 치료기전 검토 EGFR copy number gain, TP53	-	-	-	(표적치료 유전자 변이에 따른 치료결과) EGFR copy number gain 환자(11명)의 PFS가 유의하게 더 길었음 (log-rank p= 0.022)	
Powell (2023)	DNA (ctDNA) 73 genes	600 → 치료 적용 및 분석대상: 413	EGFR  ALK	Mutation  Rearrang- ement	NR	First-line therapy By NCCN	최적치료: 317 (NR) 일반치료: 96	CGP 결과에 따라, EGFR/ALK 돌연변이 환자에게 최적치료제 적용 시 일반치료에 비해 다음 치료까지의 시간이 길었고 응급실 및 외래 이용률이 낮고 부작용이 적었음	-	-	-	ASCO /NCCN 치료 가이드라인에 따른 건강결과 제시, 권장사항 지지	
Lee (2020)	Oncomin e Focus Assay (OFA) 381 genes	1,108 36명 (HER2 변형)	HER2	Alteration - Exon20 Insertion (22) - HERs Amplification (15) -Both (1)	36	Erlotinib	1	1차 표적치료제 적용 5명(13.9%)	-	1	-	-	Progressive disease (1)  Progressive disease (1), NA(2)  -
						Gefitinib,	2		2(SD)	-	-		
						Afatinib,	1			1	-		
						Crizotinib	1		-	-	-		
						Cytotoxic chemo.	28 (77.8%)		-	16(SD)	9	-	
Immunoth- erapy	3 (8.3%)	-	2	1	-								
Olsen (2022)	DNA (ctDNA) 73 genes	N=3,084 → 2,771	KRAS, MET, ALK,	Any	1160	EGFR-TKIs  Immune	865 (28.0%)  586	1차 표적치료 적용 활용(91.5%)	-	-	-	1차 표적치료 받은 환자에서 적격변화가 감지된	

1저자 (출판연도)	NGS panel	분석대상자 (N)	유전자	변이양상	변이 환자수	표적치료제	매칭환자 수 (%)	의료결과에의 영향 (약제선별)	ORR	PR	DCR	비고
									n(%)	n(%)	n(%)	
			ERBB2, BRAF V600, RET, ROS1, NTRK1, MSI-h			check point inhibitors (ICIs). VEGFR targeting agent (in all cases, bevacizumab)	19.0%)  207 (6.7%)	ctDNA 활용: 1차 표적치료를 받은 환자의 40.1%에서 치료가능한 유전자 변형 검출, 치료결정 정보 제공 도움				환자(309명)중 TTx vs non-TTx 간 무생존 36.1(28.3-48) vs 16.6 (10-32.5) (HR <0.001)
Paz-Ares (2022)	CGP, NGS	1st 6,682 → 5,783	EGFR	Exon 19 deletion, L858R, Exon20 insertions	1,406	표적치료 (약제 미언급)	1,406	표적치료 옵션의 잠재적 누락률 : NGS: 10.0% non-NGS: 40.2%	-	-	-	
		3,050 NGS:1406 vs non-NGS: 950							BRAF V600E	Mutation	28	표적치료 (약제 미언급)
Raphael (2022)	CGP	20	ALK	-	6	Crizotinib Brigatinib  Lorlatinib	2 2  2	1) Brigatinib에서 플래티넘 기반 화학요법으로 전환 2)페메트렉세드에서 Lorlatinib으로 전환 CGP 결과 받은 후 Lorlatinib, 플래티넘 기반 화학 요법 및 Crizotinib에 대한 처방 비율 증가				2차 표적치료 (약제 미언급)
Sueoka - Aragane (2021)	NGS (Tissue& ctDNA)	N=147 re-bx:72, ctDNA: 60 both:15	EGFR	Mutation	57	Osimertinib	57	표적치료 적용 비율: (38.7%)	33 (58)	30 (53)	-	

1저자 (출판연도)	NGS panel	분석대상자 (N)	유전자	변이양상	변이 환자수	표적치료제	매칭환자 수 (%)	의료결과에의 영향 (약제선별)	ORR	PR	DCR	비고	
									n(%)	n(%)	n(%)		
Vashistha (2021)	DNA NGS	112	ALK	Fusion	14	표적치료 (약제 미언급)	10	유전자별 표적치료 적용 비율: EGFR : 84% ALK: 71%	-	-	-	※표적치료 보류 사유 1)전이질환 미확인 2)종양학자의 NGS결과를 인정한 임상문서 부재 3)약제효능에 대한 임상시험이 완료 전 4) 표적치료보다 더 유익한 치료 제공 5) 잠재적 부작용 예상	
			BRAF V600	Missense Mutation	15	표적치료 (약제 미언급)	5		-	-	-		
			EGFR	Deletion Mutation	56	표적치료 (약제 미언급)	47		-	-	-		
			MET	Missense Mutation	15	표적치료 (약제 미언급)	9		-	-	-		
			RET	Fusion	1	표적치료 (약제 미언급)	0		-	-	-		
			ROS1	Fusion	2	표적치료 (약제 미언급)	2		-	-	-		
Zugazagitia (2018)	Ion PGM Sequencer Ion Ampli Seq RNA Fusion Lung Cancer Research Panel	109 검사성공: 97 Genotyping cohort: 75	KRAS EGFR BRAF ROS1 ALK	Any	41 (55%)	EGFR TKI, ALK	10	표적치료 적용: 24.4% 임상시험: 6명 표준치료: 4명  (12명: 사망 혹은 탈락)	-	-	-	KRAS 24% EGFR 10% BRAF 2% ROS1 2% ALK <1%	
Mack (2020)	DNA (ctDNA) 54~70 genes	1,361	EGFR 변이환자 수: 447	Mutation	87	Afatinib	87	21	EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI) 약제 선별	(62)	13	-	95% CI 37-81%
					310	Erlotinib,	310	31		(68)	21	-	95% CI 48-83%
					2	Gefitinib,	2	6		(50)	3	-	95% CI 14-86%
					32	Osimertinib	32	6		(83)	5	-	95% CI 36-99%
					-	Olmotinib	-	4		(100)	4	-	95% CI 40-100%
					10	Osimertinib	10	39		(49)	19	-	95% CI 33-65%
					10	Rociletinib	10	63		(29)	18	-	95% CI 18-41%

1저자 (출판연도)	NGS panel	분석대상자 (N)	유전자	변이양상	변이 환자수	표적치료제	매칭환자 수 (%)	의료결과에의 영향 (약제선별)	ORR	PR	DCR	비고
									n(%)	n(%)	n(%)	
			ALK/ROS1	Fusion		Crizotinib	16		(81)	13	-	95% CI 54-95%
Singh (2020)	CGP	107 (3명/ 11명)	ALK	EML4- ALK fusion (Variant 1)	-	Crizotinib	-	1) 약제선별: 치료변경 2) FU 누락				치료방법 변화율: NSCLC: 26.2% 편익 확인, 추적관찰: 3M 진료지침에 따른 검사 허용 (예:EGFR/ALK MET for NSCLC)
			EGFR	G719A or Q701L, Amplifica-ti on	2	Erlotinib	2	1) 약제선별: 약제 지속 2) 검사/약제선별 이익 있음				
				Amplifica-ti on, exon 19 deletion	-	Afatinib	-	1) 약제선별: 약제변경 2) 검사/약제선별 이익 있음				
			MET	Amplificatio n	-	Crizotinib- Erlotinib	-	1) 약제선별:약제 변경 2) FU 누락				
Zhou (2019)	조직 CGP	292*	EGFR	Mutation	24 (8.2%)	lcotinib	8	EGFR-티로신 키나제 억제제 (TKI) 약제 선별 적용 (58.3%)	4 (28.6)	4 (28.6)	11 (78.6)	(표적치료 단일군 치료결과) PFS 중앙값: 1.7개월 OS 중앙값: 10.6개월
						Gefitinib	4					
						Afatinib	2					
Jin (2018)	cfDNA NGS	69	EGFR	19 del	36	lcotinib	51(NR)	EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI) 약제 선별 적용	40 (58)	-	63 (91.3)	(표적치료 단일군 치료결과) PFS 중앙값: 13.5개월 OS 중앙값: 10개월 (3개월~21개월)
				L858R	30	Gefitinib	17 (NR)					
				G719C, G719S 및 L861Q	3	Gefitinib	1 (NR)					

CGP, comprehensive genomic profiling; qPCR, quantitative polymerase chain reaction, S, Stage; EGFR, Epidermal growth factor receptor; rwTTDL real-world time to discontinuation; rwTTNT: real-world time to next treatment, TTD: time to treatment discontinuation), PFS:Progression Free Survival ,OS: overall survival, HR:Hazard ration

폐암에서의 NGS 기반 유전자 패널검사의 안전성과 효과성에 대한 총 15편의 문헌고찰 결과를 요약하면, 다음과 같다(표 3.5).

표 3.5 안전성 및 효과성에 대한 문헌고찰 결과 요약

결과지표	문헌수	결과내용	비고	
안전성	검사 관련 부작용	0	미보고	- 보고 문헌 없음
	검사실패율	5	2.0~13.8%	- 사유: 불충분한 검체조직(소량 생검), 검체의 질 등
	재생검률	1	18.3%	- 재생검 실패율: 20%
	검사오류로 인한 위해	0	미보고	- 위해 보고 문헌 없음
효과성	유전자 억제선별	15	15편: 표적치료제가 있는 유전자 변이에 따른 표적치료제 적용율 - EGFR, ALK, MET, ROS1:(9편) 1차 Tx 전체: 13.9~91.5% (6편) EGFR 매칭: 58.3~100% 2편: NGS 검사결과에 따른 의료결과의 영향 - (1편) 치료방법 변화율: 26.2%, 임상적 이익을 제시함 - (1편) 임상결과 개선(다음 치료시점까지 기간연장, 의료이용율 감소, 부작용 발생감소 등)을 제시함 3편: 1차 표적치료 억제제 사용 이후, ctDNA 결과에 따른 2차 표적치료 억제선정 도움	
	치료반응률	6	표적치료제 ORR - EGFR: 28.6 ~72.6 - ALK: 81~100%*	(* 매칭환자수: 1명)

## 2.3 경제성

### 2.3.1 비용효과성

폐암에서 NGS 유전자 패널검사의 비용효과성 연구는 총 7편이었고, 연구 국가별로 스페인이 3편, 콜롬비아, 싱가포르, 네덜란드, 미국이 각각 1편씩이었다. 7편 모두 보험자 관점이었고, 결정수형모형을 사용하였으며, 2편의 문헌에서 결정수형모형과 Partitioned survival analysis (PartSA) 모형을 함께 적용하였다.

결과지표는 주로 점증적 비용효과비(Incremental Cost-Effective Ratio, ICER)와 질보정수명(Quality-adjusted life year, QALY)을 주로 보고하였으며, 분석기간은 5년 내외로 대체로 다양하였다. 또한, 소위원회에서는 경제성 분석에 활용된 모형, 관점, 매개변수 등을 정성적으로 제시하기로 하였고 그 결과는 다음과 같다(표 3.6).

표 3.6 비용효과성 연구의 분석유형 및 고려항목

연번	1저자 (연도)	연구 국가	대상자	분석유형/ 관점	중재군	비교군	분석기간 (FU/Y)	결과 지표	고려항목
1	Gamboa (2024)	콜롬비아	NSCLC 진행성	결정수형 & PartSA모형/ 보건의료시스템	CGP	IH/ RT-PCR 또는 FISH	10Y 할인율: 5%	ICERs LY QALY	검사별/약제비용 부작용 발생 비용 조작생검비용 유전자유병률 표적치료법 적용 시 PFS, OS
2	Arriola (2023)	스페인	NSCLC 진행성 전이성 비흡연자 비편평세포 조직 S3b-4	결정수형/ 보건의료시스템	NGS	단일SGT	1Y	LYs QALYs ICER	진단 및 치료비용 재생검률 검사소요비용 부가치료 및 자원이용
3	de Alava (2022)	스페인	NSCLC 진행성 전이성 비흡연자	결정수형 & PartSA모형/ 보건의료시스템	NGS	순차SGT RT-PCR IHC FISH	5Y	LYs QALYs ICER ICUR	(단기) 진단비용: 검사비용, 재생검률 검사소요비용 (장기) 약물치료비용, 질병관리(의료인력/의료 자원)비용, 치료에 따른 PFS, OS
4	Wolff (2022)	네덜란드	Lung LSCLC 전이성	비용효과 분석	NGS/ RNA/ IHC +PD-L1 (Parallel testing)	SGT -IHC +PD-L1 (Sequential testing)	평균 생존기간 (2.21/2.39) 기준(M)	QALYs ICER	TAT(D) 유전자 추가 검출률 (진단정확도) 검사 실패 확률 검사 평균비용
5	Yang (2022)	대만	전이성 폐선암	결정수형 모형/사회적 관점 비용최소화	Upfront NGS	배제적 EGFR 단일검사+순차 NGS	- (할인율 없음)	-	검사비용, 재생검비용 검사소요시간 유전자별 변이율 위험성율, 표적치료 적용율 등
6	Tan (2020)	싱가폴	NSCLC (일부) 전이성	결정수형 모형/보건의료시스템	Upfront NGS	Sanger/ PCR + 순차NGS	1Y 미만 (할인율 없음)	ICER	환자당 총비용 검사 환자비용 검사비용 (추가) 표적치료 받은 환자비용 등

연번	1저자 (연도)	연구 국가	대상자	분석유형/ 관점	중재군	비교군	분석기간 (FU/Y)	결과 지표	고려항목
7	Steuten (2019)	미국	NSCLC: 진행성 IIIB or IV	결정수형 모형	Multigene panel sequencing (MGPS)	Single-marker genetic testing (SMGT)	4.5Y (2011년 1월 ~ 2016년 7월) 할인율: 3%	비용효과: ICER: \$148,478 /LY	치료 유형 및 치료방법 식별, 전체 생존 직접의료 비용

PartSA: Partitioned survival analysis, ICUR: Incremental cost-utility ratio, PFS: Progression-Free Survival, 무진행 생존, OS: Overall Survival, 전체 생존, LY : Life-year

NGS 기반 유전자 패널검사의 경제성 분석연구들의 시나리오를 선행 NGS를 수행한 경우(Upfront NGS)와 단일 유전자검사(SGT)에서 NGS 검사로의 순차검사를 수행한 경우(Sequential testing)로 구분하였다. 소위원회에서는 국외 경제성분석 사례의 경우, 유전자 검사비용(NGS 및 단일유전자 검사)과 표적항암제인 약제비가 대체로 우리나라에 비해 고가이고 각 국가별 보험체제와 재정 지원수준이 다르므로 비용효과성을 절대적인 잣대로 해석하는 것은 크게 의미가 없다고 판단하였다. 또한, 각 지역 및 인종에 따른 폐암 표적유전자의 변이유병률에 따라, NGS 검사전략을 달리 적용해야 하며 국외 사례들의 결과를 참고로 활용하기로 하였으며, 정성적으로 기술한 결과는 다음과 같다(표 3.7).

표 3.7 비용효과성 분석결과

1저자 (연도)	비용 단위	중재군		비교군		ICER	임계값	결론*
		1) Cost	2) Effect (QALYs)	1) Cost	2) Effect (QALYs)			
Gamboa (2024)	2019 국제 달러 (INT\$)	1) 5,914	2) 1.57	1) FISH: 654 PCR : 551 IHC : 153	2) 1.53	vs FISH <b>1347.87</b> (/QALY) vs IH/RT-PCR <b>7848.07</b> (/QALY)	INT\$ 15,630 ~ 46,890	<ul style="list-style-type: none"> <li>CGP는 비교대안인 SGT에 비해 비용효과적일 수 있음 (0.06년 생존기간증가, 0.04 QALY 추가 획득)</li> <li>CGP의 증가비용 대비 효과비율은 결과와 비교 대상에 따라 \$861~ \$7,848까지 다양함 민감도분석에서는 CGP비용이 \$7,170이상에서 ICER는 WTP 초과함</li> </ul>
Arriola (2023)	2022 스페인 유로 (€)	1) 5.621.677	2) 19,317.37	1) 3,635.961	2) 18,504.53	25,895 (/QALY)	25,000 <b>60,000</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NGS가 비교대안 SGT보다 비용효과적일 수 있음</li> <li>진행성 NSCLC 예상환자 9,734명으로 추정, SGT 대신 NGS 사용 시 1,873건의 추가 변이 확인, 표적치료 82명 임상연구 등록 가능</li> <li>SGT 대비 NGS의 증분비용은 € 21,048,580 소요 (진단단계에만 € 1,333,288)</li> </ul>
de Alava (2022)	스페인 유로 (€)	1) <b>600</b>	2) 185.96	1) 유전자별 검사비용이 RT-PCR, IHC/FISH: 48.40~185.5 PD-L1 : 30.25	2) 180.74	€6,005 /LY <b>ICUR</b> €9,084 (/QALY)	22,000 30,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단단계: NGS는 SST보다 30개 더 많은 변이를 감지하여 3명 환자를 임상시험에 등록하여 치료기회가 높아짐. 반면, SST 대신 NGS를 사용하면 진단비용은 € 18,590까지 증분, NGS 결과소요기간은 16.7일에서 9일로 단축됨</li> <li>치료단계: NGS 전체 치료비용은 SST보다 표적치료 받은 환자가 많아 더 높으나(NGS €47,432 증가), NGS에 따른 표적치료 증가로 SST보다 7.9 LY와 5.22 QALY 획득, 탐색적 장기 ICUR은 €9,084(/QALY)로 사회적</li> </ul>

1저자 (연도)	비용 단위	중재군		비교군		ICER	임계값	결론*
		1) Cost	2) Effect (QALYs)	1) Cost	2) Effect (QALYs)			
Wolff (2022)	네덜 란드 유로 (€)	1) 778 2) 1.68	1) 936 2) 1.58	€69,614 /QALY				<p>지불의사 임계값보다 낮아 NGS는 SST에 비해 <b>비용효과적인 전략임</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NGS 기반 병렬검사는 단일 유전자 기반 순차검사보다 평균 €266 저렴하며, 최대 2주 TAT가 주어진 경우, 20.5%의 추가 사례에서 유전적 변이를 검출함</li> <li>NGS 기반 병렬검사의 치료비용은 €8,357 더 높아지지만, 0.17 LY와 0.12 QALY를 추가 획득함. 병렬검사는 순차검사보다 ICER €69,614/QALY로 지불의사임계값보다 낮아 <b>비용효과적임</b></li> </ul>
Yang (2022)	대만 달러 (USD)	1) \$2,478 2) NR	1) \$1,387 2) NR	NR Monetary Loss \$3,084		NR		<ul style="list-style-type: none"> <li>배제적 EGFR 단일검사전략과 선행 NGS 검사전략(Upfront NGS)을 비교한 결과, 배제적 EGFR 단일검사전략과 선행 NGS 검사전략의 소요시간은 유사하며, 배제적 EGFR 단일검사전략이 비용절감에 효과적이었음</li> <li>재정손실을 최소화하는데 가장 큰 영향을 주는 요인은 EGFR 변이율과 NGS검사비용이며, EGFR 변이 유병률이 높은 지역에서는 선행 NGS 검사전략보다는 배제적 EGFR 단일검사를 시행한 후, NGS 검사를 진행하는 것이 비용절감을 위한 전략임을 제시함</li> </ul>
Tan (2020)	싱가폴 달러 (SGD)	1) 1235.3 2) NR	1) 2225 <sup>1)</sup> 2) NR	NR SG\$261 (/표적치료 받은 환자 비율 차이)		NR		<ul style="list-style-type: none"> <li>선행 NGS 검사는 표적치료를 받을 수 있는 환자를 1% 추가 식별할 수 있고 검사비용이나 검사소요시간이 크게 증가하지 않아 EGFR 변이가 우세한 집단에서는 선행 NGS 검사전략이 비용효과적인 방법이었음</li> <li>NGS 단일검사는 순차 Singleplex 검사보다는 SG\$110 비용이 더 소요되었고 Multiplex 검사는 NGS 단일검사보다도 SG\$1,043 더 소요되어 가장 비싼 검사전략이었음</li> <li>순차 Singleplex 검사 및 순차 Multiplex 검사 결과소요시간은 최대 25일이며, NGS 단독검사는 10일이었음</li> </ul>
Steuten (2019)	미국 달러 (\$)	1) 1,978 <sup>2)</sup> 2) NR	1) 467 <sup>3)</sup> 2) NR	\$148.478 / LY		\$150,000		<ul style="list-style-type: none"> <li>MGPS 검사비용은 SMGT 검사비용보다 높으나 (\$1,948 vs \$467) 유전자변이율의 추가 확인비율은 8% 높으나, 표적치료를 받는 환자수 차이는 3% 수준임. MGPS는 SMGT 보다 0.06 LY를 추가 획득하는 반면, 총 직접의료비가 \$8,814 더 소요됨</li> <li>MGPS가 SMGT보다 비용이 많이 들지만, 1년당 \$150,000의 지불의사임계값보다 낮아 <b>비용효과적일 확률이 52%임</b></li> </ul>

\* 임계값 기준 비용-효과적 55% 의미: 임계값 기준으로 분석대안이 비교대안보다 비용-효과적일 확률이 55%임을 의미함

QALY, quality-adjusted life year; ICER, incremental cost-effectiveness ratio

1) PCR: \$719, Quad FISH: \$1161.5, PD-L1 IHC: \$344.10

2) ≥ 30-gene NGS test

3) Single-gene testing EGFR and ALK

비용효과성 연구의 총 5편에서 CGP 혹은 NGS 기반 유전자 패널검사는 단일유전자 기반 순차검사보다 표적치료제 적용대상자가 증가함에 따라, 직접의료비의 증가는 있지만, 검사기간 단축, 치료기회 획득, 생존기간 연장 등의 추가 이득으로 전이성 비소세포성 폐암 환자에서 NGS 유전자 패널검사의 사용이 단일유전자검사를 순차적으로 적용하는 것보다는 비용효과적이라고 보고하였다.

EGFR 유전자 변이유병율이 높은 아시아에서 NGS 검사전략에 따른 경제성 분석을 수행한 연구는 2편이었다. 싱가포르(Tan, 2020)에서 수행한 1편에서는 선행 NGS 검사는 표적치료를 받을 수 있는 환자를 1% 추가 식별할 수 있고 검사비용이나 검사소요시간이 크게 증가하지 않아 EGFR 변이가 우세한 집단에서는 선행 NGS 검사전략이 비용효과적인 방법이라고 보고한 반면, 대만(Yang, 2022)에서 수행한 1편에서는 배제적 EGFR 단일검사를 시행한 후 NGS 검사를 시행하는 것이 전이성 폐선암을 위한 비용효과적인 검사전략임을 제시하여 두 연구결과 간 차이를 보였다.

### 2.3.2 재정영향 및 비용산출

NGS 경제성 분석과 관련하여 비용추계 혹은 재정영향을 분석한 연구는 총 10편이었고 비용산출을 수행한 연구는 총 3편이었다. 각 연구에서는 국가별 건강보험 및 보건의료시스템 관점에서 NGS 검사를 도입하여 임상에 검사를 적용할 경우, 비용최소화에 따른 재정절감 수준을 확인하거나 건강보험시스템 내에서의 재정영향 등을 분석결과로 제시하였다. NGS 검사 관련 각 나라별 비용추계 및 재정영향과 비용을 산출하기 위해 고려한 분석관점, 매개변수, 결과지표 등의 고려항목들은 <표 3.8>과 같다.

표 3.8 재정영향 및 비용산출을 위한 고려항목

연번	1저자 (연도)	연구 국가	대상자	분석관점	중재군	비교군	분석기간 (FU/Y)	결과 지표	고려 항목
<b>비용추계/재정영향 (10편)</b>									
1	Bestvina (2024)	캐나다	전이성 NSCLC	건강보험 재정영향 분석	조직/혈장 NGS (11개 유전자)	순차 검사 Hotspot panel 검사	-	Economic assessment Budget impact analysis NGS	유병률, 유전자 변이율, 재생검, 치료법별 검사별 검출률 비용
2	Wong (2023)	미국	진행성 NSCLC Melanoma mCRC	결정수형/ (상업) 보험자관점	MGPT (multigene panel tests)	non-MGPT	14.8M	환자당 의료비용 MGPT 검사 보험료 보장에 따른 영향	검사 보험료 보장에 따른 서비스비용, 운영비용, 보험회원수, 비용분담사항 검사별 평균 비용
3	Tsai (2023)	타이완	NSCLC 진행성 1st line 치료	보건의료시스템 관점	새 전략 Combination of CGP and Single gene tests	기존 방법 Only single gene tests	5Y ('22~'26)	시나리오별 2026년 재정영향 추계	유전변이 검출률 유전자검사 비용, 치료옵션 및 치료 비용 표적치료 환자수 치료 결과 LY gain

연번	1저자 (연도)	연구 국가	대상자	분석관점	종재군	비교군	분석기간 (FU/Y)	결과 지표	고려 항목
4	Vanderpoel (2022)	캐나다	NSCLC 첫 진단받은 환자	결정수형/보건의료시스템	NGS	PCR Sequential Exclusionary Hotspot panel all PCR combined	5Y	검사법별 총비용 및 재정영향 비용절감요인	검사비용 재생검률 생검부작용 외래방문비 전문의 진료비
5	Pruneri (2021)	이탈리아	NSCLC (mCRC) 1st line & 2nd line Tx	비용최소화 / 병원관점	NGS TMB	SGT	1Y (2016~2018)	환자당 평균비용 (단일검사 → NGS) 시간 절감에 따른 환자 추계 Cost-saving CP 시나리오 TMB 고려	검사소요시간 유전자변이빈도 순차별 검사비용 * 단일-NGS * NGS 단독 환자별 평균 검사횟수 등검
6	Johnston (2020)	미국	advanced 5.4% stage IIIb & 47.1% stage IV	결정수형 모형	Adoption scenario 1~4	Reference scenario 1 single-gene tests Reference scenario 2: single-gene tests followed by hotspot panels	3년.	Minimal budget impact	budget impact, NSCLC : 88%
7	Signorovitch (2019)	미국	NSCLC 진행성	-	CGP	non CGP	-	비용산출, 1년 생존연장 NNT 재정영향	연령별 유병률 진단검사비용 각 검사빈도 표적치료 빈도 및 비용 생존기간 등
8	Pennell (2019)	미국	NSCLC 전이성	결정수형 모형	NGS	Sequential Exclusionary Hotspot panel	-	비용절감요인	유병률 검사비용 재생검률 검사소요시간 치료 비용 전문의 진료비
9	Dalal (2018)	미국	폐암 진단받은 환자 metastatic pts(%) TC: 70.9%, NTC: 43.4%	보험자 관점	BRAF gene mutation NGS testing panel tests	단일유전자 검사 Sequential testing Exclusionary mutation testing	12M 비용절감	폐암진단시간 보험자 BRAF 검사비용	승인된 표적치료제 BRAF-mutated NSCLC Claims DB 활용, 제한점: BRAF 검사 결과 확인 불가
10	Van Amerongen (2016)	네덜란드	NSCLC Stage-IV	Budget impact analysis model, 보건의료 시스템	2개의 NGS panels (small : 48 genes medium: 178genes panel (TGP DNA/RNA	1Y (2014-2015) 시나리오 BIA 추산 2015년 미래 2020 budget impact of NGS	budget impact: molecular diagnostic test costs within the BIA.	budget impact: molecular diagnostic test costs within the BIA.	TGP = targeted gene panel, WGS = whole-genome sequencing 고려

연번	1저자 (연도)	연구 국가	대상자	분석관점	종재군	비교군	분석기간 (FU/Y)	결과 지표	고려 항목
<b>비용 산출 (3편)</b>									
11	Seminati (2024)	이탈리아	Lung NSCLC	보건의료 시스템	NGS DNA and RNA analysis of 50 genes	-	-	total NGS testing cost	표적치료제 월 비용 유전자별 변이를 검사별 검사소요시간 검사별 직접비용
12	Kumar (2022)	캐나다	NSCLC	Provider's (EORLA) 관점	Trusight Tumor 170 Kit QIaseq Targeted DNA and RNAscan Custom Panels Oncomine Focus SeqCap EZ/KAPA Hyper Prep Plus Custom	-	1Y (52W)	샘플당 검사비용 BIA 추산 2015년 미래 2020 budget impact of NGS	DNA 검사법과 RNA 검사법별 검사 절차별 비용 인력, 자본, 소모품 및 시약 연간 사례별 검사수
13	Dall'Olio 2020	이태리	NSCLC adenocarcinoma 진행성	-	NGS (DNA and RNA)	SGT	6Y	비용 산출 검사 전략 도출	검사소요시간 EGFR 변이빈도 단계별 알고리즘 조직생검비용

NGS 검사와 관련하여 재정영향 혹은 비용산출 분석에 따른 결과를 정성적으로 요약하여 제시한 내용은 다음 <표 3.9>와 같다.

표 3.9 재정영향 혹은 비용산출 결과

연번	1저자 (연도)	재정영향 혹은 비용산출 내용
1	Bestvina (2024)	<ul style="list-style-type: none"> <li>표적치료가 가능한 유전자 변이가 있는 환자비율은 NGS 45.9%, PCR 40.0%이었음. PCR(\$18,246)에 비해 NGS(\$8,866)는 환자당 평균비용이 가장 낮았고, 치료비용의 경우, PCR \$3,228에 비해 NGS는 치료 지연비용이 \$1,301로 낮아 검사결과를 받기 전 면역치료와 항암제 치료 시작비용이 낮음(NGS: \$2,298; PCR:\$5,991)</li> <li>검사소요기간이 PCR(5.2주)에 비해 NGS(2.1주)이 짧아 적절한 치료법을 보다 신속하게 적용하여 1,000,000명 환자 수준에서는 \$10,496,220의 비용 절감이 예상됨</li> <li>NGS는 PCR 순차검사에 비해 검사결과를 더 빠르게 제공하여 적절한 치료시작까지의 시간을 단축하고 부적절한 치료법 적용을 최소화하므로 비용 절감효과가 있음</li> </ul>
2	Wong (2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>미국의 상업적 건강보험자 관점에서 다중 유전자 패널검사(MGPT) 비용과 보험료 보장에 대한 영향을 평가한 결과, aNSCL에서 MGPT 청구환자(\$60.747)와 MGPT 비청구 환자(\$55.305) 간 암 치료비 차이는 크지 않음(p)0.05). 가입자 1인당 월보험료 총 변화액 추정치: \$0.016 ~ 0.019 수준이며, MGPT 비용은 총 환자 비용의 일부에 불과함. MGPT 적용으로 인해 지불자에게 미치는 예산 영향은 최소한 수준으로 다양한 보험유형에서 보장 범위가 보험료에 미치는 영향은 미미할 것으로 추산함</li> </ul>
3	Tsai (2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>미국과 캐나다에서의 CGP의 임상적 이점과 재정영향은 이미 알려져 있으나, 아시아인 환자에서의 CGP 채택에 대한 예산 영향 분석으로서 CGP 예산 계획, 의료자원 활용 최적화에 대한 결정 근거 정보 제공</li> </ul>

연번	1저자 (연도)	재정영향 혹은 비용산출 내용
		<ul style="list-style-type: none"> <li>현재 의료 관행보다는 표적치료를 받는 환자 1,072~1,318명에게 더 많은 혜택을 제공하며, 결과적으로 2022년~2026년까지 232~1,844년의 수명 연장으로 추정함 새로운 검사전략은 유전자 검사비용과 전신 치료비용을 증가시켰음에도 불구하고 의료자원 활용의 감소와 환자의 임상결과의 개선으로. 재정영향은 5년 동안 총 예산증가액은 1,900만~2,700만 달러로 추정함(타겟 유전자 : EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRAF V600E, HER2, KRAS, RET, MET + 기타 변형)</li> </ul>
4	Vander-poel (2022)	<ul style="list-style-type: none"> <li>전이성 비소세포 폐암(mNSCLC)에서 NGS vs PCR 검사 총 비용을 메디케어와 미국 상업 건강보험 지불자의 관점에서 총비용을 산출함. 돌연변이 비율, 재생검비율, 검사비용 및 관련 의료비 등을 고려하여 표적치료를 시작하는 시간과 총 비용을 추정한 결과, 표적치료까지의 평균 추정시간은 NGS 2주, PCR 6주(순차적: 9주, 제외적: 8주, 핫스팟: 3주). 환자당 평균비용은 NGS 4,932달러, PCR 6,605달러(배제돌연변이(KRAS) 검사 후 순차PCR: 5,563달러, 순차 PCR: 6,263달러, 핫스팟: 7,066달러)</li> <li>환자당 비용은 상업적 관점에서 볼 때(NGS: 6,225달러, PCR: 8,430달러) 메디케어(NGS: 2,099달러, PCR: 2,646달러)보다 더 높았으며, NGS 검사유형이 전체에서 가장 비용 절감하는 전략이었음</li> <li>NGS 유전자 패널: EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, MET, HER2, RET, NTRK1</li> <li>EGFR, MET, BRAF, ALK, ROS, RET, MET, HER2, PD-L1, MSI, TMB</li> <li>이탈리아 병원 관점에서 비용 추정, NGS 기반 접근법의 경우, 환자당 진단 평균비용은 € 501~€ 3150이고 SGT 기반 접근법의 경우 € 476~€ 3783로 산출</li> <li>SGT 기반에서 NGS 기반 접근 방식으로 전환하면 병원에서는 시나리오에 따라 환자당 시퀀싱 비용을 € 30~€ 1249까지 줄일 수 있으며 테스트한 환자당 절감액은 테스트한 분자적 변형 세트가 포괄적인 시나리오에서 더 높음. 스크리닝 돌연변이 수가 많을수록 NGS 기반 접근 방식이 SGT 기반 접근 방식보다 비용이 적게 들. 시퀀싱에 전념하는 인력과 시간이 줄어들어 절감된 시간을 다른 더 노동 집약적인 활동에 재할당할 수 있는 기회가 생김. NGS 기반 접근 방식을 SGT 기반 접근 방식보다 저렴하게 만드는 데 필요한 최소 환자 수임. 손익분기점은 분석의 복잡성, 병원 및 질병(aNSCLC 및 mCRC)에 따라 0~220명 범위임</li> </ul>
5	Pruneri (2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>캐나다에서 비소세포성 폐암에 대한 포괄적 게놈 프로파일링(CGP) 검사를 도입하는 것의 건강 및 재정영향을 평가함. 온타리오에 대한 캐나다 사회 관점을 사용하여 3년의 시간적 범위에 걸쳐 CGP검사인 FoundationOne CDx 및 FoundationOne Liquid (Foundation Medicine, Cambridge, MA, USA)에 대한 자금지원의 영향을 평가함</li> <li>기존 검사전략은 2 가지 참조 시나리오로 요약됨. 1) 단일 유전자검사만 시리즈로 진행하는 방법과 2) 음성결과에 대한 핫스팟패널이 뒤따르는 단일 유전자검사이며, CGP검사에 대한 4가지 시나리오가 고려됨. 모든 단일유전자 및 핫스팟 패널검사 대체, 핫스팟 패널검사만 대체, 단일 유전자 및 핫스팟 검사 음성 후 사용, 기존 검사에 조직이 부족한 개인에게 FoundationOne Liquid 사용. CGP검사의 50% 활용으로 모든 기존검사를 대체한다고 가정했을 때, 기존 시나리오에 따라 1인당 연간 재정영향은 \$0.71에서 \$0.87 사이였으며, 전체 코호트에 걸쳐 3년간 680.9/LY와 3831일 증가함</li> <li>캐나다에서는 비소세포폐암 환자의 현재 검사환경을 감안할 때, CGP검사를 나열하면 적절하게 타겟팅된 치료법을 선택하여 재정영향을 최소화하면서 생명년과 생산성을 추가할 수 있음</li> </ul>
6	Johnston (2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>진행성 비소세포성 폐암(NSCLC) 환자의 광범위한 분자적 프로파일링은 이용 가능한 표적치료 옵션 또는 조사약물과 게놈 매칭을 최적화하기 위해 강력히 권장됨. 기존 분자진단검사 또는 소규모 핫스팟 패널과 달리 포괄적인 게놈 프로파일링(CGP)은 단일 조직표본에서 수백 개의 임상적으로 관련성 있는 암 유전자에 걸쳐 게놈변화를 식별함</li> <li>324개 유전자패널(FoundationOne)을 사용한 CGP 사용 증가와 기존 분자적 진단검사와 소규모 NGS 핫스팟 패널을 혼합한 non-CGP(CGP를 사용하지 않는 경우)의 재정영향을 추정하고, 1년 수명을 얻기위해 CGP로 검사해야하는 수를 추정함</li> <li>미국의 민간지불자 관점에서 진행성 NSCLC에서 CGP 증가의 예산영향을 평가하기 위해 의사 결정 분석모델을 개발함. 모델입력은 출판된 문헌(역학 및 치료 결과), 실제데이터(검사 및 비용, 의료서비스 비용), CGP 및 항암제에 대한 목록가격, 임상시험 참여에 대한 가정을 기반으로 함</li> <li>200만명의 적용 대상자 중 532명은 진행성 NSCLC를 앓고 있었고 266명은 분자진단검사를 받음.</li> </ul>
7	Signoro-vitch (2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>324개 유전자패널(FoundationOne)을 사용한 CGP 사용 증가와 기존 분자적 진단검사와 소규모 NGS 핫스팟 패널을 혼합한 non-CGP(CGP를 사용하지 않는 경우)의 재정영향을 추정하고, 1년 수명을 얻기위해 CGP로 검사해야하는 수를 추정함</li> <li>미국의 민간지불자 관점에서 진행성 NSCLC에서 CGP 증가의 예산영향을 평가하기 위해 의사 결정 분석모델을 개발함. 모델입력은 출판된 문헌(역학 및 치료 결과), 실제데이터(검사 및 비용, 의료서비스 비용), CGP 및 항암제에 대한 목록가격, 임상시험 참여에 대한 가정을 기반으로 함</li> <li>200만명의 적용 대상자 중 532명은 진행성 NSCLC를 앓고 있었고 266명은 분자진단검사를 받음.</li> </ul>

연번	1저자 (연도)	재정영향 혹은 비용산출 내용
8	Pennell (2019)	<p>검사를 받은 사람들 중 CGP가 2%에서 10%로 증가하면 월 1인당 0.02달러의 재정영향을 발생했으며, 그 중 0.013달러는 장기 약물치료 및 생존비용에 기인했고 0.005달러는 검사비용에 기인함. 약 12명의 환자가 CGP검사를 받아 1년 수명을 더할 수 있었음</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>이 모델은 제한된 증거 프로필을 가진 입력을 설명하고 CGP 이후, 가능한 치료를 단순화하기 위해 특정 가정을 통합함</li> <li>분자 진단검사를 받는 진행성 비소세포폐암 환자의 CGP 이용률이 2%에서 10%로 증가한 것은 예산에 미치는 영향이 적었으며, 대부분은 더 효과적인 치료법의 사용 증가와 생존기간 연장에 기인함</li> <li>미국 의료보험 및 의료급여 서비스센터(CMS)와 미국 상업지불자 관점에서 전이성 비소세포 폐암(mNSCLC) 환자를 대상으로 차세대 시퀀싱(NGS)과 단일유전자 검사전략을 사용하는 것의 경제적 영향을 평가하는 것임</li> <li>의사결정 분석모델은 mNSCLC로 새로 진단받고 PD-1 및 게놈 변화검사(EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, HER2, RET 및 NTRK1)를 받은 환자를 고려함. 선행 NGS(모든 변화를 동시에 검사한 것과 KRAS), 순차적 단일유전자검사, KRAS 제외 순차적 단일유전자검사 및 핫스팟패널(EGFR, ALK, ROS1 및 BRAF를 동시검사와 단일유전자검사 또는 MET, HER2, RET 및 NTRK1의 경우 NGS)을 사용함. 각 전략에 대한 모델결과는 검사시간 결과, 미국 식품의약국에서 승인한 요법이 있거나 없는 변화를 품고 있는 것으로 확인된 환자의 비율 및 총검사비용이었음. 재정영향분석은 NGS검사를 받은 환자의 비율을 늘리는 것의 경제적 효과를 평가함</li> <li>가상의 1,000,000명 가입자 건강보험에서 2,066명의 Medicare 보험환자와 156명의 상업적 보험환자가 mNSCLC를 앓고 검사대상이 될 것으로 추정됨. NGS와 핫스팟패널의 검사 결과시간은 2.0주로, 제외검사와 순차적 검사보다 각각 2.7주와 2.8주 더 빨랐음. NGS는 CMS(제외 검사, 순차적 검사, 핫스팟 패널보다 각각 1,393,678달러, 1,530,869달러, 2,140,795달러 적음)와 상업적 지불자(제외 검사, 순차적 검사, 핫스팟 패널보다 각각 3,809달러, 127,402달러, 250,842달러 적음) 모두에게 비용절감과 관련이 있었음. NGS검사를 받은 환자의 비율을 늘리면 CMS와 상업적 지불자 모두에게 상당한 비용절감이 있었음</li> <li><b>mNSCLC 환자를 대상으로 사전 NGS 검사를 실시한 결과, CMS와 상업적 지불자 모두 상당한 비용절감과 검사결과까지 걸리는 시간이 단축됨</b></li> </ul>
9	Dalal (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>BRAF 검사에 걸리는 시간을 평가하고, 검사를 받은 환자와 받지 않은 환자특성을 비교하고, 순차적 BRAF 검사와 차세대 시퀀싱(NGS) BRAF 검사 비용을 산출함</li> <li>2013년 12월1일 이후에 폐암 진단받은 환자는 두 개의 미국 청구 데이터베이스로 확인하였으며, 진단 전 12개월동안(지수 날짜) 평가됨. 검사방식은 현재 절차용어(CPT) 절차코드의 조합을 기반으로 지수날짜부터 지속적인 건강보험가입 또는 데이터 가용성(2015년 12월)의 종료까지 분석됨. BRAF 검사시간은 Kaplan-Meier 분석을 사용하여 평가됨. 비용은 지불자 관점에서 분석됨.</li> <li>폐암으로 새로 진단받은 총 28,011명의 환자가 확인되었고. 이 중 1,260명(4.5%)이 BRAF 검사를 받음. 3.2%와 4.2%는 각각 지표 날짜 이후 6개월과 12개월 후에 검사를 받음. 검사를 받지 않은 환자와 비교했을 때, 검사를 받은 환자는 더 젊었고(58.3세 대 65.3세; <math>p &lt; .001</math>), 찰스 합병증 지수가 낮았고(2.8 vs 2.9; <math>p=0.005</math>), 전이비율이 더 높았음(70.9% vs 43.4%; <math>p &lt; 0.001</math>). 76.0%의 사례에서 BRAF는 KRAS와 함께 검사되었으며, BRAF는 6.6% 사례에서 NGS를 사용하여 검사됨. 가장 흔한 10가지 CPT 코드조합에 대한 평균환불 금액은 \$207-\$2,074였음. 개별돌연변이 검사의 평균 비용을 사용하면 KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF 검사를 포함하는 순차적 검사의 총 비용은 3,763달러(각각 464달러, 696달러, 1,070달러, 1,127달러, 406달러)이고, NGS 검사의 총 비용은 2,860달러이었음. 청구데이터에는 BRAF 검사결과가 포함되지 않아 제한점이었음</li> <li>폐암으로 새로 진단받은 환자 중 4.5%가 BRAF 검사를 받았으며, 검사를 받은 환자는 더 젊었고 합병증 부담은 낮았지만 질병이 더 진행되었음. <b>검사절차의 조합에 따라 환급액이 달랐지만 NGS 검사는 개별 돌연변이의 순차적 검사와 비교했을 때 비용이 절감됨</b></li> </ul>
10	Van Amerongen (2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>차세대 시퀀싱(NGS)이 분자 진단 실험실에 도달했음. NGS 기술은 가장 유망한 치료법을 선택하여 치료법의 효과를 개선하지만, NGS 검사가 혜택에 비해 비용에 대한 우려가 있음.</li> <li>네덜란드 내 비소세포 폐암(NSCLC) 및 흑색종 환자를 대상으로 다양한 유형의 NGS 검사의 비용과</li> </ul>

연번	1저자 (연도)	재정영향 혹은 비용산출 내용
		<p>기관 및 국가 재정영향을 추산함</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 네덜란드 암 연구소(NKI)의 데이터를 기반으로 2가지 NGS 패널(소규모 및 중규모 표적유전자패널 (TGP)) 비용에 대한 재정영향분석(BIA)을 수행함. 네덜란드 내 NSCLC 및 흑색종 환자를 위한 분자 진단에 대한 NGS의 현재(2015년) 및 미래(2020년) 재정영향을 추산함. 문헌, 전문가의견, NKI 내 환자데이터세트(n=172)가 BIA에 포함됨</li> <li>• 분석에 따르면 NGS 검사비용에 대한 우려는 제한적일 것으로 추정하였으며, <b>현 상황에서 NGS는 실제로 진단검사비용이 더 높아질 수 있으며, 이는 주로 적은 TGP 외에 필요한 추가검사와 관련이 있음.</b> 추후 전장게놈시퀀싱(WGS) 사용이 증가할 것으로 예상되며, 이에 따라 추가검사를 (부분적으로) 피할 수 있을 것으로 예상됨. 현재의 임상적 이점은 제한적일 것으로 예상되지만 NGS의 연구잠재력은 이미 중요한 이점이 있음</li> </ul>
11	Kumar (2022)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 중앙유전체 차세대시퀀싱(NGS)은 지난 수십년동안 암치료를 변화시키고 개선해 왔음. 임상에게 비소세포폐암(NSCLC)을 포함한 많은 고형암과 혈액암에서 최적의 치료적 접근방식에 대한 정보를 제공할 수 있으며, NSCLC 진단을 위한 NGS 검사비용을 결정하는 것임</li> <li>• 캐나다 오타와 병원의 StemCore Laboratories에서 4가지 NGS 검사(Trusight Tumor 170 Kit(Illumina), Oncomine Focus(Thermo Fisher), QIAseq Targeted DNA Custom Panel 및 QIAseq Targeted RNAscan Custom Panel(Qiagen), KAPA HyperPlus/SeqCap EZ(Roche))에 대한 미시적 비용분석을 수행함. 시간 및 동작 접근방식을 사용하여 인력시간을 측정하고 사전 정의된 설문지를 사용하여 리소스 활용도를 수집함. 단위비용은 시장가격을 기반으로 함. 비용 데이터는 2019년 캐나다달러로 보고함</li> <li>• 연간 500건의 처리량을 기준으로 TruSight Tumor 170 Kit, QIAseq Targeted DNA Custom Panel 및 QIAseq Targeted RNAscan Custom Panel, Oncomine Focus 및 HyperPlus/SeqCap EZ의 <b>샘플당 비용은 각각 CAD 1,778, CAD 599, CAD 1,100 및 CAD 1,270이</b>었음. 주요 비용요인은 라이브러리 준비(34-60%) 및 시퀀싱(31-51%)이었고, 그 다음으로 데이터분석(6-13%) 및 관리지원(2-7%)이었음.</li> <li>• Trusight Tumor 170 Kit은 NSCLC 진단을 위한 가장 비싼 NGS 검사법이었으며, 가장 비용 효율적인 NGS검사를 식별하려면 경제적 평가가 필요함. 미세바늘흡인물에서 NSCLC 진단을 위한 견고한 플랫폼을 선택하고 NGS 플랫폼에 대한 향후 경제적 평가를 통해 NSCLC 환자의 치료선택을 안내하는데 도움이 될 수 있음</li> </ul>
12	Seminati (2024)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 비소세포폐암(NSCLC)의 분자적 진단 및 치료경로는 정밀의학의 성공적인 사례임. 재료의 부족과 테스트할 바이오마커의 증가로 인해 차세대 시퀀싱(NGS) 기술의 일상적인 적용이 촉진됨. NGS는 부인할 수 없는 이점에도 불구하고 실험실에서 광범위하게 채택하는데 방해가 될 수 있는 높은 비용이 수반됨. 이 연구는 NSCLC에서 NGS 진단비용 및 재정적 영향 평가하고자 함</li> <li>• 후향적 분석은 NGS 검사를 받은 IRCCS San Gerardo dei Tintori Foundation(이탈리아 몬차)에서 수집한 초기 및 진행성 NSCLC 210건을 포함함. 분자분석은 FFPE 샘플에 대해 수행되었으며, 핫스팟 패널은 임상적으로 관련된 50개 유전자에서 DNA 및 RNA 변이를 검출할 수 있음. 경제분석은 직접 및 간접비용, 경비, VAT(부가가치세)를 포함하는 전체비용 접근 방식을 채택함</li> <li>• <b>각 샘플에 대한 총합비용을 € 1048.32로 추산함. 이 비용은 분자진단 및 치료경로에서 발생하는 비용의 약 1%에 불과함에도 불구하고 NSCLC 환자의 생존측면에서 중요함</b></li> <li>• NGS 검사와 현저히 높은 치료비용 간의 비용비교는 진단단계가 제한적인 경제적 요인이 아니라는 점을 강조함. 병리학 네트워크로 구성된 NGS 시설을 개발하면 적절한 기술전문성과 효율적인 워크플로를 보장할 수 있음</li> </ul>
13	Dall'Olio (2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 분자진단은 비소세포성 폐암(선암) 환자를 위한 치료전략을 결정하지만 자원가용성에 따라 달라지며, 비소세포성 폐암에서 순차적 단일 유전자검사 알고리즘을 차세대 시퀀싱과 비교하여 효과, 비용, 조직 소비 및 시간측면에서 차이점을 평가함</li> <li>• Sant'Orsola-Malpighi University Hospital에서 치료받은 진행성 비소세포성 폐암환자의 후향적 코호트를 분석함. 순차적 검사에는 의사가 주도하는 추가 분자검사와 함께 EGFR 및 KRAS 상태에 대</li> </ul>

연번	1저자 (연도) <span style="float: right;">재정영향 혹은 비용산출 내용</span>
	<p>한 첫 번째 분석이 포함됨. 사용가능한 NGS 패널은 35개의 핫스팟 돌연변이, 19개의 증폭 및 23개의 재배열을 감지함</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,758명의 환자를 대상으로 연구를 진행함. 이 중 1,221명은 2014년 1월부터 2019년 2월까지 순차적 알고리즘을 통해 분석되었고, 537명은 2020년 1월까지 차세대 시퀀싱(NGS)을 통해 분석함</li> <li>• EGFR, ALK 및 KRAS 돌연변이 유병률은 순차적 단일검사 그룹과 NGS 그룹 사이에서 유사함(각각 16.5% vs 14.3%, 6.3% vs 6.3% 및 36% vs 33.5%). 다만, ROS-1 재배열 변이의 유병률은 NGS 그룹이 순차적 단일검사 그룹보다 더 높았음(4.7% vs 0.7%)</li> <li>• 또한 순차적 단일검사 그룹은 MET 증폭(11.2% vs 2.2%), MET 돌연변이(9.0% vs 2.4%), HER2 증폭(3.3% vs 1.9%) 및 돌연변이(9.8% vs 3.0%), BRAF 돌연변이(4.5% vs 5.6%)는 NGS보다 더 높은 유병률을 보였음. NGS 그룹 중 다른 돌연변이는 141명(26.3%)의 환자에서 발견되었고 131명(24.4%)에서 동시 돌연변이가 발견됨</li> <li>• <b>순차적 단일검사의 지출은 환자당 1,375유로였고, NGS의 경우 770유로였음.</b> NGS검사는 순차적 전략으로의 33.3<math>\mu</math>m 슬라이드에 비해 25<math>\mu</math>m 슬라이드로만 수행할 수 있음. NGS는 비소세포성 폐암환자를 대상으로 순차적 단일검사 진단모델에 비해 비용이 더 저렴하고 신뢰성이 더 높은 진단모델을 제공함</li> </ul>

### 3. 가이드라인 및 국내현황 조사결과

#### 3.1 가이드라인 조사

국내외 가이드라인에 따르면, 진행성 비소세포성 폐암에서는 5종 표적유전자(EGFR, ALK, MET, RET, NTRK)의 유전자 유병률을 누적하면, 아시아인에서 50% 내외로 추정되어 다수 유전자 변이의 동시 검출, 순차적용에 따른 단일검사의 소요시간 지체, 소량 조직검체의 활용성 등을 감안하여 승인된 표적치료제의 약제 선별 등의 목적으로 NGS 검사를 권고하였다(Mosele et al., 2024; Kim et al., 2024). 국내외 최신 가이드라인을 수기검색한 목록은 다음과 같다(표 3.10).

표 3.10 가이드라인 검토 목록

가이드라인	암종	발행연도	제목 / 웹사이트
대한종양내과학회 & 대한병리학회	고형암	2024	Clinical Practice Recommendations for the Use of Next-Generation Sequencing in Patients with Solid Cancer: A Joint Report from KSMO and KSP <a href="https://synapse.koreamed.org/articles/1516087882">https://synapse.koreamed.org/articles/1516087882</a>
유럽종양학회	고형암	2024	Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092375342400111X">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092375342400111X</a>
			Implementing the ESMO recommendations for the use of circulating tumor DNA (ctDNA) assays in routine clinical application/diagnostics <a href="https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/labmed-2024-0029/html">https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/labmed-2024-0029/html</a>
		2023	Recommendations for the use of next-generation sequencing in patients with metastatic cancer in the Asia-Pacific region: a report from the APODDC working group <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702923008207">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702923008207</a>
	폐암	2024	Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up <a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04781-0/full-text">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04781-0/full-text</a>
NCCN 가이드라인	폐암	2024	Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology <a href="https://jnccn.org/view/journals/jnccn/22/4/article-p249.xml">https://jnccn.org/view/journals/jnccn/22/4/article-p249.xml</a>
미국임상종양학회	폐암	2024	Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.1 <a href="https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.24.00762">https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.24.00762</a>

KSMO, The Korean Society of Medical Oncology, KSP, The Korean Society of Pathologists, NCCN, National comprehensive cancer Network

### 3.1.1 대한종양내과학회 & 대한병리학회

대한종양내과학회와 대한병리학회가 공동으로 제시한 가이드라인(2024)에서는 NGS 기반 유전자 검사의 사용이 계속 확대됨에 따라 환자의 이익을 극대화하는 동시에 비용효과성을 고려해야 하며, NGS 기반 유전자 검사의 주요 목적은 치료방법을 선택하도록 치료가능한 표적 유전자를 식별하는 것이나 최근 NGS 유전자 검사의 적용범위가 진단 및 내성 메커니즘 탐색까지도 포괄하는 것으로 확대되어 점차 개인맞춤형 치료 옵션이 가능해지고 있다.

또한, 상동 재조합 결핍(HRD), 현미부수체 불안정성-높음(MSI-H)/불일치 복구 결핍(MMR-D), 종양 돌연변이 부담-높음(TMB-H)과 같은 바이오마커의 중요성이 점점 커지고 있으며, 결과적으로 NGS 기반 유전자검사를 통해 바이오마커를 분석하고 그 유전자정보에 입각하여 치료방침을 결정하는데 널리 사용되고 있다.

표 3.11 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 임상실무권고안

구분	임상실무권고안 관련 내용
질문	고형암에 대한 NGS 기반 유전자 검사에 대한 적절한 권장 사항은 무엇입니까?
권고사항	<p>권장사항 1. NGS 기반 유전자 검사는 전신적 치료를 받을 수 있는 진행성 또는 전이성 고형암 환자에게 권장함                      NGS 기반의 맞춤 치료법 이 진행성 또는 전이성 암 환자의 치료 결과를 향상시킨다는 증거가 늘어나고 있음.                      규제기관에서 유전체 바이오마커와 일치하는 승인된 치료법이 있는 경우, 진행성 또는 전이성 고형암 환자에게 유전체 검사를 실시해야 함. 예를 들어, EGFR , ALK , ROS1 , BRAF , MET , KRAS , ERBB2 및 RET 를 포함한 여러 유전자 검사는 비편평세포성 비소세포 폐암(NSCLC) 환자에게 실시해야 함. 여러 유전자 검사가 필요한 경우 NGS는 개별 유전자를 검사하는 것에 비해 중앙 조직을 효율적으로 활용할 수 있음. NSCLC에 대한 NCCN 지침도 NGS에 의한 패널 기반 유전체 검사를 권장함                      치료 가능한 유전적 변화가 거의 발견되지 않는 암 환자에서도 종양과 무관한 바이오마커를 고려하여 NGS가 권장됨. MSI-H/MMR-D, TMB-H, BRAF V600E, RET 융합 및 NTRK 융합은 미국 식품의약국(FDA)에서 종양과 무관한 바이오마커로 승인됨. 한국에서는 MSI-H/MMR-D와 NTRK 융합이 있는 중앙에 대한 맞춤 치료법이 승인되었음                      임상적 이점을 보이는 바이오마커 매칭치료법이 아직 규제 승인을 받지 못했다면, NGS의 분자 프로파일을 기반으로 한 임상시험에 환자가 참여할 것을 강력히 권장하며, 목표는 진행성 또는 전이성 암이 있는 개별 환자에게 최대한의 치료 옵션을 제공하는 것임.                      NGS를 사용하여 치료 가능한 유전자 변형을 감지할 확률은 암 유형에 따라 다름. NGS의 잠재적 이점은 개인마다 다를 수 있으므로 환자와 NGS의 목적과 한계에 대해 논의하는 것이 필수적임.</p> <p>또한 환자의 전신 상태, 합병증, 사회경제적 조건을 포함한 요인으로 인해 전신 치료가 불가능한 경우 NGS를 권장하지 않음</p> <p>권장 사항 3. NGS 기반 유전자 검사는 질병 재발 또는 약물 내성 발생 시 고형암 환자에게 반복 실시할 수 있음                      획득 내성은 다양한 드라이버 온코진을 표적으로 하는 표적치료제 사용증가에 따라 불가피하게 발생함. 대표적으로, 3세대 상피성장인자수용체(EGFR) 티로신키나제억제제(TKI)인 오시메르티닙을 성공적으로 개발함. EGFR T790M 검출은 1세대 또는 2세대 EGFR TKI로 치료가 실패한 환자의 치료결정을 내리는데 중요함. EGFR T790M 외에도 NGS를 통해 ERBB2 증폭이나 MET 증폭과 같은 다른 유형의 획득 내성 메커니즘이 밝혀짐. 최근 내성 메커니즘 발견을 고려하여 치료 중인 중앙조직과 액체 생검샘플에서 획득한 내성을 감지하기 위해 반복적인 NGS를 사용하기 시작함                      일반적으로 획득 내성은 두 가지 범주로 분류할 수 있음.(1) 표적유전자 돌연변이와 같은 표적의존성 및 (2) 우회경로의 유전자 이상과 같은 표적 독립적 내성, EGFR T790M 돌연변이를 넘어 EGFR C797S 돌연변이는 osimertinib에 대한 가장 흔한 EGFR 의존성 내성 메커니즘 중 하나임. MET 증폭은 NSCLC의 중앙 유전자 주도 하위집단에서 발생하는 또 다른 유형의 우회 경로 내성메커니즘임. 모든 NSCLC 사례의 3%-7%에서 발생하는 EML4 -ALK 융합은 현재 2세대 ALK TKI인 알렉티닙 또는 브리가티닙으로 치료하고 있으며, 이는 치료를 받지 않은 ALK 양성 NSCLC 환자의 표준치료법임. ALK G1202R은 활성부위에 대한 약물결합에 영향을 미치는 용매 전선 돌연변이로 가장 흔한 표적 의존성 돌연변이임. NGS를 통해 ALK G1202R 돌연변이를 검출하면 후속 로를라티닙에 대한 주목할 만한 반응을 예측할 수 있음. NTRK 융합은 고형암의 1% 미</p>

구분	임상실무권고안 관련 내용
	<p>만에서 검출되는 종양 작용성 드라이버 온코진임. 임상에 라로트렉티닙과 엔트렉티닙이 도입되면서 여러 표적 의존성 점 돌연변이가 발견되었으며 이는 NGS로 찾을 수 있음. 레포트렉티닙(TPX-0005)은 이전에 NTRK 표적 TKI로 치료받고 표적 의존성 TRK 돌연변이를 보유한 환자에서 항종양 효능을 입증함</p> <p>2000년대 이후 NGS의 임상적 사용은 드라이버 종양 유전자의 검출을 넘어 확대됨. 획득된 내성과 관련된 새로운 표적을 발견할 수 있는 길을 열었고 차세대 표적치료제의 잠재적 표적에 대한 귀중한 통찰력을 제공함.</p> <p>그러나 NGS 검사의 반복과 관련된 특정 한계를 인정하는 것이 중요함. 검사적용의 어려움에는 비용 증가, 반복적인 중앙생검을 얻는데 어려움 및 관련 위험을 포함함. 또한 내성지점에서 치료 가능한 표적을 식별할 가능성은 특정 암 유형과 약물에 따라 다를 수 있으며 약물가용성에 잠재적인 제한이 있음. 그럼에도 불구하고 NGS가 표적치료제로 치료를 실패한 특정 환자의 후속 치료결정을 하는데 중요한 역할을 할 수 있다는 것은 분명함</p>

임상연구의 근거 수준과 임상적 이점을 모두 고려하여 대한종양내과학회 및 대한병리학회 임상실무권고안에서는 KPMNG 척도를 고려하여 비소세포폐암에 대한 치료가능한 유전자 목록(8종)과 각 유전자별 변이유병률을 다음과 같이 제시하였다(표 3.12). 진행성 비소세포성 폐암에서 *EGFR* 유전자의 유병률이 30~46%로 가장 높았으며, 치료약제가 존재하여 K-CAT 1로 제시하였다. 종양조직의 검사 효율성을 고려하여 단일 유전자검사보다 여러 유전자검사를 수행할 수 있는 이점이 있어 제시된 8종 유전자 모두 NGS 검사를 권고하였다. 또한 유전자별로 유전자변이 유형을 함께 고려해야 하는데, 융합(Fusion), 복제수 변이, 재배열 등과 같이 다양한 변이양상들도 확인하도록 권고하고 있다.

표 3.12 진행성 비소세포성 폐암에서의 유전자 유병률

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT
<i>EGFR</i>	Exon 19 in-frame deletions, L858R, G719X, L861Q, S761I	30-46	1
	T790M	50 of treated EGFR mutant NSCLC	1, R
	Exon 20 in-frame insertion	3	1
<i>BRAF</i>	V600E	2-4	1
<i>ALK</i>	Rearrangement/Fusions	3-5	1
<i>KRAS</i>	G12C	13	1
<i>MET</i>	Exon 14 in-frame deletions, Exon 14 splice mutations	3-4	1
	Amplification	3-5	2
<i>RET</i>	Rearrangement/Fusions	1.7	1
<i>ROS1</i>	Rearrangement/Fusions	2.6	1
<i>ERBB2</i>	Exon 20 in-frame insertion	2.3	1
	Amplification	2.4-38	2

K-CAT, Korean Precision Medicine Networking Group scale of Clinical Actionability of molecular Targets; NSCLC, non-small cell lung cancer.

### 3.1.2 유럽종양학회

2024년 유럽종양학회(ESMO)에서는 비소세포폐암(NSCLC) 환자에 대한 포괄적인 분자적 특성화를 위해 차세대 염기서열 분석(NGS)을 권장하고 있다. 이는 환자의 생존율을 향상시키기 위한 중요한 검사방법론으로 자리잡고 있다고 언급하였다. 특히 비편평 비소세포폐암(NSCLC)에서 NGS 검사를 임상에서 권장하였으며, 표적 가능한 다수 분자변이를 식별하는 데 기여한다고 제시하였다.

진행성 비편평 비소세포폐암 환자에서 일상적 진료환경에서 종양조직을 통한 NGS 유전자검사를 이미 권고(2020년)한 것에 ESCAT 수준 I로 분류되는 새로운 돌연변이를 추가 업데이트를 하였으며, 환자의 최적 치료 및 관리를 위해서 검사결과를 바탕으로 신중하게 접근하는 것이 중요하다고 제시하였다.

표 3.13 진행성 비소세포성 폐암에서 NGS 유전자 패널검사 권고 목록

유전자	변이	추정된 유병률(%)	ESCAT score	약제 매칭
EGFR	Common mutations (deletion exon 19, p.L858R)	15	1A	1차/2차 EGFR TKIs EGFR-MET bispecific antibodies + 3차 on EGFR TKIs EGFR-MET bispecific antibodies + chemotherapy ± EGFR TKIs (after PD on third-generation EGFR TKIs)
	Acquired p.T790M mutation in exon 20	60% after first or second-generation EGFR TK	1A	Third-generation EGFR TKIs
	Exon 20 insertions	2%	1A	EGFR-MET bispecific antibodies or TKIs
	Uncommon mutations (p.G719 variants in exon 18, p.L861Q in exon 21, p.S768I in exon 20)	10%	1B	Second- and third-generation EGFR TKIs
ALK	Fusions	5%	1A	ALK TKIs
KRAS	Mutations (p. G12C)	12%	1A	KRAS G12C TKIs
RET	Fusions	1~2%	1A	RET TKIs
ROS1	Fusions	1~2%	1B	ROS1 TKIs
BRAF	Mutations (p. V600E)	2%	1B	BRAF TKIs + MEK TKIs
MET	Mutations exon 14 skipping	3%	1B	MET TKIs
	Focal amplifications	5% as primary 15% as mechanism of acquired resistance on EGFR TK	1B	MET TKIs + third-generation EGFR TKIs EGFR-MET bispecific antibodies + third-generation EGFR TKIs
ERBB2	Hotspot mutations	3%	1B	Pan-HER TKIs Anti-HER2 ADCs
NRG1	Fusions	<1%	1B	Anti-HER2/HER3 bispecific antibody

ADC, antibody-drug conjugates; EGFR, epidermal growth factor receptor; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; HER, human epidermal growth factor receptor; LATAM, Latin America; PD, progressive disease; TKIs, tyrosine kinase inhibitors.

### 3.1.3 NCCN 가이드라인

NCCN 가이드라인에서는 폐암, 특히 비소세포폐암(NSCLC)의 치료는 최근 몇 년간 표적치료제의 발전으로 크게 변화하였고 환자 맞춤형치료 가능하게 되었는데 이를 위해 포괄적인 분자 유전자 검사를 권장하고 있었다. NGS 검사는 환자의 유전자 변이를 식별하여 적절한 치료법을 선택하는 데 중요한 역할을 하며, NCCN 가이드라인에서 전이성 비소세포폐암(mNSCLC) 환자에게 *EGFR*, *BRAF*, *ERBB2*, *MET* 돌연변이와 *ALK*, *ROS1*, *RET* 재배열, *MET* 증폭에 대한 검사를 권장하였다. 이러한 유전자 변이는 표적치료의 후보가 될 수 있으며, 포괄적인 유전체 프로파일링(CGP)을 통해 유전자 변이를 동시에 탐지할 수 있다는 점을 제시하였다.

NCCN (2024)에서는 최근 FDA 승인과 임상 데이터를 기반으로 치료가능한 분자적 바이오마커를 사용해 진행성 또는 전이성 비소세포폐암에 대한 권장 표적치료법 목록을 업데이트하였다. EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 돌연변이가 있는 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에게 단일 오시메르티닙을 선호하는 치료옵션으로 권장하였고 흔하지 않은 EGFR S768I, L861Q 및/또는 G719X 돌연변이가 있는 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자의 1차 치료옵션으로 아파티닙 또는 오시메르티닙을 권장하였다. 그 외에도 EGFR Exon 20 삽입, KRAS G12C, ALK 혹은 ROS1 재배열, BRAF V600E, NTRK1/2/3 유전자 융합 등에 관한 표적치료제 옵션들을 권장하였다.

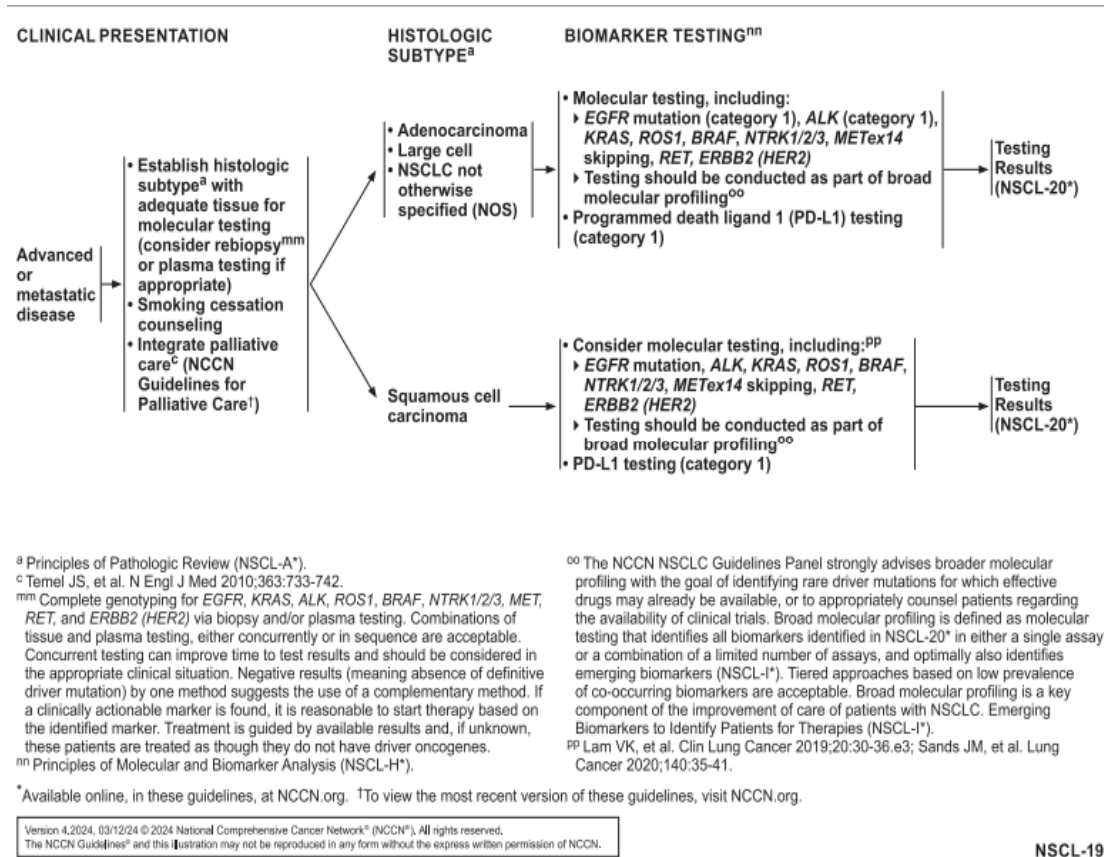


그림 3.1 NCCN(2024) 진행성, 전이성 폐암에서 분자유전학적 검사지침

### 3.1.4 미국임상종양학회 가이드라인

최근 미국임상종양학회(2024) 가이드라인에서는 NGS 검사에 대한 업데이트된 내용은 확인할 수 없었으나, 제4기 비소세포성 폐암 환자에서 종양 유발 유전자변이(*EGFR*, *ALK*, *EOS1*, *BRAF V600E*, *MET*, *RET*, *NTRK*, *KRAS*, *HER2*, *NRG1*)를 식별하여 적용가능한 1차 혹은 2차 표적치료제의 치료옵션과 권고수준들을 제시하고 있었다.

First-Line Treatment Options for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer with Driver Alterations

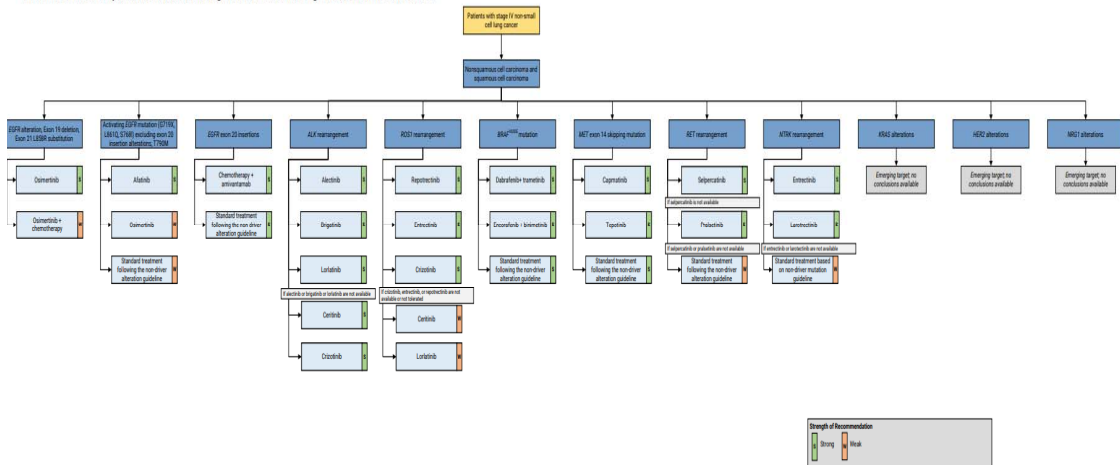


그림 3.2 비소세포성 폐암(병기 4기)에서 유전자변이별 1차 표적치료제 옵션

Second-Line and Subsequent Treatment Options for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer with Driver Alterations

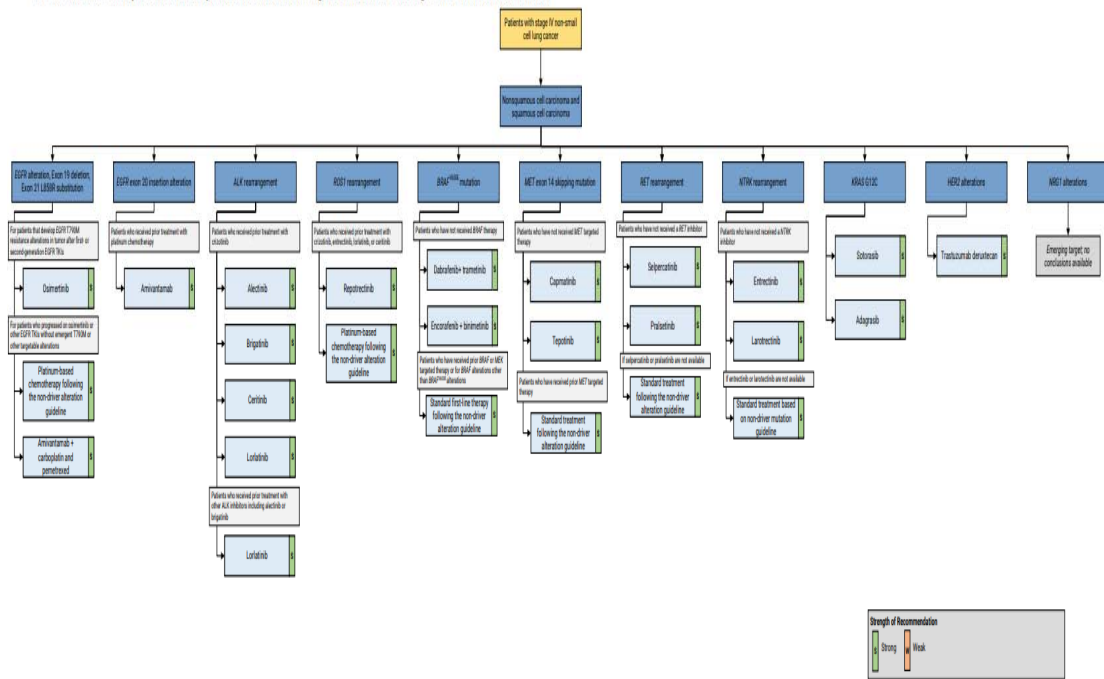


그림 3.3 비소세포성 폐암(병기 4기)에서 유전자변이별 2차 표적치료제 옵션

### 3.2 국내현황 조사

국내에서는 NGS 기반 유전자 패널검사의 임상사용이 지속적으로 증가하고 있으며, 2017년부터 2021년까지 NGS 검사의 청구건수는 5.4배 증가하였고, 특히 폐암환자에서 두 번째로 많이 사용하였다(Jang et al., 2023). 국내 임상사용현황과 가이드라인을 검토하여 임상적 유용성을 확인하고자 비소세포폐암 환자에서 유전자별 표적치료제 및 건강보험에 기 등재된 기존 검사들을 확인하였으며, NGS 유전자 패널검사의 급여 현황을 검토하였다.

진행성, 전이성 폐암 환자에서 표적유전자 9종(*EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, MET, RET, NTRK, ERBB2*)에 대한 기 등재된 표적치료제와 유전자검사법의 현황을 확인한 결과, 고식적 요법을 위해 급여 적용이 되는 *EGFR*의 1차 표적치료제는 6종이었고, 1차 면역치료제는 3종이었다. 또한, 고식적 요법을 위해 *ALK, MET, RET, NTRK* 융합과 관계된 1차 표적치료제는 7종이었고 *BRAFV600E* 돌연변이는 1종으로 확인되었다. 그 밖에 *EGFR* exon 20 삽입, *KRAS* 돌연변이, *ERBB2 (HER2)* 과발현, *MET* 융합 등에 적용가능한 표적치료제(4종)는 식품의약품안전처의 품목허가와 사용승인을 받았으나 건강보험 약제급여목록 및 암질환 사용약제에는 확인되지 않았다.

우리나라 건강보험에 등재된 표적치료제와 유전자검사법 현황을 기반으로 진행성, 전이성 폐암 환자에서 NGS 검사의 임상적 위치와 유용성은 1차 표적치료제 사용을 위해 유전자 변이의 확인이 필요한 유전자 5종(*EGFR, ALK, MET, RET, NTRK*) 중 유전자 3종(*MET, RET, NTRK*)은 건강보험 급여권 내 단일 유전자검사가 없어 NGS 검사가 대안이 될 수 있다. 또한, 1차 고식적 요법을 위한 표적유전자 복합변이(*EGFR/ALK, NTRK/ROS1*)의 동시검출이나 기존 유전자검사법(PCR)으로 *EGFR* exon 20 삽입과 같은 변이 검출이 불충분한 경우에는 동 검사가 필요하며, 표적유전자의 다중 융합(Fusion), 스플라이싱(splicing) 등의 변이는 기존 유전자검사법(Fluorescence in situ hybridization, FISH 혹은 Polymerase chain reaction, PCR)을 대체하여 RNA 기반 NGS 검사로 단일 유전자검사의 중복검사를 줄일 수도 있는 상황이었다.

그러나, 최근 진행성, 전이성 비소세포성 폐암에서 면역항암제가 1차 치료제로 급여화되면서 단일 유전자검사를 선행하거나 23종 유전자검사(나-598, CB007)로 대체하여 표적유전자 8종 확인이 가능하여 검사소요 시간(Turnaround Time, TAT)을 단축하고 표적치료제를 신속하게 연계하거나 결과판독의 편의성을 고려하는 측면에서 검사법 선택의 폭이 확대되어 진료패턴의 전환이 가능한 점도 확인하였다. 소위원회 검토를 통해 비소세포성 폐암에서 표적치료제 약제선별을 위한 국내 임상에서 적용 가능한 유전자변이별 진단법을 요약하여 제시한 결과는 다음 <표 3.14>와 같으며, 이를 바탕으로 폐암에서의 NGS 검사에 대한 임상적 유용성에 대한 결론을 도출하였다.

표 3.14 비소세포성 폐암에서 표적치료제 약제선별을 위한 유전자변이 진단법

연번	바이오마커	표적항암제		기존검사		NGS 패널검사	비고
		성분명/제품명	급여현황	검사명	급여현황		
1	비유 전성 EGFR 변이	다코미티닙 (dacomitinib)/ 비짐프로정	급여	PCR, sequencing	급여 나583나(1) 나583다(4)	선별급여 50%	고식적요법 1차/2차 치료

연번	바이오마커	표적항암제		기존검사		NGS 패널검사	비고
		성분명/제품명	급여현황	검사명	급여현황		
2	비유 전성 EGFR 변이	오시머티닙 (Osimertinib)/ 타그리소	급여	PCR, sequencing 동분자단검사1) [real-time PCR]	급여 N583나(1) N583다(4) N583나, C5831(19).	선별급여 50% EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21 (L858R) 치환	고식적요법 1차/2차 치료
3	비유 전성 EGFR 변이	레이저티닙 (Lazertinib)/ 렉라자정	급여	PCR, sequencing 동분자단검사2) [real-time PCR]	급여 N583나(1) N583다(4) N583나, C5831(19).	선별급여 50% 변이유 확인가능	고식적요법 1차: EGFR exon 19 결손 or 21 (L858R) 치환 변이 2차: EGFR T790M 변이 9)
4	비유 전성 EGFR 변이	게피티닙 (Gefitinib)/ 이레사정	급여	PCR, sequencing	급여 N583나(1) N583다(4)	선별급여 50% 변이유 확인가능	고식적요법 1차 이상
5	비유 전성 EGFR 변이	엘로티닙 (Erlotinib)/ 타세바정	급여	PCR, sequencing 동분자단검사1) [real-time PCR]	급여 N583나(1) N583다(4) N583나, C5831(19).	선별급여 50% 변이유 확인가능	고식적요법 1차 이상
6	비유 전성 EGFR 변이	아파티닙 (Afatinib)/ 지오트립정	급여	PCR, sequencing	급여 N583나(1) N583다(4)	선별급여 50% 변이유 확인가능	고식적요법 1차 이상
7	비유 전성 EGFR exon 20 삽입	아미반타맙 (Amivantamab)/ 리브라반트주	허가 (22.115) 급여 기준 미설정	PCR 동분자단검사3) [NGS]	급여 N583나(1) N598-1, CB007	선별급여 50% 변이유 확인가능	기존 검사법으로 유전자 검출 누락 10) 고식적요법 1차/2차 치료
8	비유 전성 EGFR ALK 변이 없음	팜브롤리주맙 (Pembrolizumab)/ 카트루다주	급여	동분자단검사4) [IHC], [PD-L1]	급여 N583나(1) N583다(4)	선별급여 50% 복합변이 유가능	유전자 복합 돌연변이 확인 고식적요법 1차/2차 이상 치료
9	비유 전성 EGFR ALK 변이 없음	아테졸리주맙 (Atezolizumab)/ 타센트릭주	급여	동분자단검사4) [IHC], [PD-L1]	급여 N583나(1) N583다(4)	선별급여 50% 복합변이 유가능	유전자 복합 돌연변이 확인 고식적요법 1차 치료
10	비유 전성 EGFR or ALK 변이	니볼루맙 (Nivolumab)/ 오피디보주	급여	동분자단검사5) [IHC], [PD-L1]	급여 N587나 Level II	선별급여 50% 복합변이 유가능	유전자 복합 돌연변이 확인 고식적요법 2차 이상치료
11	비유 전성 ALK 변이	알렉티닙 (Alectinib)/ 알레센자캡슐	급여	IHC FISH 6)	급여 N567나 N583라(3)	선별급여 50% 변이 확인가능	고식적요법 1차 치료
12	비유 전성 ALK 변이	브리가티닙 (Brigatinib)/ 알룬브릭정	급여	IHC FISH 6)	급여 N567나 N583라(3)	선별급여 50% 변이 확인가능	고식적요법 1차/2차 치료
13	비유 전성 ALK 변이	세리티닙 (Ceritinib)/ 자이카디아캡슐	급여	IHC FISH 6)	급여 N567나 N583라(3)	선별급여 50% 변이 확인가능	고식적요법 1차 치료

연번	바이오마커		표적항암제		기존검사		NGS 패널검사	비고
			성분명/제품명	급여현황	검사명	급여현황		
14	비유 전성	ALK 변이	롤라티닙 (Lorlatinib)/ 로비큐아정	급여	IHC FISH 6)	급여 나567나 나583라(3)	선별급여 50% 변이 확인가능	고식적요법 2차 치료
15	비유 전성	ALK ROS1 변이	크리조티닙 (Crizotinib)/ 젤코리캡슐	급여	동반진단검사 7) [real-time RT-PCR]	나583나(01)	선별급여 50% 복합 변이 확인가능	유전자 복합 돌연변이 확인 고식적요법 1차 이상 치료
16	비유 전성	BRAF V600 E 변이	다브라페닙+ 트라메티닙 (Dabrafenib)+ (Trametinib)/ 라핀나캡슐+ 매규셀정	급여	PCR, sequencing NGS	급여 나583나(1) 나583다(4) 나598-1, CB007	선별급여 50% 변이 확인가능	고식적요법 1차 이상 치료
17	비유 전성	KRAS 변이	소토라시브 (Sotorasib)/ 루마크라스정	허가 (22.14) 급여 기준 미설정	PCR sequencing 동반진단검사 8) [real-time PCR]	급여 나583나(1) 나583다(4) 나583라(1)(20)	선별급여 50% 변이 확인가능	-
18	비유 전성	ERBB 2 (HER2) 과발현	트라스투주맙데 록스테칸 (Trastuzumab Deruxtecan)/ 엔허투주	허가 (22.9.19) 급여 기준 미설정	서던블롯 FISH	급여 나583라(1) 나583라(3)	선별급여 50% 과발현 확인가능	-
19	비유 전성	MET 융합	카프마티닙 (Capmatinib)/ 타브렉타정	비급여	-	-	선별급여 50% 변이 확인가능	기등록된 단일 유전자검사법 없음 고식적요법 1차 치료
20	비유 전성	MET 융합	테포티닙 (Tepotinib)/ 탭메코정	허가 (21.11.23.) 급여 기준 미설정	-	-	선별급여 50% 변이 확인가능	기등록된 단일 유전자검사법 없음
21	비유 전성	RET 융합	프랄세티닙 (Pralsetinib)/ 가브레토캡슐	비급여	-	-	선별급여 50% 변이 확인가능	기등록된 단일 유전자검사법 없음 고식적요법 1차 치료
22	비유 전성	RET 융합	셀파카티닙 (Selpercatinib)/ 레테브모캡슐	급여	-	-	선별급여 50% 변이 확인가능	기등록된 단일 유전자검사법 없음 고식적요법 1차 치료
23	비유 전성	NTRK 융합	라로트렉티닙 (Larotrectinib)/ 바트루비캡슐(액)	급여	-	-	선별급여 50% 변이 확인가능	기등록된 단일 유전자검사법 없음 고식적요법 1차 치료
24	비유 전성	NTRK 융합/ ROS1 변이	엔트렉티닙 (Entrectinib)/ 로즐리트엑캡슐	급여	-	-	선별급여 50% 변이 확인가능	기등록된 단일 유전자검사법 없음 고식적요법 1차 치료

- 1) Cobas EGFR Mutation Test v2 (real-time PCR) 동반진단기기(companion diagnostics, CDx), 비소세포폐암 분야에서 FDA가 최초로 승인한 액체생검 진단키트
- 2) PANAMutyper™ R EGFR V2 (real-time PCR), 동반진단기기(companion diagnostics, CDx),
- 3) Guardant360 ® CDx, (NGS), 동반진단기기(companion diagnostics, CDx), 액체생검 진단키트, BRAF 외 23종 유전자
- 4) IHC 22C3 pharmDx, VENTANA PD-L1(SP263) Assay 검사 동반진단기기(companion diagnostics, CDx), VENTANA PD-L1(SP263) Assay 검사
- 5) 나567나 면역조직(세포)화학검사 Level II 동반진단검사에 준하는 경우 급여기준, Nivolumab, Durvalumab 약제 사용을 위한 동반진단검사, 동반진단보조검사 (보건복지부 고시 제2023-161호, 2023.8.30.)
- 6) 형광동소교잡반응인정기준: 형광동소교잡반응법(FISH)으로 실시한 유전자검사는 「유전성 유전자검사항목별 유전자 종류」 또는 「비유전성 유전자검사 항목별 유전자 종류」에 의거 급여대상으로 정한 경우에만 요양급여하며 그 이외에는 비급여 대상임.(고시 제2015-229호, '16.1.1. 시행)

연번	바이오마커	표적항암제		기존검사		NGS 패널검사	비고
		성분명/제품명	급여현황	검사명	급여현황		
7)	주5.에 의한 체외진단용 의료기기는 동 의약품 사용과 관련하여 동반진단 의료기기로 식품의약품안전처의 품목허가를 받은 'AmoyDx ROS1 gene fusions detection kit'이며, 검사법은 행위 급여목록 상의「나583나(1) 중합효소연쇄 반응-교잡반응 (29) ROS1 Gene 검사」를 의미합니다. 다만, crizotinib 약제 사용과 관련하여 의료기기 품목허가 및 검사법이 추가될 경우 해당 의료기기 및 검사법의 범위가 확대될 수 있음(건강보험심사평가원장 공고 제2019-136호, 2019.4.30.)						
8)	therascreen KRAS RGQ PCR Kit [real-time PCR], 나583나(1)(20) 비유전성 유전자검사-중합효소연쇄반응-교잡반응-KRAS Gene의 소정점수 산정 ☞ 관련 급여기준 보건복지부 고시 제2023-24호(2023.2.1.시행) 참조						
9)	EGFR 유전자 돌연변이가 있는 환자가EGFR-TKI(Tyrosine kinase inhibitors) 치료 중 약제변경을 위해 T790M 돌연변이 확인 검사가 필요한 경우, 혹은 검사결과가 음성으로 확인되어 다른 항암제로 치료 하였음에도 질병이 악화되는 경우 : 약제변경을 위해 T790M 돌연변이 확인검사가 필요한 경우에 추가 인정 (고시 제2018-88호, '18.5.1. 시행)						
10)	Passaro A, et al. (2022): 단일유전자 EGFR 검사보다는 조직(또는 종양 조직을 사용할 수 없는 경우 혈장/혈액)을 사용하는 포괄적인 차세대 시퀀싱(NGS) 패널을 사용한 병렬검사를 권장함: 조직검체샘플을 효율적으로 사용하고 결과에 대한 적시 접근성을 개선하고 후속검사의 처방 지연을 낮춤, 비정형 및 복합 돌연변이를 식별 확률을 높임. EGFR 엑손 20 삽입 변이의 높은 이질성과 돌연변이에 따른 반응차이를 감안할 때, 더 광범위한 검출 및 특성화를 허용하기 위해 NGS 분석을 우선시해야 함(일부 상용 대립유전자 특이적 PCR 검사는 EGFR 엑손 20 삽입에 대한 적용 범위가 제한적이거나 전혀 없음)						

## 1. 평가결과 요약

차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암)[Next generation sequencing based gene panel tests-solid tumor (Lung cancer)]은 비유전성 고형암 중 폐암 환자의 검체에서 핵산을 추출한 후 수십~수백 개의 유전자를 하나의 패널로 구성하여 증폭하고 이를 대규모 염기서열분석을 통해 다양한 체세포성 암 관련 유전자 돌연변이를 동시에 검출하는 체외진단검사이며, 치료약제 선택 및 치료반응성 예측 등의 목적으로 이용한다. 차세대염기서열분석(Next generation sequencing, NGS) 기반 유전자 패널검사는 2017년 3월부터 조건부 선별급여 본인부담률 50%로 등재되었으나, 2019년 5월에 암 질환 급여기준의 확대로 본인부담률이 50%, 90%로 변경된 후, 2023년 12월에는 본인부담률이 진행성, 전이성, 재발성 비소세포성 폐선암은 50%, 그 외 산정특례 폐암 환자는 90%로 변경되어 임상에서 사용 중이다. 동 기술은 신의료기술평가 없이 급여화된 검사로 수요조사를 통해 평가 의뢰되어 재평가를 수행하였다.

문헌고찰 결과, 최종 선택연구는 총 35편(대상자수 7,965명)으로 환자군 연구 15편과 경제성 평가 연구 20편이었다. 연구대상자는 진행성, 전이성 폐암 환자가 대부분이었으며, 증재검사의 검체는 종양조직 4편, 혈장 5편, 종양조직과 혈장을 모두 포함한 연구 2편, 검체종류 미보고 연구가 3편이었다. 또한, 유전자 패널 종류와 패널에 포함된 유전자 수는 문헌별로 상이하였다. 또한, 최신 가이드라인 검토는 대한종양내과학회 및 대한병리학회, 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO), 미국국립종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN), 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)에서 개정된 4편이었고 국내 표적유전자 9종에 대한 표적치료제 및 유전자 검사법의 건강보험 등재현황을 확인하였다.

### 1.1 임상적 유용성

안전성은 총 5편에서 불충분한 검체조직과 품질 부족, 분석과정의 실패 등으로 2.0~13.8%의 검사실패율을 보고하였고, 1편의 연구에서 재생검률을 18.3%로 보고하였다. 반면, 검사 관련 부작용과 검사오류로 인한 위해를 보고한 연구는 없었다.

효과성은 총 15편에서 진행성, 전이성 비소세포성 폐암 환자의 EGFR, ALK, MET, ROS1 유전자 변이를 NGS 기반 유전자 패널검사로 확인하고 표적치료제의 적용사례를 보고하였다. 1편에서 동 검사를 통한 치료법 변화율이 26.2%이었고 임상적 이득이 있었다고 보고하였다. 다른 1편에서는 표적치료제 사용으로 인한 다음 치료시점까지의 기간 연장, 의료이용률 감소, 부작용 발생 감소 등의 임상적 효과성을 제시하였다. 또한, 최근 액상검사를 통한 유전자 패널검사의 도입으로 1차 표적치료제 사용 후의 약제내성 및 예후를

확인하여 2차 표적치료제 선정에 도움이 된다는 사례를 3편에서 보고하였다.

경제성은 총 5편의 연구에서 미국 등 해외사례를 다루었으며, 동 검사는 단일유전자 기반 순차검사보다 표적치료제 적용 대상자가 증가하여 직접의료비의 증가는 있었지만, 검사기간 단축, 치료기회 획득, 생존기간 연장 등의 추가 이득으로 전이성 폐암 환자에서 NGS 유전자 패널검사가 비용효과적이라고 보고하였다.

EGFR 유전자변이 유병률이 높은 아시아에서 선행 NGS 검사전략에 대한 경제성 평가 연구는 2편이었으며, 경제성 평가 결과는 두 연구 간 차이를 보였다. 싱가포르 연구(Tan et al., 2020)는 선행 NGS 검사전략과 순차적 단일검사 전략을 비교한 결과, 두 검사전략 간 검사시간은 유사하였고 총 유전자검사 비용의 절감으로 NGS 검사를 통한 예후 및 잠재적 예측을 통해 정밀한 치료접근이 용이하다는 측면에서 선행 NGS 검사전략이 비용효과적이라고 제시하였다. 반면, 대만 연구(Yang et al., 2022)는 배제적 EGFR 단일검사전략과 선행 NGS 검사전략을 비교한 결과, 두 검사전략의 소요시간은 유사하며, 배제적 EGFR 단일검사전략이 비용을 절감한다고 제시하였다. 이 문헌에서는 재정손실을 최소화하는 데 가장 큰 영향을 주는 요인은 EGFR 돌연변이율과 NGS 검사비용이었으며, EGFR 유병률이 높은 지역에서는 선행 NGS 검사전략보다는 EGFR 단일검사를 시행한 후, NGS 검사를 진행하는 것이 전이성 폐선암에서 재정절감하는 검사전략임을 보고하였다.

## 1.2 가이드라인 및 국내현황 조사

국내의 가이드라인에 따르면, 진행성 비소세포성 폐암에서는 5종 표적유전자(EGFR, ALK, MET, RET, NTRK)의 누적유병률이 아시아인에서 50% 내외로 추정되어 다수 유전자 변이의 동시 검출, 순차적용에 따른 단일검사의 소요시간 지체, 소량 조직검체의 활용성 등을 감안하여 승인된 표적치료제의 약제 선별을 위하여 NGS 검사를 권고하였다(Mosele et al., 2024; Kim et al., 2024).

진행성, 전이성 폐암 환자에서 표적유전자 9종(EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, MET, RET, NTRK, ERBB2)에 대한 기 등재된 표적치료제와 유전자검사법의 현황을 확인한 결과, 고식적 요법을 위해 급여 적용이 되는 EGFR의 1차 표적치료제는 6종이었고, 1차 면역치료제는 3종이었다. 또한, 고식적 요법을 위해 ALK, MET, RET, NTRK 융합과 관계된 1차 표적치료제는 7종이었고 BRAF V600E 돌연변이는 1종으로 확인되었다. 그 밖에 EGFR exon 20 삽입, KRAS 돌연변이, ERBB2(HER2) 과발현, MET 융합 등에 적용가능한 표적치료제(4종)는 식품의약품안전처의 품목허가와 사용승인을 받았으나 건강보험 약제급여목록 및 암질환 사용약제에는 확인되지 않았다.

우리나라 건강보험에 등재된 표적치료제와 유전자검사법 현황을 기반으로 진행성, 전이성 폐암 환자에서 NGS 검사의 임상적 위치와 유용성은 1차 표적치료제 사용을 위해 유전자 변이의 확인이 필요한 유전자 5종(EGFR, ALK, MET, RET, NTRK) 중 유전자 3종(MET, RET, NTRK)은 건강보험 급여권 내 단일 유전자검사가 없어 NGS 검사가 대안이 될 수 있다. 또한, 1차 고식적 요법을 위한 표적유전자 복합변이(EGFR/ALK, NTRK/ROS1)의 동시 검출이나 기존 유전자검사법(PCR)으로 EGFR exon 20 삽입과 같은 변이 검출이 불충분한 경우에는 동 검사가 필요하며, 표적유전자의 다중 융합(Fusion), 스플라이싱(splicing) 등의 변이는 기존 유전자검사법(Fluorescence in situ hybridization, FISH 혹은

Polymerase chain reaction, PCR)을 대체하여 RNA 기반 NGS 검사로 단일 유전자검사의 중복검사를 줄일 수도 있다.

그러나, 최근 진행성, 전이성 비소세포성 폐암에서 면역항암제가 1차 치료제로 급여화되면서 단일 유전자검사를 선행하거나 23종 유전자검사(나-598, CB007)로 대체하여 표적유전자 8종이 확인 가능하여 검사소요시간(Turnaround Time, TAT)을 단축하고 표적치료제를 신속하게 연계하거나 결과판독의 편의성을 고려하는 측면에서 검사법 선택의 폭이 확대되어 진료패턴의 전환이 가능한 상황이다.

## 결론 및 제언

의료기술재평가 소위원회에서는 현재의 문헌적 근거와 국내 임상상황 등을 종합적으로 고려하여 다음과 같이 제언하였다.

NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암)의 안전성은 5편에서 검사실패율은 2.0~13.8%, 1편에서 재생검률은 18.3%로 보고하였으나, 검사실패의 사유를 검체량과 검체품질의 부족에 따른 분석과정의 실패로 제시하였고 검사로 인한 부작용과 위해를 보고한 문헌은 없어 소위원회는 동 기술이 안전하다는 의견을 제시하였다. 또한, 종양 채취과정 이외 인체에 직접적인 위해를 가하지 않는 체외 진단검사로서 검체를 채취하는 경우는 기존 생검과 유사한 수준으로 실제 임상에서는 검체에 대한 사전 품질관리 하에 검사를 시행하여 안전한 기술이라고 판단하였다.

동 검사의 효과성은 진행성 폐암환자에서 유전자의 변이(EGFR, ALK, ROS1, MET 등)를 확인하여 표적치료를 적용한 사례를 15편에서 확인하였으며, 유전자 검출률이 높은 EGFR 유전자의 표적치료제 적용률(6편, 58.3~100%)은 다소 높은 편이지만, 1차 표적치료제 전체 적용률(9편, 13.9~91.5%)은 문헌마다 차이가 있었다. 또한, 대부분의 문헌에서 표적치료제의 미적용 사유가 불명확하고 후향적 단일군 연구로 근거수준이 낮아 임상적 효과성을 판단하기에는 문헌적 근거가 충분하지 않다고 판단하였다.

또한, 동 검사의 비용효과성을 보고한 6편 중 5편에서 NGS 유전자 패널검사가 단일유전자 기반 순차검사보다 표적치료 적용대상자가 많아 직접의료비의 증가는 있으나 검사기간 단축, 치료기회 획득, 생존기간 연장 등의 추가 이득으로 비용효과적인 대안이라고 제시하였다. 그러나, 유럽과 미주지역은 검사단가와 치료비용 등이 우리나라보다 높은 편이며 EGFR 유병률이 높은 아시아지역에서의 경제성 문헌들에서 선행 NGS 검사전략에 따른 비용절감효과에 대한 결과 차이를 보였으며, 각 국가별 유전자유병률, 치료비용, 검사소요 시간, 건강보험체계 등이 상이하여 경제성 평가 결과를 일반화하기 어렵다고 판단하였다.

소위원회에서는 가이드라인 및 국내 현황조사 결과와 관련하여 진행성, 전이성, 비소세포성 폐암에서 치료 가능한 표적유전자 9종은 승인된 표적치료제가 다수 존재하고 1차 표적치료제 선별을 위한 5종 표적유전자(EGFR, ALK, MET, RET, NTRK)의 변이유병률을 누적할 경우, 아시아인에서 50% 내외로 추정되고 유전자 돌연변이의 추가 검출, 복합변이의 동시 검출, 종양조직의 효율적 사용 등을 감안할 때, NGS 유전자 패널검사의 필요성은 있다고 판단하였다. 또한, 건강보험에서 급여등재된 단일 유전자검사가 없는 표적유전자 3종(MET, RET, NTRK)은 NGS 검사 이외에는 대체가능성이 없고 1차 표적치료제 약제 선별 등 치료방향을 결정하는데 임상적으로 도움이 되나, 문헌적 근거를 확인하기에는 한계가 있다고

판단하였다.

소위원회는 최근 NGS 검사의 성능이 개선되어 다양한 유전자 변이정보(Tumor Mutational Burden, TMB, Microsatellite instability, MSI)를 포괄적으로 제공함에 따라, 동 검사의 적용범위 확대와 치료대안 선택을 위한 활용도가 높아진 추세이지만, 면역항암제, 항체약물접합제(Antibody Drug Conjugate, ADC)와 같은 새로운 기전의 항암제 개발과 도입, 유전자검사의 적용시점 및 방법의 유동성과 치료패턴의 다양성으로 NGS 검사의 임상적 유용성이 빠르게 변화하고 있다는 의견을 제시하였다.

소위원회에서는 국내 임상 실사용 현황을 정확하게 파악할 필요가 있다고 제언하였다. 각 의료기관마다 검사목적, 절차방법, 유전자 패널 수, 검사 소요시간 등이 상이하고, 새로운 치료제의 도입과 개별 유전자 맞춤형 치료 양상 등으로 인해 임상셋팅과 표적치료제의 사용패턴이 복잡하여, 표준화된 자료를 구축하는 것은 어려움이 있다는 의견을 제시하였다. 다만, 이러한 유전자 변이는 일부 치료약제(표적항암제)의 적용 필요성을 확인하기 위한 것으로, 목표질환의 원인이나 치료기전 전체와 연계되는 것은 아니라는 의견이었다. 또한, 환자의 상태와 여러 기전의 항암요법도 다양하며 이러한 요인들이 의료결과에 직접적인 영향을 미치는 반면, 유전자 검사법에 따른 의료결과 지표에 대한 영향은 미미하다고 보았다. 이에 유전자 검사방법에 따른 임상적 성과(사망 등)를 비교하는 것은 적절하지 않으며, 검사법에 따른 치료방침의 변경, 치료양상 등에 대한 영향을 평가하는 것이 적절하다는 의견을 제시하였다.

따라서, 국내 임상환경에서 확보 가능한 환자등록자료를 활용하여 기존 유전자검사와 NGS 유전자 패널검사 등에 대한 검사방법별 사용현황, 유전자 검사결과에 따른 약제선별여부 및 약제 변경내역, 표적치료제를 포함한 항암제 사용현황 등 환자별 특성과 기본 사용현황을 확인하고, 약제선별을 위한 검사방법별 표준임상경로를 파악하여 향후 우리나라 임상 실사용 데이터 기반의 유전자유병률을 고려한 NGS 검사전략(시나리오)에 따른 비용효과성 혹은 재정영향평가가 필요하다고 제언하였다.

2024년 제11차 의료기술재평가위원회(2024. 11. 8.)는 “NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암)”에 대해 공동 소위원회에서 제시한 결론 및 분과위원회 의견을 검토하여 원안대로 결정하였다.



1. 건강보험심사평가원 영양기관업무포털. (<https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.)
2. 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템. (<https://opendata.hira.or.kr/home.do>)
3. 국가암정보센터 홈페이지. (<https://www.cancer.go.kr/>)
4. 미국 국립 암연구소(National Cancer Institute). (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/next-generation-sequencing>)
5. 미국사보험 Aetna. Genetic Testing. (<https://www.aetna.com/>)
6. 식품의약품안전처 의료기기전자민원시스템. (<https://emedi.mfds.go.kr/search/data/MNU20237>)
7. 대한진단검사의학회편. 진단검사의학 제6판. 2021.
8. 식품의약품안전평가원(2020), [생물의약품] NGS (Next Generation Sequencing) 기반 유전자검사의 이해(입문용, 심화용)
9. 식품의약품안전처(2018). 차세대염기서열분석 임상검사실 인증 검사분야별 가이드라인 - 체세포(Somatic) 민원인 안내서
10. 식품의약품안전처(2022). 차세대염기서열분석 검사의 임상적 변이해석 및 검증방법 해설서
11. 식품의약품안전처(2019). NGS 유전정보분석 검사분야별 세부 가이드라인 - 체세포(Somatic) (민원인 안내서)
12. Genetic Testing Registry 홈페이지. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>)
13. Goldman, Lee, Cooney, Kathleen A. Goldman-Cecil Medicine 27th edition. 2023.
14. Harrison's principles of internal medicine 21st edition. 2022.
15. MSAC\_1721\_final CDCAR - Small gene panel testing for non-squamous non-small cell lung cancer. 2022.
16. 방영주, 김열홍, 박용양, 신수용, 심효섭, 이범희, 이원복, 최종일. 한국과학기술한림원 연구보고서. 유전체정보기반 정밀의료 발전방향. 경성문화사. 2020.
17. 이승태, 이경아, 심효섭 외 6명. 바이오의약품 허가심사 역량강화를 위한 NGS 기술 기반 유전체검사법 조사연구. 2019.
18. Baum JE, Zhang P, Hoda RS, Geraghty B, Rennert H, Narula N, Fernandes HD. Accuracy of next-generation sequencing for the identification of clinically relevant variants in cytology smears in lung adenocarcinoma. Cancer Cytopathology. 2017;125(6):398-406.
19. Bauml, J. M., Viteri, S., Minchom, A., Bazhenova, L., Ou, S., Schaffer, M., et al. FP07.12 Underdiagnosis of EGFR exon 20 insertion mutation variants: Estimates from NGS-based real-world datasets. J. Thorac. Oncol. 2021;16(3), S208-S209.

20. Belkadi A, Bolze A, Itan Y, Cobat A, Vincent QB, Antipenko A, Shang L, Boisson B, Casanova JL, Abel L. Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(17):5473-8.
21. Desai A, Adjei AA. FGFR signaling as a target for lung cancer therapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(1):9-20.
22. D'Haene N, Le Mercier M, De Nève N, Blanchard O, Delaunoy M, El Housni H, Dessars B, Heimann P, Rimmelink M, Demetter P, Tejpar S. Clinical validation of targeted next generation sequencing for colon and lung cancers. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138245.
23. Einaga N, Yoshida A, Noda H, Suemitsu M, Nakayama Y, Sakurada A, Kawaji Y, Yamaguchi H, Sasaki Y, Tokino T, Esumi M. Assessment of the quality of DNA from various formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissues and the use of this DNA for next-generation sequencing (NGS) with no artifactual mutation. *PloS one*. 2017;12(5):e0176280.
24. Flodgren GM, Hamidi Ashtiani V, Meneses Echavez JF, Bidonde Torre MJ. Molecular tests for detection of PIK3CA mutations in men and postmenopausal women with HR+/HER2-, locally advanced or metastatic breast cancer: A Health Technology Assessment.
25. Foster KI, Shaw KRM, Jin J, Westin SN, Yap TA, Glassman DM, Jazaeri AA, Rauh-Hain JA, Lee S, Fellman BM, Ju Z, Liu Y, Fleming ND, Sood AK. Clinical implications of tumor-based next-generation sequencing in high-grade epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2023;129(11):1672-1680.
26. Gagan J, Van Allen EM. Next-generation sequencing to guide cancer therapy. *Genome Medicine*. 2015;7(1):80. doi: 10.1186/s13073-015-0203-x.
27. Garon EB, Reck M, Nishio K, Heymach JV, Nishio M, Novello S, Paz-Ares L, Popat S, Aix SP, Graham H, Butts BD, Visseren-Grul C, Nakagawa K; RELAY study investigators. Ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously untreated EGFR-mutated metastatic non-small-cell lung cancer (RELAY): exploratory analysis of next-generation sequencing results. *ESMO Open*. 2023;8(4):101580.
28. Jang M, Pak HY, Heo JY, Lim H, Choi YL, Shim HS, Kim EK. Trends and Clinical Characteristics of Next-Generation Sequencing-Based Genetic Panel Tests: An Analysis of Korean Nationwide Claims Data. *Cancer Res Treat*. 2024;56(1):27-36.
29. Jae Ha BA, CHO KB. Lung adenocarcinoma gene mutation in Koreans: detection using next generation sequence analysis technique and analysis of concordance with existing genetic test methods. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science*. 2023;55(1):16-28.
30. Kang DW, Park SK, Yu YL, Lee Y, Lee DH, Kang S. Effectiveness of next-generation sequencing for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a population-based registry study. *ESMO open*. 2024;9(1):102200.
31. Kang S, Yu YL, Cho SY, Park SY. Prevalence of pathogenic variants in actionable genes in advanced ovarian cancer: a next-generation sequencing analysis of a nationwide registry study. *Eur J Cancer*. 2020;141:185-192.
32. Kato K, Okami J, Nakamura H, Honma K, Sato Y, Nakamura S, Kukita Y, Nakatsuka SI, Higashiyama M. Analytical performance of a highly sensitive system to detect gene variants using next-generation sequencing for lung cancer companion diagnostics. *Diagnostics*. 2023;13(8):1476.
33. Koboldt Daniel C, Steinberg Karyn M, Larson David E, Wilson Richard K, Mardis ER. The Next-Generation Sequencing Revolution and Its Impact on Genomics. *Cell*. 2013;155(1):27-38. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.006.

34. Li X, Wang D, Zhao Q, Ren D, Ren F, Chen G, Liu H, Chen J. Clinical significance and next-generation sequencing of Chinese pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Scientific Reports*. 2017;7(1):3947.
35. Melosky B, Kambartel K, Haentschel M, Bennetts M, Nickens DJ, Brinkmann J, Kayser A, Moran M, Cappuzzo F. Worldwide prevalence of epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2022;26(1):7-18.
36. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Bernstam F, Wagle N, Stenzinger A, Bonastre J, Bayle A, Michiels S, Bièche I, Rouleau E, Jezdic S, Douillard JY, Reis-Filho JS, Dienstmann R, André F. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-1505.
37. Nagahashi M, Shimada Y, Ichikawa H, Kameyama H, Takabe K, Okuda S, Wakai T. Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors. *Cancer science*. 2019;110(1):6-15.
38. Passaro A, Leigh N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, Arcila ME, Arrieta O, Planchard D, De Marinis F, Dingemans AM. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33(5):466-87.
39. Pei XM, Yeung MH, Wong AN, Tsang HF, Yu AC, Yim AK, Wong SC. Targeted sequencing approach and its clinical applications for the molecular diagnosis of human diseases. *Cells*. 2023;12(3):493.
40. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine*. 2015;17(5):405-23.
41. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nature Biotechnology*. 2008;26(10):1135-45. doi: 10.1038/nbt1486.
42. Sohn J. Next generation sequencing and anti-cancer therapy. *Journal of the Korean Medical Association*. 2019;62(2):119-29.
43. Sposito et al. Targeted Sequencing Approach and Its Clinical Applications for the Molecular Diagnosis of Human Diseases. *Cells*. 2023;12(3):493.
44. Udar N, Lofton-Day C, Dong J, Vavrek D, Jung AS, Meier K, Iyer A, Slaughter R, Gutekunst K, Bach BA, Peeters M, Douillard JY. Clinical validation of the next-generation sequencing-based Extended RAS Panel assay using metastatic colorectal cancer patient samples from the phase 3 PRIME study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(10):2001-2010.
45. Yu IS, Aubin F, Goodwin R, Loree JM, Mather C, Sheffield BS, Snow S, Gill S. Tumor biomarker testing for metastatic colorectal cancer: A Canadian consensus practice guideline. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2022:17588359221111705.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 차세대 염기서열분석(NGS) 기반 유전자패널검사-고형암(폐암, 유방암, 대장암, 난소암)의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 3회 개최되었다.

### 1.1. 2024년 제3차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 3월 8일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

### 1.2. 2024년 제10차 의료기술재평가위원회

#### 1.2.1. 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 10월 11일
- 회의내용: 평가방법 및 평가범위 내용 추가 및 평가기간 연장

### 1.3. 2024년 제11차 의료기술재평가위원회

#### 1.3.1. 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2024년 10월 25일 ~ 2024년 10월 31일
- 회의내용: 최종 결론 및 제언 사전검토

#### 1.3.2. 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 11월 8일
- 회의내용: 최종 결론 및 제언 결정

## 2. 소위원회

차세대 염기서열분석(NGS) 기반 유전자패널검사-고형암(폐암, 유방암, 대장암, 난소암)의 공동 소위원회는 내외부 추천을 통해 구성된 의료기술재평가자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 혈액종양내과 3인, 호흡기내과 1인, 외과(유방) 1인, 소화기내과 1인, 산부인과 1인, 병리과 1인, 진단검사의학과 1인, 근거기반의학 전문가 1인, 총 10인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2024년 4월 23일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

### 2.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2024년 6월 18일
- 회의내용: 문헌선택 등 논의

### 2.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2024년 8월 20일
- 회의내용: 문헌검토 결과 및 결론 초안 논의

### 2.4. 제4차 소위원회

- 회의일시: 2024년 10월 24일
- 회의내용: 가이드라인, 국내현황 결과 검토, 결론 및 제언 논의

### 3. 문헌검색현황

#### 3.1. 국외 데이터베이스

##### 3.1.1. Ovid MEDLINE® 1946 to 현재까지

(검색일: 2024.5.3.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Lung Neoplasms/ OR Lung Neoplasms.mp.	284,975
	2	(lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	281,200
	3	OR/1-2	385,518
	4	exp Colorectal Neoplasms/ OR Colorectal Neoplasms.mp.	246,452
	5	(Colon OR Rectal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	121,923
	6	OR/4-5	286,915
	7	exp Breast Neoplasms/ OR Breast Neoplasms.mp.	355,010
	8	((Breast OR mammary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp.	437,982
	9	OR/7-8	503,788
	10	exp Ovarian Neoplasms/ OR Ovarian Neoplasms.mp.	98,545
	11	((Ovar* OR fallopian tube* OR peritone*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp.	118,545
	12	OR/10-11	144,546
대상자 종합	13	3 OR 6 OR 9 OR 12	1,231,600
중재	14	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/ OR High-Throughput Nucleotide Sequencing.mp.	54,559
	15	(next generation sequencing OR NGS).mp.	67,320
	16	(target* adj2 sequencing).mp.	14,147
	17	(multipl* gene* adj3 test*).mp.	272
	18	14 OR 15 OR 16 OR 17	108,172
	19	(panel or profil*).mp.	1,344,960
	20	18 AND 19	29,757
대상자 전체 & 중재	21	13 AND 20	4,271
동물연구제외	22	exp animal/ NOT exp human/	5,217,236
	23	21 NOT 22	4,238
최종 MEDLINE			4,238

3.1.2. Embase (1974 to 2024 May 01)

(검색일: 2024.5.3.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)	
대상자	1	exp Lung Neoplasms/ OR Lung Neoplasms.mp.	510,508	
	폐암	2	(lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	537,480
		3	OR/1-2	612,915
		4	exp Colorectal Neoplasms/ OR Colorectal Neoplasms.mp.	479,110
	대장암	5	(Colon OR Rectal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	232,185
		6	OR/4-5	506,804
		7	exp Breast Neoplasms/ OR Breast Neoplasms.mp.	680,575
	유방암	8	((Breast OR mammary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp.	773,471
		9	OR/7-8	783,349
		10	exp Ovarian Neoplasms/ OR Ovarian Neoplasms.mp.	189,699
	난소암	11	((Ovar* OR fallopian tube* OR peritone*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp.	219,688
		12	OR/10-11	233,140
대상자 종합		13 3 OR 6 OR 9 OR 12	1872,182	
중재	14	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/ OR High-Throughput Nucleotide Sequencing.mp.	143,346	
	15	(next generation sequencing OR NGS).mp.	124,165	
	16	(target* adj3 sequencing).mp.	26,242	
	17	(multipl* gene* adj3 test*).mp.	454	
	18	14 OR 15 OR 16 OR 17	232,880	
	19	(panel or profil*).mp.	1,805,376	
	20	18 AND 19	60,966	
	대상자 전체 & 중재	21 13 AND 20	13,095	
제한	22	exp animal/ NOT exp human/	5,249,652	
	23	20 NOT 21	12,930	
	24	conference.pt.	5,901,814	
합계	25	23 NOT 24	6,147	
최종 EMBASE			6,147	

## 3.1.3. EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (March, 2024)

(검색일: 2024.5.3.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
폐암	1	exp Lung Neoplasms/ OR Lung Neoplasms.mp.	12,092
	2	(lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	27,177
	3	OR/1-2	28,897
대장암	4	exp Colorectal Neoplasms/ OR Colorectal Neoplasms.mp.	12,847
	5	(Colon OR Rectal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	9,347
	6	OR/4-5	18,230
유방암	7	exp Breast Neoplasms/ OR Breast Neoplasms.mp.	20,632
	8	((Breast OR mammary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	45,155
	9	OR/7-8	46,477
난소암	10	exp Ovarian Neoplasms/ OR Ovarian Neoplasms.mp.	3,443
	11	((Ovar* OR fallopian tube* OR peritone*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	9,197
	12	OR/10-11	9,466
대상자 종합	13	3 OR 6 OR 9 OR 12	98,180
증재	14	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/ OR High-Throughput Nucleotide Sequencing.mp.	236
	15	(next generation sequencing OR NGS).mp.	1,880
	16	(target* adj2 sequencing).mp.	395
	17	(multipl* gene* adj3 test*).mp.	10
	18	14 OR 15 OR 16 OR 17	2,269
	19	(panel or profil*).mp.	112,320
대상자 전체 & 증재	20	18 AND 19	792
동물연구제외	21	13 AND 20	232
	22	exp animal/ NOT exp human/	3,665
	23	21 NOT 22	232
최종 Cochrane			232

### 3.2. 국내 데이터베이스

(검색일: 2024.5.3.)

데이터베이스	연번	검색어	검색결과(건)	비고
KoreaMed	1	("Lung cancer"[ALL] AND "next-generation sequencing"[ALL])	22	Advanced search
	2	("Colorectal cancer"[ALL] AND "next-generation sequencing"[ALL])	17	
	3	("Breast cancer"[ALL] AND "next-generation sequencing"[ALL])	18	
	4	("Ovarian cancer"[ALL] AND "next-generation sequencing"[ALL])	14	
	<b>소계</b>		<b>71</b>	
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	(폐암 total) AND (차세대염기서열분석 total)	3	고급검색, 국내발표 논문 전체
	2	(대장암 total) AND (차세대염기서열분석 total)	0	
	3	(유방암 total) AND (차세대염기서열분석 total)	0	
	4	(난소암 total) AND (차세대염기서열분석 total)	1	
	<b>소계</b>		<b>4</b>	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	폐암 <AND> 차세대염기서열분석	2	상세검색 국내학술 논문 전체
	2	대장암 <AND> 차세대염기서열분석	1	
	3	유방암 <AND> 차세대염기서열분석	1	
	4	난소암 <AND> 차세대염기서열분석	1	
	<b>소계</b>		<b>5</b>	

## 3.3. 자료추출 양식

연번(Ref ID)	
1저자(출판연도)	
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구수행국가*</li> <li>• 연구설계</li> <li>• 연구목적</li> </ul>
연구대상자	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구대상자</li> <li>- (대상자 특성) 정의, 선택/배제기준, 대상자 수, 검사목적, 동반질환</li> <li>• 검사법</li> <li>- (중재/비교) 검사명, 검사방법, 검사장비, 검사결과 정의</li> <li>- 참고표준검사</li> </ul>
중재법	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 중재명</li> <li>• 중재방법:</li> <li>• 의료기기(장비명)</li> </ul>
비교중재법	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 중재명</li> <li>• 중재방법</li> <li>• 의료기기(장비명)</li> </ul>
결과변수	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 안전성</li> <li>• 유효성</li> <li>• 분석 방법: 변수정의, 측정방법, 통계방법 등</li> <li>• 추적관찰기간</li> <li>• 탈락률</li> </ul>
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 검사 관련 부작용 및 이상반응</li> <li>- 결과 기술</li> </ul>
연구결과-효과성	-
연구결과-경제성	
결론	
비고	참고사항 등

\* 제 1저자 기준

#### 4. 가이드라인 검색현황

검색원	웹사이트	검색어	검색결과 (관련건수/전체)	가이드라인 목록
GIN	<a href="https://guidelines.ebportal.com/">https://guidelines.ebportal.com/</a>	“lung cancer”	0/46	Filter_Publication Scope: Guidelines (0)
NICE	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance">https://www.nice.org.uk/guidance</a>	“lung cancer” AND “next generation sequencing”	0/6	-
		“next generation sequencing”	0/18	-
임상진료지침 정보센터	<a href="https://www.guideline.or.kr/">https://www.guideline.or.kr/</a>	“폐암”	0/2	-
<b>수기검색</b>				
ASCO	<a href="https://ascopubs.org/search/advanced">https://ascopubs.org/search/advanced</a>	“lung cancer”	1/2,170	<ul style="list-style-type: none"> <li>Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.1</li> </ul>
ESMO	<a href="https://www.esmo.org/guidelines">https://www.esmo.org/guidelines</a>	“next-generation sequencing”	3/1,613	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO precision medicine working group (2024)</li> <li>Implementing the ESMO recommendations for the use of circulating tumor DNA (ctDNA) assays in routine clinical application/diagnostics</li> <li>Recommendations for the use of next-generation sequencing in patients with metastatic cancer in the Asia-Pacific region: a report from the APODDC working group (2023)</li> </ul>
NCCN	<a href="https://www.nccn.org/guidelines/category_1">https://www.nccn.org/guidelines/category_1</a>	“lung cancer” Filter: 2023~2024	1/54	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology</li> </ul>
대한폐암학회	<a href="https://www.lungca.or.kr/">https://www.lungca.or.kr/</a>	“Lung cancer” OR “NGS”	0/2	-

## 5. 최종선택연구

연번	제목 & 서지정보
1	Arriola EB, R.Campelo, R. G.Biscuola, M.Enguita, A. B.Lopez-Rios, F.Martinez, R.Mezquita, L.Palanca, S.Pareja, M. J.Zugazagoitia, J.Arrabal, N.Garcia, J. F.Carcedo, D.de Alava, E. Cost-Effectiveness of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing for the Molecular Diagnosis of Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer From the Perspective of Spanish Reference Centers. <i>JCO precis.</i> 2023;7:e2200546.
2	Bestvina CMW, D.Morrison, L.Emond, B.Lafeuille, M. H.Hilts, A.Lefebvre, P.He, A.Vanderpoel, J. Cost of genetic testing, delayed care, and suboptimal treatment associated with polymerase chain reaction versus next-generation sequencing biomarker testing for genomic alterations in metastatic non-small cell lung cancer. <i>J Med Econ.</i> 2024;27(1):292-303.
3	Dalal AAG, A.Mutebi, A.Culver, K. W. Economic analysis of BRAF gene mutation testing in real world practice using claims data: costs of single gene versus panel tests in patients with lung cancer. <i>J Med Econ.</i> 2018;21(7):649-55.
4	Dall'Olio FGC, N.Rossi, G.Fiorentino, M.De Giglio, A.Grilli, G.Altimari, A.Gruppioni, E.Filippini, D. M.Di Federico, A.Nuvola, G.Ardizzoni, A. Comparison of Sequential Testing and Next Generation Sequencing in advanced Lung Adenocarcinoma patients - A single centre experience. <i>Lung Cancer.</i> 2020;149:5-9.
5	de Alava EP, M. J.Carcedo, D.Arrabal, N.Garcia, J. F.Bernabe-Caro, R. Cost-effectiveness analysis of molecular diagnosis by next-generation sequencing versus sequential single testing in metastatic non-small cell lung cancer patients from a south Spanish hospital perspective. <i>Expert rev.</i> 2022;22(6):1033-42.
6	Gamboa OB, C. E.Quitian, D.Torres, G. F.Buitrago, G.Cardona, A. F. Cost-Effectiveness of Comprehensive Genomic Profiling in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer for the Colombian Health System. <i>Value Health Reg Issues.</i> 2024;39:115-25.
7	Jin YS, X.Zhao, J.He, Q.Chen, M.Yan, J.Ou, Q.Wu, X.Shao, Y. W.Yu, X. Mechanisms of primary resistance to EGFR targeted therapy in advanced lung adenocarcinomas. <i>Lung Cancer.</i> 2018;124:110-6.
8	Johnston KMS, B. S.Yip, S.Lakzadeh, P.Qian, C.Nam, J. Comprehensive genomic profiling for non-small-cell lung cancer: health and budget impact. <i>Curr.</i> 2020;27(6):e569-e77.
9	Kumar SB, A.Campbell, P. A.Palidwor, G.Lo, B.Perkins, T. J.Nochaiwong, S.Sekhon, H. S.Stewart, D. J.Thavorn, K. Costs of Next-Generation Sequencing Assays in Non-Small Cell Lung Cancer: A Micro-Costing Study. <i>Curr.</i> 2022;29(8):5238-46.
10	Lee K, Hyun AeSun, Jong-MuLee, Se-HoonAhn, Jin SeokPark, KeunchilAhn, Myung-Ju. Clinical Characteristics and Outcomes of Non-small Cell Lung Cancer Patients with <i>i</i> HER2 $\langle$ / <i>i</i> Alterations in Korea. <i>Cancer Res Treat.</i> 2020;52(1):292-300.
11	Mack PCB, K. C.Espenschied, C. R.Burich, R. A.Zill, O. A.Lee, C. E.Riess, J. W.Mortimer, S. A.Talasaz, A.Lanman, R. B.Gandara, D. R. Spectrum of driver mutations and clinical impact of circulating tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer: Analysis of over 8000 cases. <i>Cancer.</i> 2020;126(14):3219-28.
12	Nakamura TS, A.Nakashima, C.Abe, T.Iwanaga, K.Umeguchi, H.Kawaguchi, A.Sueoka-Aragane, N. Absence of copy number gain of EGFR: A possible predictive marker of long-term response to afatinib. <i>Cancer Sci.</i> 2023;114(3):1045-55.
13	Olsen SL, J.Hayashi, H. Real-World Clinical Outcomes after Genomic Profiling of Circulating Tumor DNA in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Curr.</i> 2022;29(7):4811-26.

연번	제목 & 서지정보
14	Page RDD, L. M.Dada, H.Raymond, V. M.Daniel, D. B.Divers, S. G.Reckamp, K. L.Villalona-Calero, M. A.Dix, D.Odegaard, J. I.Lanman, R. B.Papadimitrakopoulou, V. A.Leighl, N. B. Clinical Outcomes for Plasma-Based Comprehensive Genomic Profiling Versus Standard-of-Care Tissue Testing in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2022;23(1):72-81.
15	Paz-Ares LG, A.Saldana, D.Thomas, M.Mascaux, C.Bubendorf, L.Barlesi, F. Genomic testing among patients with newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer in the United States: A contemporary clinical practice patterns study. Lung Cancer. 2022;167:41-8.
16	Pennell NAM, A.Zhou, Z. Y.Ricculi, M. L.Tang, W.Wang, H.Guerin, A.Arnhart, T.Dalal, A.Sasane, M.Wu, K. Y.Culver, K. W.Otterson, G. A. Economic Impact of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing to Detect Genomic Alterations in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Using a Decision Analytic Model. JCO precis. 2019;3:1-9.
17	Powell ACD, E. Y.Zhang, N. J.Forbes, S. P.Wiedower, J.McNeal, A. C.Hiatt, M. D. Associations among Optimal Lung Cancer Treatment, Clinical Outcomes, and Health Care Utilization in Patients Who Underwent Comprehensive Genomic Profiling. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2024;22(1) (no pagination)(e237073).
18	Pruneri GDB, F.Sapino, A.Aglietta, M.Vecchione, A.Giusti, R.Marchio, C.Scarpino, S.Baggi, A.Bonetti, G.Franzini, J. M.Volpe, M.Jommi, C. Next-Generation Sequencing in Clinical Practice: Is It a Cost-Saving Alternative to a Single-Gene Testing Approach? Pharmacoconom Open. 2021;5(2):285-98.
19	Raphael AO, A.Holtzman, L.Dudnik, J.Urban, D.Kian, W.Cohen, A. Y.Moskovitz, M.Zer, A.Bar, J.Rabinovich, N. M.Grynberg, S.Oedegaard, C.Agbarya, A.Peled, N.Shochat, T.Dudnik, E.Israel Lung Cancer, Group. The Impact of Comprehensive Genomic Profiling (CGP) on the Decision-Making Process in the Treatment of ALK-Rearranged Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (aNSCLC) After Failure of 2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> -Generation ALK Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). Front. 2022;12(no pagination)(874712).
20	Seminati DLI, V.Casati, G.Ceku, J.Pilla, D.Scalia, C. R.Gragnano, G.Pepe, F.Pisapia, P.Sala, L.Cortinovic, D. L.Bono, F.Malapelle, U.Troncone, G.Novello, S.Pagni, F. Economic assessment of NGS testing workflow for NSCLC in a healthcare setting. Heliyon. 2024;10(7):e29272.
21	Signorovitch JZ, Z.Ryan, J.Anhorn, R.Chawla, A. Budget impact analysis of comprehensive genomic profiling in patients with advanced non-small cell lung cancer. J Med Econ. 2019;22(2):140-50.
22	Singh APS, E.Rajdev, L.Cheng, H.Goel, S.Perez-Soler, R.Halmos, B. Impact and Diagnostic Gaps of Comprehensive Genomic Profiling in Real-World Clinical Practice. Cancers (Basel). 2020;12(5):04.
23	Steuten LG, B.Meropol, N. J.Pritchard, D.Ramsey, S. D. Cost effectiveness of multigene panel sequencing for patients with advanced non-small-cell lung cancer. JCO Clin Cancer Inform. 2019;3:1-10.
24	Sueoka-Aragane NN, C.Yoshida, H.Matsumoto, N.Iwanaga, K.Ebi, N.Nishiyama, A.Yatera, K.Kuyama, S.Fukuda, M.Ushijima, S.Umeguchi, H.Harada, D.Kashiwabara, K.Suetsugu, T.Fujimoto, N.Tanaka, F.Uramoto, H.Yoshii, C.Nakatomi, K.Koh, G.Seki, N.Aoe, K.Nosaki, K.Inoue, K.Takamori, A.Kawaguchi, A. The role of comprehensive analysis with circulating tumor DNA in advanced non-small cell lung cancer patients considered for osimertinib treatment. Cancer Med. 2021;10(12):3873-85.
25	Tan ACL, G. G. Y.Tan, G. S.Poon, S. Y.Doble, B.Lim, T. H.Aung, Z. W.Takano, A.Tan, W. L.Ang, M. K.Tan, B. S.Devanand, A.Too, C. W.Gogna, A.Ong, B. H.Koh, T. P. T.Kanesvaran, R.Ng, Q. S.Jain, A.Rajasekaran, T.Lim, A. S. T.Lim, W. T.Toh, C. K.Tan, E. H.Lim, T. K. H.Tan, D. S. W. Utility of incorporating next-generation sequencing (NGS) in an Asian non-small cell lung cancer (NSCLC) population: Incremental yield of actionable alterations and cost-effectiveness analysis. Lung Cancer. 2020;139:207-15.

연번	제목 & 서지정보
26	Tsai YLC, C. J. Budget Impact Analysis of Comprehensive Genomic Profiling in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Taiwan. <i>Value Health Reg Issues</i> . 2023;35:48-56.
27	Van Amerongen RAR, V. P.Coupe, V. M. H.Nederlof, P. M.Vogel, M. J.Van Harten, W. H. Next-generation sequencing in NSCLC and melanoma patients: A cost and budget impact analysis. <i>Ecancermedicalsecience</i> . 2016;10(no pagination)(684).
28	Vanderpoel JS, A. L.Emond, B.Lafeuille, M. H.Hilts, A.Lefebvre, P.Morrison, L. Total cost of testing for genomic alterations associated with next-generation sequencing versus polymerase chain reaction testing strategies among patients with metastatic non-small cell lung cancer. <i>J Med Econ</i> . 2022;25(1):457-68.
29	Vashistha VA, J.Winski, D.Poonnen, P. J.Hintze, B.Price, M.Snowdon, J. L.Weeraratne, D.Brotman, D.Jackson, G. P.Kelley, M. J. Barriers to Prescribing Targeted Therapies for Patients With NSCLC With Highly Actionable Gene Variants in the Veterans Affairs National Precision Oncology Program. <i>JCO Oncol Pract</i> . 2021;17(7):e1012-e20.
30	Wolff HBS, E. M. P.Mfumbilwa, Z. A.Groen, H. J. M.Adang, E. M.Willems, S. M.Grunberg, K.Schuuring, E.Ligtenberg, M. J. L.Tops, B. B. J.Coupe, V. M. H. Cost-Effectiveness of Parallel Versus Sequential Testing of Genetic Aberrations for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer in the Netherlands. <i>JCO precis</i> . 2022;6:e2200201.
31	Wong WS, D.Liu, Y.To, T. M. Costs associated with the use of multigene panel tests in three solid tumor types and the impact on insurance premiums. <i>Fut Oncol</i> . 2023;19(10):705-14.
32	Yang SC, Yeh YC, Chen YL, Chiu CH. Economic analysis of exclusionary EGFR test versus up-front NGS for lung adenocarcinoma in high EGFR mutation prevalence areas. <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> . 2022 Apr 6;20(7):774-82.
33	Zhang YS, W. X.Zhou, L. N.Tang, M.Tan, Y.Feng, C. X.Li, P.Wang, L. Q.Chen, M. B. The Value of Next-Generation Sequencing for Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: The Observational, Real-World Evidence in China. <i>Biomed Res Int</i> . 2020;2020:9387167.
34	Zhou SW, H.Jiang, W.Yu, Q. Clinicopathological Characteristics And EGFR-TKIs Efficacies In Lung Squamous Cell Carcinoma Patients Harboring An EGFR Sensitizing Mutation. <i>Onco Targets Ther</i> . 2019;12:8863-71.
35	Zugazagoitia JR, D.Carrizo, N.Enguita, A. B.Gomez-Sanchez, D.Diaz-Serrano, A.Jimenez, E.Merida, A.Calero, R.Lujan, R.De Miguel, E.Gamez, P.Diaz-Hellin, V.Nunez, J. A.Iglesias, L.Ferrer, I.Paz-Ares, L.Ponce-Aix, S. Prospective Clinical Integration of an Amplicon-Based Next-Generation Sequencing Method to Select Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients for Genotype-Tailored Treatments. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2018;19(1):65-73.e7.

**발행일** 2025. 3. 31.

**발행인** 이재태

**발행처** 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.

---

ISBN : 979-11-7337-024-3