

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2024.10.24.	접수번호	20240196431					
변경신청사항	효능 · 효과, 용법 · 용량, 사용상의 주의사항, 기준 및 시험방법, 저장방법 및 사용(유효)기간, 제조방법, 원료약품 및 그 분량, 허가조건 변경							
신청인(회사명)	한국노바티스(주)							
제품명	키스칼리정200밀리그램(리보시클립숙신산염)							
주성분명 (원료의약품등록 번호)	리보시클립숙신산염(수196-25-ND, 수196-18-ND)							
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조	<input checked="" type="checkbox"/> 수입	<input type="checkbox"/> 전문	<input checked="" type="checkbox"/> 일반				
제형/함량	필름코팅정/이 약 1정 (447.20mg) 중 리보시클립숙신산염 254.40mg(리보시클립으로서 200mg)							
허가일자	2019.10.30.							
기 허가 사항	효능·효과	이 약은 호르몬 수용체(HR) 양성 및 사람 상피세포성장인자 수용체2(HER2) 음성인 진행성 또는 전이성 유방암환자에서 다음과 같이 병용한다. <ul style="list-style-type: none">폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용폐경 후 여성에서 1차 내분비요법 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용						
	용법·용량	<p>1. 권장 용량 및 투여 일정 이 약의 권장 용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 600 mg(200mg 필름코팅 정 3정)을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식과 함께 또는 무관하게 복용할 수 있다. 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 시, 아로마타제 억제제의 권장용량을 투여 한다(허가사항 참조). 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 500mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한달에 1번 투여한다(허가사항 참조). 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용하는 폐경 전 및 폐경이행기 (perimenopausal) 여성은 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 효능제를 투여 받아야 한다. 되도록이면 아침에, 매일 대략의 정해진 시간대에 이 약을 복용하는 것이 권장된다. 환자가 이 약 복용 후 구토를 하거나 복용을 잊은 경우, 이 약을 추가로 투여해서는 안 된다. 다음 용량의 투여는 예정된 복용 시간에 이루어져야 한다. 이 약은 삼 키기 전 씹거나 부수거나 쪼개지 말고 통째로 삼켜야 한다. 알약이 부서지거나 금 이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안 된다.</p> <p>2. 용량 조절</p> <p>1) 이상 반응에 따른 용량 조절 이상반응에 따른 용량 조절은 [표1]을 따른다.</p>						
		용량 단계	투여 용량	정제의 개수				
		시작 용량	600 mg/day	200mg 3정				

1차 용량 감소	400 mg/day	200mg 2정
2차 용량 감소	200 mg/day*	200mg 1정
*200 mg/day 이하로 용량 감소가 더 필요한 경우 투여를 중단한다.		

특정 이상 반응의 관리에 있어 이 약의 용량 일시 중단, 감소, 중단에 대한 권고사항은 [표 2], [표3], [표4], [표5], [표6]를 따른다.

[표 2] 용량 조절 및 관리 - 호중구 감소증

이 약 투여를 시작하기 전 전혈구검사(Complete Blood Counts)를 수행한다. 처음 2주기의 매 2주 동안, 이어지는 4 주기의 각 시작 시점 및 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수(CBC)를 모니터링 한다.		
호 중 구 감소증	CTCAE 등급	용량 조절
	1또는 2등급 (ANC 1000/mm ³ -< LLN)	용량 조절 필요 없음.
	3등급 (ANC 500 -< 1000/mm ³)	2등급 이하로 회복 될 때까지 일시 중단한다. 투여를 재개할 경우, 이전과 동일한 용량으로 재개한다.
	3등급 열성*호중구감소증	3등급의 독성이 재발하면, 회복될 때까지 일시 중단한 후, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. 2등급 이하로 호중구감소증이 회복 될 때까지 일시 중단한다. 투여를 재개할 경우, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.
4 등 급 (ANC<500/mm ³)		2등급 이하로 회복 될 때까지 일시 중단한다.
		투여를 재개할 경우, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.

* 3등급 호중구 감소증 중, 38.3°C를 넘는 단회성 발열이 있거나 38°C를 넘는 열이 1시간 이상 지속되는 경우 및/또는 동시감염을 동반하는 경우.

CTCAE 4.03에 따라 등급 지정.

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준)
ANC= absolute neutrophil count(절대 호중구수)
LLN= lower limit of normal(정상 하한치)

[표3] 용량 조절 및 관리 - 간담도독성

이 약 투여를 시작하기 전, 간 기능 검사를 수행한다. 처음 2주기의 매 2주 동안, 이어지는 4주기의 각 시작 시 및 임상적으로 요구 되는 경우 간 기능 검사를 모니터링 한다.		
2등급 이상의 이상수치가 관찰되면 더 잣은 모니터링이 권장된다.	CTCAE 등급	용량 조절
AST 및/또는 ALT 가 베이스라인 보다 증가*하고, 총 빌리루빈이(> 3 ~ 5 ULN 2배를 초과) 하지 않는 경우	1등급 (>ULN ~ 3 ULN)	용량 조절 필요 없음.

		~ 20 ULN)	단 한 후 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 이 약의 투여를 중단한다.
		4등급(> 20 ULN)	이 약의 투여를 중단한다.
		담즙 정체가 없는 상태에서 총 빌리루빈 증가를 동반한 AST 및/또는 ALT증가	베이스라인*등급과 관계없이 총 빌리루빈이 >2 ULN이면서 ALT 및/또는 AST이 > 3 ULN이면 이 약의 투여를 중단한다.
<p>*베이스라인=치료 개시 전 CTCAE 4.03에 따라 등급 지정 ULN = 정상 상한 AST = 아스파르테이트아미노전달효소 ALT = 알라닌아미노전달효소</p>			

[표4] 용량 조절 및 관리 - QT 연장

ECG결과 QTcF* 480ms	<p>이 약의 투여를 중단한다. 만약 QTcF 연장이 481ms미만으로 개선된다면 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다. 만약 QTcF이 481ms 이상으로 재발한다면 QTcF가 481ms 미만으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 그 다음 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다.</p>
ECG결과 QTcF >500ms	<p>만약 QTcF이 500ms보다 크다면 이 약의 투여를 중단한다. 만약 QTcF 연장이 481ms미만으로 개선된다면 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다. 만약 QTcF 간격 연장이 500ms보다 크거나 베이스라인으로부터 60ms 보다 크게 변화하면서 다음과 같은 증상이 나타나는 경우 이 약을 영구적으로 중단한다. Torsades de Pointes, 다형성 심실성 빈맥, 원인 불명의 실신, 또는 중증 부정맥의 증후/증상</p>
심전도(ECG)는 치료 시작 전에 평가 되어야한다.	
첫 번째 주기의 약 14 일 째, 두 번째 주기 시작 시점 및 임상적으로 요구되는 경우 ECG를 재설시한다.	
치료 중 어느 때라도 (QTcF)연장이 나타나는 경우, 더 잦은 ECG 모니터링을 권고한다.	

[표5] 용량 조절 및 관리 - 간질성폐질환/폐렴

CTCAE 등급	용량 조절
1등급(무증상)	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학 치료를 시작하고 임상적필요에 따라 모니터한다.
2등급(증상있음)	1등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단하고, 한 단계 낮은 용량*수준으로 투여 재개를 고려한다. 2등급으로 재발하면, 이 약의 투여를 중단한다.
3등급(중증) 혹은 4등급(생명을 위협함)	이 약의 투여를 중단한다.
CTCAE 4.03에 따라 등급 지정	

	<p>*이 약의 투여재개를 고려할 때에는 개별화된 이의-위험분석이 수행되어야 한다.</p> <p>[표6] 용량 조절 및 관리 - 기타 독성*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">기타 독성</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 또는 2 등급</td><td>용량 조절 필요 없음. 적절한 의학 치료를 시작하고 임상적필요에 따라 모니터한다.</td></tr> <tr> <td>3등급</td><td>1등급 이하로 회복될 때까지 일시중단한 다음, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.</td></tr> <tr> <td>4등급</td><td>이 약의 투여를 중단한다.</td></tr> </tbody> </table> <p>* 호중구 감소증, 간 독성 및 간질성 폐질환/폐렴, QT 간격 연장을 제외. CTCAE 4.03에 따라 등급 지정</p>			기타 독성		1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학 치료를 시작하고 임상적필요에 따라 모니터한다.	3등급	1등급 이하로 회복될 때까지 일시중단한 다음, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.	4등급	이 약의 투여를 중단한다.
기타 독성											
1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학 치료를 시작하고 임상적필요에 따라 모니터한다.										
3등급	1등급 이하로 회복될 때까지 일시중단한 다음, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.										
4등급	이 약의 투여를 중단한다.										
	<p>병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트에 관련해서는 해당 약물의 허가사항(독성 발생 시 용량조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보)을 참조한다.</p> <p>2) 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시의 용량 조절</p> <p>이 약과 강력한 CYP3A 저해제와의 병용을 피하고 CYP3A 저해 가능성이 적은 대체 병용 약물을 고려한다. 환자에게 강력한 CYP3A 저해제와 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 용량을 1일 1회 400 mg으로 감량한다. 강력한 저해제의 투여를 중단하는 경우, 이 약의 용량을 강력한 CYP3A 저해제 시작 이전의 용량으로 변경한다. 강력한 CYP3A 저해제의 반감기의 최소 5배가 지난 이후이어야 한다.</p> <p>3) 간장애에서의 용량 조절</p> <p>경증의 간장애 환자(Child-Pugh class A)에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도(Child-Pugh class B) 및 중증(Child-Pugh class C)의 간장애 환자에 있어서 이 약의 권장하는 시작 용량은 1일 1회 400mg이다.</p> <p>병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트의 간장애와 연관된 용량 조절에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.</p> <p>4) 신장애에서의 용량 조절</p> <p>경증에서 중등도의 신장애 환자에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에 있어서 권장시작 용량은 1일 1회 200mg이다.</p>										
변경 허가 사항	변경허가일자	2025.8.22.									
	효능·효과	붙임 참조									
	용법·용량	붙임 참조									
	사용상의 주의사항	붙임 참조									
	허가조건	붙임 참조									
국외 허가현황		-									
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자 나종덕 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장								
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자 (안유) 김송이 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장								

	의약품안전평가과		(기시) 이민지 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장 (위해성) 이종훈 주무관, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <불임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

조기유방암

이 약은 호르몬 수용체(hormone receptor, HR) 양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 음성이며 재발 위험이 높은 2기 및 3기 조기 유방암 환자에서 보조요법으로서 아로마타제 억제제와 병용한다.

폐경 전, 폐경 이행기 여성 및 남성에서 아로마타제 억제제는 황체 형성 호르몬 분비 호르몬(Luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 작용제와 병용해야 한다.

진행성 또는 전이성 유방암

이 약은 호르몬 수용체(HR) 양성 및 사람 상피세포성장인자 수용체2(HER2) 음성인 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 다음과 같이 병용한다.

- 폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용
- 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용

폐경 전, 폐경 이행기 여성에서 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트는 황체 형성 호르몬 분비 호르몬(LHRH) 작용제와 병용해야 한다.

○ 용법·용량

1. 권장 용량 및 투여 일정

이 약은 음식과 함께 또는 무관하게 복용할 수 있다.

조기유방암

이 약의 권장 용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 400 mg(200 mg 필름코팅정 2정) 21일간 연속하여 경구 투여하고, 7일간 휴약한다.

조기유방암 환자에서 이 약은 3년 동안, 또는 질병이 재발하거나 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속해서 투여해야 한다.

이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 시, 아로마타제 억제제의 용량 및 투여는 아로마타제 억제제의 허가사항을 참조한다.

폐경 전, 폐경 이행기 여성 및 남성에서 임상 진료 지침에 따라 황체 형성 호르몬 분비 호르몬(LHRH) 작용제와 병용해야 한다.

진행성 또는 전이성 유방암

이 약의 권장 용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 600 mg(200mg 필름코팅정 3정)을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다.

이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 시, 아로마타제 억제제의 권장용량을 투여한다(허가사항 참조).

이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 500mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한달에 1번 투여한다(허가사항 참조).

폐경 전, 폐경 이행기 여성에서 임상 진료 지침에 따라 황체 형성 호르몬 분비 호르몬(LHRH) 작용제와 병용해

야 한다.

조기 유방암 및 진행성 또는 전이성 유방암 환자는 이 약과 아로마타제 억제제를 되도록이면 아침에, 매일 대략의 정해진 시간대에 복용하는 것이 권장된다.

환자가 이 약 복용 후 구토를 하거나 복용을 잊은 경우, 이 약을 추가로 투여해서는 안 된다. 다음 용량의 투여는 예정된 복용 시간에 이루어져야 한다. 이 약은 삼키기 전 씹거나 부수거나 쪼개지 말고 통째로 삼켜야 한다. 알약이 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안 된다.

2. 용량 조절

1) 이상 반응에 따른 용량 조절

이상반응에 따른 용량 조절은 [표1]을 따른다.

[표1] 이상반응에 따른 용량 조절

조기유방암	투여 용량	정제의 개수
시작 용량	400mg/day	200mg 2정
용량 감소	200mg/day*	200mg 1정
진행성 또는 전이성 유방암	투여 용량	정제의 개수
시작 용량	600 mg/day	200mg 3정
1차 용량 감소	400 mg/day	200mg 2정
2차 용량 감소	200 mg/day*	200mg 1정

*200 mg/day 이하로 용량 감소가 더 필요한 경우 투여를 중단한다.

특정 이상 반응의 관리에 있어 이 약의 용량 일시 중단, 감소, 중단에 대한 권고사항은 [표2], [표3], [표4], [표5], [표6]을 따른다.

[표 2] 용량 조절 및 관리 - 호중구 감소증

이 약 투여를 시작하기 전 전혈구검사(Complete Blood Counts)를 수행한다.		
처음 2주기의 매 2주 동안, 이어지는 4 주기의 각 시작 시점 및 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수(CBC)를 모니터링 한다.		
호중구 감소증	CTCAE 등급	용량 조절
	1또는 2등급 (ANC 1000/mm ³ < LLN)	용량 조절 필요 없음.
	3등급 (ANC 500 < 1000/mm ³)	2등급 이하로 회복 될 때까지 일시중단 한다. 투여를 재개할 경우, 이전과 동일한 용량으로 재개한다. 3등급의 독성이 재발하면, 회복될 때까지 일시 중단한 후, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	3등급 열성* 호중구감소증	2등급 이하로 호중구감소증이 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.
4등급 (ANC<500/mm ³)	2등급 이하로 회복 될 때까지 일시중단 한다. 투여를 재개할 경우, 한 단계 낮은 투	

	여 용량 수준으로 재개한다.
* 3등급 호중구 감소증 중, 38.3°C를 넘는 단회성 발열이 있거나 38°C 이상의 열이 1시간 이상 지속되는 경우 및/또는 동시감염을 동반하는 경우.	
CTCAE 4.03에 따라 등급 지정.	
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준)	
ANC= absolute neutrophil count(절대 호중구수)	
LLN= lower limit of normal(정상 하한치)	

[표3] 용량 조절 및 관리 - 간담도독성

이 약 투여를 시작하기 전, 간 기능 검사를 수행한다. 처음 2주기의 매 2주 동안, 이어지는 4주기의 각 시작 시 및 임상적으로 요구 되는 경우 간 기능 검사를 모니터링 한다. 2등급 이상의 이상수치가 관찰되면 더 잣은 모니터링이 권장된다.		
	CTCAE 등급	용량 조절
AST 및/또는 ALT 가 베이스라인보다 증가*하고, 총 빌리루빈이 ULN 2배를 초과하지 않는 경우	1등급 (>ULN ~ 3 ULN)	용량 조절 필요 없음.
	2 등급 (> 3 ~ 5 ULN)	베이스라인*이 2등급 미만인 경우: 베이스라인 등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단한 후, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 2등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 이 약을 투여 재개한다. 베이스라인*이 2등급인 경우: 투여 중단 없음.
	3 등급(> 5 ~ 20 ULN)	베이스라인*등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단 한 후 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 이 약의 투여를 중단한다.
	4등급(> 20 ULN)	이 약의 투여를 중단한다.
담즙 정체가 없는 상태에서 총 빌리루빈 증가를 동반한 AST 및/또는 ALT증가	베이스라인*등급과 관계없이 총 빌리루빈이 >2 ULN이면서 ALT 및/또는 AST이 > 3 ULN이면 이 약의 투여를 중단한다.	

* 베이스라인=치료 개시 전

CTCAE 4.03에 따라 등급 지정

ULN = 정상 상한

AST = 아스파르테이트아미노전달효소

ALT = 알라닌아미노전달효소

[표4] 용량 조절 및 관리 - QT 연장

QTcF 연장	조기유방암	진행성 또는 전이성 유방암
>480ms 및 ≤500ms	QTcF 연장이 481 ms 미만으로 개선 될 때 까지 투여를 중단한다. 동일한 용량으로 투여를 재개한 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다.	
	만약 QTcF가 481ms 이상으로 재발한다면 QTcF가 481ms 미만으로 개선될 때 까지 이 약의 투여를 중단한다. 그 다음 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다.	

<p>>500ms</p> <p>만약 QTcF가 481ms 미만으로 개선된다면 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다.</p> <p>만약 QTcF가 500ms 초과로 재발한다면 이 약의 투여를 중단한다.</p> <p>만약 QTcF 간격이 500ms 보다 크거나 베이스라인으로부터 60ms 보다 크게 변화하면서 다음과 같은 증상이 나타나는 경우 이 약을 영구적으로 중단한다: Torsades de Pointes, 다형성 심실성 빈맥, 원인 불명의 실신, 또는 중증 부정맥의 증후/증상</p>	<p>200mg/day 이하로 추가 용량 감소가 필요한 경우 투여를 중단한다.</p> <p>심전도(ECG)는 치료 시작 전에 평가되어야 한다.</p> <p>첫 번째 주기의 약 14일째 및 임상적으로 요구되는 경우 ECG를 실시한다.</p> <p>치료 중 어느 때라도 QTcF 연장이 나타나는 경우, 조기 유방암 및 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 더 잦은 ECG 모니터링을 권고한다.</p>
<p>* QTcF = Fridericia의 공식으로 보정한 QT 간격</p>	
<p>[표5] 용량 조절 및 관리 - 간질성폐질환/폐렴</p>	
<p>CTCAE 등급</p> <p>1등급(무증상)</p>	<p>용량 조절</p> <p>용량 조절 필요 없음.</p> <p>적절한 의학 치료를 시작하고 임상적 필요에 따라 모니터한다.</p>
<p>2등급(증상있음)</p>	<p>1등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단하고, 한 단계 낮은 용량*수준으로 투여 재개를 고려한다. 2등급으로 재발하면, 이 약의 투여를 중단한다.</p>
<p>3등급(중증) 혹은4등급(생명을 위협)</p>	<p>이 약의 투여를 중단한다.</p>
<p>CTCAE 4.03에 따라 등급 지정</p>	
<p>*이 약의 투여재개를 고려할 때에는 개별화된 이익-위험분석이 수행되어야 한다.</p>	

[표6] 용량 조절 및 관리 - 기타 독성*

기타 독성	
1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학 치료를 시작하고 임상적필요에 따라 모니터한다.
3등급	1등급 이하로 회복될 때까지 일시중단한 다음, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.
4등급	이 약의 투여를 중단한다.
* 호중구 감소증, 간 독성 및 간질성 폐질환/폐렴, QT 간격 연장을 제외.	
CTCAE 4.03에 따라 등급 지정	
병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트에 관련해서는 해당 약물의 허가사항(독성 발생 시 용량조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보)을 참조한다.	

2) 강력한 CYP3A 저해제와 병용 투여 시의 용량 조절

이 약과 강력한 CYP3A 저해제와의 병용을 피하고 CYP3A 저해 가능성이 적은 대체 병용 약물을 고려한다.

조기 유방암 환자에서 강력한 CYP3A 저해제와 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이상반응에 대한 관찰이 필요하며 필요 시 이 약의 용량을 200 mg으로 감량한다.

진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 용량을 1일 1회 400mg으로 감량한다. 강력한 저해제의 투여를 중단하는 경우, 이 약의 용량을 강력한 CYP3A 저해제 시작 이전의 용량으로 변경한다. 강력한 CYP3A 저해제의 반감기의 최소 5배가 지난 이후이어야 한다.

3) 간장애에서의 용량 조절

조기 유방암 및 간 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

경증의 간장애 환자(Child-Pugh class A)에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도(Child-Pugh class B) 및 중증(Child-Pugh class C)의 간장애를 가진 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 이 약의 권장하는 시작 용량은 1일 1회 400mg이다. 중등도 및 중증 간장애 유방암 환자에서 이 약은 연구되지 않았다.

병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트의 간장애와 연관된 용량 조절에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

4) 신장애에서의 용량 조절

경증에서 중등도의 신장애 환자에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에 있어서 권장시작 용량은 1일 1회 200mg이다. 중증 신장애 유방암 환자에서 이 약은 연구되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간질성폐질환/폐렴

중증, 생명을 위협하거나, 치명적인 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD) 및/또는 폐렴이 이 약 혹은 다른 CDK4/6억제제를 복용하는 환자에게서 발생할 수도 있다.

조기 유방암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 이 약 + 아로마타제 억제제군 중 간질성폐질환/폐렴(1-2 등급)이 나타난 경우는 1.5%였다. 간질성 폐질환은 이 약 + 아로마타제 억제제군에서 1명(1등급), 아로마타제 억제제 단독군에서는 발생하지 않았다. 폐렴(모든 등급, 0.6% 및 0.4%)은 이 약 + 아로마타제 억제제군 및 아로마타제 억제제 단독군에서 보고되었으며, 아로마타제 억제제 단독군에서 2건의 3등급 폐렴이 보고되었다. 이 약 + 아로마타제 억제제군에서는 3등급의 폐렴이 보고되지 않았다.

진행성 또는 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자군 중 간질성폐질환/폐렴이 나타난 경우는 모든 등급 1.1%, 3등급 또는 4등급 0.3%였고 0.1%는 치명적이었다. 시판 후 조사에서 간질성폐질환/폐렴의 사례가 관찰되었으며, 사망사례가 보고되었다.

폐렴은 이 약 투여군과 위약 투여군에서 각각 모든 등급 0.6%, 0.4%으로 보고되었으며 3등급, 또는 4등급의 폐렴은 두 군 모두 없었다.

간질성 폐질환/폐렴의 중증도에 따라 [표5]에 기술된 대로 치료 중단, 용량 감량 및 영구 중단 등이 필요할 수 있다. 저산소증, 기침, 호흡곤란 등 간질성폐질환/폐렴을 시사하는 폐증상이 환자에게 나타나는지 모니터링 한다.

2) QT 간격 연장

이 약은 QT 간격을 농도 의존적으로 연장시키는 것으로 나타났다.

다음의 질환을 가진 자를 포함하여, QT 연장이 있거나 QT 연장이 발생할 유의미한 위험성을 가진 환자에게는 이 약의 사용을 피해야 한다.

- QT연장 증후군
- 조절되지 않거나 유의한 심장 질환(최근 발생한 심근 경색, 울혈성 심부전, 불안정 협심증 및 서맥성 부정맥을 포함)
- 전해질 이상

QT 간격을 연장시키는 약 및/또는 QTc 간격의 연장을 야기할 수도 있는 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여해서는 안 된다.

3상 임상시험(NATALEE)에서 이 약 400 mg과 아로마타제 억제제를 병용한 조기 유방암 환자의 ECG를 평가하였을 때, 3명(0.1%)에서 500 ms를 초과하는 post baseline QTcF 값을 보였고, 19명(0.8%)은 베이스라인에 비해 60 ms가 넘는 QTcF 간격 증가를 보였다. Torsades de Pointes 증례는 보고된 바 없다.

진행성 또는 전이성 유방암 환자에게 이 약 600 mg과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용투여한 3상 임상시험(MONALEESA-2, MONALEESA-7 및 MONALEESA-3)에서, 15명(1.4%)이 500 ms를 초과하는 post-baseline QTcF 값을 보였고, 61명(5.8%)은 베이스라인에 비해 60 ms가 넘는 QTcF 간격 증가를 보였다. Torsades de Pointes 증례는 보고된 바 없다.

임상시험 MONALEESA-2에서, 이 약과 레트로졸을 병용투약한 환자 중 1명(0.3%)에게서 갑작스런 사망이 발생했고 3등급 저칼륨혈증 및 2등급 QT 연장을 동반하였다. 임상시험 MONALEESA-3 또는 MONALEESA-7에서 갑작스런 사망 증례는 보고된 바 없다.

치료 시작 전 ECG를 평가해야 한다. QTcF 값이 450 ms 미만인 환자에게만 이 약의 치료를 시작해야 한다. 첫 번째 주기의 약 14일 째와 임상적으로 요구되는 경우 ECG를 반복한다.

치료 시작 전, 첫 6주기의 시작시점 및 임상적으로 요구되는 경우, 조기 유방암 및 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료 시작 전에 혈청 전해질(칼륨, 칼슘, 인산, 마그네슘 포함)을 모니터링 한다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 전해질 이상을 교정한다.

조기 유방암 및 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료 중 관찰된 QT 연장에 근거하여 이 약은 [표4]에 기술된 대로 일시중단, 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다.

3) 타목시펜 병용투여 시 QT 연장의 증가

이 약과 타목시펜과의 병용투여는 승인되지 않았다. 임상시험 MONALEESA-7에서, 베이스라인보다 증가된 QTcF의 평균값은 타목시펜 + 위약군이 비스테로이드성 아로마타제 억제제(NSAI) + 위약군 보다 > 10 ms 만큼 높았다.

위약군에서, 베이스라인보다 60 ms 초과하여 증가한 경우는 타목시펜을 투여받은 환자 90명 중 6명(6.7%)에서 나타났으며, NSAI를 투여받은 환자에서는 나타나지 않았다. QTcF 간격이 베이스라인으로부터 60 ms 초과하여 증가한 경우는 이 약+타목시펜 투여군 87명 중 14명(16.1%)에서 나타났으며 이 약 + NSAI 투여군 245명 중 18명(7.3%)에서 나타났다.

4) 간담도 독성

조기 유방암 및 진행성 또는 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 아미노 전이 효소의 증가가 관찰되었다.

조기 유방암 환자에서 3 또는 4등급의 ALT(7.6 % vs 0.7%)와 AST(4.7% vs 0.5%) 증가가 각각 이 약 + 아로마타제 억제제군 및 아로마타제 억제제 단독군에서 관찰되었다. 이 약 + 아로마타제 억제제군에서 4등급의 ALT 증가(1.5%)와 AST 증가(0.8%)가 보고되었으며, 아로마타제 억제제 단독군에서는 4등급의 AST 증가가 보고되지 않았다. 아로마타제 억제제 단독군에서 4등급의 ALT 증가가 1건(<0.1%) 보고되었다.

3상 임상시험에서 80.9%(204명 중 165명)의 환자에서 3 또는 4등급 ALT 또는 AST 증가가 치료 시작 후 첫 6개월 이내에 발생하였다. 대부분의 ALT 및 AST 증가는 빌리루빈 증가를 동반하지 않았다. 3 또는 4등급의 ALT/AST 증가를 경험한 환자에게서 증상이 나타나는데 걸린 시간의 중앙값은 이 약 + 아로마타제 억제제군에서 2.8 개월이었다. 증상 완화(정상화 또는 2등급 이하)에 걸린 시간의 중앙값은 이 약 + 아로마타제 억제제군에서 0.7 개월이었다.

정상 알칼리 인산 분해 효소를 가지는 경우에서, ALT 또는 AST > 3 ULN 및 총 빌리루빈 > 2 ULN 의 동반 상승은 이 약 + 아로마타제 억제제군에서 8명의 환자에서 나타났다. (6명의 환자에서 이 약 중단 후 65일에서 303일 이내에 ALT 또는 AST 수치가 정상으로 회복되었다.)

진행성 또는 전이성 유방암 환자 대상 임상시험(MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONALEESA-3)에서 아미노전

이효소의 증가가 관찰되었다. 연구 전반적으로, 3 또는 4등급의 ALT(11.2% vs 1.7%)와 AST(7.8% vs 2.1%) 증가가 이 약과 위약에서 각각 관찰되었다.

3등급 이상의 ALT/AST 증가를 보이는 환자에서, 이 약과 아로마타제 억제제 또는 폴베스트란트를 병용 투여한 환자군에서 증상이 나타나는데 걸린 시간의 중앙값은 92일이었다. 2등급 이하로 완화되는데 걸린 시간의 중앙값은 이 약과 아로마타제 억제제 또는 폴베스트란트를 병용 투여한 환자군에서 21일이었다. 임상시험 MONALEESA-2와 MONALEESA-3에서, 담즙 정체의 증상이 없고 정상 알칼리인산분해효소를 가지는 경우에서 ‘ALT/or AST >3 ULN’과 ‘총 빌리루빈>2 ULN’의 동반 상승은 6명(1%)의 환자에게서 나타났으며 모든 환자는 이 약의 투여 중단 후 회복되었다. MONALEESA-7 연구에서는 일어나지 않았다.

조기유방암 및 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 이 약으로 치료를 시작하기 전에 간기능검사를 수행해야 한다. 첫 2주기 동안은 매 2주마다, 이어지는 4 주기 동안은 각 주기의 시작 시점에, 그리고 임상적으로 요구되는 경우 간기능을 모니터링해야 한다.

아미노전이효소 증가의 중증도에 따라 이 약은 [표3] ‘용량 조절 및 관리- 간담도독성’에 기술한 대로 일시 중단, 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다.

베이스라인에서 3등급 이상으로 증가된 AST / ALT를 가진 환자에 대한 권장 사항은 확립되지 않았다.

5) 호중구감소증

이 약은 호중구 감소증을 농도 의존적으로 유발한다. 발열 시 즉시 알리도록 안내되어야 한다.

조기 유방암 환자 대상 제3상 임상시험에서(NATALEE(O12301C)) 이 약 + 아로마타제 억제제군 중 호중구 감소증은 가장 빈번하게 보고된 이상반응이었으며(62.5%), 3/4 등급의 호중구 수치 감소(검사실 소견에 근거)는 이 약 + 아로마타제 억제제를 병용 투여한 환자의 45.1%에서 보고되었다.

조기 유방암 환자 중 2, 3, 4 등급의 호중구 감소증을 보인 환자에 있어서 2등급 이상의 호중구 감소증이 발생하기까지 걸린 기간의 중앙값은 0.6개월이었다. 3등급 이상에서 소실까지 걸린 기간(3등급 미만 또는 정상화)의 중앙값은 이 약과 아로마타제 억제제 병용투여군에서 0.3 개월이었다. 열성 호중구 감소증은 이 약과 아로마타제 억제제 병용투여군의 0.3%에서 보고되었다.

진행성 또는 전이성 유방암 환자에서(3상 임상시험MONALEESA-2(A2301), MONALEESA-7(E1201, NSAI), MONALEESA-3(F2301)) 호중구감소증은 가장 빈번히 보고된 이상 반응이었으며(75.4%), 3/4 등급의 호중구 수치 감소(검사실 소견에 근거)는 이 약과 아로마타제 억제제 또는 폴베스트란트를 병용 투여한 환자의 62.2%에서 보고되었다. 2, 3, 4등급의 호중구감소증 환자에 있어서 2등급 이상의 호중구감소증이 발생하기까지 걸린 기간의 중앙값은 17일이었다. 이 약과 아로마타제 억제제 또는 폴베스트란트를 병용 투여한 환자군에서, 3등급 이상에서 소실까지 걸린 기간(3등급 미만 또는 정상화)의 중앙값은 12일이었다. 열성 호중구감소증은 이 약과 아로마타제 억제제 또는 폴베스트란트를 병용 투여한 환자의 1.7%에서 보고되었다.

이 약 투여를 시작하기 전 전혈구(CBC) 검사를 수행한다. 첫 2주기동안은 매 2주마다, 이어지는 4주기 동안은 각 주기의 시작시점, 그리고 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수를 모니터링 한다.

호중구 감소증의 중등도에 따라, [표2]에 기술된 바와 같이 이 약의 일시 중단, 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다.

6) 배-태아 독성

동물시험 및 이 약의 작용 기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.

동물의 생식독성시험에서, 임신한 랫드 및 토끼에 이 약을 투여 시, 각각 사람노출량 0.6배와 1.5배에 상응하는 모체 노출량(곡선 하 면적, AUC에 근거함)에서 배태자 독성이 나타났다. 임부에게는 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알려야 한다.

가임 여성에게는 이 약의 치료기간 동안, 그리고 마지막 용량 투여 후 최소 3주동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

7) 중증피부반응

이 약의 치료에 따른 독성표피괴사용해(TEN)가 보고되었다. 만약 종종 피부반응이 의심되는 증후 및 증상(수포 또는 점막 병변이 흔히 동반되는 진행성의 광범위한 피부 발진)이 나타나면 이 약은 즉시 및 영구적으로 중단되어야 한다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간질성 폐질환이 있는 환자 또는 간질성 폐질환 기왕력이 있는 환자(간질성 폐질환이 악화될 가능성이 있음)

3. 이상반응

안전성 프로파일의 요약

1) 조기 유방암

이 약의 전반적인 안전성 프로파일이 HR-양성, HER2-음성의 조기 유방암 환자에서 진행한 공개 3상 임상시험(NATALEE)에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 2,525명 환자의 자료를 기반으로 하여 아래와 같이 보고되었다. 임상시험에서 이 약 투여 기간의 중앙값은 32.9개월이었으며 69.4%의 환자가 24개월 이상, 42.8%의 환자가 36개월의 이 약 투여를 완료하였다.

이상반응으로 인한 용량 감량은, 그 인과관계와 무관하게, 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자의 22.8%에서 나타났다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구적인 중단은 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서 19.7%로 나타났다. 영구 중단에 이르게 하는 가장 흔한 부작용은 ALT 상승(7.1%), AST 상승(2.8%) 그리고 관절통(1.5%)이다.

치료 도중 사망한 경우는 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자 중 20명(0.8%)에서 보고되었다. 치명적인 이상반응은 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자 중 11명(0.4%)에서 보고되었고, 모두 이 약과는 무관하였다.

임상시험(NATALEE)에서 가장 흔하게 나타난 이상반응(20% 이상의 빈도와 아로마타제 억제제 단독 투여군보다 더 잣은 빈도로 보고된 반응들)은 호중구 감소증, 감염, 구역, 두통, 피로, 백혈구 감소증, 간기능 수치 이상이다. 가장 흔하게 나타난 3등급 이상의 이상반응(2% 이상의 빈도로 보고되었으며, 아로마타제 억제제 단독 투여군 보다 이 약에서 더 잣은 빈도로 보고된 반응들)은 호중구감소증, 간기능 수치 이상, 백혈구 감소증이다.

2) 진행성 또는 전이성 유방암

이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 HR-양성, HER2-음성의 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 진행한 이중 맹검, 위약대조, 3상 임상시험(MONALEESA-2, MONALEESA-7-NSAI군, MONALEESA-3)에서 이 약과 내분비요법을 병용한 환자 총 1065명의(아로마타제 억제제와 병용 582명, 풀베스트란트와 병용 483명) 통합데이터셋 자료를 기반으로 하여 아래와 같이 보고되었다. 3상 임상시험에서 이 약 투여 기간의 중앙값은 19.2개월이었으며, 61.7%의 환자가 12개월 이상 이 약을 투여받았다. 원인과 관계없이 이상반응으로 인한 용량 감량은 병용 약제와 무관하게 이 약을 투여 받은 환자의 39.5%, 위약군의 4.3 %로 나타났다. 이상반응으로 인한 영구적인 중단은 병용 약제와 무관하게 이 약을 투여 받은 환자의 8.7%, 위약군에서는 3.1%로 나타났다. 영구 중단에 이르게 하는 가장 흔한 부작용은 ALT 상승(4.5%), AST 상승(2.5%) 그리고 구토(1.1%)이다.

임상 3상 시험의 통합 분석에서, 치료 도중 사망한 경우는 병용 약제와 무관하게 이 약 투여군에서 22건(2.1%), 위약군에서는 16건(2.0%)이며, 사망의 주요 원인인 질병 진행을 제외하면, 병용 약제와 무관하게 이 약 투약군 중 3명에게서 치료와 관련한 사망이 발생했다. 사망의 원인은 급성 호흡곤란 증후군 1건(0.1%), 급성 호흡 부전 2건(0.2%) 그리고 갑작스러운 사망(3 등급 저칼륨혈증 및 2등급 QT 연장) 1건(0.1%) 이었다. 3상 임상시험에서 가장 많이 나타난 이상반응(20% 이상의 빈도와 위약군 보다 이 약 투여군에서 더 잣은 빈도로 보고된 반응들)은 호중구 감소증, 감염, 구역, 피로, 설사, 백혈구 감소증, 구토, 두통, 변비, 탈모, 기침, 두드러기, 요통, 빈혈, 간기능 수치 이상이다.

가장 흔하게 나타난 3/4 등급 이상반응(2% 이상의 빈도로 보고되었으며, 위약군 보다 이 약 투여군에서 더 잣은 빈도로 보고된 반응들)은 호중구감소증, 백혈구감소증, 간 기능 수치 이상, 림프구감소증, 감염, 요통, 빈혈, 피

로, 저인산혈증 그리고 구토가 있다.

3) 이상반응 요약 표

조기 유방암 및 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 3상 임상시험을 통해 보고된 이상반응은 아래 [표7]~[표10]에 기술되어 있다. 임상시험을 통해 분석된 이상반응은 MedDRA 기관분류별로, 빈도에 따라 나열하였으며 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었다. 각 빈도 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서로 기재되었다. 또한, 각 이상반응의 빈도수는 CIOMS III에 따라 다음의 용어를 사용하였다. : 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100, <1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000, <1/100$), 드물게($\geq 1/10,000, <1/1,000$), 매우 드물게($<1/10,000$)

조기 유방암

[표7]. NATALEE 임상시험을 기반으로 한 조기 유방암 환자에서의 이상반응

이상반응	이 약 N=2525 n (%) 모든 등급	아로마타제 억제제(AI) N=2442 n (%) 모든 등급	이 약 N=2525 n (%) 3등급 이상	아로마타제 억제제(AI) N=2442 n (%) 3등급 이상	빈도수 모든 등급
감염					
감염 ¹	917 (36.3)	642 (26.3)	49 (1.9)	23 (0.9)	매우 흔하게
혈액 및 림프계					
호중구감소증	1,577 (62.5)	113 (4.6)	1113 (44.1)	22 (0.9)	매우 흔하게
백혈구감소증	564 (22.3)	88 (3.6)	184 (7.3)	8 (0.3)	매우 흔하게
빈혈	215 (8.5)	75 (3.1)	8 (0.3)	7 (0.3)	흔하게
혈소판감소증	162 (6.4)	56 (2.3)	6 (0.2)	3 (0.1)	흔하게
림프구감소증	124 (4.9)	39 (1.6)	30 (1.2)	2 (0.1)	흔하게
발열 성 호중구 감소증	7 (0.3)	0	7 (0.3)	0	흔하지 않게
대사 및 영양					
저칼슘혈증	134 (5.3)	26 (1.1)	1 (<0.1)	0	흔하게
저칼륨혈증	121 (4.8)	41 (1.7)	8 (0.3)	7 (0.3)	흔하게
식욕부진	120 (4.8)	47 (1.9)	1 (<0.1)	0	흔하게
신경계					
두통	580 (23.0)	417 (17.1)	11 (0.4)	4 (0.2)	매우 흔하게
어지러움	225 (8.9)	112 (4.6)	5 (0.2)	2 (0.1)	흔하게
호흡기계, 흉부 및 종격동					
기침	332 (13.1)	201 (8.2)	3 (0.1)	2 (0.1)	매우 흔하게
호흡 곤란	166 (6.6)	102 (4.2)	13 (0.5)	10 (0.4)	흔하게
소화기계					
구역	588 (23.3)	190 (7.8)	6 (0.2)	1 (<0.1)	매우 흔하게
설사	366 (14.5)	135 (5.5)	16 (0.6)	3 (0.1)	매우 흔하게
변비	335 (13.3)	123 (5.0)	5 (0.2)	0	매우 흔하게
복통2	277 (11.0)	179 (7.3)	12 (0.5)	9 (0.4)	매우 흔하게
구토	198 (7.8)	96 (3.9)	10 (0.4)	1 (<0.1)	흔하게
구내염3	154 (6.1)	24 (1.0)	2 (0.1)	0	흔하게
간 및 담도계					
간독성4	36 (1.4)	13 (0.5)	16 (0.6)	1 (<0.1)	흔하게
피부 및 피하조직					
탈모	380 (15.0)	109 (4.5)	0	0	매우 흔하게
발진5	233 (9.2)	85 (3.5)	4 (0.2)	3 (0.1)	흔하게

가려움증	188 (7.4)	77 (3.2)	2 (0.1)	1 (<0.1)	흔하게
일반적 장애 및 투여부위 상태					
피로	564 (22.3)	322 (13.2)	19 (0.8)	4 (0.2)	매우 흔하게
무기력증	428 (17.0)	291 (11.9)	14 (0.6)	3 (0.1)	매우 흔하게
발열	280 (11.1)	147 (6.0)	5 (0.2)	2 (0.1)	매우 흔하게
말초부종	183 (7.2)	121 (5.0)	1 (<0.1)	0	흔하게
구강인두 통증	154 (6.1)	81 (3.3)	0	0	흔하게
검사치					
간수치이상6	563 (22.3)	186 (7.6)	197 (7.8)	25 (1.0)	매우 흔하게
심전도QT 연장	109 (4.3)	18 (0.7)	7 (0.3)	1 (<0.1)	흔하게
혈중 크레아티닌 상승	98 (3.9)	22 (0.9)	3 (0.1)	0	흔하게
간염1: 요로 간염, 호흡기계 간염 복통2: 복통, 상복부통 구내염3: 구내염, 점막염 간독성4: 간 용해, 약물로 인한 간 손상, 간 독성, 자가면역 간염(단일사례) 발진5: 발진, 반구점 발진, 소양증 발진 간수치이상6: ALT 상승, AST 상승, 혈중 빌리루빈 상승					

임상 검사치의 이상

아래 [표8]에 NATALEE 임상3상시험을 통해 분석된 조기 유방암 환자에서 임상적으로 유의미한 비정상적 혈액학적, 생화학적 검사치가 기술되어 있다.

[표8]. 조기 유방암 환자에서 NATALEE 임상시험 자료를 기반으로 한 이상 임상 검사치

이상반응	이 약 N=2525 n (%) 모든 등급	아로마타제 억제제(AI) N=2442 n (%) 모든 등급	이 약 N=2525 n (%) 3/4등급	아로마타제 억제제(AI) N=2442 n (%) 3/4등급	빈도수 모든등급
혈액학적 수치					
림프구 감소	2,460 (97.4)	2,151 (88.1)	480 (19.0)	153 (6.3)	매우 흔하게
백혈구 수 감소	2,407 (95.3)	1,103 (45.2)	693 (27.4)	14 (0.6)	매우 흔하게
호중구 수 감소	2,363 (93.6)	859 (35.2)	1,138 (45.1)	41 (1.7)	매우 흔하게
헤모글로빈 감소	1,192 (47.2)	627 (25.7)	14 (0.6)	8 (0.3)	매우 흔하게
혈소판 감소	715 (28.3)	320 (13.1)	10 (0.4)	8 (0.3)	매우 흔하게
생화학적 수치					
ALT 상승	1,131 (44.8)	862 (35.3)	205 (8.1)	25 (1.0)	매우 흔하게
AST 상승	1,111 (44.0)	806 (33.0)	133 (5.3)	26 (1.1)	매우 흔하게
크레아티닌 상승	822 (32.6)	278 (11.4)	7 (0.3)	0	매우 흔하게

진행성 또는 전이성 유방암

[표9]. 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 3상 임상시험 통합 자료를 기반으로 한 이상반응

이상반응	이 약 N=1065	위약 N=818	이 약 N=1065	위약 N=818	빈도수 모든등급
------	---------------	-------------	---------------	-------------	-------------

	n (%) 모든 등급	n (%) 모든 등급	n (%) 3/4 등급	n (%) 3/4등급	
감염					
감염 ¹	502 (47.1)	282 (34.5)	49 (4.6)	12 (1.5)	매우 혼하게
혈액 및 림프계					
호중구감소증	803 (75.4)	54 (6.6)	662 (62.2)	18 (2.2)	매우 혼하게
백혈구감소증	350 (32.9)	27 (3.3)	184 (17.3)	5 (0.6)	매우 혼하게
빈혈	228 (21.4)	69 (8.4)	41 (3.8)	18 (2.2)	매우 혼하게
림프구감소증	124 (11.6)	21 (2.6)	67 (6.3)	8 (1.0)	매우 혼하게
혈소판감소증	105 (9.9)	15 (1.8)	9 (0.8)	2 (0.2)	혼하게
발열성호중구감소증	18 (1.7)	2 (0.2)	17 (1.6)	2 (0.2)	혼하게
눈					
눈물증가	77 (7.2)	11 (1.3)	0	0	혼하게
안구 건조	64 (6.0)	24 (2.9)	0	0	혼하게
대사 및 영양					
식욕부진	182 (17.1)	110 (13.4)	6 (0.6)	1 (0.1)	매우 혼하게
저칼슘혈증	50 (4.7)	14 (1.7)	12 (1.1)	0	혼하게
저칼륨혈증	44 (4.1)	23 (2.8)	16 (1.5)	6 (0.7)	혼하게
저인산혈증	35 (3.3)	12 (1.5)	22 (2.1)	7 (0.9)	혼하게
신경계					
두통	290 (27.2)	191 (23.3)	7 (0.7)	5 (0.6)	매우 혼하게
어지러움	149 (14.0)	93 (11.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	매우 혼하게
현기증	64 (6.0)	14 (1.7)	2 (0.2)	0	혼하게
심장					
실신	25 (2.3)	13 (1.6)	18 (1.7)	8 (1.0)	혼하게
호흡기, 흉곽 및 중격					
기침	258 (24.2)	152 (18.6)	0	0	매우 혼하게
호흡곤란	155 (14.6)	95 (11.6)	20 (1.9)	8 (1.0)	매우 혼하게
근골격, 결합 조직					
요통	256 (24.0)	180 (22.0)	23.0 (2.2)	11 (1.3)	매우 혼하게
소화기계					
구역	496 (46.6)	242 (29.6)	18 (1.7)	5 (0.6)	매우 혼하게
설사	354 (33.2)	191 (23.3)	20 (1.9)	6 (0.7)	매우 혼하게
구토	307 (28.8)	143 (17.5)	23 (2.2)	3 (0.4)	매우 혼하게
변비	271 (25.4)	140 (17.1)	9 (0.8)	0	매우 혼하게
복통 ²	208 (19.5)	121 (14.8)	16 (1.5)	5 (0.6)	매우 혼하게

구내염	147 (13.8)	59 (7.2)	4 (0.4)	1 (0.1)	매우 혼하게
소화불량	108 (10.1)	48 (5.9)	1 (0.1)	0	매우 혼하게
미각장애	75 (7.0)	39 (4.8)	1 (0.1)	0	혼하게
간 및 담도계					
간독성3	20 (1.9)	7 (0.9)	16 (1.5)	4 (0.5)	혼하게
피부 및 피하조직					
탈모	268(25.2)	102 (12.5)	0	0	매우 혼하게
발진4	253 (23.8)	81 (9.9)	10 (0.9)	1 (0.1)	매우 혼하게
가려움증	197 (18.5)	57 (7.0)	5 (0.5)	0	매우 혼하게
피부 건조	96 (9.0)	23 (2.8)	0	0	혼하게
홍반	55 (5.2)	13 (1.6)	2 (0.2)	1 (0.1)	혼하게
백반증	30 (2.8)	0	1 (0.1)	0	혼하게
일반적 장애 및 투여부위 상태					
파로	373 (35.0)	263 (32.2)	23 (2.2)	5 (0.6)	매우 혼하게
말초부종	171 (16.1)	83 (10.1)	2 (0.2)	0	매우 혼하게
발열	168 (15.8)	60 (7.3)	5 (0.5)	1 (0.1)	매우 혼하게
무기력증	161 (15.1)	108 (13.2)	10 (0.9)	3 (0.4)	매우 혼하게
구강인두 통증	87 (8.2)	46 (5.6)	0	0	혼하게
입마름	83 (7.8)	51 (6.2)	1 (0.1)	0	혼하게
검사치					
간수치이상5	216 (20.3)	89 (10.9)	105 (9.9)	17 (2.1)	매우 혼하게
혈중 크레아티닌 상승	84 (7.9)	20 (2.4)	7 (0.7)	0	혼하게
심전도QT 연장	73 (6.9)	14 (1.7)	14 (1.3)	2 (0.2)	혼하게
감염1: 요로 감염, 호흡기계 감염, 위장염, 패혈증(<1%)					
복통2: 복통, 상복부통					
간독성3: 간 용해, 간세포성 손상, 약물로 인한 간 손상, 간 독성, 간 부전, 자가면역 간염(단일사례)					
발진4: 발진, 반구점 발진, 소양증 발진					
간수치이상5: ALT 상승, AST 상승, 혈중 빌리루빈 상승					

임상 검사치의 이상

아래 [표10]에 3상 임상시험을 통해 분석된 임상적으로 유의미한 비정상적 혈액학적, 생화학적 검사치가 기술되어 있다.

[표10]. 3상 임상시험 통합자료를 기반으로 한 이상 임상 검사치

이상 임상 검사치	이 약 N=1065 n (%) all grade	위약 N=818 n (%) all grade	이 약 N=1065 n (%) Grade 3/4	위약 N=818 n (%) Grade 3/4	빈도수 All grade
혈액학적 수치					
백혈구 수 감소	1009 (94.7)	268 (32.8)	380 (35.7)	10 (1.2)	매우 혼하게
호중구 수 감소	994 (93.3)	227 (27.8)	660 (62.0)	20 (2.4)	매우 혼하게
해모글로빈 감소	728 (68.4)	339 (41.4)	54 (5.1)	19 (2.3)	매우 혼하게

림프구 감소	703 (66.0)	228 (27.9)	209 (19.6)	37 (4.5)	매우 혼하게
혈소판 감소	366 (34.4)	86 (10.5)	16 (1.5)	5 (0.6)	매우 혼하게
생화학적 수치					
AST 상승	580 (54.5)	343 (41.9)	83 (7.8)	17 (2.1)	매우 혼하게
γ -GTP 상승1	390 (53.4)	229 (46.9)	67 (9.2)	51 (10.5)	매우 혼하게
ALT 상승	548 (51.5)	315 (38.5)	119 (11.2)	14 (1.7)	매우 혼하게
크레아티닌 상승	447 (42.0)	121 (14.8)	14 (1.3)	2 (0.2)	매우 혼하게
혈당 감소	216 (20.3)	113 (13.8)	3 (0.3)	2 (0.2)	매우 혼하게
인산 감소	190 (17.8)	79 (9.7)	46 (4.3)	8 (1.0)	매우 혼하게
알부민 감소	122 (11.5)	53 (6.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	매우 혼하게
칼륨 감소	118 (11.1)	76 (9.3)	22 (2.1)	10 (1.2)	매우 혼하게
빌리루빈 증가	64 (6.0)	46 (5.6)	12 (1.1)	9 (1.1)	혼하게
1 MONALEESA-3, MONALEESA-7 임상시험에서 수집된 자료. 이 약 투여군731명 및 위약 투여군488명의 샘플 사이즈를 기반으로 한 자료					

4) 시판 후 조사

이 약의 시판 후 경험에서 자발적 보고 및 문현 사례를 통해 다음과 같은 약물 이상반응이 확인되었다. 이러한 반응은 불확실한 크기의 집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도수를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

[표11]. 자발적 보고 및 문현 사례를 통해 확인된 이상반응

이상반응	빈도수
호흡기, 흉곽 및 종격	
간질성 폐질환/폐렴(pneumonitis)	알 수 없음
피부 및 피하조직	
독성표피괴사용해(TEN)	알 수 없음

5) 특정 이상반응

- 호중구 감소증

호중구 감소증의 중증도는 농도 의존적이다.

호중구 감소증은 조기 유방암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험 중 빈번하게 보고된 임상 검사치 이상이다.

이 약과 아로마타제 억제제 병용군에서 호중구 감소증으로 인한 치료중단은 적었다(1.1%).

호중구 감소증은 진행성 또는 전이성 유방암을 대상으로 한 3상 임상시험 중 가장 빈번하게 보고된 임상검사치 이상이다.

병용 양제와 무관하게 이 약 투여군에서 호중구 감소증으로 인한 치료 중단은 적었다(0.8%).

중증도에 따라 검사치 모니터링, 용량 개입 및/또는 조절이 이루어졌다. 모든 환자들은 발열 시 즉시 알리도록 안내되어야 한다.

-간담도독성

조기 유방암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 이 약과 아로마타제 억제제 병용군에서 아로마타제 억제제 단독군보다 간담도 독성 발생률이 더 높았으며(26.4%, 11.2%), 3/4단계 이상반응 또한 이 약과 아로마타제 억제제 병용군에서 더 높았다. (8.6%, 1.7%).

조기 유방암 환자 중 이 약과 아로마타제 억제제 병용군에서 간담도 독성으로 인한 일시 중단은 12.4%이며, 주로 ALT 상승(10.1%) 및/또는 AST 상승(6.8%) 이었다. 이 약과 아로마타제 억제제 병용군에서 간담도 독성으로

인한 용량 조절은 2.6%이며, 주로 ALT 상승(1.9%) 및/또는 AST 상승(0.6%)으로 인한 용량 조절이었다. 이 약군에서 간수치 이상 및 간 독성으로 인한 치료 중단은 각각 8.9%, 0.1%였다.

진행성 또는 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 각각 병용 약제와 무관하게 이 약군에서 위 약군보다 간담도 독성 발생률이 더 높았으며(27.3% vs 19.6%) 3/4단계 이상반응 또한 이 약 투여군에서 더 높았다. (13.2 % vs 6.1%) 이 약 투여군에서 간담도 독성으로 인한 용량 조절은 12.3%이며, 주로 ALT 상승(7.9%) 및 AST 상승(7.3%) 상승이 그 원인이었다. 이 약 군에서 간수치 이상 및 간 독성으로 인한 치료 중단은 각각 2.4%, 0.5% 였다.

- QT 연장

조기 유방암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 이 약과 아로마타제 억제제 병용군 5.3%, 아로마타제 억제제 단독군 1.4%의 환자에서 QT 간격 연장이 보고되었다. 이 약과 아로마타제 억제제 병용군에서 QT 간격 연장은 주로 ECG QT 연장(4.3%)으로 나타났으며, 이 약과 연관된 것으로 확인된 유일한 이상반응이다. ECG QT 연장 및 실신으로 인한 이 약 일시 중단은 이 약 투여군에서 1.1%의 환자에서 보고되었다. ECG QT 연장으로 인한 용량 조절은 이 약 투여군에서 0.1%의 환자에서 보고되었다.

ECG 자료에 대한 중앙검사실(central) 분석 결과 이 약과 아로마타제 억제제 병용군과 아로마타제 억제제 단독군 각각 10명(0.4%), 4명(0.2%)의 환자가 적어도 한 번 이상 480 ms를 초과하는 post-baseline QTcF를 보였다. 이 약과 아로마타제 억제제 병용군에서 QTcF 간격 연장이 480 ms를 초과한 환자들의 발현까지 중앙값은 15일이며, 용량 일시 중단 및/또는 조절을 통해 되돌릴 수 있었다. 베이스라인으로부터 QTcF 간격이 60ms를 초과하는 변화를 보인 환자는 이 약과 아로마타제 억제제 병용군에서 19명(0.8%)이며, post-baseline QTcF가 500ms를 초과하는 환자는 이 약과 아로마타제 억제제 병용군에서 3명(0.1%) 이었다.

진행성 또는 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 이 약 투여군의 9.3% 와 위약군의 3.5%의 환자에서 적어도 한 번 이상의 QT 간격 연장이 일어났다. (ECG QT 연장 및 실신 포함) 심전도(ECG) QT 연장 및 실신으로 인한 치료 중단은 이 약 투여군에서 2.9%로 보고되었다.

ECG 자료에 대한 central 분석 결과(평균 3배) 이 약 투여군과 위약군의 각각 55명(5.2%), 12명(1.5%)의 환자가 적어도 한 번 이상 480 msec를 초과하는 post-baseline QTcF를 보였다. 이 환자들의 발현까지 중앙값은 15일이며, 병용약제와는 무관하고, 용량 개입 및/또는 조절을 통해 되돌릴 수 있었다.

4. 일반적 주의

1) 간질성 폐질환

간질성 폐질환이 나타날 수 있으므로 이 약 투여 시 초기증상(호흡곤란, 기침, 발열 등) 확인, 흉부X선 검사 실시 등을 통해 환자 상태를 잘 관찰한다. 또한 환자에게 이상사례에 대해 알리고 간질성 폐질환의 초기증상이 나타나는 경우, 즉시 의료기관의 검진을 받도록 안내한다.

5. 상호작용

1) 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물

강력한 CYP3A4 저해제(리토나비르)와의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장 노출을 3.2배까지 증가시켰다.

생리학적 기반 약동학(PBPK) 시뮬레이션으로 추정하였을 때, 리토나비르(1일 2회 100 mg)와 매일 이 약을 다회 병용 투여 시, 조기유방암 환자에서 이 약(400 mg 1일 1회)의 항정 상태 Cmax와 AUC0-24h는 각각 1.47배, 1.84 배 증가하였고, 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서는 각각 1.29배, 1.47배 증가하였다. 강력한 CYP3A 저해제 (예: 보세프레비르, 클라리트로마이신, 코니밥탄, 자몽 주스, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르/리토나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르 및 보리코나졸)와의 병용 투여를 피하고 CYP3A를 저해할 가능성이 적은 대체 약물로 병용 투여하는 것을 고려하여야 한다.

이 약 400 mg을 투여하는 조기 유방암 환자에서, 이 약과 강한 CYP3A 저해제를 반드시 병용 투여해야 하는 경

우 이상반응을 모니터링하고 필요 시 이 약의 투여용량을 200 mg으로 줄인다.

이 약 600 mg을 투여하는 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 만약 이 약과 강한 CYP3A 저해제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 투여 용량을 하루 400 mg로 줄인다.

시토크롬CYP3A 효소를 억제하고 이 약의 혈장 노출을 증가시킬 수 있는 것으로 알려진 자동이나 자동 주스의 섭취를 피하는 것이 권장된다.

2) 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물

강력한 CYP3A 유도제(리팜핀)와의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장 노출을 89%까지 감소시켰다. 강력한 CYP3A 유도제(예: 페니토인, 리팜핀, 카바마제핀, 세인트존스워트 St John's Wort(Hypericum perforatum))와의 병용 투여를 피하고 CYP3A를 유도할 수 있는 가능성이 최소한이거나 없는 대체 약물과의 병용 투여를 고려해야 한다.

3) 다른 약에 대한 이 약의 효과

미다졸람(민감한 CYP3A4 기질)과 이 약(400 mg)의 다회 투여는 미다졸람 단독 투여에 비해 건강한 시험대상자에서 미다졸람 혈장 노출이 280%(3.80배)증가했다. 임상적으로 연관된 600 mg 용량으로 주어진 이 약은 미다졸람의 AUC를 5.2배 증가시킬 것으로 예측된다.

따라서, 좁은 치료 계수를 가지는 CYP3A 기질과 이 약을 병용 투여할 때는 주의가 필요하다.

이 약이 다음과 같은 약의 혈장 노출을 증가시킬 수 있기 때문에 좁은 치료 계수를 가지는 민감한 CYP3A 기질(알펜타닐, 사이클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 에베로리무스, 펜타닐, 피모짓, 쿠니딘, 시로리무스, 타크로리무스를 포함하나 이에 국한되지 않음)의 용량 감량이 필요할 수도 있다.

4) 예상되는 상호작용

QT 간격을 연장시키는 약물

이 약과 QT 간격을 연장할 수 있는 가능성이 있다고 알려진 약물(예, 항부정맥 약제)과의 병용 투여를 피한다. 항 부정맥 약제(아미오다론, 디소피라미드, 프로케인아미드, 쿠니딘, 소타롤을 포함하나 이에 국한되지 않음) 및 QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 다른 약물(클로로퀸, 할로판트린, 클래리트로마이신, 할로페리돌, 메타돈, 목시플록사신, 베프리딜, 피모짓, 온단세트론을 포함하나 이에 국한되지 않음)과의 병용 투여를 피한다.

6. 임부, 수유부, 가임여성·남성에 대한 투여

1) 임부

① 위험성 요약

동물시험 및 이 약의 작용 기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.

약물 관련 위험성을 알리는 임상 자료는 없다. 동물 생식 독성 시험에서, 이 약을 임신한 동물의 기관형성기에 투여 시, AUC에 근거한 하루 600 mg의 최고 권장 용량에서 사람 노출량의 각각 0.6 또는 1.5배 정도로 랫드에서 착상 후 유산의 발생률 증가와 태아 체중 감소, 토끼에서 태아 기형의 발생률이 증가한다는 결과가 나왔다. 태아에 대한 잠재적 위험성을 임부에게 알려야 한다.

해당 군(indicated population)에서 주요 선천성 기형과 유산의 배경 위험성(background risk)에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나 미국 일반 모집단에서 주요 선천성기형의 배경 위험성 및 유산의 배경 위험성은 임상적으로 인지된 임부의 2-4% 및 15-20%이다.

② 자료

동물 자료: 랫드와 토끼를 대상으로 한 배아-태아 발달 시험에서, 임신한 동물은 기관 형성기에 각각 이 약을 1000 mg/kg/day 또는 60 mg/kg/day 용량으로 경구투여 받았다.

랫드에서, 300 mg/kg/day는 감소된 모체 체중 증가와 태아 저체중과 관련된 골격 변형을 동반한 태아 체중 감소를 가져왔다. 50 mg/kg/day 또는 300 mg/kg/day에서 배아-태아 생존력이나 태아 형태에 유의한 영향은 없었다.

토끼에서 30mg/kg/day 이상 투여 시, 증가한 태아 기형 발생률(기형, 외형, 내장 및 골격 변형)과 태아 성장(태아

저체중)을 포함하여 배아-태아 발달에 있어 유해 효과가 있었다.

이 연구 결과는 축소된/작은 폐엽, 하행 대동맥의 추가 혈관, 대동맥 궁의 추가 혈관, 작은 눈, 횡격막 탈장, 부폐엽의 결손 또는(부분) 폐엽 접합, 축소된/작은 부폐엽, 축소된/작은 추가/흔적13 번 갈비뼈, 목뿔뼈의 변형, 치골 목뿔뼈 날개의 구부러짐, 엄지 손가락뼈 수 감소를 포함한다. 배/태자 사망률을 증가시킨다는 증거는 없었다. 30 mg/kg/day에서 모체 독성은 관찰되지 않았다.

랫드에서 300 mg/kg/day, 토끼에서 30 mg/kg/day의 모체 전신 노출량(AUC)은 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서의 최고 권장 용량인 600 mg/day으로 노출된 환자의 각각 대략적으로 0.6배와 1.5배 정도였다.

2) 수유부

① 위험성 요약

이 약이 모유 생성 또는 수유한 유아에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약과 이 약의 대사체는 수유한 랫드의 모유로 잘 이행되었다. 이 약으로 인해 수유 중인 유아에게서 중대한 이상 반응의 가능성이 있으므로, 이 약의 투여 기간 및 마지막 용량 투여 후 3주 동안은 수유를 중단하도록 한다.

② 자료

50 mg/kg 단회 용량으로 투여 받은 수유한 랫드에서, 이 약의 노출은 모체 혈장 대비 모유에서 3.56배 높게 나타났다.

3) 가임 여성 및 남성

① 임신 테스트

동물 시험에 근거하여, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 가임 여성은 이 약의 치료를 시작하기 전 임신 테스트를 실시해야 한다.

② 피임(여성)

동물 시험에 근거하여, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 가임 여성은 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 최소 3주 동안은 효과적인 피임법(임신가능성이 1% 미만인 방법)을 사용하도록 한다.

③ 수태능(남성)

수컷 생식기조직에 대한 비임상 안전성자료에 근거하면, 이 약의 투여가 남성의 수태능을 약화시킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

사람에 대한 이 약의 과량 투여 경험이 제한적이다. 필요하다면 과량 투여의 모든 경우에 일반적인 증상 및 보조 요법들을 시작해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

2~8°C에서 냉장 보관한다. 25°C 미만에서 최대 2개월까지 보관할 수 있다. 원래의 약물 포장 그대로 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

이 약(ribociclib)은 키나아제 억제제이다.

이 약의 화학적 이름은 다음과 같다: Butanedioic acid-7-cyclopentyl-N,N-dimethyl-2-[5-(piperazin-1-yl)]

pyridin-2-yl]amino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide (1/1).

이 약은 밝은 황색에서 황갈색을 띠는 결정형 분말이다. 이 약의 분자식은 C₂₃H₃₀N₈O · C₄H₆O₄이고 분자량은 552.64 g/mol(유리 염기: 434.55 g/mol)이다.

이 약은 경구 제제이고 유리 염기로 리보시클립 200mg을 함유한다(리보시클립 숙신산염 254.40 mg와 동량). 정제는 또한 콜로이드 이산화 규소, 크로스포비돈, 허드록시프로필셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트 및 미결정 셀룰로오스를 함유한다. 필름 코팅은 비활성 물질로 흑색 산화철, 적색 산화철, 레시틴(콩), 폴리 비닐 알코올(부분적으로 가수 분해됨), 탈크, 이산화 티타늄 및 잔탄 검을 함유한다.

1) 임상 약리

① 작용 기전

리보시클립은 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 4 및 6의 저해제이다. 이를 키나아제는 D-사이클린과 결합하여 활성화되고 세포 주기 진행과 세포 증식을 일으키는 신호전달체계에서 중요한 역할을 한다. 사이클린D-CDK4/6 복합체는 망막세포종 단백질(pRb)의 인산화를 통하여 세포 주기 진행을 조절한다.

시험관 내(*In vitro*)에서, 리보시클립은 pRb의 인산화를 감소시켜 세포 주기를 G1기에 붙잡아두고 유방암 세포주에서 세포 증식 감소를 야기한다. 생체 내(*In vivo*)에서, 인간 종양 세포를 갖는 랫드 이종 이식 모델에서 리보시클립으로 단일 제제 치료 시 종양 부피가 감소되었으며, 이는 pRb 인산화의 저해와 상관 관계가 있다. 환자 유래 에스트로겐 수용체 양성 유방암 이종 이식 모델을 이용한 연구에서, 리보시클립 및 항에스트로겐(예: 레트로졸)의 병용 투여는 각 약물 단독에 비해 증가한 종양 성장 억제를 입증하였다. 또한, 리보시클립과 풀베스트란트의 병용 투여는 에스트로겐 수용체 양성 유방암 이종 이식 모델에서 종양 성장 억제 결과를 보였다.

② 약력학

(1) 심장 전기생리학:

진행성 암 환자에서 QTcF 간격에 대한 이 약의 영향을 평가하기 위해 단회 투여 후와 항정 상태에서 ECG를 연속 3회 수집했다. 약동학-약력학 분석에는 이 약 50 mg에서 1200 mg 범위 용량으로 치료받은 총 997명의 환자를 포함했다. 분석 결과, 이 약은 농도 의존적으로 QTcF 간격을 증가시킨다.

조기 유방암 환자에서 베이스라인으로부터 QT 간격 변화의 기하 평균은 비스테로이드성 아로마타제 억제제(NSAI)와 이 약 400 mg을 병용 시 항정 상태에서 기하 평균 Cmax일 때, 10.00 ms(90% 신뢰구간: 8.0, 11.9)이었다.

진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 비스테로이드성 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트와 이 약 600 mg을 병용 투여했을 때 QTcF의 베이스라인으로부터 평균 변화는 각각 22.0 ms(90% 신뢰구간: 20.6, 23.4) 및 23.7 ms(90% 신뢰구간: 22.3, 25.1)이었고, 항정 상태에서 기하학적 평균 Cmax는 타목시펜과 병용투여했을 때 34.7 ms(90% 신뢰구간: 31.6, 37.8)이었다.

③ 약동학

이 약은 단회 투여와 반복 투여 후에 50 mg에서 1200 mg의 용량 범위에서 노출(혈장 최고 농도(Cmax) 및 시간-농도 곡선 하 면적(AUC))에 대해 과도한 비례 증가를 나타냈다. 1일 1번 600 mg으로 반복 투여 후, 항정 상태는 일반적으로 8일 후에 도달하였고, 이 약은 기하 평균 축적비 2.51(범위: 0.972~6.40)로 축적되었다.

(1) 흡수

Cmax(Tmax)에 도달하는 시간은 이 약 투여 후 1-4시간 사이다.

- 음식물의 영향: 공복 상태와 대조하여, 이 약 필름코팅정 600 mg 단회 용량을 고지방 고칼로리 식이(약 800~1000 칼로리, 지방: ~50%, 탄수화물: ~35%, 단백질: ~15%)와 함께 복용했을 때 이 약의 흡수 정도 및 비율에 대해서 영향이 없었다(Cmax GMR: 1.00, 90%CI 0.898, 1.11; AUCinf GMR: 1.06; 90%CI: 1.01, 1.12).

(2) 분포

시험관(*In vitro*)에서 이 약과 사람 혈장 단백질 결합은 약 70%였고 농도와 무관하였다(10-10,000 ng/mL). 이 약은 적혈구와 혈장 사이에 균등하게 분포되어 있으며 평균 생체 내 혈액 대 혈장 비는 1.04이다. 항정 상태(Vss/F)에서의 곁보기 분포 용적은 집단 PK 분석에 근거하여 1090 L이었다.

(3) 대사

시험관 내(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 연구에 따르면, 이 약은 주로 사람에서 CYP3A4를 통해 광범위한 간 대사를 거치는 것으로 나타났다. 사람에게 방사성 표지한 이 약 600 mg 용량 단일 경구 투여 후, 이 약의 주 대사 경로는 산화(탈 알킬화, C 및/또는 N- 산화, 산화(-2H)) 및 이들의 조합을 포함했다. 이 약의 1상 대사물질의 2상 결합체는 N-아세틸화, 황화, 시스테인 접합, 당화 및 글루크론산화를 포함했다.

약물에서 유래된 혈장 내 주요 순환체는 리보시클립이었다(44%). 주요 순환대사체는 총 방사능의 약 9%, 9% 및 8%과 이 약 노출의 22%, 20%, 18%를 대표하는 대사 산물 M13(CCI284, N-히드록실화), M4(LEQ803, N-탈메틸화) 및 M1(2차 글루쿠로니드)를 포함했다. 이 약의 임상적 활성(약리학적 및 안전성)은 주로 모체 약물에 기인한 것으로, 순환 대사체의 기여도는 무시할 수 있다.

이 약은 대변과 소변에서 각각 17%와 12%의 미변화체로 광범위하게 대사되었다. 대사체 LEQ803은 배설물에서 주요 대사체였으며, 대변과 소변에서 각각 투여량의 약 14%와 4%를 나타냈다. 대변과 소변 둘 다에서 소량(투여량의 3% 이하)으로 다수의 다른 대사체가 검출되었다.

(4) 소설

진행성 암 환자에서 600 mg을 투여했을 때 혈장 유효 반감기의 기하 평균(축적비 기준)은 32.0 시간(63% CV)이었고 겉보기 경구 클리어런스(CL / F)의 기하 평균은 항정 상태에서 25.5 L/hr(66% CV)였다. 조기 유방암 환자에서 400mg을 투여했을 때 집단 PK 분석으로 추정한 평균 CL/F는 38.4 L/hr(95%CI 35.5 - 41.9) 였다.

건강한 시험대상자에게 시험 전반에 걸쳐 600 mg을 투여했을 때 리보시클립의 겉보기 혈장 종점 반감기($t_{1/2}$)의 기하 평균은 29.7~54.7 시간 범위에 걸쳐 있었고 리보시클립의 CL/F 기하 평균은 39.9~77.5 L/hr 범위였다.

대변은 리보시클립의 주요 배설 경로였고, 소변은 작은 부분을 차지했다. 6명의 건강한 남성 피험자에게 다음의 방사선 표지한 리보시클립을 단회 경구 투여했을 때, 총 투여한 방사능 용량의 92%가 22일 내로 발견되었다. 대변은 배설의 주요 경로였고(69%), 복용량의 23%는 소변에서 발견되었다.

(5) 특정 인구 집단

가. 신장애 환자

경증에서 중등도의 신장애 환자에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에 있어서 권장시작 용량은 1일 1회 200 mg이다.

경증($60 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 및 중등도($30 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$)의 신장애는 집단 PK 분석에 근거하여 리보시클립의 노출에 영향을 끼치지 않는다.

정상 신기능(eGFR $\geq 90 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$), 중증 신장애($15 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$), 말기 신장질환(ESRD; eGFR $< 15 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$)을 가진 비-암 환자의 신장애 연구에서 신장애가 리보시클립의 약동학에 미치는 영향을 평가했다. 중증의 신부전증 환자에서 정상 신기능을 가진 환자와 비교하여 AUCinf는 1.96 배 증가하였고 Cmax는 1.51 배 증가했다.

조기 유방암 임상시험(NATALEE) 하위 그룹 PK 분석 데이터에서 이 약 400 mg 반복 투여에 따른 항정 상태에서 경증 또는 중등도 신장애는 리보시클립 노출량에 임상적으로 유의미한 영향을 끼치지 않았다.

나. 간장애 환자

경증의 간장애(Child-Pugh class A)환자는 용량 조절이 필요하지 않다. 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서, 중등도(Child-Pugh class B) 및 중증(Child-Pugh class C) 환자에서는 용량 조절이 필요하며 400mg의 시작 용량이 권장된다.

간장애 환자에서 약물 동태 시험 결과, 경증의 간장애(Child-Pugh class A)는 리보시클립의 노출에 영향을 미치지 않았다. 리보시클립의 노출 평균은 중등도(Child-Pugh class B, 기하 평균 비(GMR): Cmax 1.44, AUCinf 1.28) 와 중증(Child-Pugh class C, GMR : Cmax 1.32, AUCinf 1.29) 환자에서 2배 미만으로 증가했다.

정상적인 간 기능을 가진 160명의 진행성 또는 전이성 암 환자와 경증의 간 장애를 가진 47명의 환자를 포함하는 집단 약동학 분석에서 경증의 간 장애는 리보시클립의 노출에 아무런 영향을 끼치지 않았고, 간 기능 장애 연구 결과를 추가적으로 뒷받침했다.

다. 연령, 체중, 성별, 인종 영향

리보시클립의 전신 노출에 있어서 연령, 체중, 성별, 또는 인종은 임상적으로 관련 있는 영향을 주지 않는 것으로 집단 약동학 분석은 밝혔다.

라. 고령자에 대한 투여

조기 유방암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(NATALEE)에서 이 약을 투여 받은 2549명의 환자 중 407명의 환자(16.0%)가 만 65세 이상이었다.

진행성 또는 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 임상시험(MONALEESA-2, 리보시클립+ 레트로줄군)에서 이 약을 투여 받은 334명의 환자 중 150명의 환자(45%)가 만 65세 이상, 35명의 환자(11%)가 만 75세 이상이었다. 임상시험 MONALEESA-3에서 이 약을 투여 받은 484명의 환자 중 226명(47%)이 만 65세 이상이었고 65명(14%)이 만 75세 이상이었다. 이 약의 안전성 및 유효성에서 고령자와 젊은 환자 간 차이는 전반적으로 없었다.

(6) 약물 상호 작용 연구

- CYP3A 저해제: 건강한 시험대상자에 대한 약물 상호 작용 시험은 리토나비르(강력한 CYP3A 저해제)를 사용하여 수행되었다. 리보시클립 단독 투여에 비해 리토나비르(100 mg 2회/일, 14일간)는 400 mg 리보시클립 단회 투여 후 리보시클립의 Cmax와 AUCinf를 각각 1.7배와 3.2배 증가시켰다. LEQ803(모체 노출의 10% 미만을 차지하는 리보시클립(LEE011)의 현저한 대사체)에 대한 Cmax 및 AUC는 각각 96% 및 98% 감소했다.

생리학적 기반 약동학(PBPK) 시뮬레이션에서 리토나비르(1일 2회 100 mg)과 병용 시 암 환자에서 리보시클립(1일 1회 400 mg) 정상 상태의 Cmax와 AUC0-24h가 조기 유방암 환자에서 각각 1.47, 1.84배 증가하였고 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 1.29, 1.47배 증가하였다.

PBPK 시뮬레이션에 따르면 중등도의 CYP3A4 저해제(에리스로마이신)는 리보시클립 400 mg 항정 상태의 Cmax 및 AUC를 조기 유방암 환자에서 각각 1.13배 및 1.23배, 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 각각 1.08배 및 1.13배 증가시킬 것으로 예상된다.

- CYP3A 유도제: 건강한 시험대상자에서의 약물 상호 작용 시험은 리팜피신(강력한 CYP3A4 유도제)으로 수행되었다. 리보시클립 단독 투여에 비해 리팜피신(매일 600mg, 14 일간)은 600 mg의 단일 리보시클립 투여 후 리보시클립의 Cmax와 AUCinf를 각각 81%와 89% 감소시켰다. LEQ803 Cmax는 1.7배 증가하였고, AUCinf는 27% 감소했다.

PBPK 시뮬레이션에 따르면 중등도의 CYP3A 유도제(에파비렌즈)는 리보시클립 단회 투여 시 Cmax와 AUC를 조기 유방암 환자에서 각각 45% 및 69%, 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 각각 37% 및 60% 감소시킬 것으로 예상된다.

- 시토크롬 P450효소(CYP3A4와 CYP1A2)기질: 건강한 시험대상자에서 약물 상호 작용 시험은 미다졸람(민감한 CYP3A4 기질)과 카페인(민감한 CYP1A2 기질)을 사용한 캐테일 연구로 수행되었다. 미다졸람과 카페인 단독 투여에 비해 리보시클립을 단회(400 mg 1일 1회, 8일간) 투여하면 미다졸람의 Cmax와 AUCinf가 각각 2.1배와 3.8 배 증가했다. 1일 1회 리보시클립 600 mg의 투여는 미다졸람의 Cmax와 AUC를 각각 2.4배와 5.2배 증가시킬 것으로 예상된다. 카페인에 대한 리보시클립 단회 투여 효과는 적으며, 10% 감소한 Cmax와 20% 증가한 AUCinf를 보였다. 리보시클립 1일 1회 600 mg 용량에서 CYP1A2 기질에 대한 약한 저해 작용이 예상된다.

시험관 내에서, 리보시클립은 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, CYP2E1 및 CYP3A4/5의 가역적 저해제 및 CYP3A4/5의 시간 의존적 저해제였다. 시험관 내 평가 결과는 이 약이 임상적으로 연관된 농도에서 CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6의 활성을 억제할 잠재력을 가지고 있지 않음을 시사했다. 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, CYP2C9 및 CYP2D6의 시간 의존적 저해 가능성 및 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 및 CYP3A4의 유도 가능성은 없다.

- 위pH 상승 약물: 위산pH를 상승시키는 약물과 리보시클립의 병용 투여는 임상 시험에서 평가되지 않았다. 그러나, 변화한 리보시클립 흡수는 집단 PK 분석에서 확인되지 않았고, 생리학 기반 PK 모델을 사용하여 예측되지 않았다.

- 레트로졸: 유방암 환자에 대한 임상시험 자료와 집단 PK 분석에 따르면 리보시클립과 레트로졸 병용투여 시 두 약물 간 상호 작용은 없었다.
- 엑스메스테인: 유방암 환자에 대한 임상시험 자료에 따르면 리보시클립과 엑스메스테인 병용투여 시 두 약물 간 상호 작용은 없었다.
- 아나스트로졸: 유방암 환자에 대한 임상시험 자료에 따르면 리보시클립과 아나스트로졸 병용투여 시 두 약물 간 상호 작용은 없었다.
- 풀베스트란트: 유방암 환자에 대한 임상시험 자료에 따르면 리보시클립과 풀베스트란트 병용투여 시 리보시클립의 노출에 대한 풀베스트란트의 임상적으로 연관된 효과는 없었다.
- 타목시펜: 이 약은 타목시펜과 병용투여에 관한 적응증이 없다. 유방암 환자에 대한 임상시험 자료에 따르면 타목시펜의 Cmax와 AUC는 리보시클립 600 mg 병용 투여 후 약 2배 정도로 증가했다.
- 전달체(Transporters)에 대한 리보시클립의 효과: 시험관 내 평가는 이 약이 임상적으로 연관된 농도에서 약물 전달체 P 당단백질(P-gp), 유기 음이온 전달 폴리펩티드(OATP1B1 / B3), 유기 음이온 수송체(OCT1), MATEK2의 활성을 저해할 가능성이 낮음을 보여 주었다. 이 약은 유방암 저항성 단백질(BCRP), 유기 양이온 전달체(OCT2), MATE1 및 인간 BSEP를 임상적으로 연관된 농도에서 저해할 수 있다.
- 리보시클립에 대한 전달체의 효과: 시험관 내 자료에 따르면, P-gp 및 BCRP 매개 전달은 치료용량에서의 리보시클립 경구 흡수 정도에 영향을 미칠 가능성이 낮다. 리보시클립은 시험관 내에서 간 흡수 전달체 OARP1B1/1B3 또는 OCT-1의 기질이 아니다.

2) 비임상 독성학

① 발암성, 돌연변이 유발, 수태능 장애

2년간의 랫드를 대상으로 한 시험에서 리보시클립의 발암성이 평가되었다. 2년간 리보시클립을 경구 투여한 결과, $> 300 \text{ mg/kg/day}$ 를 투여한 암컷 랫드에서 상피성 자궁내막암 및 자궁, 자궁경부 편평세포 과증식 발생률이 증가하였으며, 50 mg/kg/day 를 투여한 수컷 랫드에서 갑상샘 소낭 종양 발생률이 증가하였다. 종양 변화가 나타난 암컷 및 수컷 랫드의 항정 상태(AUC_{0-24h})에서 평균 노출량은, 600 mg/day 의 권장 용량을 투약한 환자보다 각각 1.2, 1.4배 였다. 종양 변화가 나타난 암컷 및 수컷 랫드의 항정 상태(AUC_{0-24h})에서 평균 노출량은, 400 mg/day 를 투약한 환자보다 각각 2.2, 2.5배 였다. 비 종양성, 증식성의 변화로는 각각 $\geq 5 \text{ mg/kg/day}$ 및 50 mg/kg/day 를 투여한 수컷 랫드에서 간의 변환 병소(호염기세포, 투명세포) 증가, 정소 간질 세포(레이디세포) 과증식이었다. 자궁/자궁경부 및 정소 간질 세포(레이디세포)에 대한 영향은 CDK4 저해에 따른 뇌하수체 프로락틴 분비 세포 기능 저하 및 그에 따라 지속되는 저프로락틴혈증(hypoprolactinemia)으로 인한 시상하부-뇌하수체-생식선 축의 변화와 관련이 있을 수 있다. 수컷의 갑상샘 결과에 대한 가능한 기전은, 간의 설치류 특이적 미소체 효소 유도 및/또는 지속적인 저 프로락틴 혈증에 따른 시상하부-뇌하수체-생식선 축의 조절 장애를 포함한다. 프로락틴 합성 및 역할에 대한 설치류와 사람 간의 차이점을 고려하였을 때, 이 작용기전은 사람에게서 동일한 결과를 보이지 않을 것으로 예측된다.

리보시클립은 시험관 내 세균 복귀 돌연변이 분석법(Ames assay)에서 돌연변이 유발성이 아니었고, 시험관 내 인간 림프구 염색체 변형 분석법 또는 생체 내 랫드 골수 미세핵 분석법에서 염색체 이상 유발성이 아니었다. 수태능 및 초기 배아 발달 연구에서, 암컷 랫드는 임신 첫 주까지 교미하기 앞서 14 일 동안 리보시클립을 경구 투여 받았다. 리보시클립은 최대 300 mg/kg/day (AUC 기준 600 mg/day)의 최고 권장 용량에서 환자의 임상적 노출량의 약 0.6배)까지 생식 기능, 수태능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다.

수컷 랫드에서 리보시클립의 수태능 연구는 수행되지 않았다. 랫드에서 최대 26주, 개에서 최대 39주간 리보시클립을 매일 경구 투여로 3주간 투약/1주 휴약 하는 반복 투여 독성 시험에서 고환의 위축성 변화가 보고되었다. 연구 결과는 랫드와 개에서 고환 정세관 상피의 퇴화, 정액저하증 및 부고환에서 관강내 세포 잔해를 포함하고, 랫드에서 부고환의 상피 세포 공포화를 포함한다. 이러한 결과는 랫드의 경우 75 mg/kg 이상, 개의 경우 1 mg/kg 이상에서 관찰되었는데 AUC 기준으로 권장 최고 일일 투여량 600 mg/day 인 인간 노출량의 각각 1.4배와 0.03배인 전신 노출 결과를 나타냈다. 이러한 효과는 정세관의 위축을 초래하는 고환 생식 세포에 대한 직접

적인 항 증식 효과와 관련될 수 있으며 4주간 비-투여 기간 후 랜드 및 개에서 가역적인 경향을 보여주었다.

② 동물 독성 및/또는 약리학

개를 대상으로 한 생체 내 심장 안전성 시험에서 600 mg의 권장 용량을 받는 환자와 유사한 노출 수준에서 QTc 간격 연장과 관련된 용량 및 농도가 입증되었다. 상승한 노출량(예상되는 임상 Cmax의 약 5배)에서 조기 심실 수축(PVC) 발생을 유발할 가능성이 있다.

3) 임상 시험

① NATALEE(CLEE011O1201C)

이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성, 사람 상피 세포 성장인자 수용체2(HER2)-음성, 림프절 상태와 관계없이 재발 위험이 높은 해부 병기 II 또는 III기의 조기 유방암이 있는 폐경 전/후 여성 및 남성에서 이 약과 아로마타제 억제제(AI, 레트로졸 또는 아나스트로졸) 병용 또는 아로마타제 억제제 단독의 무작위배정, 공개, 다기관 3상 임상시험을 통해 평가되었다. 임상시험에는 해부 병기 IIA, IIB - III기 환자가 포함되었는데, IIA기 환자는 림프절 침범이 있거나 림프절 침범(nodal involvement)이 없을 경우 높은 위험성의 유전적 프로파일 또는 Ki67 ≥ 20%를 가진 2등급이나 3등급인 경우에만 포함되었다.

폐경 전 여성 및 남성은 또한 고세렐린을 투여 받았다. TNM 분류법을 적용하여 NATALEE 임상시험은 모든 림프절 침범(lymph node involvement)이 있는 환자를 포함하였으며, 림프절 침범이 없을 경우 종양 사이즈 > 5 cm 또는 종양 사이즈 2-5 cm 및 2등급(높은 위험성의 유전적 프로파일 또는 Ki67 ≥ 20%) 또는 3등급인 환자를 포함하였다.

20명의 남성을 포함한 총 5,101명의 환자가 이 약 400 mg + 아로마타제 억제제 병용군($n = 2,549$) 또는 아로마타제 억제제 단독군($n = 2,552$)으로 1:1의 비율로 각각 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 해부 병기(II기 [$n = 2,154(42.2\%)$] vs III기 [$n = 2,947(57.8\%)$]), 이전 치료(보조/신보조 화학요법 (유[$n = 4,432(86.9\%)$] vs 무[$n = 669(13.1\%)$]), 폐경기 상태(폐경 전 여성 및 남성[$n = 2,253(44.2\%)$] vs 폐경 후 여성[$n = 2,848(55.8\%)$]) 그리고 지역(북아메리카, 서부유럽, 오세아니아[$n = 3,128(61.3\%)$] vs 그 외 지역[$n = 1,973(38.7\%)$])에 따라 충화되었다.

이 약은 21일간 하루 400 mg 경구 투여 후 7일간 휴약기를 가졌으며, 레트로졸 2.5 mg 또는 아나스트로졸 1 mg을 28일간 경구 병용하였다. 고세렐린은 28일 주기의 1일차에 3.6 mg을 피하로 투여하였다. 이 약의 치료는 무작위 배정된 날로부터 3년 동안 지속되었다(대략 39 주기).

등록한 환자들 나이의 중앙값은 52세(24세부터 90세)였다. 15.2%의 환자가 65세 이상, 그 중 123명(2.4%)의 환자는 75세 이상이었다. 포함된 환자들은 백인(73.4%), 아시아인(13.2%), 혼인 또는 아프리카계 미국인(1.7%)였다. 모든 환자들의 ECOG 수행 상태는 0 또는 1이었다. 임상시험에 참여하기 전 88.1%의 환자가 보조요법 또는 신보조요법 단계에서 항암 화학요법을 받았고, 71.1%의 환자가 항호르몬 요법을 받았다.

NATALEE 임상시험의 일차 평가 변수는 침습적 무질병 생존률(invasive disease free-survival, iDFS)이다.

iDFS는 무작위 배정부터 국소 침습성 유방암 재발, 구역 침습성 유방암 재발, 원격 재발, 반대쪽의 침습성 유방암, 이차 원발성 비-유방 침습성 종양(피부의 기저세포암 및 편평세포암 제외)의 첫 번째 발생 또는 모든 원인에 의한 사망까지 걸린 시간으로 정의되었다.

일차 iDFS 분석(마감일 2023년 1월 11일)에서, iDFS는 이 약과 아로마타제 억제제 병용군에서 아로마타제 억제제 단독군 보다 (HR 0.748, 95% CI 0.618, 0.906; 단측 충화 로그 순위 검정 $p=0.0014$) 통계적으로 유의하게 개선되었다.

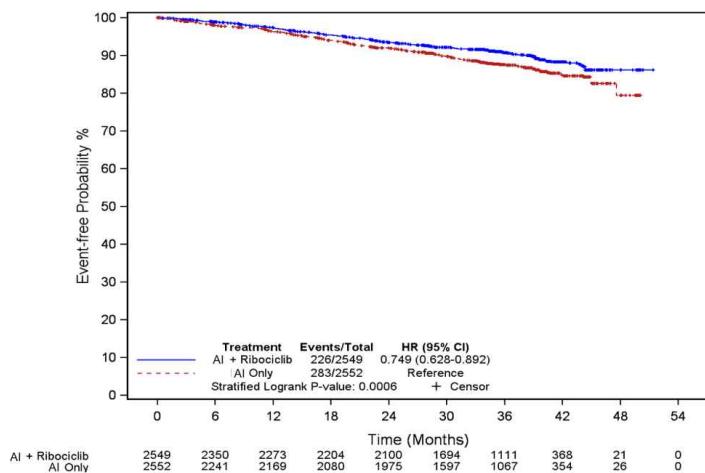
약 6.3개월의 추가적인 추적 기간을 거친 최종 iDFS 분석 결과(마감일 2023년 7월 21일)는 아래 [표12], [그림1]와 같다. 최종 iDFS 분석 시점에서 치료 기간의 중간값은 약 30개월이었으며, iDFS 추적 관찰 기간의 중간값은 33.3개월이었다.

무재발 생존률(recurrence free survival, RFS)은 이 약 + 아로마타제 억제제 병용군에서 7.5%(192명), 아로마타제 억제제 단독군에서 9.7%(248명)였다(HR 0.727, 95%CI 0.602, 0.877). 원격 무전이 생존률(distant disease-free survival, DDFS)은 이 약 + 아로마타제 억제제 병용군에서 8%(204명), 아로마타제 억제제 단독군에서 10%(256명)였다(HR 0.749, 95%CI 0.623, 0.900).

최종 iDFS 분석 시점 기준 전체 사망자 수는 172명(3.5%)으로, 전체 생존기간을 평가할 수준에 도달하지 않았다.
[표12]. NATALEE(O12301C) 최종 유효성 결과(iDFS, 시험자 평가, 모든 분석 대상자군)

	이 약+AI*	AI
	N=2549	N=2552
침습적 무질병 생존률(iDFS)a		
사건이 있는 환자의 비율(n, %)	226 (8.9%)	283 (11.1%)
위험비(95% CI)		0.749 (0.628, 0.892)
p 값b		0.0006
36개월에서 iDFS(%), 95% CI)	90.7 (89.3, 91.8)	87.6 (86.1, 88.9)
CI = 신뢰구간, N = 환자수 aiDFS: iDFS는 무작위 배정부터 다음 사건의 첫 발생까지 걸린 시간: 국소/구역 재발, 원격 재발, 반대쪽의 침습성 유방암, 이차 원발성 비 - 유방 침습적 종양 또는 모든 원인에 의한 사망 b) p-값은 단측 충화 로그 순위 검정을 통해 얻어진 값이다 *레트로졸 또는 아나스트로졸		

[그림1]. NATALEE(O12301C): iDFS에 대한 카플란 - 마이어 그래프(시험자 평가, 마감일 2023년 7월 21일, 모든 분석 대상자군)



AI - 아로마타제 억제제

p-값은 단측 충화 로그 순위 검정을 통해 얻어진 값이다.

② MONALEESA-2: 레트로졸과 이 약의 병용

호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 폐경 후 여성에서의 일차 내분비 요법

이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 폐경 후 여성에서 일차 요법으로 투여된 레트로졸+ 이 약 또는 레트로졸 단독의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관3상 임상 시험을 통해 평가되었다.

총668 명의 환자가 간 또는 폐의 전이 유무에 따라(전이된 경우n=292(44%), 전이 되지 않은 경우n =376 (56%)) 충화되어1:1의 비율로 이 약600mg + 레트로졸(n=334) 또는 위약+ 레트로졸 (n=334)로 각각 무작위 배정되었다. 인구 통계학 및 베이스라인 질병 특성은 각 군이 균형을 이루었고 비교 가능하다. 이 약은21일간 하루600mg 경

구 투여 후7일간 휴약기를 가졌으며, 레트로졸은 하루2.5mg, 28일간 병용하였다. 시험 도중 또는 질병의 진행 후에 위약군에서 이 약 투여군으로의 변경은 허용되지 않았다.

등록한 환자들 나이의 중앙값은62세(23세부터91세) 이었으며44.2 %의 환자들이65세 이상, 그 중69 명의 환자들은75세 이상이었다. 포함된 환자들은 백인(82.2%), 아시아인(7.6%), 흑인(2.5%) 이었다. 모든 환자들의ECOG 수행 상태는0점 또는1점이었다. 임상시험에 참여하기 전43.7 %의 환자가 보조요법 또는 신 보조요법 단계에서 항암화학요법을 받았고, 52.4%의 환자는 항호르몬요법을 받았다. 34.1 %의 환자는 첫 치료였다. 20.7%의 환자는 뼈 질환을 앓았으며59.0%의 환자는 내장 질환을 앓고 있었다. 이전(신)보조 요법에서 아나스트로졸 또는 레트로졸 치료를 받은 환자들은, 무작위 배정12개월 전에 이 치료가 끝났어야 했다. 임상 시험의 일차평가변수는 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 버전1.1을 이용하여 모든 환자군을 대상으로 한 시험자의 평가를 바탕으로 무진행 생존기간(PFS) 목표치의80%에 도달한 이후 계획된 중간분석이며, 독립적인 중앙, 맹검의 방사성 평가를 통해 확인되었다. 유효성 결과에서 이 약+ 레트로졸 투약군을 위약+ 레트로졸 투약군과 비교한 모든 분석 대상자군에서 무진행 생존기간이 통계학적으로 의미있게 향상되었으며, 의미있는 치료 효과를 보였다. (위험비0.556, 95% CI: 0.429, 0.720, 단측 충화 로그 순위 검정p-값0.00000329)

전반적인 건강 상태/ 삶의 질 에서는 이 약+ 레트로졸 투여군과 위약+ 레트로졸 투여군에서 의미있는 차이를 보이지 않았다. 더 업데이트된 유효성 자료(2017. 01. 02 기준)는 [표13], [표14]에나타나있다.

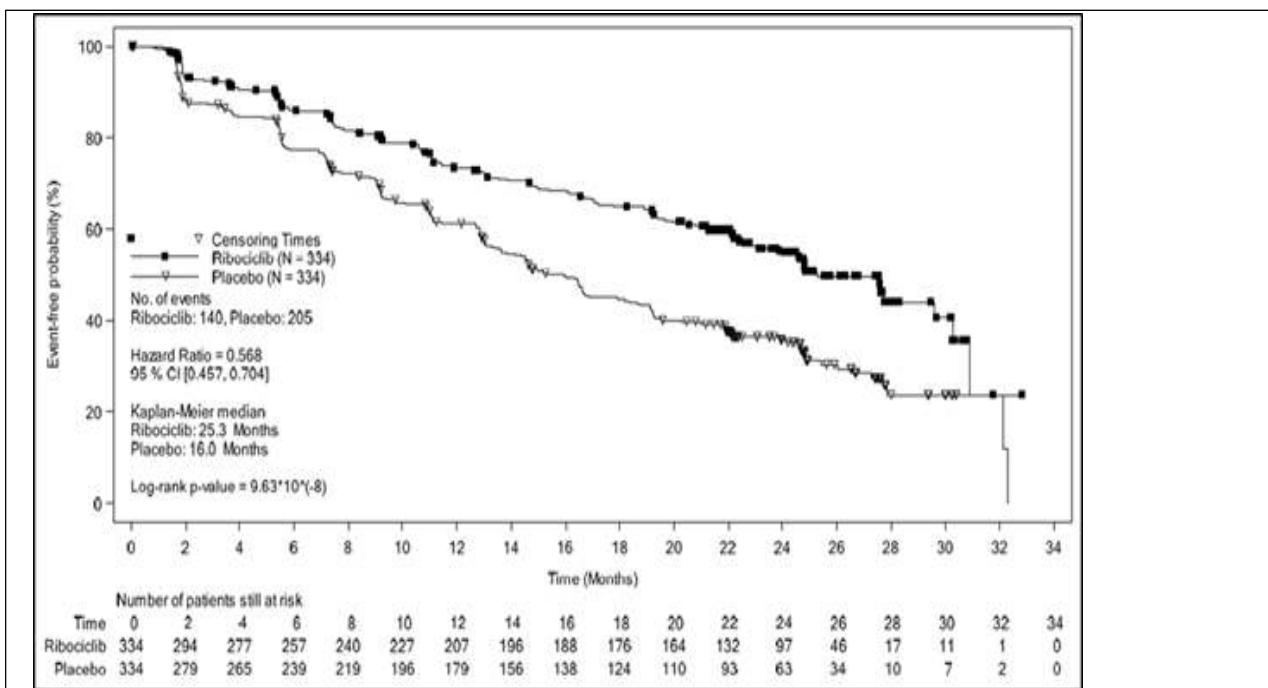
무진행 생존기간의 중앙값은 리보시클립+ 레트로졸 투약군에서25.3 개월(95% CI: 23.0, 30.3), 위약+ 레트로졸 투여군에서16.0 개월(95% CI: 13.4, 18.2) 이었으며 리보시클립+ 레트로졸 투여군의54.7%의 환자가24개월 동안 무진행이었던 것에 반해 위약+ 레트로졸 투여군은35.9% 였다.

[표13].MONALEESA-2 일차 유효성 결과: 무진행 생존기간(PFS) (2017년1월2일cut off)

	이 약+레트로졸 N=334	위약+레트로졸 N=334
무진행 생존기간		
중앙값(개월수) (95% CI)	25.3(23.0-30.3)	16.0(13.4-18.2%)
위험비(95% CI)	0.568(0.457-0.704)	
p-값*	9.63×10^{-8}	
CI = 신뢰구간, N = 환자수		
*p-값은 단측 충화 로그 순위 검정을 통해 얻어진 값이다.		

[그림2]. MONALEESA-2: 무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프(2017년1월2일cut off)

미리 명시된 하위 그룹의 무진행 생존기간(PFS)은 치료 효과의 내적 일관성을 알기 위해 예후 인자 및 베이스라인 특성을 바탕으로 분석되었다. 나이, 인종, 이전의 보조 혹은 신 보조요법으로의 화학 혹은 내분비 요법, 간 및/또는 폐의 연관성, 뼈로만의 전이의 개별적인 환자 하위 그룹에서 리보시클립+ 레트로졸 투약군의 질병 진행 및 사망에 대한 위험이 감소한 것이 관찰되었다. 이는 간 및/또는 폐로 전이된 환자군과(HR 0.561 [95% CI: 0.424, 0.743], 리보시클립+ 레트로졸 투약군에서 평균 무진행 생존기간은24.8개월, 레트로졸 단독 투약군에서13.4 개월) 간 및/또는 폐로 전이되지 않은 환자군에서 더욱 명확했다. (HR 0.597 [95% CI: 0.426, 0.837] 평균 무진행



생존기간 27.6 개월 / 18.2 개월)

[표14]. MONALEESA-2 유효성 결과: ORR, CBR (2017년1월2일cut off)

분석	이약+ 레트로졸 (%, 95% CI)	위약+ 레트로졸 (%, 95% CI)	p-값 ^c
모든 분석 대상자군	N=334	N=334	
전체 반응률(ORR) ^a	42.5(37.2,47.8)	28.7(23.9,33.6)	9.18 × 10-5
임상적 이점 비율(CBR) ^b	79.9(75.6,84.2)	73.1(68.3,77.8)	0.018
측정 가능한 질환 가진 환자	N=257	N=245	
전체 반응률 (ORR)	54.5(48.4,60.6)	38.8(32.7,44.9)	2.54 × 10-4
임상적 이점 비율(CBR)	80.2(75.3,85.0)	71.8(66.2,77.5)	0.018

a전체반응률(ORR, Overall response rate) = 완전 관해 및 부분 관해를 보인 환자의 비율
b임상적 이점 비율(CBR, clinical benefit rate) = 완전 관해를 보인 환자+ 부분 관해(+ 안정 병변 혹은 불완전 반응/질환 무진행24주 이상) 보인 환자의 비율
cp-값은 단측Cochran-Mantel_Haenszel 카이 스퀘어 테스트를 통해 얻어졌다.

최종OS 분석

최종 전체 생존률 분석(2021년6월10일)의 시점에서, 해당 임상시험은 주요 이차 평가 변수에 도달하였으며, 사망 위험성에 대해 상대적으로 23.5%가 감소함으로서, 통계적으로 유의하고, 임상적으로 유 의미한 최종 생존률의 향상을 보였다. (HR: 0.765, 95% CI: 0.628, 0.932, p=0.004)

최종 전체 생존률에 관한 이익은 시간이 지날수록 증가하였으며, 6년간 생존률은 이 약 투여군에서 44.2%(38.5, 49.8), 위약 투여군에서 32.0%(26.8, 37.3) 이었다. 최종 전체 생존률 중앙값은 이 약 투여군에서 63.9 개월(95% CI : 52.4, 71.0), 위약 투여군에서 51.4개월(95% CI: 47.2, 59.7)이었으며, 이 약 투여군에서 최종 생존률 중앙값이 12.5 개월 향상됨을 보였다.

하위군 분석에서 탐색적 최종 전체 생존률 결과 분석에 따르면, 이전의 보조요법 또는 선행요법의 화학치료 및 호르몬 치료, 간 및/또는 폐의 연관성, 뼈로만의 전이의 환자 하위 그룹에서 일관되었다.

[표15]. MONALEESA-2 유효성 결과(전체 생존률) (2021년6월10일cut-off)

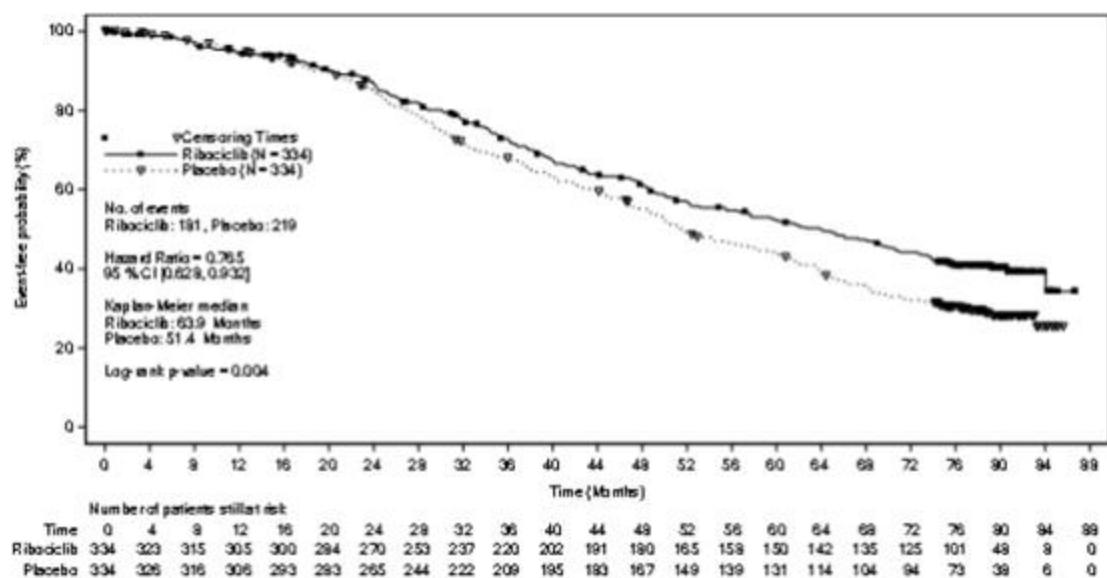
전체 생존률, 전체 시험 대상자군	이 약600mg + 레트로졸 N=334	위약+레트로졸 N=334
사건n(%)	181 (54.2)	219 (65.6)
전체 생존률 중앙값(개월, 95% CI)	63.9 (52.4, 71.0)	51.4 (47.2, 59.7)
위험비(95% CI)a	0.765 (0.628, 0.932)	
p 값b	0.004	
전체 생존률 무사건 비율(%) (95% CI)		
24 개월	86.6 (82.3, 89.9)	85.0 (80.5, 88.4)
60 개월	52.3 (46.5, 57.7)	43.9 (38.3, 49.4)
72 개월	44.2 (38.5, 49.8)	32.0 (26.8, 37.3)

CI : 신뢰구간

a 위험비는 충화된Cox PH 모델을 통해 얻어진 값이다.

b p-값은IRT에 따른 간 및/또는 폐 전이의 유무에 대한 단축 충화 로그 순위 검정을 통해 얻어진 값이다.

[그림3]. MONALEESA-2: 전체 생존률에 대한 카플란-마이어그래프(모든 분석 대상자군)(2021년6월10일data - cut off)



로그 순위 검정과Cox PH 모델은, IRT에 따른 간 및/또는 폐 전이의 유무에 대해 충화되었다.

단축P 값은 충화된 로그 순위 검정을 통해 얻어졌다.

그 이후의 화학요법까지의 중앙값은 이 약 투여군에서 위약군과 비교하여11.7 개월 연장되었다. (이 약 투여군: 50.6개월, 95% CI: 38.9, 60.0 개월/ 위약군: 38.9 개월, 95% CI: 31.4, 45.4). 화학요법 필요의 가능성은 이 약 투여군에서 위약군과 비교하여25.8% 감소하였다.(HR: 0.742; 95% CI: 0.606, 0.909)

③ MONALEESA-7: 아로마타제 저해제와 이 약의 병용

(호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 가진

(폐경 전/이행기 환자에서의 일차 내분비 요법)

임상 시험MONALEESA-7은 진행성 질병에 대해 이전에 내분비 요법을 받은 적이 없는 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 유방암 가진 폐경 전/이행기 여성에서 수행된 이 약+비스테로이드성 아로마타제 저해제(NSAI) 또는 타목시펜+고세렐린vs 위약+NSAI 또는 타목시펜+고세렐린의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험이다.

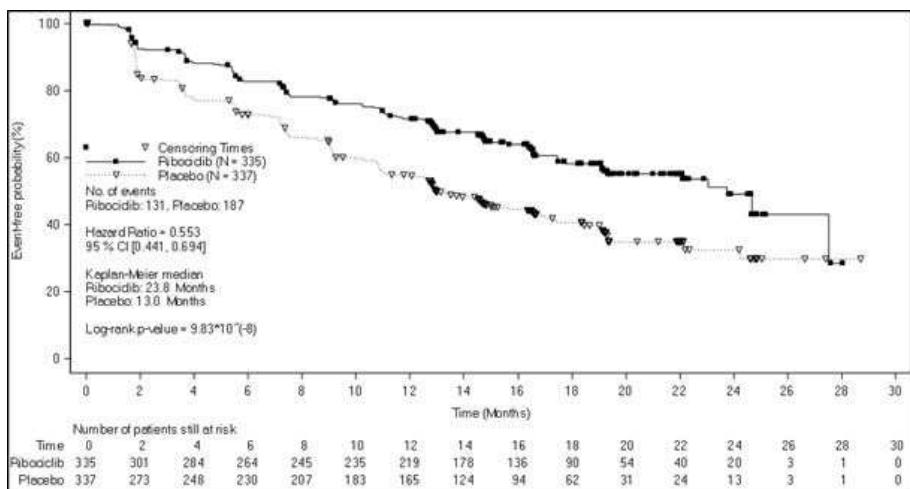
총672명의 환자가 이 약+NSAI 또는 타목시펜+고세렐린(n=335) 또는 위약+NSAI 또는 타목시펜+고세렐린(n=337)로 무작위 배정되었으며 간 및/또는 폐 전이의 유무, 진행성 질환에 대한 이전 항암 화학요법, 내분비 조합 파트너(타목시펜+고세렐린vs NSAI+고세렐린)에 따라 층화되었다. NSAI(레트로졸2.5mg 또는 아나스트로졸1mg) 또는 타목시펜20mg는 연속적인 일일 일정에 따라 하루 한번 경구로 투여 받았고, 고세렐린은 피하주사로28일 주기 중 첫날에 투여 받았으며, 이 약600mg 또는 위약은 질병이 진행되거나 받아들이기 어려운 독성이 나타날 때까지21일 연속으로 하루 한번 경구 투여하고7일 간의 휴약 기간을 가졌다. 임상 시험의 주요 유효성 결과 측정은 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST) 버전1.1을 이용한 시험자 평가 무진행 생존 기간(PFS)이었다.

임상시험MONALEESA-7에 등록한 환자의 연령 중앙값은44세(범위: 25~58세)였고 주로 백인(57.7%), 동양인(29.5%), 혼인(2.8%)이었다. 거의 모든 환자들(99.0%)의ECOG 수행 상태는0점 또는1점이었다. 672명의 환자 중 32.6%가 보조 요법에서 항암화학요법을 받은 것에 비해18.0%에서 신 보조요법으로 항암화학요법을 받았고, 임상 시험 시작 전에39.6%는 보조 요법에서 내분비 요법을, 0.7%는 신 보조요법에서 내분비 요법을 받았다.

40.2%의 환자는 신생 전이 질환을 앓았고, 23.7%는 뼈 질환을 앓았으며, 56.7%는 내장 질환을 앓고 있었다. 인구 통계학 및 베이스라인 질병 특성은 임상 시험 군과 내분비 조합 파트너 간에 균형을 이루고 비교 가능하다. 이 시험의 일차 평가 변수는 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Sold Tumor, RECIST) 버전1.1을 통한318 건의 무진행 생존기간을 관찰함으로서 도달하였다. 이는 모든 분석 대상자군에 대한 시험자 평가를 기반으로 하며, 일차 유효성 결과는 맹검독립검토위원회(BIRC, Blinded independent review committee)를 통해 확립되었다. 일차 무진행 생존기간 분석 시점에서 추적기간의 중앙값은19.2 개월이다.

전체 시험 대상자군에서, 유효성 결과는 이 약+ NSAI/타목시펜+ 고세렐린 투여군에서 위약+ NSAI/타목시펜+고세렐린과 비교하여 통계적으로 현저히 향상된 결과를 보였으며, [HR 0.553(95% CI: 0.441, 0.694); 단측 충화 로그 순위 검정p-값 9.83×10^{-8}]임상적으로 의미 있는 치료 효과를 보였다. 무진행 생존기간의 중앙값(95% CI)은 이 약+ NSAI/타목시펜+고세렐린 투여군에서23.8개월(19.2, NE), 위약+ NSAI/타목시펜+ 고세렐린 투여군에서13.0개월(11.0 16.4) 이었다. 유효성 결과는 [그림4]에 요약되어있다.

[그림4].MONALEESA-7: 무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어그래프(시험자평가, 모든 분석 대상자군)(2017년8 월20일cut off)



대략40%의 무작위로 선택된 하위군의 맹검독립검토위원회(BIRC, Blinded independent review committee)에 근거한 무진행 생존기간은 일차 유효성 평가에 대한 시험자 평가 결과를 뒷받침 하였다.(위험비(HR): 0.427; 95% CI: 0.288, 0.633)

일차 무진행 생존 기간 분석 시점에서, 전체 생존률 데이터는 완성되지 않았으며, 89건(13%)의 사망이 발생하였다. (HR 0. 916 [95% CI: 0.601, 1.396]).

RECIST 버전1.1에 근거한 시험자 평가에 따른 전체 반응률은 이 약 투여군(40.9%; 95%CI: 35.6, 46.2)에서 위약 투여군보다(29.7% 95% CI: 24.8, 34.6; p=0.00098) 높았다. 임상적 이점 비율(overall clinical benefit rate, CBR)은 이 약 투여군(79.1%; 95% CI: 74.8:83.5)에서 위약 투여군보다(69.7%; 95% CI: 64.8:74.6 p=0.002) 높았다.

이 약 또는 위약과NSAI+고세렐린을 투여 받은495명의 환자를 대상으로 한 전-특성화 하위군 분석으로부터 무진행 생존기간(95% CI) 은 이 약+NSAI 하위군에서27.5 개월(19.1 NE), 위약+NSAI 하위군에서13.8개월(12.6, 17.4) [HR: 0.569 (95% CI: 0.436, 0.743)] 이었다. 유효성 결과는 [표16] 및 [그림5]에요약되어있다.

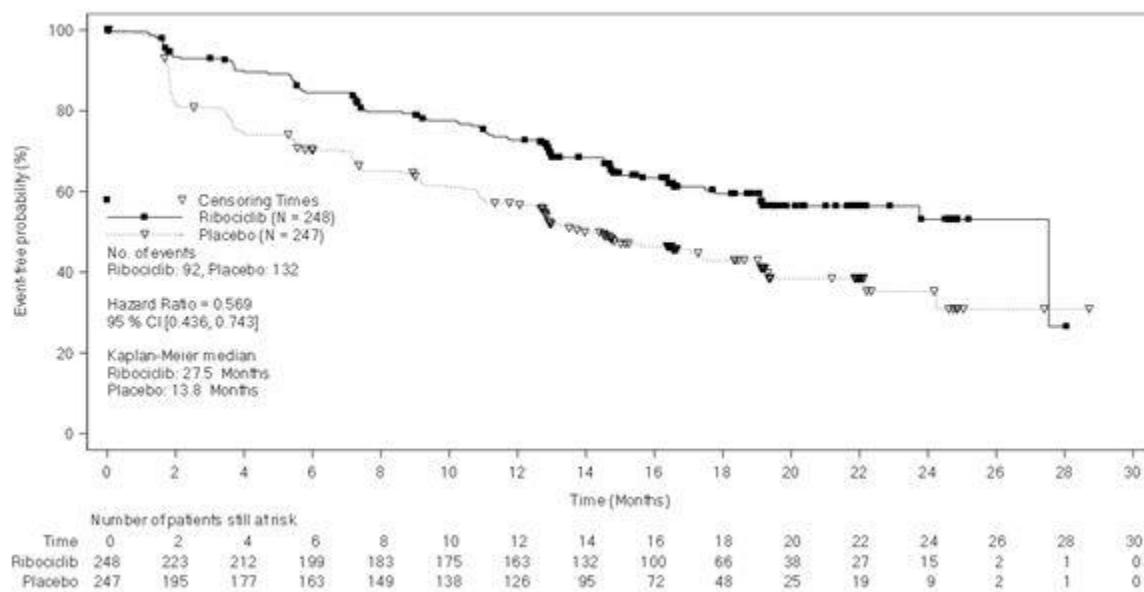
[표16]: MONALEESA-7: 유효성 결과(NSAI, 시험자 평가) (2017년08월20일cut off)

	이 약+NSAI+고세렐린 N=248	위약+NSAI+고세렐린 N=247
무진행 생존기간		
중앙값(개월, 95% CI)	27.5(19.1, NE)	13.8(12.6, 17.4)
위험비(95% CI)		0.569(0.436-0.743)

NE = not estimable

무진행생존기간은, 시험자 방사선학 평가를 기반으로 하였다.

[그림5]. MONALEESA-7: 무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프- (NSAI, 시험자평가) (2017년08월20일cut off)



RECIST ver.1.1에 근거한 시험자 평가에 따른 전체 반응률 및 임상적 이점 비율은 [표17]에요약되어있다.

[표17]. MONALEESA-7 유효성 결과: ORR, CBR (NSAI, 시험자평가) (2017년8월20일cut off)

분석	이 약+ NSAI+ 고세렐린 (%, 95% CI)	위약+ NSAI+고세렐린 (%, 95% CI)
모든 분석 대상자군	N=248	N=247
전체 반응률(ORR)a	39.1 (33.0, 45.2)	29.1 (23.5, 34.8)
임상적 이점 비율(CBR)b	80.2 (75.3, 85.2)	67.2 (61.4, 73.1)
측정 가능한 질환 가진 환자	N=192	N=199
전체 반응률 (ORR)	50.5(43.4, 57.6)	36.2(29.5, 42.9)
임상적 이점 비율(CBR)	81.8(76.3, 87.2)	63.8(57.1, 70.5)

a전체반응률(ORR, Overall response rate) = 완전 관해 및 부분 관해를 보인 환자의 비율
b임상적 이점 비율(CBR, clinical benefit rate) = 완전 관해를 보인 환자+ 부분 관해(+ 안정 병변 혹은 불완전 반응/질환 무진행24주 이상) 보인 환자의 비율

키스칼리+ NSAI 병용군에서의 결과는 나이, 이전의 보조요법 또는 신 보조요법의 화학치료 및 호르몬 치료, 간 및/또는 폐의 연관성, 뼈로만의 전이의 환자 하위 그룹에서 일관되었다.

전체 생존률에 대한 업데이트 된 결과는(2018년11월30일, cut off) [표18]에 요약되어 있다.

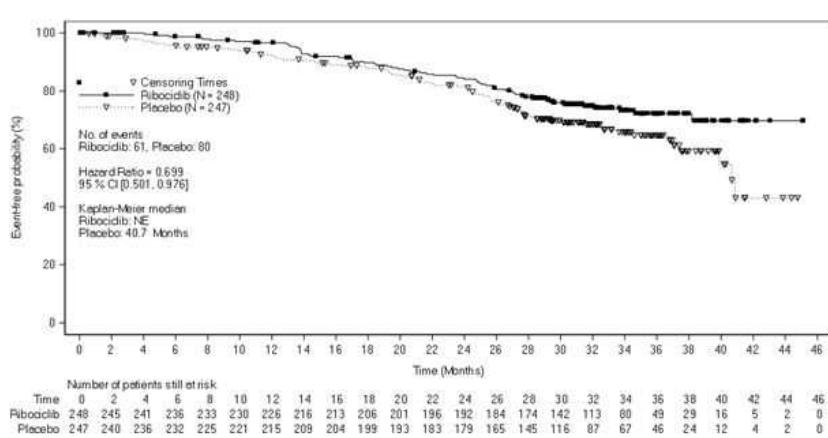
이차 전체 생존률 분석에서, 주요 이차 평가 변수에 도달하였으며 통계학적으로 현저하게 향상된 전체 생존률을 보였다.

[표18]. MONALEESA-7 유효성 결과(전체 생존률) (2018년11월30일cut off)

전체 생존률, 전체 시험 대상자군	이 약600mg N=335	위약 N=337
사건n(%)	83(24.8)	109(32.3)
전체 생존률 중앙값(개월,95% CI)	NE(NE, NE)	40.9(37.8, NE)
위험비(95% CI)		0.712(0.535, 0.948)
p 값		0.00973
전체 생존률, NSAI 하위군	이 약600mg N=248	위약 N=247
사건n(%)	61(24.6)	80(32.4)
전체 생존률 중앙값(개월,95% CI)	NE(NE, NE)	40.7(37.4, NE)
위험비(95% CI)		0.699(0.501, 0.976)

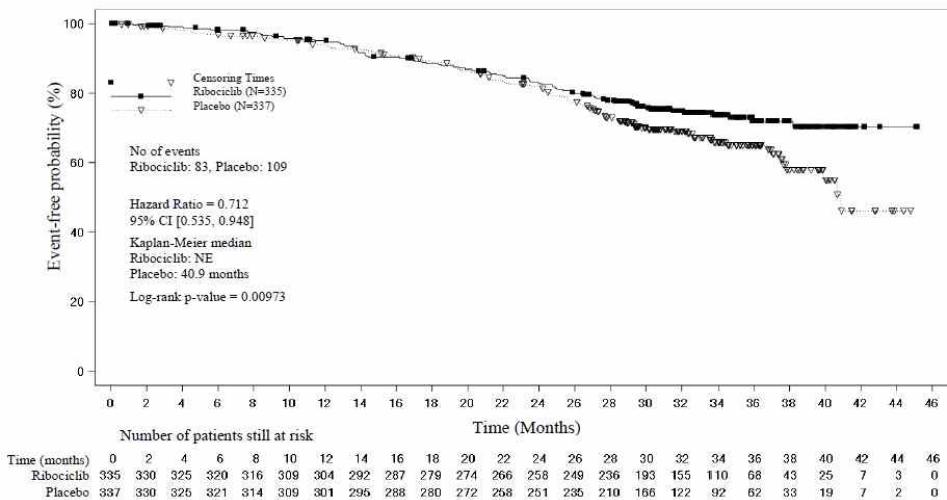
p-값은 간 및/또는 폐 전이의 유무, 진행성 질환에 대한 이전 화학요법 치료, IRT(interactive response technology)에 따른 내분비요법 약제에 대한 단축 충화 로그 순위 검정을 통해 얻어진 값이다.
NE = Not estimable

[그림6]. MONALEESA-7 : 전체 생존률에 대한 카플란-마이어 그래프(모든 분석 대상자군, 2018년11월30일 cut-off)



로그 순위 검정 및 Cox 모델은 폐 및/또는 간 전이, 진행성 질환에 대한 이전의 항암화학요법, IRT에 따른 내분비 병용 약제에 따라 층화되었다.

[그림7]. MONALEESA-7 : 전체 생존률에 대한 카플란-마이어 그래프(NSAI, 2018년11월30일cut off)



위험비는 층화되지 않은 Cox 모델을 따랐다.

전체 연구 환자군에서 다음 차수의 치료로 진행 또는 사망까지의 시간(PFS2)은 이 약 투여군에서 위약 투여군 보다 길었다(HR: 0.692 (95% CI: 0.548, 0.875)). PFS2 중앙값은 위약군에서 32.3 개월(95% CI: 27.6, 38.3)이며, 이 약 투약군에서는 도달하지 않았다. (95% CI: 39.4, NE). NSAI 투여 하위군에서도 유사한 결과를 얻었으며(HR: 0.660(95% CI: 0.503, 0.868)) PFS2 중앙값은 위약 투여군에서 32.3 개월(95% CI: 26.9, 38.3)이며 이 약 투여군에서는 도달하지 않았다. (95% CI: 39.4, NE)

④ MONALEESA-3: 풀베스트란트와 이 약의 병용

(호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 폐경 후 여성에서의 일차 내분비 요법 또는 질환이 진행된 여성에서의 내분비 요법)

임상 시험MONALEESA-3은 이전에 내분비 요법을 받은 적이 없거나 일차 내분비 요법만 받은 호르몬 수용체 양성, HER-2 음성 진행성 유방암을 가진 폐경기 여성을 대상으로 리보시클립과 풀베스트란트를 병용투여하는 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상 시험이다.

총726명의 환자가 2:1의 비율로 무작위 배정되어 이 약 600mg+풀베스트란트(n=484)를, 위약+풀베스트란트(n=242)를 투여 받았고, 간 및/또는 폐 전이의 유무(전이 있음(n=351(48.3%)), 전이 없음(n=375(51.7%))), 진행성 또는 전이성 질환에 대한 이전 내분비 요법 치료(1차 요법(n=354(48.8%)), 2차 요법(n=372 (51.2%)))에 따라 층화되었다. 진행성 유방암의 1차 요법 환자군은 이전 내분비 요법 치료를 받은 적이 없는 신생 유방암 환자 또는(신)보조요법의 내분비요법을 마친 뒤 12개월 이후에 재발한 환자들을 포함하였다. 2차 요법 환자는 보조요법 치료 중 질병이 재발하였거나, 내분비 보조요법을 마친 이후 12개월 이내에 질환이 재발한 경우 그리고 일차 내분비 요법으로 진행한 경우를 포함한다. 이 약은 21일간 하루 600mg 경구 투여 후 7일간 휴약기를 가졌으며, 풀베스트란트는 500mg 을 1, 15, 29일 그리고 이후 한 달에 한 번씩 근육 내 투여 받았다.

임상시험MONALEESA-3에 등록한 환자의 연령 중앙값은63세(범위: 31~89세)였다. 등록한 환자 중, 만75세 이상인 13.8%를 포함하여46.7%의 환자는 만65세 이상이었다. 환자들은 주로 백인(85.3%), 동양인(8.7%), 흑인(0.7%)였다. 거의 모든 환자들(99.7%)의ECOG 수행상태는0점 또는1점이었다. 1차 및2차 요법 환자들은 이 시험에 등록하였다 (이들 중19.1%는 신생 전이 질환). 보조요법 받는 환자의42.7%는 항암화학요법을 받은 반면 신보조요법에서는 13.1% 만이 항암화학요법을 받았고, 임상 시험에 들어가기 전58.5%는 보조요법으로 내분비 요법을 받은 반면 신보조요법을 받는1.4%만이 내분비요법을 받았다. 21.2%의 환자는 뼈에만 전이되었고60.5%는 내장기관에까지 전이되었다. 인구통계학과 베이스라인 질병 특성은 임상 시험 군에서 모두 균형을 이루고 비교 가능하다.

일차 분석

이 시험의 일차 평가 변수는 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST) 버전1.1을 통한361건의 무진행 생존기간을 관찰함으로서 도달하였다. (무작위 배정 환자군, 2017년11월3일 cut-off). 일차PFS 분석 시점에서 추적기간의 중앙값은20.4개월이었다.

모든 분석 대상자군에서 일차 유효성 결과는 위 약+ 풀베스트란트 병용군 보다 이 약+ 풀베스트란트 병용군에서 무진행생존기간(PFS)가 통계학적으로 의미 있게 향상됨을 보였으며, (HR: 0.593; 95% CI: 0.480, 0.732; 단축 충화 로그 순위 검정 $p=4.1 \times 10^{-7}$)이 약+ 풀베스트란트 병용 군에서 질병 진행 또는 사망의 상대 위험성이 대략41% 감소하였다. PFS 중앙값(95% CI) 은 이 약+ 풀베스트란트 병용군에서20.5 개월(18.5, 23.5), 위약+ 풀베스트란트 병용군에서12.8개월(10.9, 16.3) 이었다.

맹검된 독립적인 검토 위원회(BIRC, blinded independent review committee)에서40% 이미징 된 하위군에 대한 무작위 중앙 감사를 통해 일차 유효성 결과를 뒷받침 하였다.(위험비0.492 (95% CI, 0.345 – 0.703)).

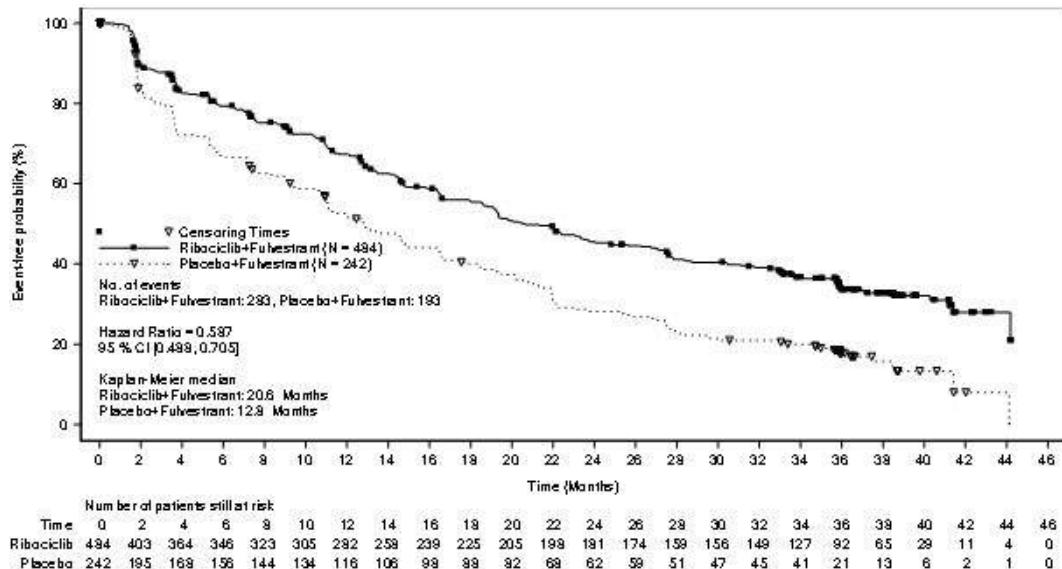
무진행 생존기간은 이차 전체 생존률 중간 분석 시점에서 업데이트 되었으며, 전체 분석군 및 하위군에 대한 PFS 결과는 [표19] 및 [그림8]에요약되어있다.

[표19]. MONALEESA-3 무진행생존기간(시험자평가, 2019년6월3일cut off)

	이 약+풀베스트란트 N=484	위약+ 풀베스트란트 N=242
무진행 생존기간		
사건n(%)	283(58.5)	193(79.8)
중앙값(개월)(95% CI)	20.6(18.6, 24.0)	12.8(10.9, 16.3)
위험비(95% CI)	0.587 (0.488, 0.705)	
1차 요법 단계1	이 약+풀베스트란트 N=237	위약+ 풀베스트란트 N=128
사건(n, %)	112(47.3)	95(74.2)
무진행 생존기간 중앙값 (개월, 95% CI)	33.6(27.1, 41.3)	19.2(14.9, 23.6)
위험비(95% CI)		0.546(0.415, 0.718)
2차 요법 단계 또는 조기 재발2	이 약+풀베스트란트 N=237	위약+ 풀베스트란트 N=109
사건(n, %)	167(70.5)	95(87.2)
무진행 생존기간 중앙값 (개월, 95% CI)	14.6(12.5, 18.6)	9.1(5.8, 11.0)
위험비(95% CI)		0.571(0.443, 0.737)
CI = 신뢰구간(confidence interval)		

11차 요법 단계: 새로 진단된(신생) 진행성의 유방암 또는(신) 보조요법의 내분비 요법 완료 후 12개월 이후의 재발이며 진행성 또는 전이성 질환에 대한 치료받은 적 없음
 2보조요법 중 또는(신)보조요법의 내분비 요법 종료 이후 12개월 이내의 재발(조기재발), 진행성 질환에 대한 일차의 내분비요법 이후 질환의 진행

[그림8]. MONALEESA-3 : 무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프(시험자 평가, 2019년6월3일cut-off)



이 약+풀베스트란트 병용군과 위약+ 풀베스트란트 병용군 간의 임상적 이점 비율(clinical benefit rate)은 [표20]에 요약되었다.

[표20]. MONALEESA-3 유효성 결과(ORR, CBR) (시험자 평가, 2017년11월3일cut-off)

	이 약+ 풀베스트란트 (%), 95% CI)	위약+ 풀베스트란트 (%), 95% CI)
모든 분석 대상자군	N=484	N=242
전체 반응률(ORR) ^a	32.4(28.3, 36.6)	21.5(16.3, 26.7)
임상적 이점 비율(CBR) ^b	70.2(66.2, 74.3)	62.8(56.7, 68.9)
측정 가능한 질병을 가진 환자	N=379	N=181
전체 반응률(ORR) ^a	40.9(35.9, 45.8)	28.7(22.1, 35.3)
임상적 이점 비율(CBR) ^b	69.4(64.8, 74.0)	59.7(52.5, 66.8)

^a전체 반응률(ORR, Overall response rate) = 완전 관해 및 부분 관해를 보인 환자의 비율

^b임상적 이점 비율(CBR, clinical benefit rate) = 완전 관해를 보인 환자+ 부분 관해(+ 안정 병변 혹은 비완전관해/질환 무진행 ≥ 24 주

전-특성화된 이 약+ 풀베스트란트 투여 환자군 전-분석에 근거한 위험비는 나이, 이전의 보조요법 또는 신 보조요법의 화학치료 및 호르몬 치료, 간 및/또는 폐의 연관성, 뼈로만의 전이의 환자 하위 그룹에서 일정한 결과를 보였다.

전체 생존률 분석

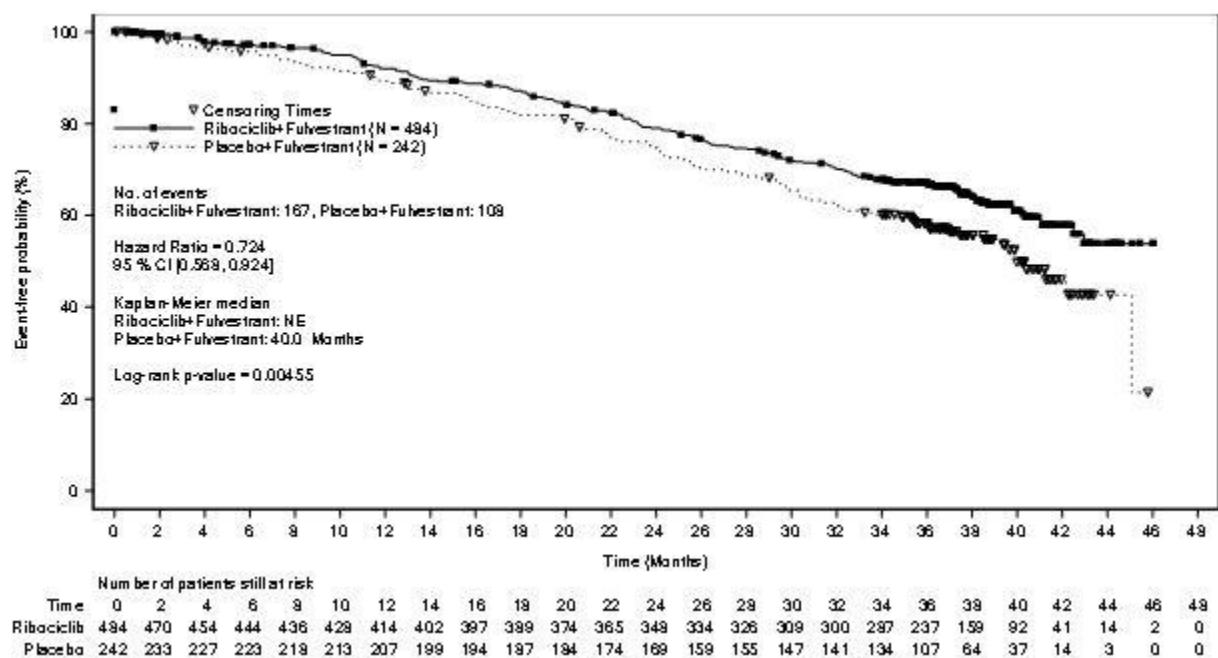
이차 전체 생존률 분석에서, 이 연구는 이차평가변수에 도달하였으며, 전체 생존률에서 통계학적으로 유의미한 향상을 보였다.

[표21]. MONALEESA-3: 유효성 결과(전체 생존률, 2019년6월3일cut off)

	이 약+풀베스트란트	위약+ 풀베스트란트
전체시험자수	N=484	N=242
사건(n, %)	167(34.5)	108(44.6)
전체 생존률 중앙값 (개월, 95% CI)	NE(42.5, NE)	40(37, NE)
위험비(95% CI) ¹		0.724(0.568, 0.924)
p 값 ²		0.00455
1차 요법 단계		
전체시험자수	N=237	N=128
사건(n, %)	63(26.6)	47(36.7)
위험비(95% CI) ³		0.700(0.479, 1.021)
2차 요법 단계 또는 조기 재발 ²		
전체시험자수	N=237	N=109
사건(n, %)	102(43.0)	60(55.0)
위험비(95% CI)		0.703(0.530, 1.004)

NE = Not Estimable 측정할 수 없음
 1 위험비는 Cox PH 모델에 근거하며, 간 및/또는 폐 전이, IRT에 따른 이전의 내분비 요법에 따라 충화되었다.
 2 단측p 값은 폐 및/또는 간 전이, IRT에 따른 이전 내분비 요법에 따라 충화된 로그 순위 검정에 근거한다.
 P-값은 단측이며 전체적인 유의도가 0.025인 Lan-DeMets (O'brien Fleming) alpha spending function로 결정된 한계치 0.01129와 비교되었다.
 3 위험비는 충화되지 않은 Cox PH 모델에 근거하였다.

[그림9]. MONALEESA-3 전체 생존률에 대한 카플란 마이어 그래프(2019년6월3일cut off)



로그 순위 검정 및 Cox 모델은 폐 및/또는 간 전이, 진행성 질환에 대한 이전의 항암화학요법, IRT에 따른 내분비 병용 약제에 따라 충화되었다.

전체 연구 환자군에서 다음 차수의 치료로 진행 또는 사망까지의 시간(PFS2)이 이 약 투여군과 위약 투여군에서 비교되었으며, 이 약 투여군에서 더 길었다. (위험비HR: 0.670(95% CI: 0.542, 0.830)). PFS2의 중앙값은 이 약 투여군에서 39.8개월(95% CI: 32.5, NE)이며, 위약 투여군에서 29.4 개월(95% CI: 24.1, 33.1) 이었다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

- (3상 임상 조건부) '호르몬 수용체 양성, HER2 음성, 유방암 초기 환자에게 내분비 요법에 리보시클립(Ribociclib)을 사용하는 보조요법의 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 공개형, 제3상 임상시험'의 최종 생존기간(OS)분석을 포함한 임상시험보고서를 2027년6월30일까지 제출할 것
- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	품질에 관련 자료
신청일자	2024.10.24.	-	-
보완요청일자	2025.2.25.	2025.2.24.	2025.2.24.
보완접수일자	2025.7.8.	2025.7.8.	2025.7.8.
최종처리일자	2025.8.22.	2025.7.15.	2025.7.15.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

[심사자 종합의견]

- 호르몬 수용체(HR) 양성 및 사람 상피세포성장인자 수용체2(HER2) 음성이며 재발위험이 높은 2기 및 3기 조기 유방암 환자에서 보조요법으로 리보시클립과 아로마타제 억제제 병용 요법의 타당성을 뒷받침하기 위하여, 핵심임상시험으로 제3상 임상시험자료(NATALEE) 등을 제출하였음
- 제3상 임상시험 : HR-양성, HER2-음성, 림프절 상태와 관계없이 재발 위험이 높은 해부 병기 II 또는 III기의 조기 유방암이 있는 폐경 전/후 여성 및 남성 환자 5,101명을 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 제3상 임상시험에서, 리보시클립과 아로마타제 억제제(레트로졸 또는 아나스트로졸) 병용요법이 아로마타제 억제제 단독요법 대비 STEEP 기준에 따라 시험자가 평가한 iDFS에 대해 통계적 및 임상적으로 유의한 개선이 확인되었음. 아울러, 조기 유방암 환자에서 리보시클립의 전반적 안전성 프로파일은 aBC 환자에서 리보시클립의 안전성 통합자료와 비교하여 유사하거나 낮은 빈도로 나타나는 경향을 보였음. 또한 리보시클립에 대해 새롭게 확인된 안전성 우려사항은 없었음
 - 일차 분석결과(426건, Data cut-off 2023.01.11.기준), ET 단독군 대비 리보시클립 + ET 병용군에서 STEEP 기준에 따라 시험자가 평가한 iDFS가 통계적으로 유의하게 개선되었음 (one sided stratified log-rank test p-value = 0.0014). 사전에 정의된 Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) 중단 기준을 충족하였음(우월성 입증을 위한 p-value < 0.0128) 독립적인 DMC는 iDFS 결과가 통계적으로 유의하고 임상적으로 우월성을 입증하는 기준을 충족한다고 결론 내렸음. iDFS의 추적조사 기간 중간값은 27.7개월(범위 0~45개월)이었음
 - 최종 iDFS 분석결과(509건, Data cut-off 2023.07.21. 기준), ET 단독군과 비교하여 리보시클립 + ET 병용군의 iDFS는 일차 분석결과와 동일하게 유의한 개선이 지속적으로 나타났음(one sided stratified log-rank test p-value = 0.0006). 최종 iDFS는 6.3개월의 추가적인 추적관찰 및 iDFS에 대한 추가적인 33.3개월의 추적관찰 자료를 포함함
 - 이차 평가변수 중 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군의 최종 iDFS 분석에서 OS는 84건 (3.3%), 88건(3.4%)으로, HR=0.892(95% CI 0.661, 1.203, p값=0.2263)이었음. 3년 OS 비율은 리보시클립 + ET군이 ET 단독군에 비해 절대 위험 감소율이 0.9%이었음.
 - 리보시클립 + ET군의 이상반응, 중대한 이상반응, 3등급 이상의 이상반응, 투여 중단 및 일시 중단으로 이어지는 이상반응 발생률 등 전반적으로 ET 단독군 보다 더 빈번하게 보고 되었으나, aBC 환자에서 리보시클립의 안전성 통합자료와 비교하여 유사하거나 낮은 빈도로 나타나는 경향을 보였음. 또한 리보시클립에 대해 새롭게 확인된 안전성 우려사항은 없었음
- 제출한 핵심임상시험의 최종 iDFS 분석시점에 시험군 및 대조군의 OS는 각각 3.3%(84명) 및 3.4%(88명)으로, OS 성숙도가 낮은 경향을 보였음. 추가로 제출한 4년차 분석결과(모든 환자가 리보시클립 치료를 마친 이후 기술 분석)에 대한 별도 보고서가 제출되지는 않았으나, 최종 iDFS 분석결과와 일관된 경향을 보였음. 현재까지 확보된 자료에 근거할 때 OS에 바람직하지 않은 영향을 미치지 않는 것으로 보이나, OS 성숙도가 낮으므로 장기 생존(OS) 결과에 대해 추후 확인 필요(업체 제출계획 2027. 상반기)
- 추가로 제출한 최종 iDFS 분석의 DCO(2023.07.21.) 기준 90일 안전성 업데이트 자료는 최종 iDFS 분석의 안전성 프로파일과 유사하며, 새롭게 확인된 안전성 문제는 없었음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : CDK4/6 억제제
- 리보시클립은 사이클린 의존성 키나아제(cyclin-dependent kinase, CDK) 4 및 6의 선택적 억제제임. 이 키나아제는 D-사이클린에 결합 시 활성화되며 세포 주기 진행 및 세포 증식을 초래하는 신호전달 경로에서 중요한 역할을 함. 사이클린 D-CDK4/6 복합체는 망막모세포종 단백질(retinoblastoma protein, pRb)의 인산화를 통해 세포 주기 진행을 조절함

1.2. 기원 및 개발경위

- 리보시클립은 초기 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제 또는 폴베스트란트와 병용하거나 내분비 요법 중 질병진행 후 호르몬 수용체(HR) 양성, 인간 표피성장인자 수용체 2(HER2) 음성 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 여성의 치료에 대하여 허가되었음. 폐경 전 또는 폐경전후 여성에서 내분비 요법은 황체형성 호르몬 분비 호르몬(luteinising hormone releasing hormone, LHRH) 작용제와 병용해야 함. 리보시클립 최초 품목허가는 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 국제 제3상 임상시험(MONALEESA-2[CLEE011A2301], MONALEESA-7[CLEE011E2301], MONALEESA-3[CLEE011F2301])에 기반함
- 업체는 HR 양성, HER2 음성, 2기 또는 3기 eBC가 있는 18세 이상 성인 환자(폐경 전후 여성 + 남성) 5,101명을 대상으로 표준 보조 ET(AI; 아나스트로졸 또는 레트로졸)에 리보시클립 추가요법을 평가하는 다국가, 무작위 배정, 공개 시험(CLEE011O12301C (NATALEE)을 기반으로 새로운 효능효과 추가를 신청함
호르몬수용체(hormone receptor, HR) 양성, 인간표피성장인자수용체2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 음성 2기 및 3기 초기 유방암 환자의 보조치료를 위한 Kisqali와 아로마타제억제제 병용요법

1.3. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 리보시클립 단일제 허가사항 참조

1.4. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

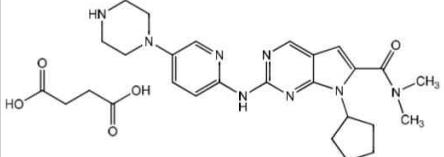
- 임상시험계획 승인 이력

임상승인 번호	접수번호 /승인일자	제목
30143	20190006141 (2019.03.06)	[CLEE011O12301C(TRIO033) _Korean 버전 ver 4.0(27Aug2020)] LEE011 호르몬 수용체 양성, HER2 음성, 유방암 초기 환자에게 내분비 요법에 리보시클립 (Ribociclib)을 사용하는 보조요법의 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 공개형, 제3상 임상시험 (리보시클립을 사용한 신규 보조요법 시험: New Adjuvant TriAI with Ribociclib [LEE011]: NATALEE)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	명칭	일반명	분자식	구조식
주성분	리보시클립숙신산염	Ribociclib succinate	C ₂₃ H ₃₀ N ₈ O · C ₄ H ₆ O ₄ (552.64)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- | | | |
|---|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 성상 | <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 | 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) |
| 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 찬류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타(용해상태)) | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 전조감량/강열감량/ 수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분 /회분/산불용성회분 | | |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(입자도, 미생물한도시험) <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 | | |

*시험항목이 설정된 경우 **■**로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

- | | | |
|---|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> 성상 | <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 | 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) |
| 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 전조감량/ 수분 | | |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 | | |

*시험항목이 설정된 경우 **■**로 기재한다

- | | | |
|---|--|--|
| 제제시험
<input checked="" type="checkbox"/> 붕해/ 용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/ 제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험
<input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험
<input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 | | |
|---|--|--|

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8°C	PE/PETP/ALU/PETP	적합
가속시험1	30°C /75%RH		적합

가속시험2	25°C /60% RH		적합
가혹시험	40°C /75%RH		적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8°C(5°C)	PVC/PCTFE blister	적합
가속시험	25°C /60% RH 30°C /75%RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 냉장(2~8°C) 보관, 제조일로부터 12개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 12 개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료 : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서 : EMA TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 1건, 제3상 1건

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
[CLEE011012301C (NATALEE)] A phase III, multicenter, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (New Adjuvant TriAl with ribociclib [LEE011]: NATALEE (2018.12.07. 최초 등록, 2023.07.21. Data cut-off date)						
3상	HR+, HER2-, 2기 또는 3기 eBC 환자에서 리보시클립+보조 ET와 보조ET의 단독요법에 대한 유효성 비교 평가	다기관, 무작위 배정, 활성대조, 공개시험 *종화 -폐경상태 (폐경 전 여성 및 남성 vs 폐경 후 여성) -병기단계 (2기 vs 3기) -선행 보조치료 (예 vs 아니오) -지역 (북미/유럽/오세아니아 vs 그 외)	조직학적으로 ER 및/또는 PgR 양성, HER2 음성 해부학적 2기 및 3기 eBC로 진단된 18세 이상의 남녀 (여성의 경우 무작위배정 시점에 폐경 전 또는 폐경 후 상태) *적절한 외과적 절제술, 방사선 치료 (적응증이 있는 경우), 보조 화학요법 또는 신보조 화학요법 (적응증이 있는 경우)을 받았어야 하며, 최소 60개월 동안 보조 ET를 받을 수 있는 것으로 간주되어야 했음. * 림프절 음성인 2A 환자는 종양 등급 3 또는 종양 등급 2에 고위험 유전체 양성이 있거나 Ki 67≥20% 무작위 배정 5101명 (Ribo+ET 2549명, ET only 2552명)	-A군: ET+Ribo 400mg QD* -B군: ET** *Ribo 400mg QD 매28일 주기의 1~21일째에 1일 1회 **ET; Letrozole 2.5mg QD, Anastrozole 1mg QD (폐경 전 여성 및 남성 Goserelin 3.6mg 28일 주기로 1일±3일째(최대 60개월 치료)에 투여)	-투여 중앙값: 약 36.2개월 -자료 마감일(202 3.07.21.) 기준 총 1091명(42.8%) Ribo 3년 치료 기간 완료	<p>1차 평가변수</p> <ul style="list-style-type: none"> • 유효성 -iDFS (STEEP criteria) (연구자에 의한 평가) <p>2차 평가변수</p> <ul style="list-style-type: none"> • 유효성 -RFS(STEEP criteria) -DDFS(STEEP criteria) -Overall survival, -physical functioning sub-scale 및 global health status/QoL (EORTIC QLQ-C30) 등 <p>• 안전성</p> <ul style="list-style-type: none"> -안전성 및 내약성 등

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1) : 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.1. 노출-반응 분석(Exposure-response analyses)

Table Data included for exposure-response analyses

Purpose of analysis	Key objectives	Population	Pooling strategy and/or studies CLEEE011 included
PK-QT	Characterize the ribociclib PK profile, and PK-QTcF relationship	Patients with solid tumor including aBC, eBC [a]	O12301C, A2207, was pooled with data from studies included in the PK-QT modeling previously submitted (X1101, X2101 X2107, A2301, E2301 and F2301) [b] PK-ECG set
Exposure-efficacy	Evaluate the relationship between ribociclib exposure and invasive disease-free survival (iDFS)	Patients with HR-positive, HER2-negative, eBC	Only data from Study O12301C (no pooling) PK-IDFS set
Exposure-neutropenia	Evaluate the exposure-neutropenia relationship	Patients with HR-positive, HER2-negative, eBC	Only data from Study O12301C (no pooling) PK-Neutropenia set

[a] PK-QT analysis data set includes both 3 weeks on /1 week off regimen and continuous regimen. Visits after C1D22 pre-dose were not used for continuous dosing patients.

[b] Only arm 1 ribociclib + letrozole patients from Study X2107 was used in the pooling for the PK-QT analysis. The ribociclib+tamoxifen arm from Study E2301 was not included in the pooling for the PK-QT analysis.

6.4.1.1. 제3상 임상시험(NATALEE)의 약동학 기술통계

- 리보시클립 + NSAI 투여군 중 약동학 평가가 가능한 108명의 환자에서 리보시클립 C_{trough}(기하평균)는 각각 C1D15(n=75)에 289.5 ng/mL(geometric CV 71.46%), 투여 후 2시간 및 4시간 시점에 각각 708.6 ng/mL(geometric CV 61.91%), 740.2 ng/mL(geometric CV 59.38%)였음

* 리보시클립 혈장 농도 측정을 위해 C1D15 투여 전, 투여 후 2, 4 hr sparse blood sampling

Table Ribociclib plasma concentrations (ng/ml) by visit and scheduled time point (PA)

Visit	Scheduled Time Point	Statistic	Ribociclib + ET N=108
Cycle 1 Day 15	Pre-dose	n	75
		m (%)	74 (98.67)
		Mean (SD)	358.1 (300.4)
		CV%	83.88
		Geo-mean	289.5
		Geo-CV%	71.46
		Median	287.0
2h post-dose	[Min, Max]		[0.0 ,2020]
		n	97
		m (%)	97 (100.0)
		Mean (SD)	806.8 (372.2)
		CV%	46.13
		Geo-mean	708.6
		Geo-CV%	61.91
4h post-dose	[Min, Max]		[60.3 ,1960]
		n	105
		m (%)	105 (100.0)
		Mean (SD)	830.0 (363.2)
		CV%	43.76
		Geo-mean	740.2
		Geo-CV%	59.38
	Median		786.0
		[Min, Max]	[37.6 ,2460]

Source: Table 14.2-8.1

6.4.1.2. 집단 약동학 분석(Population PK analysis)

- 이전 popPK 모델(Population PK Report Studies E2301/F2301)은 중심구획으로부터의 선형 청소율을 이용하여, 0차 경구 흡수가 지연된 2구획 모델(two-compartment model)이었음. 시험 O12301C에서 aBC 환자와 비교하여 eBC 환자에서 관찰된 보다 낮은 노출을 기술하기 위해 popPK 모델을 업데이트하였음. 업데이트된 popPK 모델에는 청소율 매개변수의 재추정과 함께 0차 흡수 과정(Tk0)을 설명하는 매개변수에 개인간 변동성이 포함되었으며, 새로운 시험 자료를 반영하기 위해 잔류 오차 모델을 조정되었음
- 400 mg QD 용법 후 150명의 환자의 200회 반복 시뮬레이션에 기반한 제1일 및 항정상태의 popPK 예측 노출 지표는 다음과 같음.

Table Simulated C1D1 and steady-state ribociclib PK parameters at the dose of 400 mg QD in HR-positive, HER2-negative eBC patients in Study O12301C

Statistic	C1D1	Steady-state
Ctrough (Cmin) (ng/mL)		
Geometric mean (CV%)	108 (50.7)	263 (52.8)
Arithmetic mean (90% CI)	121 (115, 128)	297 (281, 313)
5 th percentile (90% CI)	48.9 (48.9, 48.9)	118 (118, 118)
95 th percentile (90% CI)	227 (227, 227)	583 (583, 583)
Cmax (ng/mL)		
Geometric mean (CV%)	671 (51.9)	952 (39.5)
Arithmetic mean (90% CI)	751 (705, 796)	1023 (974, 1073)
5 th percentile (90% CI)	298 (298, 298)	514 (514, 514)
95 th percentile (90% CI)	1423 (1423, 1423)	1767 (1767, 1767)
AUC0-24 (hr·ng/mL)		
Geometric mean (CV%)	5296 (39.5)	10388 (41.0)
Arithmetic mean (90% CI)	5691 (5429, 5953)	11224 (10706, 11724)
5 th percentile (90% CI)	2863 (2863, 2863)	5510 (5510, 5510)
95 th percentile (90% CI)	9752 (9752, 9752)	19702 (19702, 19702)
Tmax (hr)		
Geometric mean (CV%)	3.79 (24.4)	3.79 (24.4)
Arithmetic mean (90% CI)	3.90 (3.77, 4.04)	3.90 (3.77, 4.04)
5 th percentile (90% CI)	2.57 (2.57, 2.57)	2.57 (2.57, 2.57)
95 th percentile (90% CI)	5.71 (5.71, 5.71)	5.71 (5.71, 5.71)

Source script:

vob/CLEE011O/mas/mas_2/model/pgm_001/MT_86333_NATALEE_submission/scripts/Task_01_Data_transfer.

R; Source file:

vob/CLEE011O/mas/mas_2/model/pgm_001/MT_86333_NATALEE_submission/outputs/table_6_1PK.csv

6.4.1.3. 노출-유효성 분석(exposure-efficacy analyses)

- 제3상 임상시험(NATALEE)의 PK-iDFS 분석군에서 노출-유효성 분석(iDFS)을 실시한 결과, PK-iDFS 분석군(n=8)에서 사례 수가 적어 Ctrough와 iDFS 간의 상관성을 확인할 수 없음

Table Exposure-safety analyses

Category	Method	Analysis set used	Safety endpoints	Analysis by exposure endpoints
Exposure-Neutropenia	Boxplot	PK-neutropenia	Newly occurring post Baseline grade 3 or worse neutropenia (Yes/No)	Summary of occurrence of new grade 3 or worse neutropenia by steady-state ribociclib Ctrough collected on C1D15
PK-QT	Linear mixed model	PK-ECG	QTcF change from baseline	QTcF change from baseline vs. matched ribociclib PK concentration.

6.4.4. 노출-안전성 분석(exposure-safety analyses)

1) 노출-호중구 감소증 상관성(exposure-neutropenia relationship)

- 제3상 임상시험(NATALEE)의 3등급 또는 4등급 호중구감소증 발생별 노출 지표(예/아니요)의 기술 통계는 표와 같음. 호중구감소증이 있는 투여군 및 호중구감소증이 없는 투여군에서 노출의 기하평균은 각각 261.4 및 314.3 ng/mL로, 두 환자군의 노출은 대체로 중복됨. 노출과 호중구 감소증 간의 상관성을 명확하게 확인할 수 없는데, 이는 표본 크기가 제한적이고 Ctrough의 변동성이 있기 때문일 수 있음

2) 노출-QTcF relationship

- 제3상 임상시험(NATALEE)을 포함한 통합 자료의 업데이트된 PK-QTcF 모델을 사용하여, eBC 모집단에서 병용요법 파트너로 NSAI(레트로졸 또는 아나스트로졸)를 사용한 리보시클립 400 mg 용량의 기하 평균 항정상태 Cmax에서 추정 평균 Δ QTcF는 10.0 ms(90% CI: 8.02, 11.91)였음. 환자 모집단은 PK-QTcF 분석에서 유의한 공변량이며 eBC 모집단은 동일한 수준의 리보시클립 농도에서 aBC 모집단보다 Δ QTcF(-5.37 ms)가 더 낮았음

Table Estimated mean QTcF change from baseline from QTcF-ribociclib concentration model (PK-ECG set)

Concentration level	Concentration (ng/mL)	Baseline QTcF (ms)	Estimated mean QTcF change from baseline (ms) (90% CI)
Population = Early breast cancer, Combination partner = NSAI (letrozole or anastrozole)			
400 mg Cmax combo*		419.0	
Geo-mean	1010		10.0 (8.02, 11.91)
Q1	807		8.6 (6.65, 10.49)
Median	999		9.9 (7.93, 11.82)
Q3	1200		11.1 (9.11, 13.07)

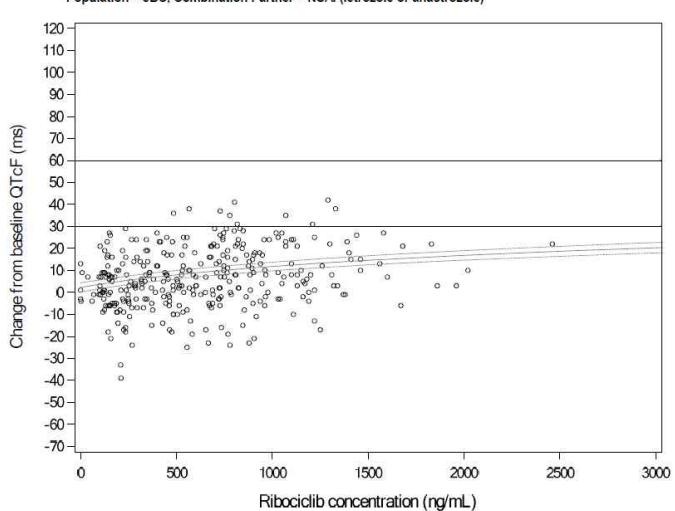
* Based on C1D15 predicted Cmax (from PopPK model) from O12301C using the study level PK Analysis Set.

The model is a linear mixed model with patient as a random effect, and mean function in the form of Δ QTcF = $\log(\text{concentration}/\text{median concentration} + 1) + (\text{baseline QTcF} - \text{median baseline QTcF}) + \text{combination} + \text{population} + \text{combination}^* \log(\text{concentration}/\text{median concentration} + 1)$.

Source: [SCP Study O12301C Appendix 1-Table 3-1.5]

Figure Scatter plot of QTcF change from baseline versus ribociclib concentration with PK-QT model and 90% CI (PK-ECG set)

Population = eBC, Combination Partner = NSAI (letrozole or anastrozole)



The plot shows a linear mixed model with patient as a random effect, and mean function in the form of Δ QTcF = $\log(\text{concentration}/\text{median concentration} + 1) + (\text{baseline QTcF} - \text{median baseline QTcF}) + \text{combination} + \text{population} + \text{combination}^* \log(\text{concentration}/\text{median concentration} + 1)$.

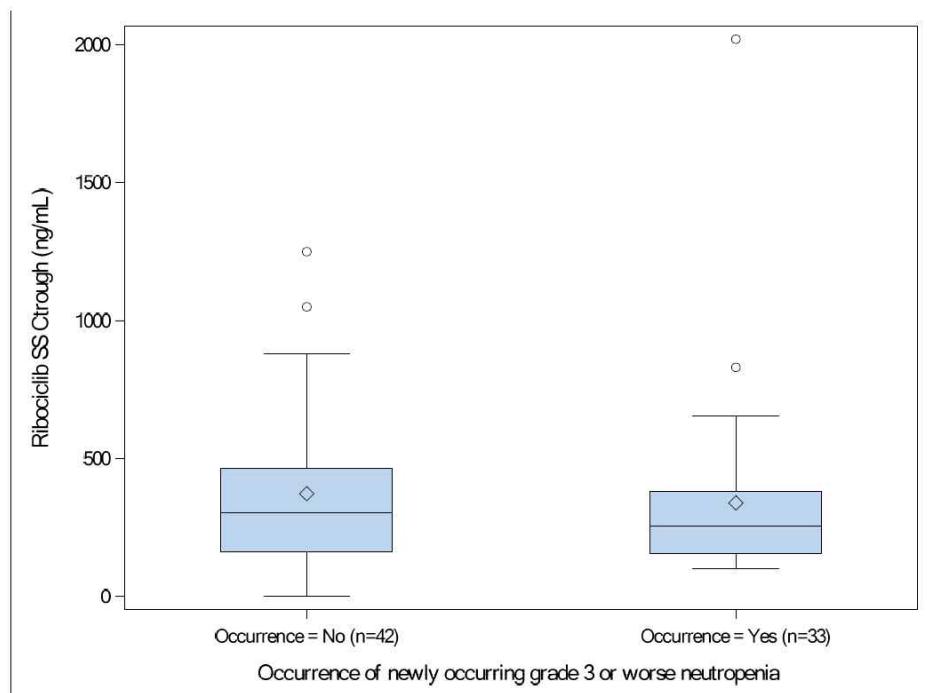
Horizontal dotted lines are the reference lines at 30 ms and 60 ms.

Source: [SCP Study O12301C Appendix 1-Figure 3-1.2]

6.4.1.3. 노출-유효성 분석(exposure-efficacy analyses)

- 리보시클립 노출과 유효성(iDFS) 간의 관계를 탐색하기 위해 시험 O12301C의 PK-iDFS 분석군을 사용하여 노출-유효성 분석을 실시한 결과, PK-iDFS 분석군($n=8$)에서 사례 수가 적어 Ctrough와 iDFS 간의 관계에 대한 결론을 내릴 수 없었음

Figure Boxplot of evaluable ribociclib SS Ctrough (ng/mL) collected on C1D15 by occurrence of newly occurring grade 3 or worse neutropenia (PK-Neutropenia set)



6.4.2. 특수환자군

6.4.2.1. 간장애 환자

- 경증의 간장애(Child-Pugh class A)는 리보시클립의 노출에 영향을 미치지 않았다. 리보시클립의 노출 평균은 중등도(기하 평균 비)(GMR): Cmax 1.44, AUCinf 1.28와 중증(GMR : Cmax 1.32, AUCinf 1.29)환자에서 2배 미만으로 증가했음. 정상적인 간 기능을 가진 160 명의 진행성 암환자와 경증의 간 장애를 가진 47명의 환자를 포함하는 집단PK 분석에서 경증의 간 장애는 리보시클립의 노출에 아무런 영향을 끼치지 않았음(기허가사항 참조)

⇒ 경증 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않음. 중등도 및 중증 간장애를 가진 aBC 환자에서 이 약의 시작용량은 400mg 권장됨

Table 11-5 Summary of statistical analysis of primary PK parameters for plasma ribociclib (PAS)

PK Parameter (unit)	Hepatic cohort	n*	Adjusted Geo-mean	Cohort Comparison 90% CI			
				Comparison	Geo-mean Ratio	Lower	Upper
Cmax (ng/mL)	Normal	12	317	Mild/Normal Moderate/Normal Severe/Normal	1.07	0.733	1.57
	Mild	6	339		1.44	0.981	2.10
	Moderate	6	455		1.32	0.905	1.94
	Severe	6	419				
AUClast (ng·hr/mL)	Normal	12	6080	Mild/Normal Moderate/Normal Severe/Normal	1.02	0.768	1.37
	Mild	6	6230		1.29	0.967	1.72
	Moderate	6	7840		1.29	0.965	1.72
	Severe	6	7830				
AUCinf (ng·hr/mL)	Normal	12	6170	Mild/Normal Moderate/Normal Severe/Normal	1.03	0.772	1.36
	Mild	6	6330		1.28	0.966	1.71
	Moderate	6	7920		1.29	0.971	1.71
	Severe	6	7960				

- Source: Table 14.2-1.1a

- 조기 유방암 환자 대상 3상 임상시험(O12301C)에서는 경증 간 장애 환자에서 노출의 명백한 증가가 관찰되지 않았으나, 표본 크기가 제한적이었음(9명). 3명의 중등도 간장애 환자가 리보시클립 투여를 받았으나, 약동학 자료는 없었음. 중증 간장애 환자는 시험 O12301C에 등록되지 않았음.

⇒ 중등도~중증 간장애가 있는 aBC 환자에서 시작용량 400mg 유의성-위해성 프로파일이 확립되었음을 고려할 때, 간장애가 있는 eBC 환자에서 용량 조절이 필요하지 않음

6.4.2.2. 신장애 환자

- 중증 신장애 환자($15 \leq \text{eGFR} < 30 \text{mL/min}/1.73\text{m}^2$)에서 정상 신기능을 가진 환자와 비교하여 AUC_{inf} 는 1.96 배 증가하였고 C_{max} 는 1.51 배 증가했음. 경증 및 중등도의 신장애는 집단 PK 분석에 근거하여 리보시클립의 노출에 영향을 끼치지 않음(기허가사항 참조)

⇒ 경증 ~ 중등도 신장애가 있는 aBC 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않으며 중증 신장애가 있는 aBC 환자에서는 더 낮은 시작 용량인 200 mg이 권장됨

Table 11-4 Statistical analysis of primary PK parameters for LEE011 (PAS)

PK Parameter (unit)	Renal cohort	n*	Adjusted geo-mean	Comparison(s)	Cohort comparison		
					Geo-mean ratio	90% CI	Lower
Cmax (ng/mL)	Normal	7	356	Severe/Normal	1.51	1.12	2.03
	Severe	7	538				
AUClast (hr*ng/mL)	Normal	7	5500	Severe/Normal	1.96	1.47	2.63
	Severe	7	10800				
AUCinf (hr*ng/mL)	Normal	7	5570	Severe/Normal	1.96	1.47	2.63
	Severe	7	10900				

Source: [Table 14.2-1.1](#).

- 조기 유방암 환자 대상 3상 임상시험(O12301C)의 하위그룹 PK 자료에서, 경증 신장애 환자의 PK 농도는 신장 기능이 정상인 환자와 유사하였음. 중등도 신장애 환자에서 노출의 명백한 증가가 관찰되지 않았으나, 표본 크기가 제한적이었음(8명). 중증 신장애 환자는 등록되지 않았음

Table 3-5 Summary of statistical analysis of primary PK parameters for plasma ribociclib in Study O12301C by renal function based on eGFR following 400 mg QD 3 weeks on/1 week off (PK analysis set)

PK parameter* (unit)	Cohort	N**	Adjusted geo-mean	Cohort comparison		
				Comparison	Geo-mean ratio	90% CI
Cmax (ng/mL)	Normal	45	1050	Mild/ Normal	0.939	0.853 1.03
	Mild	69	991			
AUC0-24 (ng*hr/mL)	Normal	45	10500	Mild/ Normal	0.994	0.895 1.1
	Mild	69	10400			
Tmax (hr)	Normal	45	3.63	Mild/ Normal	1.02	0.988 1.05
	Mild	69	3.7			

Source: [\[SCP Study O12301C-Appendix 1-Table 3-1.7\]](#)

⇒ 경증 ~ 중등도 신장애가 있는 eBC 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않으며 중증 신장애가 있는 eBC 환자에서는 더 낮은 시작 용량인 200 mg이 권장됨

6.4.3. 상호작용

6.4.3.1. 리보시클립에 미치는 병용약물의 영향

강력한 CYP3A4 억제제(리토나비르)

- 건강한 자원자에서 리보시클립 400mg과 리토나비르(강력한 CYP3A4 억제제) 병용투여시 리보시클립 Cmax 및 AUCinf가 각각 1.7배 및 3.2배 증가하였음(시험A2101). 진행성 또는 전이성 유방암 환자에 대한 PBPK 시뮬레이션에서 리토나비르(1일 2회 100mg) 병용시 리보시클립(400mg) 항정상태의 Cmax, AUC_{0-24h} 1.29배, 1.47배로 추정되었음(aBC 기허가사항 참조)
- 리보시클립 400mg 및 리토나비르 병용여부에 따라 PBPK 시뮬레이션결과(DMPK R2300859), 조기 유방암 환자에서 항정상태의 리보시클립 Cmax 및 AUC는 1.47 및 1.84배로 추정되었음
⇒ 강력한 CYP3A 저해제와의 병용투여를 피함. 반드시 강력한 CYP3A 저해제와 병용해야 하는 경우, aBC 환자 400mg, eBC 환자 필요시 200mg으로 감량

중등도 CYP3A4 억제제(에리스로마이신)

- 리보시클립 및 중등도 CYP3A4 억제제 에리스로마이신 병용여부에 따라 PBPK 시뮬레이션 결과, 리보시클립의 Cmax 및 AUC는 각각 1.3배 및 1.9배로 예측됨(aBC 기허가사항 참조)
- 리보시클립 및 중등도 CYP3A4 억제제 에리스로마이신 병용여부에 따라 대한 eBC 환자에 PBPK 시뮬레이션 결과(DMPK R2300859), 리보시클립의 항정상태 Cmax 및 AUC는 각각 1.13 및 1.23으로 예측됨
⇒ 중등도 CYP3A4 억제제가 리보시클립 약동학에 명백한 영향을 미치지 않음

Table 6-6 PBPK model predicted exposure changes of ribociclib by co-administration of CYP3A4 inhibitors in healthy volunteers (equivalent to early breast cancer patients)

Perpetrator	Source	Ribociclib dose regimen ¹	Inhibition status	Geometric Mean Cmax (%CV) (ng/mL)	Geometric Mean AUC (%CV) (ng·h/mL)	Geometric Mean Cmax ratio (90%CI)	Geometric Mean AUC ratio (90% CI)
Ritonavir 100 mg BID for 8 days	simulated	400 mg QD for 8 days	- inhibitor + inhibitor	900 (35.5) 1322 (28.9)	10523 (47.1) 19401 (35.5)	1.47 (1.43, 1.51)	1.84 (1.76, 1.93)
Erythromycin 500 mg BID for 8 days	simulated	400 mg QD for 8 days	- inhibitor	900 (35.5)	10523 (47.1)	1.13 (1.12, 1.14)	1.23 (1.21, 1.24)

강력한 CYP3A4 유도제(리팜피신)

- 건강한 자원자에서 리보시클립 600mg과 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신과 병용투여시 단독투여 대비 Cmax 및 AUCinf를 각각 81% 및 89% 감소시켰음(시험A2101, 기허가사항 참조)
⇒ 강력한 CYP3A 유도제와의 병용 투여를 피함. CYP3A를 유도할 수 있는 가능성성이 최소한 이거나 없는 대체 약물과의 병용 투여를 고려해야 함

중등도 CYP3A4 유도제(에파비렌즈)

- 리보시클립 400mg 및 에파비렌즈 병용여부에 따라 PBPK 시뮬레이션결과, 리보시클립 Cmax 및 AUC는 37%, 60% 감소가 예상되었음(aBC 기허가사항 참조)
- 리보시클립 400mg 및 에파비렌즈 병용여부에 따라 PBPK 시뮬레이션결과(DMPKR2300859), 조기 유방암 환자에서 항정상태의 리보시클립 Cmax 및 AUC는 45.0% 및 68.6% 감소가 예상되었음

Table 6-7 PBPK model predicted exposure changes of ribociclib by co-administration of CYP3A4 inducers inhibitors in healthy volunteers (equivalent to early breast cancer patients)

Perpetrator	Source	Ribociclib dose regimen ¹	Induction status	Geometric Mean C _{max} (%CV) (ng/mL)	Geometric Mean AUC (%CV) (ng·h/mL)	Geometric Mean C _{max} ratio (90%CI)	Geometric Mean AUC ratio (90% CI)
Efavirenz 600 mg QD for 14 days	simulated	400 mg SD at day 12	- inducer + inducer	521 (29.1) 286 (36.2)	5866 (34.4) 1842 (43.1)	0.550 (0.530, 0.571)	0.314 (0.295, 0.335)

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

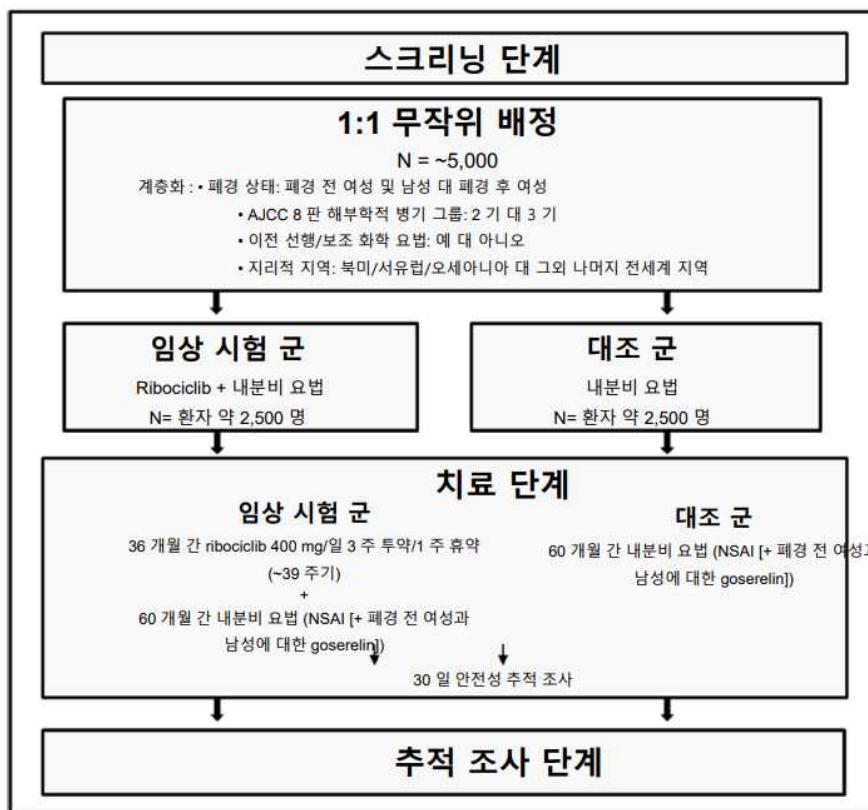
6.5.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[CLEE011O12301C (NATALEE)]

호르몬 수용체 양성, HER2 음성, 유방암 초기 환자에게 내분비 요법에 리보시클립(Ribociclib)을 사용하는 보조요법의 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 공개형, 제3상 임상시험(리보시클립을 사용한 신규 보조요법 시험: New Adjuvant Trial with Ribociclib)

- 시험설계 : CLEE011O12301C (NATALEE)은 HR 양성, HER2 음성, AJCC 8판 해부학적 병기 2기 또는 3기 초기 유방암(eBC)이 있는 폐경 전후 여성 및 남성에서 보조요법으로서 내분비 요법(ET) 단독과 리보시클립 + 표준치료 내분비요법을 비교하는 제3상 다기관, 무작위배정, 공개 임상시험임. 내분비요법에는 레트로졸 2.5mg 또는 아나스트로졸 1mg 1일 1회 연속 투여가 포함되었으며, 생식선 억제를 보장하기 위하여 폐경 전 여성 및 남성에게 각 28일 주기의 제1일에 3.6mg 용량의 고세렐린을 피하투여하였음. 이전에 표준 선행/보조적 ET를 시작한 환자들은 무작위배정 전 12개월 내에 시작한 경우에 한하여 포함됨
- 총 5,101명의 여성 및 남성 환자가 리보시클립 + 내분비요법(N=2549) 또는 내분비요법 단독(N=2552)에 1:1 무작위배정되었음. 환자는 폐경 상태(폐경전 여성 및 남성 vs 폐경 후 여성), AJCC 병기(2기 vs 3기), 이전 (신)보조 항암화학요법 투여여부, 지리적 지역(북아메리카/서유럽/오세아니아 vs 나머지 전세계 지역)
- 해부학적 병기 II 기 환자 등록은 약 2,000명의 상한으로 제한됨
- 28일 스크리닝 단계, 60개월 치료 단계(마지막 투여 후 30일 안전성 추적조사 포함) 및 추적조사 단계(유효성 및 생존 평가 포함)로 구성되며, 생존 상태는 마지막 환자가 무작위배정된 후 최대 60개월까지 평가함

그림 1-1 임상 시험 설계



• 시험목적 및 관련 평가변수

목적	평가 변수
1차 목적	
HR 양성, HER2 음성 EBC 환자 치료에서 리보시클립 + ET vs. ET 의 iDFS 비교	임상시험자 평가에 따라 STEEP 기준을 적용한 iDFS33
2차 목적	
1. 2 개 치료 군에서 무재발생존(RFS) 평가	STEEP 기준을 적용한 RFS33
2. 2 개 치료 군에서 원격 무병생존(DDFS) 평가	STEEP 기준을 적용한 DDFS 33
3. 2 개 치료 군에서 OS 평가	OS 는 무작위배정일로부터 사유 불문 사망일까지의 기간으로 정의
4. 2 개의 치료 군에서 건강 관련 삶의질(QoL)에 대한 환자보고결과(PRO) 평가	EORTC QLQ-C30 평가에 따른 신체 기능 하부 척도 점수 및 전반적 건강 상태/QoL 척도 점수의 베이스라인 대비 변화
5. 치료 요법의 안정성 및 내약성 평가	AE의 빈도와 강도, 및 심전도(ECG) 이상
6. NSAI(경우에 따라 고세렐린도 포함)와 조합하여 투여시 리보시클립의 PK 특징 기술	리보시클립에 대한 Ctrough 와 같은 PK 지표 및 기타 적용 가능한 지표
탐색적 목적	
1. 2개 치료군에서 국소-부위 무재발생존(LRRFS) 탐구	LRRFS 는 무작위배정일로부터 최초 침습성 국소 유방 재발 일, 침습성 부위 재발일 또는 사유 불문 사망일까지의 기간으로 정의
2. 후속적 항종양성 요법 사용 탐구	후속적 항종양성 요법 사용의 빈도 및 후속적 항종양성 요법을 최초 사용하기까지의 시간
3. 의료 자원 활용 탐구	입원 환자수, 총 입원건수, 입원 기간, 응급실 환자수, 추가 방문 횟수
4. 리보시클립과 ET 를 사용한 치료의 예후적 예측적 바이오 마커 탐구	베이스라인 종양과 순환 종양(ct)의 DNA 및 ctRNA 샘플에서 CDK 및 ER 경로와 관련되거나 그렇지 않은 유전자 발현 및 변이 평가, 그리고 유효성 평가변수와 이들의 상관관계.
5. 리보시클립 및 ET 치료에 대한 저항을 설명할 수 있는 분자 적 저항 메커니즘 탐구	Ki67 와 같은 마커의 발현을 면역화학적으로 평가. 베이스라인 및 재발 시점에서 채취한 종양 조직검사 및 ctDNA/ctRNA의 유전자 발현 및 변이 평가
6. 질병 재발 모니터링 및 예측에 대한 ctDNA/ctRNA 역할의 적합성 탐구	베이스라인, 치료중, 치료후, 재발 시 일련으로 채취한 ctDNA/ctRNA 의 유전자 발현 및 변이 평가

- 선정기준 : HR 양성, HER2 음성 eBC가 있는 폐경 전·후의 여성(무작위배정 시점에 폐경 상태가 알려져 있음) 및 남성으로서 해부학적 병기 3기, 2B군 또는 2A의 하위집단 중 하나에 속하며, 적절한 수술적 절제, 방사선 요법(해당자에 한함), 보조적 화학요법이나 선행 보조 화학요법(해당자에 한함) 중 한 가지를 받았으며, 최소 60개월 동안 보조적 내분비요법에 적격하다고 고려되는 환자가 포함됨. 림프절 침범이 없는 2A기 환자는 종양 등급 3 또는 고위험 유전체 양상이 보이거나 Ki67 $\geq 20\%$ 인 종양 등급 2였음

[주요 선정 기준]

- 시험 관련 스크리닝을 진행하기에 앞서 고지에 입각한 환자 동의서(PICF)에 서명하고 서명 날짜를 기재한다.
- 환자는 PICF 서명 당시 18 세 이상이어야 한다.
- 환자는 무작위배정 당시나 보조적 ET 개시 시점(둘 중 먼저 발생하는 시점 기준)에 폐경 여부가 확인된 여성, 아니면 남성이어야 한다.

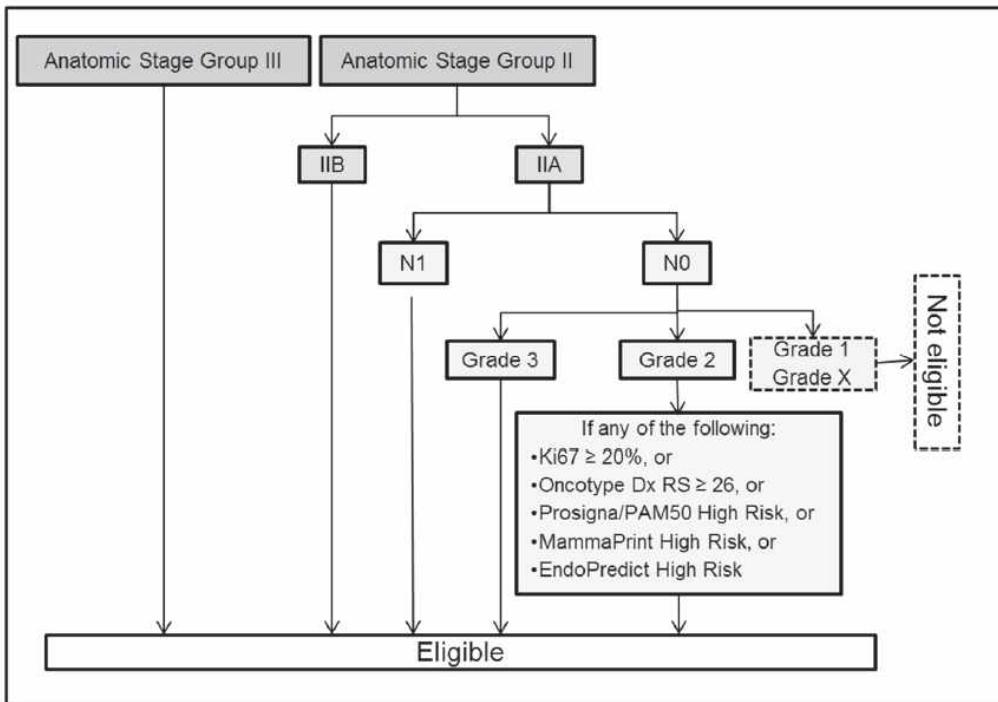
폐경후 상태는 다음과 같이 정의한다.

- 환자가 양측 난소절제술을 받았거나,
- 60세 이상이거나,
- 아니면, 60세 미만이면서 12개월 이상 무월경이 지속되었고(화학요법, 타목시펜, 토레미펜, 난소 억제 중 하나에 해당하지 않음), 난포 자극 호르몬(FSH)과 혈장 에스트라디올 수준이 현지 기준에서 폐경 후 범위에 속함.

참고사항

- 보조적 화학요법 시작 시점에 폐경전인 여성의 경우, 무배란/무월경이더라도 난소의 기능이 아직 온전하거나 다시 회복될 수도 있으므로 무월경은 폐경 상태에 대한 신뢰할 수 있는 표지자가 되지 못한다. 이러한 치료 유도형 무월경 인 여성들의 경우, 폐경후 상태를 판단하기 위해 기관 임상 가이드라인에 따라 FSH 또는 에스트라디올을 연속적으로 측정해야 한다.
 - 폐경후 상태 판단 기준에 부합하지 않는 모든 여성들은 본 시험의 목적에 따라 폐경전으로 간주된다.
4. 조직학적으로 유방의 편측성 원발성 침습선암 (unilateral primary invasive adenocarcinoma) 확진을 받았고, 세포학적이나 조직학적 진단 중 하나를 최초로 받은 날짜(즉, BC 진단을 확진한 병리학 검사 보고일)가 무작위배정 전 18 개월 이내인 환자.
- 다중성(multicentric) 및/또는 다소성(multifocal) 종양 환자는 조직병리학적 검사를 한 모든 병변이 선정기준 5 번과 6 번에서 정하는 병리적 기준을 충족할 경우 등록 자격이 된다.
5. 유방암 환자로서 현지에서 가장 최근에 분석한 조직 샘플의 ER 또는 PgR 이 양성이다.
 6. 동소혼성화검사(in situ hybridization test) 결과가 음성이거나 면역조직 화학상태(IHC)가 0 또는 1+로 정의되는 HER2 음성의 유방암 환자. IHC 가 2+일 경우, 동소혼성화검사(FISH, CISH, 또는 SISH) 결과가 음성이 나와 HER2 음성이 확인되어야 한다 (현지 검사실에서 가장 최근에 분석한 조직 샘플 기준).
 7. 환자(중국에서 등록된 환자 제외)에게 중앙 검사실에 제출할 수 있는 외과 표본 보관 종양 조직이 있어야 한다(참고사항: 선행 전신 요법을 받고 병리적 완전 반응을 보인 환자에서는 최초 진단 시점 또는 선행 요법 투여 전의 보관용 종양 조직이 필수이다).
 8. 환자는 수술적 절제 후 절제 부위의 종양이 완전히 제거되었고, 최종 외과 표본에 현미경적 잔류 종양이 없으며, 아래 카테고리 중 하나에 해당한다(그림 3 참조):
 - 해부학적 병기 III 군, 또는
 - 해부학적 병기 II B 군, 또는
 - 해부학적 병기 II A 군으로서 다음 중 하나에 해당:
 - N1, 아니면
 - N0 이면서:
 - 3 등급, 또는
 - 2 등급이면서 다음 기준 중 어느 것에든 해당:
 - Ki67 \geq 20%, 또는
 - Oncotype DX 유방 재발 점수 \geq 26, 또는
 - Prosigna/PAM50 에서 고위험으로 분류, 또는
 - MammaPrint 에서 고위험으로 분류, 또는
 - EndoPredict EPclin 위험 점수에서 고위험으로 분류.

Inclusion According to Anatomic Stage Group



참고사항:

- 종양의 해부학적 병기가 IIA, N0 인 환자의 경우:
 - 1 등급이거나 등급이 알려지지 않았다면(Gx), 환자는 적합하지 않다.
 - 등급 2인 경우, 현지 관행에 따라 획득했다면(즉, 임상시험 목적을 위한 의무사항은 아님) 유전자 발현 검사 결과 (Oncotype DX, Prosigna/PAM50, MammaPrint 또는 EndoPredict EPclin) 또는 Ki67 수준을 사용해야 한다. 스크리닝에서 결과를 반드시 이용할 수 있어야 한다.
 - 선행 요법을 받은 환자들의 수술전 병기/샘플 및/또는 외과 표본이 위의 기준(병기에 대해, 그리고 병기가 IIA, N0 인 경우 등급 및 Ki67 유전자 발현 검사에 대해서도)을 충족시켜야 한다.
 - AJCC 8 차 해부학적 병기군으로 분류되기 위해서는 (부록 1: 유방암 병기에 대한 해부학적 병기군 가이드라인) T, N, M 카테고리의 확인이 필요하다. 액와 림프절 병기에 선호되는 방식은 ALND 이다. 단, 아래의 경우 N 카테고리 확인에는 SLN 절개 관련 내용을 활용할 수 있다:
 - 1) SLN 에 전이가 없다. (환자가 pN0 로 간주).
 - 2) SLN 에 미세 전이만 있다 (환자가 pN1mi 로 간주).
 - 3) 환자에게 T1–2 이 있고, 수술 전에 임상적으로 분명한 결절이 없고, 선행 화학요법 이력이 없고, 1 개 또는 2 개의 SLN 에 최소 1 개의 거대 전이가 있고, SLN 절개 당시 결절이 엉겨 붙거나 육안상 외부결절성 질병이 없다. (환자가 pN1 으로 간주)
- 이 외의 모든 경우에는 N 카테고리 확인에 ALND 가 요구된다.
9. 필요 시, 제도적 지침에 따라 스크리닝 전에 보조 및/또는 선행 화학요법을 완료한 환자.
 10. 필요 시, 제도적 지침에 따라 스크리닝 전에 보조적 방사선 치료를 완료한 환자
 11. 환자에게 본 시험에서 시행하는 보조적 ET 에 대한 금지 사유가 없고 (무작위배정일 이후) 5 년 또는 그 이상 ET 치료를 받을 수 있다.
 12. 환자는 PICF 서명 당시 표준적인 선행 및/또는 보조적 ET 를 이미 받았을 수 있으나, ET 최초 개시일로부터 12 개월 이내에 무작위배정이 되어야 한다. 가임력 보존을 위한 난소 억제나 단기 ET 는 선행/보조적 ET 로 간주하지 않는다. 환자가 보조적 ET 로 타목시펜 또는 토레미펜을 투여 받고 있었다면 무작위배정이 있기 전에 5 반감기(35 일)의 약효 세척 기간이 있어야 한다 (환자는 그 동안 AI 를 복용할 수 있음).

13. 환자의 ECOG 수행 상태 점수가 0 또는 1 이다.
14. 환자는 아래와 같이 현지 검사실 정의값에 따라 알맞은 골수와 장기 기능을 갖고 있다.
- 절대 호중구 수 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9 /L$.
 - 혈소판 $\geq 100 \times 10^9 /L$.
 - 혈액글로빈 $\geq 9.0 \text{ g}/\text{dL}$.
 - MDRD 공식에 따른 추정 사구체 여과율 (eGFR) $\geq 30 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.
 - 알라닌 아미노전달효소 (ALT) $< 2.5 \times$ 정상 상한 기준치 (ULN).
 - 아스파르테이트 아미노전달효소 (AST) $< 2.5 \times$ ULN.
 - 길버트 증후군 증빙 자료가 많은 환자에서 총 혈청 빌리루빈 < ULN 이거나, 총 빌리루빈 $\leq 3.0 \times$ ULN 이거나, 직접 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN 중 하나에 해당.
 - INR ≤ 1.5 (환자가 혈액응고 방지제를 투여 받고 있고, 무작위배정일 전 7 일 이내에 INR 이 혈액응고 방지제의 사용 목적으로 맞는 치료 범위 내에 있다면 제외).
 - 환자는 무작위배정일 이전에 아래의 실험값이 정상치이거나, 아니면 보충제를 통해 정상치로 보정되어야 한다. (기관 검사실 값이 보정 후 정상치 내의 값으로 기록되어야 함)
 - 칼륨
 - 마그네슘
 - 총 칼슘 (혈청 일부민에 대한 보정값)
15. 중앙 검사실에서 실행한 표준 12 유도 심전도 값이 다음과 같다.
- 스크리닝 시 QTcF 간격 (Fridericia 보정식을 사용한 QT 간격) $< 450 \text{ msec}$.
 - 안정시 심박수 분당 50–90 (ECG 로 확인)
16. 환자는 방문 일정, 치료안, 검사실 테스트 및 그 외 시험과 관련된 절차를 따르겠다는 의지와 여건을 반드시 갖춰야 한다.
17. 생리학적으로 임신 가능한 모든 여성을 의미하는 가임(CBP) 여성(추가 정보는 선정 기준 18 번 참조)은 무작위배정 전 14 일 이내에 혈청 임신 테스트(β -hCG 검사)가 음성으로 확인되어야 한다.
18. 가임 여성은 고효율 피임법을 사용할 의지가 있어야 한다. 피임은 시험 약물 투여 기간 동안과 치료 중단 후 21 일 동안 지속되어야 한다.

● 임상시험용의약품 :

시험약물	리보시클립 (LEE011 200 mg)	레트로졸	아나스트로졸	고세렐린 3.6 mg
투여경로	경구용 정제	경구용 정제	경구용 정제	이식, 프리필드 시린지(pre-filled syringe), 피하 투여
투여량	400 mg	2.5 mg	1 mg	3.6 mg
빈도 또는 투여방식	28일 주기 기준 1-21일까지 1일 1회	1일 1회 지속적 투여	1일 1회 지속적 투여	각 28일 주기에서 1±3일

● 시험군 및 대조군 :

시험군	<ul style="list-style-type: none"> • 리보시클립 : 리보시클립 400 mg(2 x 200 mg)을 28일 주기의 1–21일까지 하루 1회 복용. (최소 36개월 치료) 이어지는 7일(22–28 일) 동안은 리보시클립을 복용하지 않음. 그리고 • 내분비요법(ET)(최소 60개월 치료) : <ol style="list-style-type: none"> 1) 폐경 후 여성 대상 : 매일 레트로졸 2.5 mg을 연속적으로 경구 복용하거나, 아니면 매일 아나스트로졸 1mg을 연속적으로 경구 복용 2) 폐경 전 여성 및 남성 대상 : 매일 레트로졸 2.5 mg을 연속적으로 경구 복용하거나, 아니면 매일 아나스

	<p>트로졸 1 mg을 경구 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> - 위의 스케줄과 함께 4주마다 고세렐린 3.6 mg 을 피하투여
대조군	<ul style="list-style-type: none"> • 내분비요법(ET) (최소 60개월 치료) <ol style="list-style-type: none"> 1) 폐경 후 여성 대상 : 매일 레트로졸 2.5 mg 을 연속적으로 경구 복용하거나, 아니면 매일 아나스트로졸 1mg 을 연속적으로 경구 복용 2) 폐경 전 여성 및 남성 대상 : 매일 레트로졸 2.5 mg을 연속적으로 경구 복용하거나, 아니면 매일 아나스 트로졸 1 mg을 경구 복용 <ul style="list-style-type: none"> - 위의 스케줄과 함께 4 주마다 고세렐린 3.6 mg 을 피하투여

- 시험약(리보시클립) 투여량 조절 : 내약하지 않은 환자에서 1회 용량 조절이 허용됨.
- 시험대상자 참여현황(DCO 2023.7.21.) : 최종 iDFS 분석을 위해 시험약 투여는 리보시클립 + ET군의 1914명(75.1%) 및 ET 단독군의 1748명(68.5%)에서 계속 진행 중이었음. 리보시클립 + ET군에서 상당한 다수의 환자 1996명(78.3%)이 리보시클립을 중단했으며, 1091명(42.8%)이 임상시험 계획서에 따라 3년의 리보시클립 투여를 완료했음. 가장 빈번하게 보고된 리보시클립 조기 중단 사유는 AE(19.5%)였음. NSAI 중단의 가장 빈번한 사유는 질병 재발이었음(리보시클립 + ET군 6.6% vs ET 단독군 8.8%)

Table Patient disposition (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (FAS)

Disposition/Reason	ET + ribociclib N=2549 n (%)	ET only N=2552 n (%)	Total N=5101 n (%)
Number of patients randomized	2549 (100)	2552 (100)	5101 (100)
Number of patients randomized but not treated	23 (0.9)	111 (4.3)	134 (2.6)
Number of patients treated with any treatment	2526 (99.1)	2441 (95.7)	4967 (97.4)
Number of patients who discontinued all treatment components	612 (24.0)	693 (27.2)	1305 (25.6)
Number of patients who discontinued ribociclib	1996 (78.3)	1 (< 0.1)	1997 (39.1)
Number of patients who discontinued NSAI	612 (24.0)	693 (27.2)	1305 (25.6)
Number of patients still on treatment	1914 (75.1)	1748 (68.5)	3662 (71.8)
Primary reason for ribociclib discontinuation			
Completed	1091 (42.8)	0	1091 (21.4)
Adverse event	498 (19.5)	0	498 (9.8)
Patient decision to discontinue treatment	135 (5.3)	0	135 (2.6)
Disease recurrence	122 (4.8)	0	122 (2.4)
Withdrawal by patient	82 (3.2)	0	82 (1.6)
Physician decision	24 (0.9)	0	24 (0.5)
Other	23 (0.9)	0	23 (0.5)
Lost to follow-up	8 (0.3)	0	8 (0.2)
Protocol deviation	6 (0.2)	1 (< 0.1)	7 (0.1)
Death	4 (0.2)	0	4 (0.1)
Endocrine therapy discontinuation	3 (0.1)	0	3 (0.1)
Primary reason for NSAI discontinuation			
Disease recurrence	168 (6.6)	224 (8.8)	392 (7.7)
Patient decision to discontinue treatment	138 (5.4)	126 (4.9)	264 (5.2)
Adverse event	131 (5.1)	113 (4.4)	244 (4.8)
Withdrawal by patient	117 (4.6)	162 (6.3)	279 (5.5)
Physician decision	28 (1.1)	32 (1.3)	60 (1.2)
Lost to follow-up	10 (0.4)	18 (0.7)	28 (0.5)
Death	7 (0.3)	3 (0.1)	10 (0.2)
Other	7 (0.3)	9 (0.4)	16 (0.3)
Protocol deviation	6 (0.2)	6 (0.2)	12 (0.2)
Number of patients who have entered the follow-up phase	330 (12.9)	389 (15.2)	719 (14.1)
Number of patients who discontinued from trial	388 (15.2)	494 (19.4)	882 (17.3)
Withdrawal by patient	253 (9.9)	359 (14.1)	612 (12.0)
Death	84 (3.3)	88 (3.4)	172 (3.4)
Lost to follow-up	22 (0.9)	30 (1.2)	52 (1.0)
Physician decision	20 (0.8)	11 (0.4)	31 (0.6)
Other	4 (0.2)	2 (0.1)	6 (0.1)
Protocol deviation	4 (0.2)	4 (0.2)	8 (0.2)
Pregnancy	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.1-1.3a_b]

- 분석군 :

Table Analysis sets (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (FAS)

Analysis set	Study treatment		Total
	Ribociclib plus ET N=2549 n (%)	ET only N=2552 n (%)	N=5101 n (%)
Full Analysis Set (FAS)	2549 (100)	2552 (100)	5101 (100)
Safety set	2525 (99.1)	2442 (95.7)	4967 (97.4)
Per-protocol set (PP)	2496 (97.9%)	2423 (94.9%)	4919 (96.4)

Denominator for percentages is based on the number of patients in the full analysis set.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.1-1.1]

- 충화인자에 따른 시험대상자 분포 : 충화요인(IRT 별)에 따라 무작위배정된 시험대상자 수는 두 군간 유사하였음. IRT에 따르면, 폐경전 여성 및 남성은 44.2%, 폐경후 여성은 55.8%였음. 해부학적 병기 그룹 2기 및 3기에 해당하는 시험대상자 비율은 각각 42.2%, 57.8%였음. 이전에 화학요법을 받은 적이 있는 시험대상자는 86.9%, 이전에 화학요법을 받은 적이 없는 시험대상자는 13.1%였음. 북미/서유럽/오세아니아 국가에서 등록된 시험대상자는 61.3%이며, 그 외 국가에서 38.7%가 등록되었음
- 인구통계학적 특성 : 임상시험에 참여한 대다수는 여성(여성 99.5%, 남성 0.4%). 대상 환자군의 연령 중간값은 52세(범위: 24~90세)였으며, 환자의 15.2%가 65세 이상의 고령자였음. 백인(73.4%), 아시아인(13.2%), 흑인 또는 아프리카계 미국인(1.7%), 아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민(0.1%) 및 태평양 섬 원주민(0.1%)이었음. 히스패닉 또는 라틴계 아닌 경우(81.0%)가 가장 빈도가 높은 인종이었고 그 다음이 히스패닉 또는 라틴계(8.5%)였음. 각 치료군에서 환자의 절반 이상(59.0%)이 유럽에 거주하였으며, 북미/호주(24.2%), 아시아(11.2%), 그리고 라틴 아메리카(5.5%) 등의 순이었음. 환자 대다수(83.1%)는 기준선 ECOG 수행 상태가 0이었음. 인구학적 특성은 두 군 간 유사한 경향을 보였음
- 질병 특성 : Anatomic Stage group 2기에 해당하는 시험대상자는 2,045명(40.1%)였으며(2A 1000명(19.6%), 2B 1045명(20.5%)), 환자의 절반 이상(59.6%)이 3기였음. AJCC 병기 도출에 사용된 림프절 상태를 기준으로 N0에 해당하는 시험대상자는 613명(12.0%)였음. 주된 조직학은 침윤성 유관 관암종이었음(3738명(73.3%)). Ki67 점수(지역에 따라 수행된 경우)가 20% 이하 및 20%를 초과하는 시험대상자 수는 각각 37.1%, 36.8%였음. 질병의 전반적인 특성은 두 군 간 유사하였음
- 이전 항암요법 : 전체적으로, 환자의 44.6%와 84.5%는 임상시험 시작 전에 선행 보조요법과 보조요법 환경에서 각각 이전 항암 약물을 투여받았음

[일차유효성 평가결과]

- 일차 유효성 변수인 침윤성 무질병 생존율(iDFS), Invasive disease-free survival)는 STEEP 기준(Hudis et al 2007)에 따라 시험자가 현지에서 평가한 바와 같이, 무작위배정일부터 국소 침습성 유방암 재발, 국소 침습성 재발, 원격 재발, 사망(모든 원인), 대측성 침습성 BC, 또는 이차 원발성 비유방 침습성 암(피부의 기저세포암종 및 편평세포암종 제외)의 첫 사례일까지의 시간으로 정의됨. 일차 유효성 평가결과에 대한 시험약의 유효성은 세 번째 중간 분석결과(primary iDFS analysis IA3, Data cut-off 2023.01.11.기준) 및 최종 iDFS 분석결과(Data

cut-off 2023.07.21. 기준)로 뒷받침함

Log-rank test

- (primary iDFS analysis IA3) 일차 분석결과(426건, Data cut-off 2023.01.11.기준), ET 단독군 대비 리보시클립 + ET 병용군에서 STEEP 기준에 따라 시험자가 평가한 iDFS가 통계적으로 유의하게 개선되었음(one sided stratified log-rank test p-value = 0.0014). 사전에 정의된 Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) 중단 기준을 충족하였음(우월성 주장을 위한 p-value < 0.0128) 독립적인 DMC는 iDFS 결과가 통계적으로 유의하고 임상적으로 우월성을 입증하는 기준을 충족한다고 결론 내렸음. iDFS의 추적조사 기간 중간값은 27.7개월(범위 0~45개월)이었음
- (Final iDFS analysis) 최종 iDFS 분석결과(509건, Data cut-off 2023.07.21. 기준), ET 단독군과 비교하여 리보시클립 + ET 병용군의 STEEP 기준에 따라 시험자가 평가한 iDFS는 일차 분석결과와 동일하게 유의한 개선이 지속적으로 나타났음. 최종 iDFS는 6.3개월의 추가적인 추적관찰 및 iDFS에 대한 추가적인 33.3개월의 추적관찰 자료를 포함함

Table Log-rank test for iDFS (FAS)

Treatment	n/N (%)	Comparison	Z-statistic	p-value*
Primary iDFS Analysis (DCO 11-Jan-2023)				
Ribociclib + ET	189/2549 (7.4)	vs. ET Only	-2.9847	0.0014
ET Only	237/2552 (9.3)			
Final iDFS Analysis (DCO 21-Jul-2023)				
Ribociclib + ET	226/2549 (8.9)	vs. ET Only	-3.2528	0.0006
ET Only	283/2552 (11)			

n is the number of iDFS events.

N = total number of patients included in the analysis.

* 1-sided p-value for log-rank test stratified by premenopausal women and men vs. postmenopausal women, anatomic stage group II vs. anatomic stage group III, prior neo-/adjuvant chemotherapy (yes vs. no) and North America/Western Europe/Oceania vs. rest of world.

Source: [Study O12301C Primary Analysis CSR-Table 11-1], [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.2-2.1]

Cox regression model

- 일차 및 최종 iDFS 분석 모두에 대해, stratified Cox regression model을 사용하여 iDFS의 위험비를 추정하였음. 일차 iDFS 분석결과(Data cut-off 2023.01.11.기준), 리보시클립 + ET군에서 iDFS에 대한 상대 위험 감소는 25.2%로 추정되었음(Hazard ratio 0.748[95%CI 0.618-0.906]). 최종 iDFS 분석결과(Data cut-off 2023.07.21. 기준), 일차 iDFS 분석과 유사하게 리보시클립 + ET 병용군에서 iDFS에 대한 상대 위험 감소는 25.1%로 추정되었음(Hazard ratio 0.749[95%CI 0.628-0.892])(one-sided stratified log-rank test nominal p-value = 0.0006). 일차 및 최종 iDFS 분석의 위험비는 미미한 차이를 보이지만, 최종 iDFS 분석에서 신뢰구간이 좁아져 자료의 안정성과 유효성이 지속됨을 보여주었음

Table Cox regression for iDFS (FAS)

Treatment	n/N (%)	Comparison	Hazard Ratio	95% CI
Primary iDFS Analysis (DCO 11-Jan-2023)				
Ribociclib + ET	189/2549 (7.4)	vs. ET Only	0.748	(0.618, 0.906)
ET Only	237/2552 (9.3)			
Final iDFS Analysis (DCO 21-Jul-2023)				
Ribociclib + ET	226/2549 (8.9)	vs. ET Only	0.749	(0.628, 0.892)
ET Only	283/2552 (11.1)			

n is the number of iDFS events.

N = total number of patients included in the analysis.

Hazard rate in group ribociclib + ET versus hazard rate in group ET only is computed using the Cox proportional hazards model with treatment as a single covariate and premenopausal women and men vs. postmenopausal women, anatomic stage group II vs. anatomic stage group III, prior neo-/adjuvant chemotherapy (yes vs. no) and North America/Western Europe/Oceania vs. rest of world as

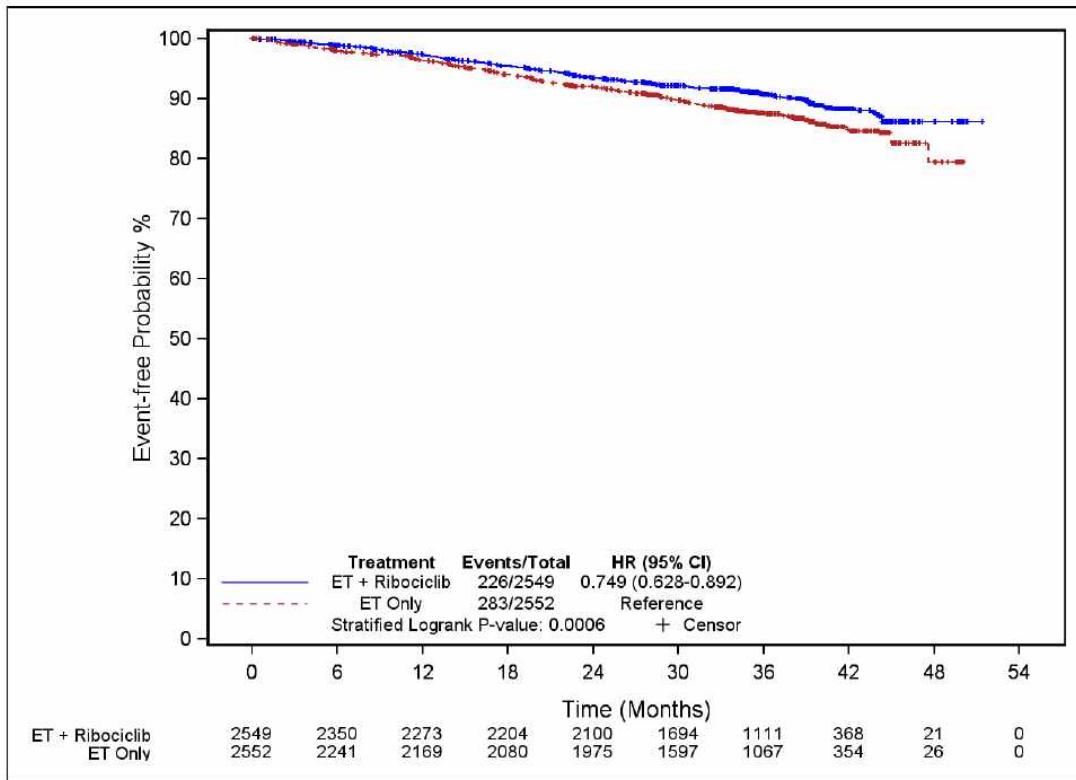
stratification factors. The group ET only is the reference in the hazard ratio calculation.

Source: [Study O12301C Primary Analysis CSR-Table 11-2], [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.2-4.1]

iDFS에 대한 Kaplan-Meier estimates

- 일차 iDFS 분석(Data cut-off 2023.01.11. 기준)의 경우, 리보시클립 + ET 군 및 ET 단독군에서 3년 iDFS 비율은 각각 90.4%(95% CI: 88.6, 91.9), ET 단독군에서 87.1%(95% CI: 85.3, 88.8)였으며, 이는 리보시클립 + ET 군에 우호적으로 3.3%의 절대적 유익성을 보여주었음
- 최종 iDFS 분석(Data cut-off 2023.07.21. 기준)에서, iDFS 사건이 발생하지 않은 확률은 리보시클립 + ET 군에서 여전히 더 높았음. 리보시클립 + ET 군, ET 단독군에서 3년 iDFS 비율은 각각 90.7%(95% CI: 89.3, 91.8), 87.6%(95% CI: 86.1, 88.9)로, 일차 iDFS 분석과 유사했으며 리보시클립 + ET 군에 우호적으로 3.1%의 절대적 유익성을 보여주었음

Figure Kaplan-Meier plot for iDFS (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (FAS)



p-value from stratified log-rank test is one-sided.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Figure 14.2-1.1]

Table Kaplan-Meier Estimates for iDFS (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) FAS

ET + ribociclib N=2549		ET only N=2552	
Time	KM % estimate 95% CI	Time	KM % estimate 95% CI
Month 6	98.9 (98.4, 99.2)	Month 6	97.9 (97.3, 98.4)
Month 12	97.3 (96.5, 97.9)	Month 12	96.3 (95.4, 97.0)
Month 18	95.4 (94.5, 96.2)	Month 18	94.0 (93.0, 94.9)
Month 24	93.5 (92.4, 94.4)	Month 24	92.0 (90.8, 93.0)
Month 30	92.1 (90.9, 93.1)	Month 30	89.7 (88.3, 90.9)
Month 36	90.7 (89.3, 91.8)	Month 36	87.6 (86.1, 88.9)
Month 42	88.3 (86.4, 89.9)	Month 42	84.8 (82.8, 86.6)
Month 48	86.2 (83.5, 88.5)	Month 48	79.5 (71.4, 85.5)
Month 54	NE (NE, NE)	Month 54	NE (NE, NE)

NE = Not estimable.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.2-3.1]

- 리보시클립 + ET군에서 ET 단독군에 비해 원격 재발 iDFS 사례(distance recurrence iDFS

event)가 더 적게 보고되었음(5.7% vs 8.0%). 두 투여군에서 가장 흔한 iDFS 사례 재발 부위(사망 및 이차 원발성 비유방 침습성 암 제외)는 빼였음(리보시클립 + ET군 3.4% vs ET 단독군 4.4%)

**Table Invasive Disease Free Survival - Type and Site of First iDFS Event
(final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (FAS)**

	ET + ribociclib N=2549 n (%)	ET only N=2552 n (%)
Type of first iDFS event		
Invasive ipsilateral breast tumor recurrence	8 (0.3)	8 (0.3)
Local/regional invasive recurrence	23 (0.9)	40 (1.6)
Distant recurrence	146 (5.7)	205 (8.0)
Invasive contralateral breast cancer	9 (0.4)	9 (0.4)
Death	17 (0.7)	7 (0.3)
Primary cause of death adverse event	15 (0.6)	3 (0.1)
Primary cause of death disease recurrence/progression	1 (0.0)	0
Primary cause of death other	1 (0.0)	4 (0.2)
Second primary non-breast invasive cancer	34 (1.3)	34 (1.3)
Site(s) of iDFS event recurrence (excluding death and second primary non-breast invasive cancer)		
Ipsilateral breast	8 (0.3)	8 (0.3)
Ipsilateral chest wall/skin	11 (0.4)	15 (0.6)
Ipsilateral axilla	5 (0.2)	8 (0.3)
Regional lymph nodes	10 (0.4)	21 (0.8)
Contralateral breast (with or without contralateral lymph nodes)	9 (0.4)	9 (0.4)
Bone	87 (3.4)	112 (4.4)
Liver	43 (1.7)	67 (2.6)
Lung/pleura	29 (1.1)	47 (1.8)
Central nervous system	14 (0.5)	18 (0.7)
Distant lymph nodes	23 (0.9)	30 (1.2)
Other	10 (0.4)	13 (0.5)

-Patients may have multiple iDFS recurrence sites counted in the table, but are only counted once per patient per site.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.2-5.3]

민감도 분석결과

- PPS 분석군에서 iDFS 분석시, FAS 분석군의 최종 iDFS 분석결과와 동일한 경향을 보였음 (one-sided stratified log-rank test p-value = 0.0005 stratified Cox regression model hazard ratio = 0.746; 95% CI: 0.626, 0.890)
- 누락된 iDFS 평가, iDFS 소급 적용, 새로운 항암 요법, 임상적인 재발, 코로나19로 인한사망 제외를 기반으로 한 민감도 분석에서도 최종 iDFS 분석결과와 동일한 경향을 보였음(표 참조)

Table Sensitivity analysis for iDFS assessment (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (FAS)

Sensitivity analysis	Treatment	n/N	p-value	Hazard ratio (95% CI)
Stratified analysis (FAS)	Ribociclib + ET	226/2549	0.0006	0.749 (0.628, 0.892)
	ET only	283/2552		
Stratified analysis (PPS)	Ribociclib + ET	223/2496	0.0005	0.746 (0.626, 0.890)
	ET only	281/2423		
Stratified analysis per CRF	Ribociclib + ET	226/2549	0.0004	0.742 (0.622, 0.884)
	ET only	283/2552		
Unstratified log-rank test and Cox model	Ribociclib + ET	226/2549	0.0009	0.758 (0.637, 0.903)
	ET only	283/2552		
Stratified Cox model adjusting for baseline covariates [a]	Ribociclib + ET	226/2549	0.0007	0.752 (0.631, 0.897)
	ET only	283/2552		
Actual event [b]	Ribociclib + ET	220/2549	0.0006	0.746 (0.625, 0.891)
	ET only	276/2552		
Backdating [c]	Ribociclib + ET	226/2549	0.0006	0.748 (0.628, 0.892)
	ET only	283/2552		
Censoring for antineoplastic therapy [d]	Ribociclib + ET	216/2549	0.0011	0.755 (0.631, 0.904)
	ET only	264/2552		
Clinical recurrence [e]	Ribociclib + ET	226/2549	0.0005	0.746 (0.626, 0.888)
	ET only	284/2552		
Censoring COVID death [f]	Ribociclib + ET	220/2549	0.0002	0.731 (0.613, 0.873)
	ET only	282/2552		

CI = Confidence interval.

[a] Baseline covariates included in the Cox proportional hazard model are Age category (<45, 45 - 54, and 55 - 64 vs. ≥65 years of age), ER/PR status (ER+/PR+ vs. other), and ET type (Letrozole vs. Anastrozole).

[b] Analysis excludes the event whenever it occurred after missing ≥ 2 tumor assessments during first 24 months or after missing ≥ 1 tumor assessment after the first 24 months.

[c] Analysis uses the date of the next scheduled assessment for events occurring after missing ≥ 1 assessment.

[d] Analysis performed by censoring patients at start of new antineoplastic therapy.

[e] Analysis considering treatment discontinuation due to disease recurrence as iDFS event without confirmation of recurrence.

[f] Analysis performed by censoring patients with COVID death as a measure of iDFS hazard ratio in a post COVID pandemic setting.

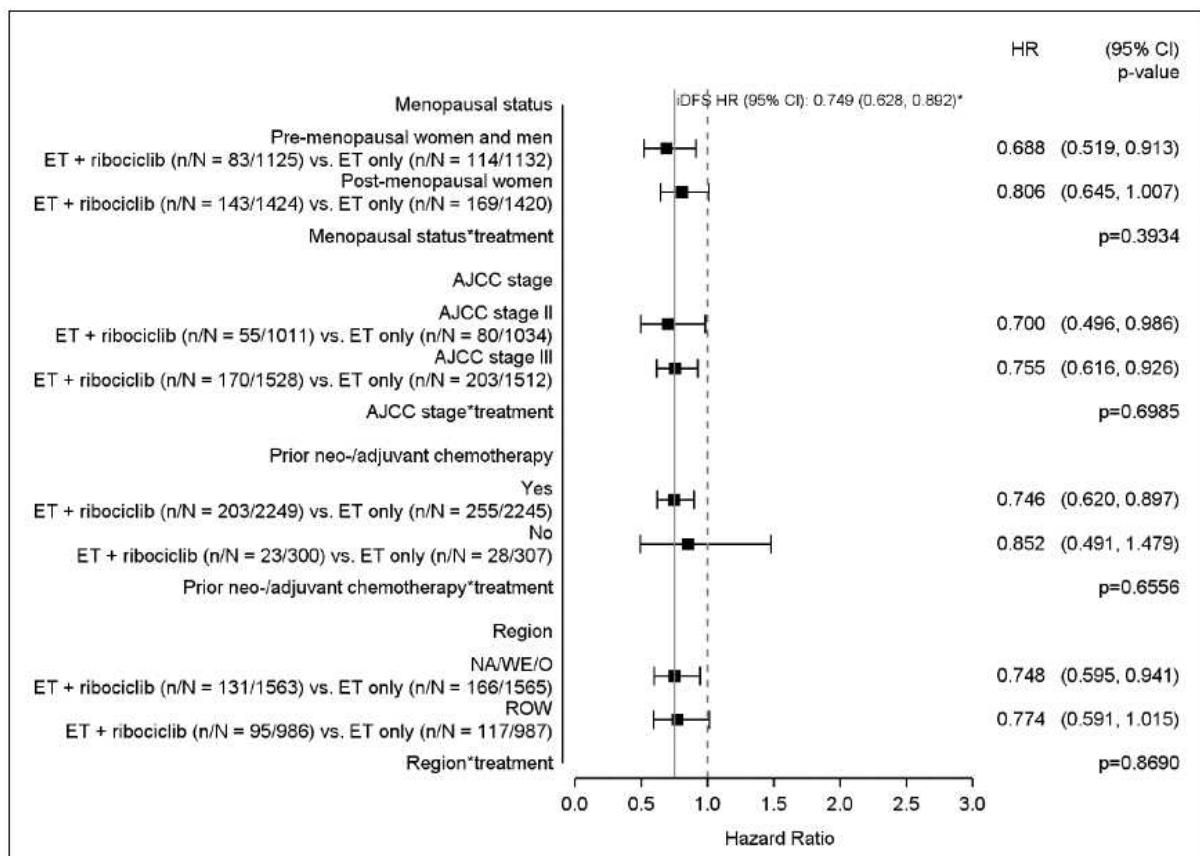
p-values were calculated based on log-rank test for [b],[c] and [d]. For [a], it is calculated based on wald test statistic of the hazard ratio.

Source: [\[Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.2-4.1, Table 14.2-4.2, Table 14.2-4.3, Table 14.2-4.4, Table 14.2-4.5, Table 14.2-4.6, Table 14.2-4.7, Table 14.2-4.13, 14.2-5.1, 14.2-5.2\]](#)

하위분석결과

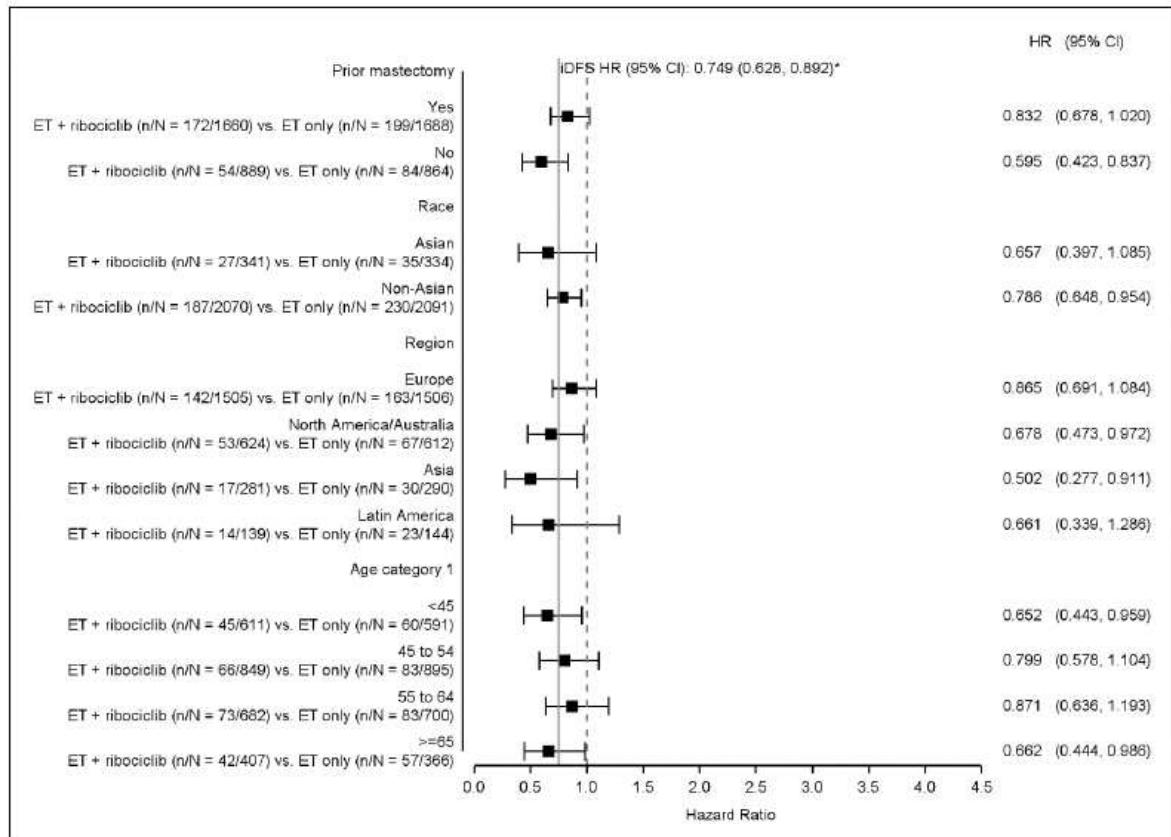
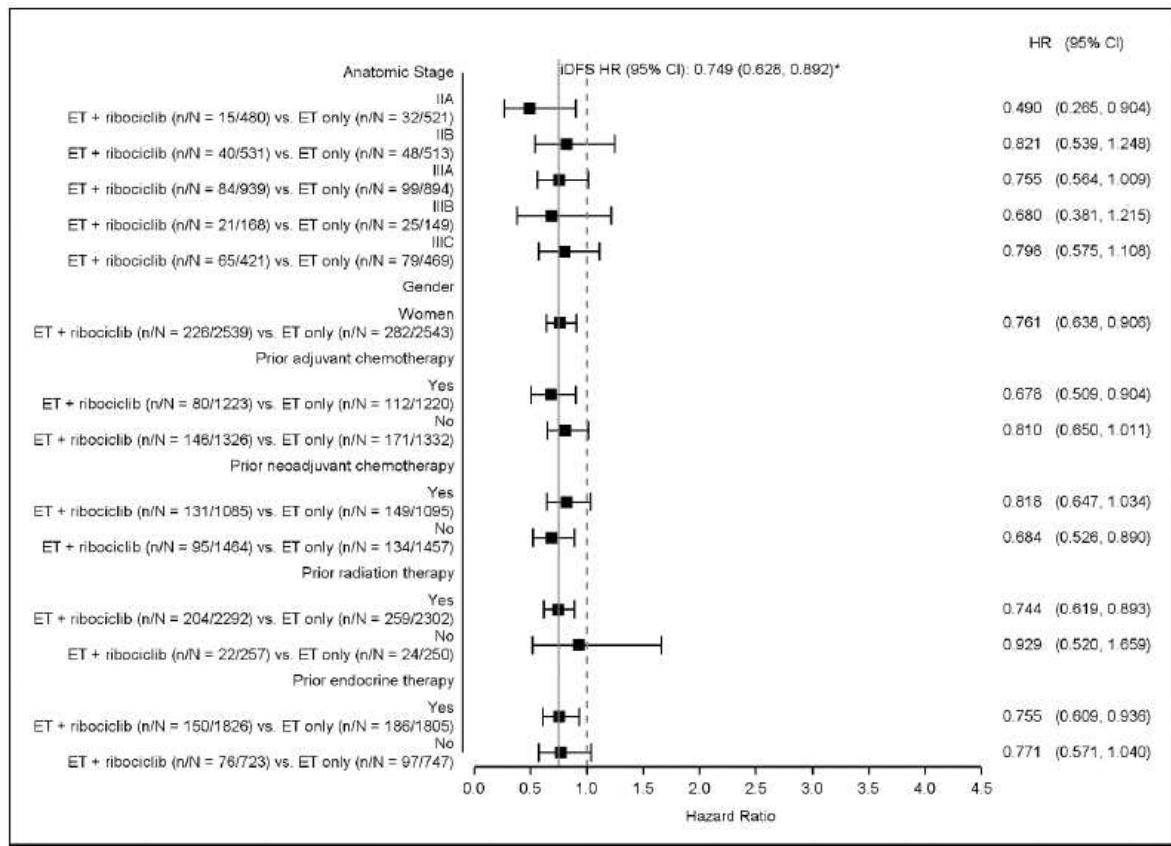
- 일차 iDFS 분석 및 최종 iDFS 분석에 대해 충화요인(해부학적 병기, 이전 신(보조) 항암화학요법, 폐경 상태, 지리적 지역)에 따른 하위분석결과, 리보시클립 + ET 군에 우호적으로 일관된 경향을 보였으며, 충화요인과 치료효과간 유의한 상호작용은 확인되지 않았음(all p-value <0.05). 다른 주요 하위분석결과에서도 동일한 경향을 보였음

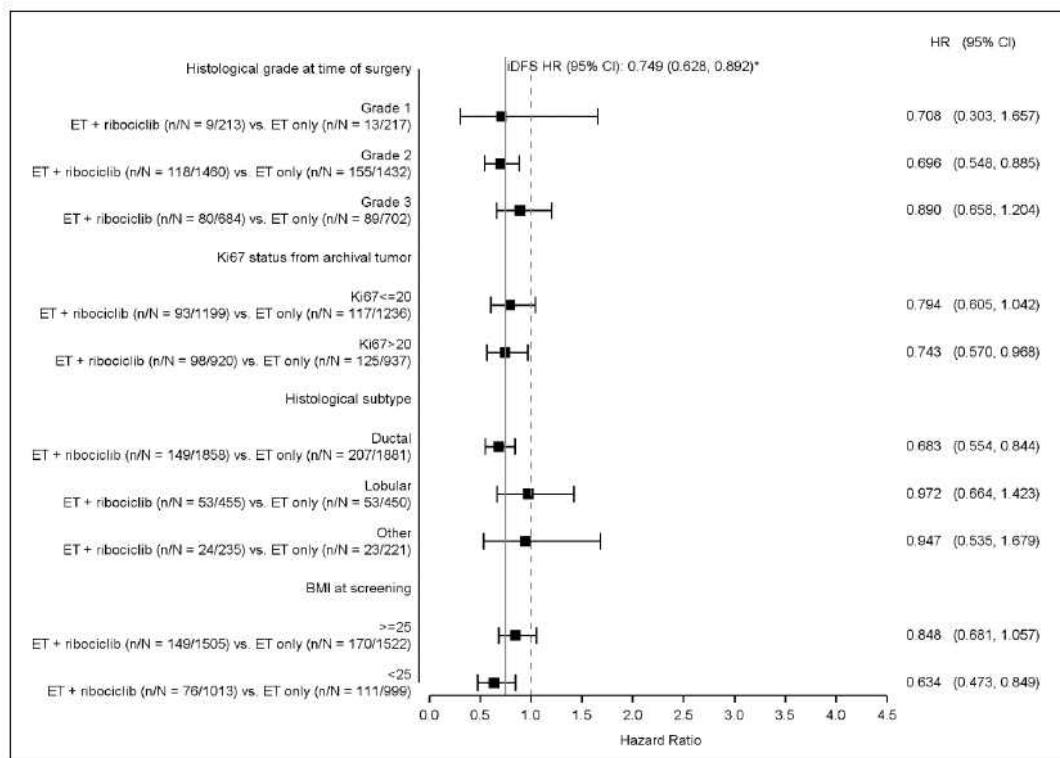
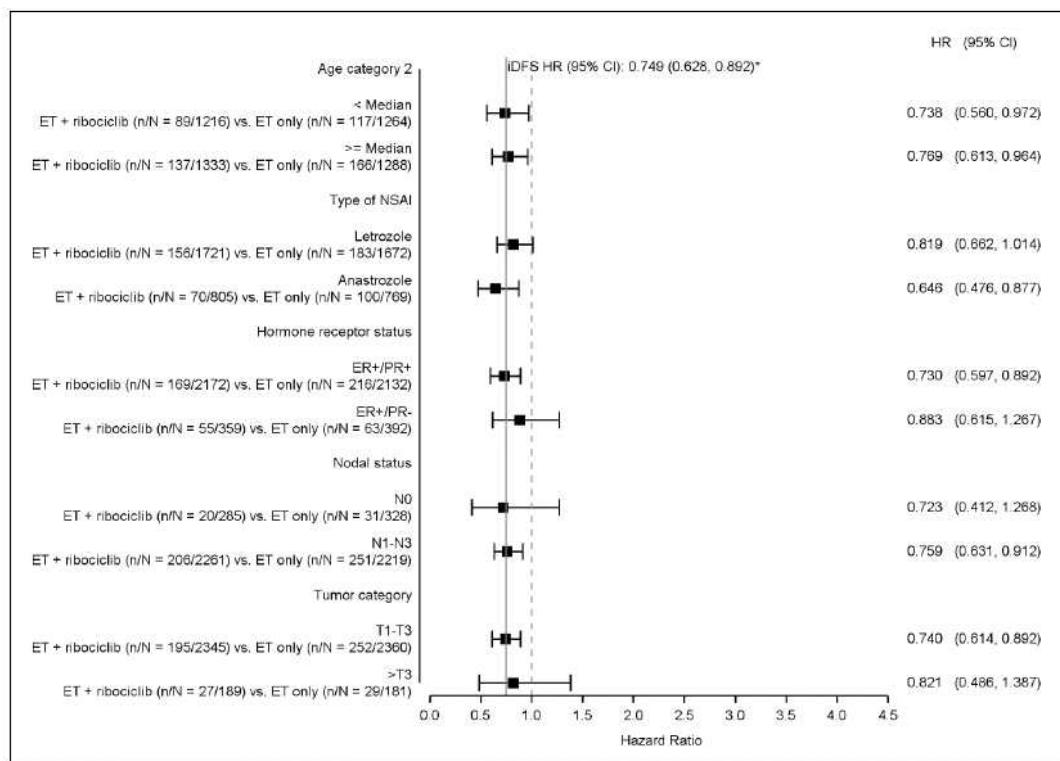
Figure Forest plot of iDFS by stratum (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (FAS)



* Hazard rate in group ET + ribociclib versus hazard rate in group ET only is computed using the Cox proportional hazards model with treatment as a single covariate and premenopausal women and men vs. postmenopausal women, anatomic stage group II vs. anatomic stage group III, prior neo-/adjuvant chemotherapy (yes vs. no) and North America/Western Europe/Oceania vs. rest of world as stratification factors. The group ET only is the reference in the hazard ratio calculation.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Figure 14.2-4.1]





*-Hazard rate in group ribociclib + ET versus hazard rate in group ET only is computed using the Cox proportional hazards model with treatment as a single covariate and premenopausal women and men vs. postmenopausal women, anatomic stage group II vs. anatomic stage group III, prior neo-/adjuvant chemotherapy (yes vs. no) and North America/Western Europe/Oceania vs. rest of world as stratification factors. The group ET only is the reference in the hazard ratio calculation.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Figure 14.2-4.2]

[이차유효성 평가결과]

① 무재발 생존(Recurrence-free survival, RFS)

Log-rank test

- 일차 iDFS 분석결과, 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군에서 무재발 생존율은 각각 6.2%, 8.1%였으며, ET 단독군과 비교하여 리보시클립 + ET군에서 STEEP 기준에 따라 시험자가 평가한 RFS는 통계적으로 유의하게 개선되었음(one-sided stratified log-rank test nominal p-value = 0.0008)
- 최종 iDFS 분석결과, 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군에서 무재발 생존율은 각각 7.5%, 0.7%였으며, ET 단독군과 비교하여 리보시클립 + ET 병용군의 STEEP 기준에 따라 시험자가 평가한 RFS는 일차 분석결과와 동일하게 유의한 개선이 지속적으로 나타났음(one-sided stratified log-rank test nominal p-value = 0.0004)

Table Log rank test result for RFS (FAS)

Treatment	n/N (%)	Comparison	Z-statistic	p-value*
Primary iDFS Analysis (DCO 11-Jan-2023)				
Ribociclib + ET	159/2549 (6.2)	vs. ET Only	-3.1440	0.0008
ET Only	207/2552 (8.1)			
Final iDFS Analysis (DCO 21-Jul-2023)				
Ribociclib + ET	192/2549 (7.5)	vs. ET Only	-3.3332	0.0004
ET Only	248/2552 (9.7)			

n is the number of RFS events.

N = total number of patients included in the analysis.

* 1-sided p-value for log-rank test stratified by premenopausal women and men vs. postmenopausal women, anatomic stage group II vs. anatomic stage group III, prior neo-/adjuvant chemotherapy (yes vs. no) and North America/Western Europe/Oceania vs. rest of world.

Source: [Study O12301C Primary Analysis CSR-Table 11-9], [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.2-2.3]

Cox regression model

- 일차 iDFS 분석에서, 리보시클립 + ET군의 환자에서 RFS 사건의 상대 위험 감소는 28.1%로 추정되었음(hazard ratio 0.719[95%CI 0.584–0.884])
- 최종 iDFS 분석결과는 일차 iDFS 분석결과와 유사했으며, 리보시클립 + ET군의 환자에서 RFS 사건의 상대 위험 감소는 27.3%로 추정되었음(hazard ratio 0.727[95% CI 0.602–0.877])

Table Cox regression for RFS (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (FAS)

Treatment	n/N (%)	Comparison	Hazard Ratio	95% CI
Ribociclib + ET	192/2549 (7.5)	vs. ET Only	0.727	(0.602, 0.877)
ET Only	248/2552 (9.7)			

n is the number of RFS events.

N = total number of patients included in the analysis.

Hazard rate in group ribociclib + ET versus hazard rate in group ET only is computed using the Cox proportional hazards model with treatment as a single covariate and premenopausal women and men vs. postmenopausal women, anatomic stage group II vs. anatomic stage group III, prior neo-/adjuvant chemotherapy (yes vs. no) and North America/Western Europe/Oceania vs. rest of world as stratification factors. The group ET only is the reference in the hazard ratio calculation.

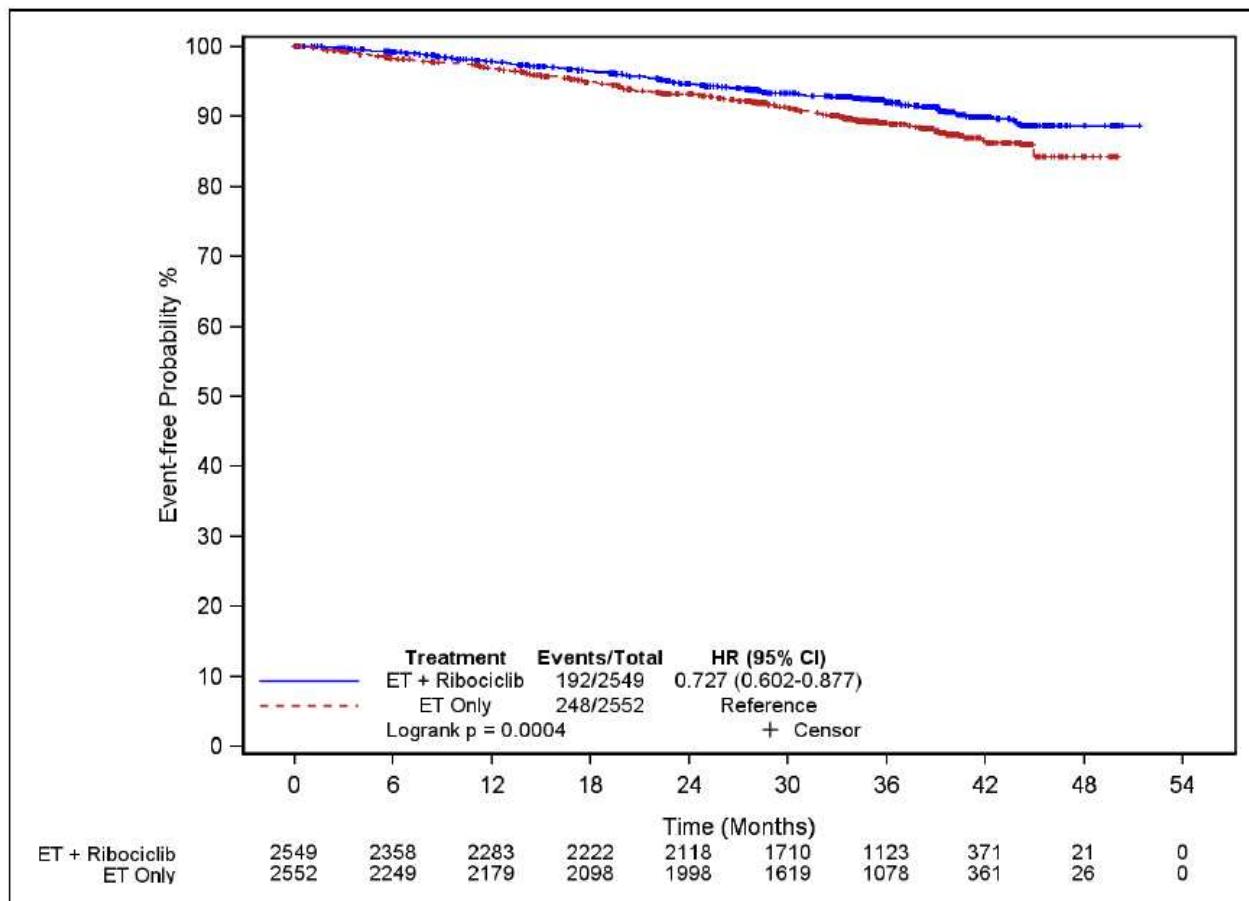
Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.2-4.8]

RFS에 대한 Kaplan-Meier estimates

- 일차 iDFS 분석에서, 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군에서 3년 RFS 비율은 각각 91.7%[95%CI 90.1–93.1], 88.6%[95%CI 86.8–90.2]였으며, 이는 리보시클립 + ET에 우호적으로 3년 RFS 비율의 3.1% 개선을 보여줌
- 최종 iDFS 분석에서 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군에서 3년 RFS 비율의 카플란-마이어 추정치는 각각 92.1%[95%CI 90.9–93.2], 89.1%[95%CI 87.6–90.4]였으며, 이는 리보시클립 + ET

에 우호적으로 3.0%의 개선을 보여줌

Figure Kaplan-Meier plot for RFS (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (FAS)



p-value from stratified log-rank test is one-sided.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Figure 14.2-1.9]

② 원격 무질병 생존(Distant disease-free survival, DDFS)

Log-rank test

- 일차 iDFS 분석결과, 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군에서 원격 무질병 생존율은 각각 6.6%, 8.3%였으며, ET 단독군과 비교하여 리보시클립 + ET군에서 STEEP 기준에 따라 시험자가 평가한 DDFS는 통계적으로 유의하게 개선되었음(one-sided stratified log-rank test nominal p-value =0.0017)
- 최종 iDFS 분석결과, 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군에서 원격 무질병 생존율 각각 8.0%, 10.0%였으며, ET 단독군과 비교하여 리보시클립 + ET 병용군의 STEEP 기준에 따라 시험자가 평가한 DDFS는 일차 분석결과와 동일하게 유의한 개선이 지속적으로 나타났음(one-sided stratified log-rank test nominal p-value =0.0010)

Table Log rank test results for DDFS (FAS)

Treatment	n/N (%)	Comparison	Z-statistic	p-value*
Primary iDFS analysis (DCO 11-Jan-2023)				
Ribociclib + ET	167/2549 (6.6)	vs. ET Only	-2.9299	0.0017
ET Only	212/2552 (8.3)			
Final iDFS Analysis DCO 21-Jul-2023				
Ribociclib + ET	204/2549 (8.0)	vs. ET Only	-3.0868	0.0010
ET Only	256/2552 (10.0)			

n is the number of DDFS events.

N = total number of patients included in the analysis.

* 1-sided p-value for log-rank test stratified by premenopausal women and men vs. postmenopausal women, anatomic stage group II vs. anatomic stage group III, prior neo-/adjuvant chemotherapy (yes vs. no) and North America/Western Europe/Oceania vs. rest of world.

Source: [Study O12301C Primary Analysis CSR-Table 11-12], [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.2-2-4.]

Cox regression model

- 일차 iDFS 분석에서, 리보시클립 + ET군의 환자에서 DDFS 사건의 상대 위험 감소는 26.1%로 추정되었음(hazard ratio 0.739[95%CI 0.603–0.905])
- 최종 iDFS 분석결과는 일차 iDFS 분석결과와 유사했으며, 리보시클립 + ET군의 환자에서 DDFS 사건의 상대 위험 감소는 25.1%로 추정되었음(hazard ratio 0.749[95% CI 0.623–0.900])

Table Cox regression for DDFS (FAS)

Treatment	n/N (%)	Comparison	Hazard Ratio	95% CI
Primary iDFS analysis (DCO 11-Jan-2023)				
Ribociclib + ET	167/2549 (6.6)	vs. ET Only	0.739	(0.603, 0.905)
ET Only	212/2552 (8.3)			
Final iDFS analysis (DCO 21-Jul-2023)				
Ribociclib + ET	204/2549 (8.0)	vs. ET Only	0.749	(0.623, 0.900)
ET Only	256/2552 (10.0)			

n is the number of DDFS events.

N = total number of patients included in the analysis.

Hazard rate in group ribociclib + ET versus hazard rate in group ET only is computed using the Cox proportional hazards model with treatment as a single covariate and premenopausal women and men vs. postmenopausal women, anatomic stage group II vs. anatomic stage group III, prior neo-/adjuvant chemotherapy (yes vs. no) and North America/Western Europe/Oceania vs. rest of world as stratification factors. The group ET only is the reference in the hazard ratio calculation.

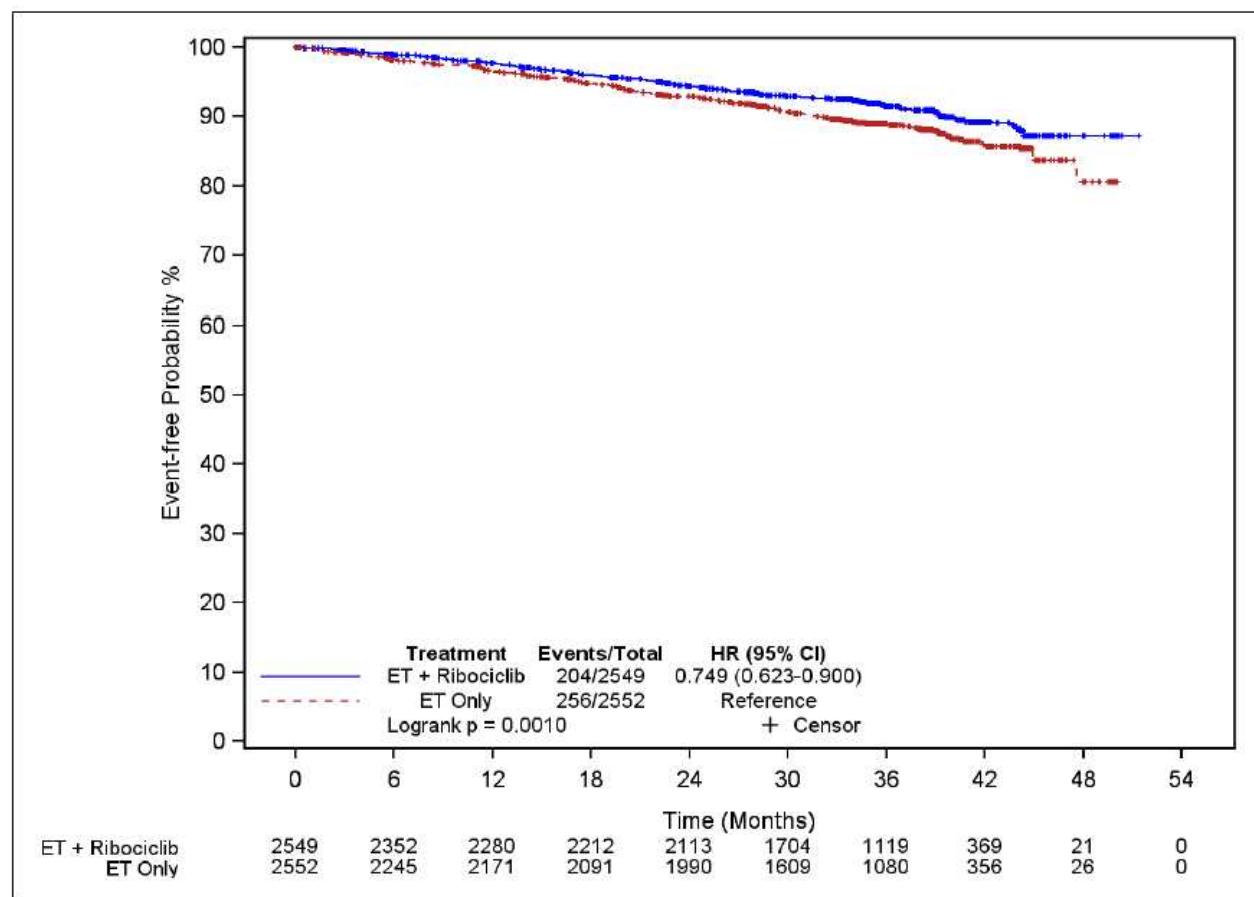
Source: [Study O12301C Primary Analysis CSR-Table 11-13], [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.2-4.9]

DDFS에 대한 Kaplan-Meier estimates

- 일차 iDFS 분석에서, 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군에서 3년 DDFS 비율은 각각 90.8%[95%CI 89.0–92.4], 88.6%[95%CI 86.8–90.1]였으며, 이는 리보시클립 + ET에 우호적으로 3년 DDFS 비율의 2.2% 개선을 보여줌
- 최종 iDFS 분석에서 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군에서 3년 DDFS 비율의 카플란-마이어

추정치는 각각 91.5%[95%CI 90.2-92.7], 88.9%[95%CI 87.4-90.2]였으며, 이는 리보시클립 + ET에 우호적으로 2.6%의 개선을 보여줌

Figure Kaplan-Meier plot for DDFS (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (FAS)



p-value from stratified log-rank test is one-sided.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix1-Figure 14.2-1.10]

③ (post-hoc analysis) 원격 무재발 생존(Distant recurrence-free survival, DRFS)

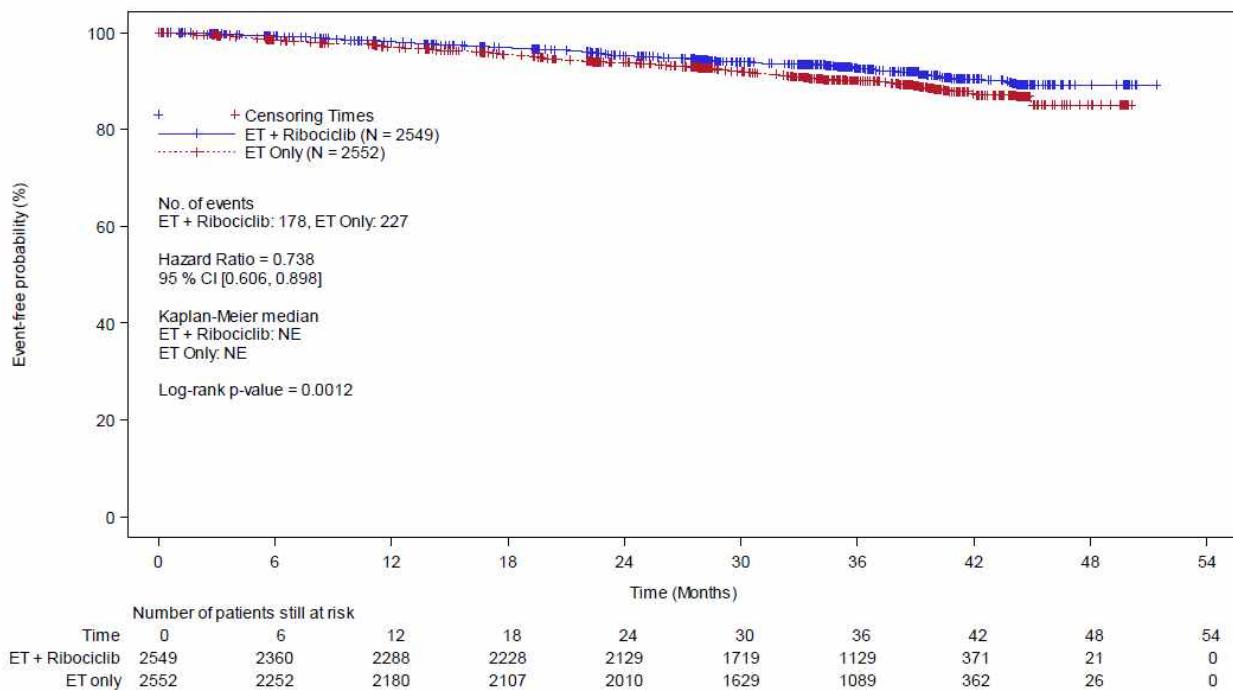
Cox regression model

- 일차 iDFS 분석에서, 리보시클립 + ET군의 환자에서 DRFS의 상대 위험 감소는 28.4%로 추정되었음(hazard ratio 0.716[95%CI 0.576–0.890]). 리보시클립 + ET군에서 144/2549건(5.6%)의 사건이 있었던 반면, ET 단독군에서는 188/2552건(7.4%)의 사건이 있었으며, 단측 nominal p 값은 0.0012였음
- 최종 iDFS 분석 결과 리보시클립 + ET군의 환자에서 DRFS의 상대 위험 감소는 26.2%로 추정되었음(hazard ratio 0.738[95% CI 0.606–0.898]. 리보시클립 + ET군에서 178/2549건(7.0%)의 사건이 있었던 반면, ET 단독군에서는 227/2552건(8.9%)의 사건이 있었으며, 단측 nominal p 값은 0.0012였음

DRFS에 대한 Kaplan-Meier estimates

- 최종 iDFS 분석에서 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군에서 3년 DRFS 비율의 카플란-마이어 추정치는 각각 92.6%[95%CI 91.4–93.7], 90.1%[95%CI 88.7–91.3]였으며, 이는 리보시클립 + ET에 우호적으로 2.5%의 개선을 보여줌

Figure Kaplan-Meier plot for DRFS (final iDFS analysis, data cut-off 21-Jul-2023) (FAS)



Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Figure 1-1]

④ OS(Overall Survival)

Log-rank test

- 일차 iDFS 분석에서, OS에 대한 추적관찰 기간 중앙값은 30.4개월(범위: 0~47개월)이었음. 중간 분석 시 OS 자료는 리보시클립 + ET군에서 총 61건(2.4%), ET 단독군에서 73건(2.9%)으로 아직 성숙되지 않았음

Table Log-rank analysis of OS (FAS)

Treatment	n/N (%)	Comparison	Z-statistic	p-value*
Ribociclib + ET	61/2549 (2.4)	vs. ET Only	-1.5871	0.0563
ET Only	73/2552 (2.9)			

n is the number of OS events.

N = total number of patients included in the analysis.

* 1-sided p-value for log-rank test stratified by premenopausal women and men vs. postmenopausal women, anatomic stage group II vs. anatomic stage group III, prior neo-/adjuvant chemotherapy (yes vs. no) and North America/Western Europe/Oceania vs. rest of world.

Source: [Table 14.2-2.5](#)

- 최종 iDFS 분석에서, OS에 대한 추적관찰 기간 중앙값은 35.9개월(범위: 0~52개월)이었음. 자료이 최종 iDFS 분석에서 OS 자료가 성숙되지는 않았지만, 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군에서 각각 84건(3.3%), 88건(3.4%)으로 리보시클립 + ET에 유리하게 사망률이 수치적으로 더 낮았으며 리보시클립 추가요법 시 OS에 대한 바람직하지 않은 영향은 확인되지 않았음

Table 14.2-2.5: Log-rank Test Result for Overall Survival
Protocol: CLEO11012301C (TRIO033)
Population: Full Analysis Set

Treatment	n/N (%)	Comparison	Z-statistic	p-value*
ET + Ribociclib	84/2549 (3.3)	vs. ET Only	-0.7510	0.2263
ET Only	88/2552 (3.4)			

Cox regression model

- 일차 iDFS 분석에서, ET 단독군 대비 리보시클립 + ET군의 OS 위험비는 0.759[95%CI 0.539-1.068]였음
- 최종 분석에서, ET 단독군 대비 리보시클립 + ET군의 OS 위험비는 0.892(95% CI: 0.661, 1.203)였음

Table Cox regression for OS (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (FAS)

Treatment	n/N (%)	Comparison	Hazard Ratio	95% CI
Primary iDFS analysis (DCO 11-Jan-2023)				
Ribociclib + ET	189/2549 (7.4)	vs. ET Only	0.748	(0.618, 0.906)
ET Only	237/2552 (9.3)			
Final iDFS analysis (DCO 21-Jul-2023)				
Ribociclib + ET	84/2549 (3.3)	vs. ET Only	0.892	(0.661, 1.203)
ET Only	88/2552 (3.4)			

n is the number of OS events.

N = total number of patients included in the analysis.

Hazard rate in group ribociclib + ET versus hazard rate in group ET only is computed using the Cox proportional hazards model with treatment as a single covariate and premenopausal women and men vs. postmenopausal women, anatomic stage group II vs. anatomic stage group III, prior neo-/adjuvant chemotherapy (yes vs. no) and North America/Western Europe/Oceania vs. rest of world as stratification factors. The group ET only is the reference in the hazard ratio calculation.

Source: [\[Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.2-4.10\]](#) and [\[SCE Study O12301C-Table 3-11\]](#)

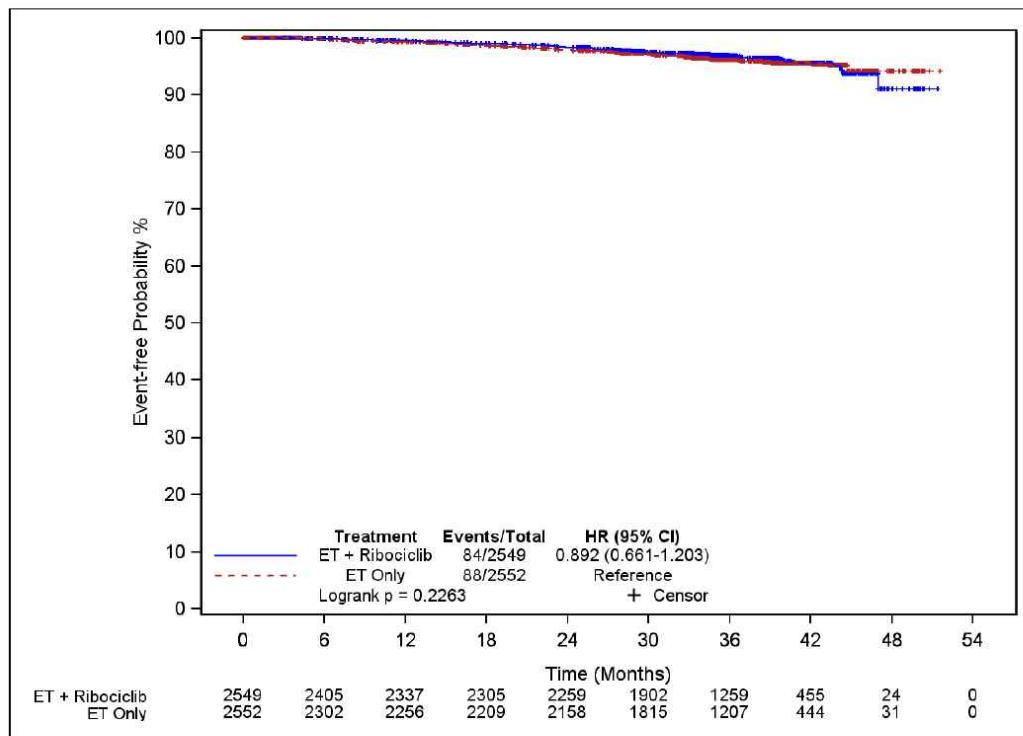
Kaplan-Meier estimates

- 일차 iDFS 분석에서, 3년 OS 비율은 리보시클립 + ET군에서 97.2%(95% CI: 96.3, 97.9), ET 단독군에서 95.8%(95% CI: 94.5, 96.7)였음
- 최종 iDFS 분석에서, 3년 OS 비율의 카플란-마이어 추정치는 리보시클립 + ET군에서

97.0%(95% CI: 96.2, 97.6), ET 단독군에서 96.1%(95% CI: 95.1, 96.9)였으며, 이는 리보시클립 + ET에 유리한 0.9%의 개선을 보여줌

- 리보시클립 + ET의 1년, 2년, 3년 OS 비율은 각각 99.5%, 98.3%, 97.0%이며, ET 단독군의 경우, 상응하는 1년, 2년, 3년 OS 비율은 각각 99.3%, 97.9%, 96.1%이었음. 리보시클립 + ET군은 ET 단독군에 비해 1년, 2년, 3년 시점에 수적으로 더 높은 OS 비율을 보이며, 이러한 차이는 시간 경과에 따라 증가하는 것으로 나타났음

Figure Kaplan-Meier plot for OS (Final iDFS Analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (FAS)



p-value from stratified log-rank test is one-sided.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Figure 14.2-1.11]

Table Kaplan-Meier Estimates for OS (Final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (FAS)

Time	ET + Ribociclib N=2549		ET Only N=2552	
	KM % estimate		KM % estimate	
	95% CI		95% CI	
Month 6	99.9	(99.7, 100.0)	99.8	(99.5, 99.9)
Month 12	99.5	(99.2, 99.7)	99.3	(98.9, 99.6)
Month 18	99.0	(98.5, 99.4)	98.6	(98.1, 99.0)
Month 24	98.3	(97.7, 98.8)	97.9	(97.2, 98.4)
Month 30	97.4	(96.7, 98.0)	97.2	(96.5, 97.9)
Month 36	97.0	(96.2, 97.6)	96.1	(95.1, 96.9)
Month 42	95.6	(94.4, 96.6)	95.4	(94.3, 96.3)
Month 48	91.1	(83.6, 95.3)	94.2	(91.6, 96.0)
Month 54	NE		(NE, NE)	

NE = Not estimable.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.2-3.4]

⑤ 환자 보고 치료결과 (1차 iDFS 분석, Data cut-off 2023.01.11. 기준)

- 리보시클립 + ET 병용군의 주요 QoL 측정지표인 EORTC QLQ-C30 신체기능은 ET 단독군과 유사하였음. 신체기능 점수는 연구기간 동안 두 군 간에 전반적으로 유사했으며 베이스라인 부터 EOT까지의 모든 시점에서 의미있는 차이는 없었음.
- 리보시클립 + ET 병용군의 PRO 점수는 치료후 베이스라인 점수의 0.5 SD 이내로 유지되었음
- 반복측정모델(RMM)을 사용하여 치료군 간 신체기능 점수의 차이를 종단 분석한 결과, 치료 또는 시간별치료가 EORTC QLQ-C30의 신체기능 점수에 미치는 실질적이고 의미있는 상호 작용 효과는 없는 것으로 나타났음. 또한 RMM의 결과는 베이스라인 분석 결과 및 신체기능에 대한 관련 시간 프로파일의 변화와 대체로 일치했음. 글로벌건강상태/QoL의 베이스라인 점수, EORTC QLQ-C30의 정서적 기능 및 사회적 기능 하위척도 점수, EORTC QLQ-BR23의 유방암 증상 점수, EQ-5D-5L의 VAS 점수, HADS의 불안 영역 및 우울 영역 점수의 평균변화를 분석한 결과 시간이 지나면서 군 간에 유의미한 차이가 나타나지 않았음.
- 건강상태/QoL, 정서적 기능 및 사회적 기능 하위 척도 점수인 EORTC QLQ-C30, 유방암증상 점수인 EORTC QLQ- BR23, VAS 점수인 EQ-5D-5L, 불안 영역 및 우울 영역 점수인HADS에 대한 RMM 결과, 치료기간 동안 치료군 간 유의미한 차이가 없었음

[안전성 평가결과]

1) 총 노출 :

- 최종 iDFS 분석에서 노출 기간의 중앙값은 리보시클립과 ET 치료를 병행한 경우 36.2 개월 (범위: 0~54개월)이었고, ET 단독 치료한 경우 35.9개월(0~54개월)이었음. 총 노출 기간은 리보시클립과 ET 병용 치료군(N=2525)의 경우 6904.3 patient-years, ET 단독 치료군(N=2442)의 경우 6487.3 patient-years이었음. 각 약물별로, 리보시클립 노출은 5352.1 patient-years(N=2525), NSAI 노출은 리보시클립과 ET 병용 치료군 6879.1 patient-years, ET 단독 치료군에서 6467.5 patient-years(N=4967)이었음

Table Duration of exposure to study treatment by group

Adherence	Final iDFS analysis: 21-Jul-2023 data cut-off	
	Ribociclib plus ET N=2525	ET only N=2442
	n (%)	n (%)
Duration of exposure (mo)		
0 to < 3	122 (4.8)	167 (6.8)
3 to < 6	84 (3.3)	79 (3.2)
6 to < 9	58 (2.3)	50 (2.0)
9 to < 12	48 (1.9)	54 (2.2)
12 to < 15	40 (1.6)	45 (1.8)
15 to < 18	33 (1.3)	44 (1.8)
18 to < 21	45 (1.8)	56 (2.3)
21 to < 24	33 (1.3)	35 (1.4)
24 to < 27	25 (1.0)	28 (1.1)
27 to < 30	285 (11.3)	259 (10.6)
30 to < 33	124 (4.9)	126 (5.2)
33 to < 36	341 (13.5)	290 (11.9)
≥ 36	1287 (51.0)	1209 (49.5)
Duration of exposure (mo)		
Mean	32.8	31.9
SD	12.83	13.66
Minimum	0	0
Median	36.2	35.9
Maximum	54	54
Patient-years	6904.3	6487.3

Source: [SCS Add. Study O12301C Appendix 1-Table 14.3-1.2, Table 14.5-1.3]

2) 시험대상자 분포

Table Patient disposition by group in Study O12301C: side-by-side data (Safety set)

Disposition/reason	Primary iDFS analysis/IA3: 11-Jan-2023 data cut-off			Final iDFS analysis: 21-Jul-2023 data cut-off		
	Ribociclib plus ET N=2524 n (%)	ET only N=2444 n (%)	Total N=4968 n (%)	Ribociclib plus ET N=2525 n (%)	ET only N=2442 n (%)	Total N=4967 n (%)
	2524 (100)	2444 (100)	4968 (100) [†]	2525 (100)	2442 (100)	4967 (100) [†]
No. pts randomized	2524 (100)	2444 (100)	4968 (100) [†]	2525 (100)	2442 (100)	4967 (100) [†]
No. pts randomized but not treated	0	0	0	0	0	0
No. pts treated with any treatment	2524 (100)	2444 (100)	4968 (100) [†]	2525 (100)	2442 (100)	4967 (100) [†]
No. pts who discontinued all treatment components	540 (21.4)	618 (25.3)	1158 (23.3)	610 (24.2)	695 (28.5)	1305 (26.3)
No. pts who discontinued ribociclib	1377 (54.6)		1377 (27.7)	1997 (79.1)		1997 (40.2)
No. pts who discontinued NSAI	540 (21.4)	619 (25.3)	1159 (23.3)	610 (24.2)	695 (28.5)	1305 (26.3)
No. pts who discontinued goserelin	274 (10.9)	322 (13.2)	596 (12.0)	316 (12.5)	371 (15.2)	687 (13.8)
No. pts still on treatment	1984 (78.6)	1826 (74.7)	3810 (76.7)	1915 (75.8)	1747 (71.5)	3662 (73.7)
Primary reason for ribociclib discontinuation						
Adverse event	477 (18.9)		477 (9.6)	498 (19.7)		498 (10.0)
Completed	515 (20.4)		515 (10.4)	1091 (43.2)		1091 (22.0)
Death	3 (0.1)		3 (0.1)	4 (0.2)		4 (0.1)
Disease recurrence	109 (4.3)		109 (2.2)	122 (4.8)		122 (2.5)
Endocrine therapy discontinuation	3 (0.1)		3 (0.1)	3 (0.1)		3 (0.1)
Lost to follow-up	6 (0.2)		6 (0.1)	8 (0.3)		8 (0.2)
Other	14 (0.6)		14 (0.3)	23 (0.9)		23 (0.5)
Patient decision to discontinue treatment	139 (5.5)		139 (2.8)	135 (5.3)		135 (2.7)
Physician decision	24 (1.0)		24 (0.5)	24 (1.0)		24 (0.5)
Protocol deviation	7 (0.3)		7 (0.1)	7 (0.3)		7 (0.1)
Withdrawal by patient	80 (3.2)		80 (1.6)	82 (3.2)		82 (1.7)
No. pts who have entered the follow-up phase	275 (10.9)	337 (13.8)	612 (12.3)	329 (13.0)	383 (15.7)	712 (14.3)
No. pts who discontinued from study	308 (12.2)	346 (14.2)	654 (13.2)	363 (14.4)	389 (15.9)	752 (15.1)
Death	60 (2.4)	74 (3.0)	134 (2.7)	83 (3.3)	89 (3.6)	172 (3.5)
Lost to follow-up	18 (0.7)	23 (0.9)	41 (0.8)	22 (0.9)	29 (1.2)	51 (1.0)
Other	1 (< 0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
Physician decision	14 (0.6)	8 (0.3)	22 (0.4)	17 (0.7)	10 (0.4)	27 (0.5)
Protocol deviation	2 (0.1)	4 (0.2)	6 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)
Withdrawal by patient	213 (8.4)	235 (9.6)	448 (9.0)	237 (9.4)	256 (10.5)	493 (9.9)

[†] There is 1 patient less in the final iDFS analysis Safety set vs. IA3 Safety set. The 1 patient was randomized to ET only, but did not start study treatment [Study O12301C Primary Analysis CSR-Table 14.1-1.1]. There was 1 additional patient in the Safety set randomized to ET only, but was treated with ribociclib, so this patient is included in the ribociclib plus ET group in the Safety set for the final iDFS analysis [Study O12301C EA&SU-Section 2].

Source: [SCS Add. Study O12301C Appendix 1-Table 14.1-1.3b]

3) 이상반응 :

- 리보시클립 + ET 병용군의 다음 항목을 포함한 이상반응 발생율이 ET 단독군에 비해 더 높은 빈도로 관찰됨(리보시클립 + ET 병용군 98.0% vs ET 단독군 87.8%)
 - AEs suspected to be study-drug related (93.8% vs. 64.1%)
 - SAEs suspected to be study-drug related (2.7% vs. 0.5%)
 - AEs leading to discontinuation (20.8% vs. 5.5%)
 - AEs leading to discontinuation suspected to be study-drug related (17.2% vs. 3.9%)
 - AEs requiring dose interruption (73.6% vs. 8.2%)
 - AEs requiring dose interruption suspected to be study-drug related (64.8% vs. 4.1%)
 - AEs requiring additional therapy (77.7% vs. 66.6%)
 - AEs requiring additional therapy suspected to be study-drug related (48.5% vs. 28.5%)
- ET 단독군에 비해 리보시클립 + ET 병용군에서 더 높은 비율로 보고된 AE(상대 차이 ≥10%)에는 호중구 감소증(+38.5%), 호중구 수 감소(+22.4%), 오심(+15.5%), ALT 증가(+13.9%), 백혈구 감소증(+11.3%), AST 증가(+11.2%), 탈모증(+10.5%)이 포함되었음.
- 최소 1건의 ≥3등급 AE를 경험한 환자의 전체 비율은 ET 단독군(19.2%)과 비교하여 리보시클립 + ET 병용군(63.6%)에서 더 높은 빈도로 보고되었음. ≥3등급 AE(상대 차이 ≥5%)는 호중구 감소증(+27.4%), 호중구 수 감소(+17.4%), ALT 증가(+6.9%)가 포함되었음

Table Overall summary of deaths and adverse events (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (Safety set)

AE category	Ribociclib plus ET N=2525				ET only N=2442			
	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
All deaths ¹	83 (3.3)	—	—	—	89 (3.6)	—	—	—
On-treatment deaths ²	20 (0.8)	—	—	—	9 (0.4)	—	—	—
Adverse events	2474 (98.0)	1463 (57.9)	133 (5.3)	11 (0.4)	2145 (87.8)	425 (17.4)	40 (1.6)	4 (0.2)
Suspected to be drug-related	2368 (93.8)	1284 (50.9)	101 (4.0)	1 (< 0.1)	1566 (64.1)	97 (4.0)	6 (0.3)	0
Serious adverse events	357 (14.1)	252 (10.0)	44 (1.7)	11 (0.4)	256 (10.5)	192 (7.9)	26 (1.1)	4 (0.2)
Suspected to be drug-related	68 (2.7)	39 (1.5)	17 (0.7)	1 (< 0.1)	13 (0.5)	9 (0.4)	0	0
AEs leading to discontinuation	524 (20.8)	201 (8.0)	36 (1.4)	2 (0.1)	134 (5.5)	38 (1.6)	5 (0.2)	3 (0.1)
Suspected to be drug-related	435 (17.2)	165 (6.5)	26 (1.0)	0	94 (3.9)	18 (0.7)	0	0
AEs requiring dose interruption	1858 (73.6)	1226 (48.6)	87 (3.5)	0	199 (8.2)	67 (2.7)	8 (0.3)	0
Suspected to be drug-related	1635 (64.8)	1156 (45.8)	70 (2.8)	0	99 (4.1)	27 (1.1)	3 (0.1)	0
AEs requiring dose adjustment	586 (23.2)	338 (13.4)	36 (1.4)	0	—	—	—	—
Suspected to be drug-related	561 (22.2)	330 (13.1)	36 (1.4)	0	—	—	—	—
AEs requiring additional therapy	1962 (77.7)	499 (19.8)	61 (2.4)	2 (0.1)	1627 (66.6)	297 (12.2)	28 (1.2)	1 (< 0.1)
Suspected to be drug-related	1225 (48.5)	240 (9.5)	32 (1.3)	0	696 (28.5)	58 (2.4)	3 (0.1)	0
AEs of special interest	2183 (86.5)	1291 (51.1)	114 (4.5)	7 (0.3)	1179 (48.3)	168 (6.9)	15 (0.6)	2 (0.1)
Suspected to be drug-related	1886 (74.7)	1188 (47.1)	100 (4.0)	0	203 (8.3)	17 (0.7)	2 (0.1)	0

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.3.2-1.3]

Table Common adverse events, grade ≥ 3, by preferred term and maximum grade (≥ 1% / either group), irrespective of causality (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (Safety set)

Preferred term	Ribociclib plus ET N=2525				ET only N=2442			
	Grade ≥ 3 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Total no. patients with at least 1 TEAE	1607 (63.6)	1463 (57.9)	133 (5.3)	11 (0.4)	469 (19.2)	425 (17.4)	40 (1.6)	4 (0.2)
Neutropenia	707 (28.0)	673 (26.7)	34 (1.3)	0	14 (0.6)	13 (0.5)	1 (< 0.1)	0
Neutrophil count decreased	448 (17.7)	429 (17.0)	19 (0.8)	0	8 (0.3)	6 (0.2)	2 (0.1)	0
Alanine aminotransferase increased	192 (7.6)	159 (6.3)	33 (1.3)	0	17 (0.7)	16 (0.7)	1 (< 0.1)	0
Aspartate aminotransferase increased	118 (4.7)	100 (4.0)	18 (0.7)	0	13 (0.5)	13 (0.5)	0	0
White blood cell count decreased	94 (3.7)	93 (3.7)	1 (< 0.1)	0	6 (0.2)	5 (0.2)	1 (< 0.1)	0
Leukopenia	94 (3.7)	94 (3.7)	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Hypertension	54 (2.1)	54 (2.1)	0	0	59 (2.4)	59 (2.4)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	26 (1.0)	23 (0.9)	3 (0.1)	0	22 (0.9)	22 (0.9)	0	0
Arthralgia	25 (1.0)	25 (1.0)	0	0	31 (1.3)	31 (1.3)	0	0

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.3.1-2.1b]

4) 약물연관성이 의심되는 이상사례 :

- 리보시클립 + ET 병용군의 약물연관성이 의심되는 이상사례 발생율이 ET 단독군에 비해 더 높은 빈도로 관찰됨(리보시클립 + ET 병용군 93.8% vs ET 단독군 64.1%)
- ET 단독군에 비해 리보시클립 + ET 병용군에서 더 높은 비율로 보고된 약물연관성이 의심되는 이상사례(상대 차이 ≥ 10%)에는 호중구 감소증(+39.7%), 호중구 수 감소(+23.5%), 오심(+15.1%), ALT 증가(+14.5%), AST 증가(+12.1%), 백혈구 감소증(+11.6%), 탈모증(+10.3%)이 포함되었음.

Table Adverse events with suspected relationship to study treatment, by preferred term and worst toxicity grade, with incidence at least 2% / either group in Study O12301C: side-by-side comparison (Safety set)

Preferred term	Primary iDFS analysis/IA3: 11-Jan-2023 data cut-off										Final iDFS analysis: 21-Jul-2023 data cut-off									
	Ribociclib plus ET N=2524					ET only N=2444					Ribociclib plus ET N=2525					ET only N=2442				
	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	
No. pts with at least 1 AE	2362 (93.6)	1273 (50.4)	98 (3.9)	0		1534 (62.8)	88 (3.6)	6 (0.2)	0		2368 (93.8)	1284 (50.9)	101 (4.0)	1 (< 0.1)		1566 (64.1)	97 (4.0)	6 (0.2)	0	
Neutropenia	1013 (40.1)	654 (25.9)	33 (1.3)	0		23 (0.9)	3 (0.1)	0	0		1027 (40.7)	662 (26.2)	34 (1.3)	0		25 (1.0)	4 (0.2)	0	0	
Arthralgia	695 (27.5)	21 (0.8)	0	0		814 (33.3)	27 (1.1)	0	0		710 (28.1)	22 (0.9)	0	0		828 (33.9)	27 (1.1)	0	0	
Neutrophil count decreased	602 (23.9)	420 (16.6)	19 (0.8)	0		10 (0.4)	2 (0.1)	1 (< 0.1)	0		604 (23.9)	427 (16.9)	19 (0.8)	0		9 (0.4)	2 (0.1)	1 (< 0.1)	0	
Nausea	436 (17.3)	4 (0.2)	0	0		57 (2.3)	0	0	0		442 (17.5)	4 (0.2)	0	0		58 (2.4)	0	0	0	
Alanine aminotransferase increased	417 (16.5)	140 (5.5)	30 (1.2)	0		54 (2.2)	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	0		424 (16.8)	140 (5.5)	32 (1.3)	0		56 (2.3)	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	0	
Fatigue	398 (15.8)	16 (0.6)	0	0		147 (6.0)	2 (0.1)	0	0		404 (16.0)	16 (0.6)	0	0		149 (6.1)	2 (0.1)	0	0	
Hot flush	395 (15.6)	6 (0.2)	0	0		427 (17.5)	3 (0.1)	0	0		406 (16.1)	6 (0.2)	0	0		433 (17.7)	3 (0.1)	0	0	
Aspartate aminotransferase increased	358 (14.2)	87 (3.4)	16 (0.6)	0		55 (2.3)	2 (0.1)	0	0		366 (14.5)	88 (3.5)	18 (0.7)	0		58 (2.4)	4 (0.2)	0	0	
Alopecia	328 (13.0)	0	0	0		63 (2.6)	0	0	0		333 (13.2)	0	0	0		72 (2.9)	0	0	0	
Leukopenia	313 (12.4)	85 (3.4)	0	0		25 (1.0)	2 (0.1)	0	0		321 (12.7)	89 (3.5)	0	0		27 (1.1)	2 (0.1)	0	0	
Asthenia	301 (11.9)	11 (0.4)	0	0		148 (6.1)	1 (< 0.1)	0	0		308 (12.2)	11 (0.4)	0	0		155 (6.3)	1 (< 0.1)	0	0	
Headache	237 (9.4)	6 (0.2)	0	0		105 (4.3)	0	0	0		243 (9.6)	6 (0.2)	0	0		107 (4.4)	0	0	0	
White blood cell count decreased	232 (9.2)	86 (3.4)	1 (< 0.1)	0		7 (0.3)	0	0	0		235 (9.3)	88 (3.5)	1 (< 0.1)	0		6 (0.2)	0	0	0	
Diarrhoea	196 (7.8)	6 (0.2)	0	0		15 (0.6)	0	0	0		198 (7.8)	6 (0.2)	0	0		16 (0.7)	0	0	0	
Anaemia	158 (6.3)	2 (0.1)	0	0		23 (0.9)	0	0	0		163 (6.5)	2 (0.1)	0	0		24 (1.0)	0	0	0	
Constipation	139 (5.5)	2 (0.1)	0	0		23 (0.9)	0	0	0		145 (5.7)	2 (0.1)	0	0		25 (1.0)	0	0	0	
Hypomagnesaemia	109 (4.3)	0	0	0		1 (< 0.1)	0	0	0		111 (4.4)	0	0	0		2 (0.1)	0	0	0	
Rash	109 (4.3)	4 (0.2)	0	0		13 (0.5)	2 (0.1)	0	0		110 (4.4)	4 (0.2)	0	0		13 (0.5)	2 (0.1)	0	0	
Myalgia	105 (4.2)	2 (0.1)	0	0		101 (4.1)	6 (0.2)	0	0		106 (4.2)	2 (0.1)	0	0		102 (4.2)	6 (0.2)	0	0	
Pruritus	98 (3.9)	2 (0.1)	0	0		12 (0.5)	0	0	0		100 (4.0)	2 (0.1)	0	0		15 (0.6)	0	0	0	
Thrombocytopenia	97 (3.8)	3 (0.1)	0	0		23 (0.9)	0	1 (< 0.1)	0		97 (3.8)	3 (0.1)	0	0		22 (0.9)	0	0	0	
Insomnia	94 (3.7)	1 (< 0.1)	0	0		108 (4.4)	4 (0.2)	0	0		101 (4.0)	1 (< 0.1)	0	0		111 (4.5)	4 (0.2)	0	0	
Electrocardiogram QT prolonged	92 (3.6)	5 (0.2)	0	0		2 (0.1)	0	0	0		93 (3.7)	7 (0.3)	0	0		2 (0.1)	0	0	0	
Vulvovaginal dryness	83 (3.3)	1 (< 0.1)	0	0		92 (3.8)	4 (0.2)	0	0		88 (3.5)	1 (< 0.1)	0	0		100 (4.1)	4 (0.2)	0	0	

Preferred term	Primary iDFS analysis/IA3: 11-Jan-2023 data cut-off								Final iDFS analysis: 21-Jul-2023 data cut-off							
	Ribociclib plus ET N=2524				ET only N=2444				Ribociclib plus ET N=2525				ET only N=2442			
	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Vomiting	82 (3.2)	5 (0.2)	0	0	10 (0.4)	0	0	0	83 (3.3)	5 (0.2)	0	0	10 (0.4)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	79 (3.1)	14 (0.6)	1 (< 0.1)	0	24 (1.0)	7 (0.3)	0	0	83 (3.3)	12 (0.5)	1 (< 0.1)	0	25 (1.0)	7 (0.3)	0	0
Back pain	79 (3.1)	2 (0.1)	0	0	56 (2.3)	0	0	0	82 (3.2)	1 (< 0.1)	0	0	59 (2.4)	0	0	0
Decreased appetite	69 (2.7)	1 (< 0.1)	0	0	10 (0.4)	0	0	0	70 (2.8)	1 (< 0.1)	0	0	10 (0.4)	0	0	0
Dizziness	69 (2.7)	2 (0.1)	0	0	21 (0.9)	0	0	0	70 (2.8)	2 (0.1)	0	0	21 (0.9)	0	0	0
Bone pain	64 (2.5)	2 (0.1)	0	0	67 (2.7)	2 (0.1)	0	0	69 (2.7)	2 (0.1)	0	0	69 (2.8)	2 (0.1)	0	0
Musculoskeletal pain	64 (2.5)	0	0	0	57 (2.3)	2 (0.1)	0	0	67 (2.7)	0	0	0	58 (2.4)	2 (0.1)	0	0
Mucosal inflammation	64 (2.5)	2 (0.1)	0	0	3 (0.1)	0	0	0	64 (2.5)	2 (0.1)	0	0	3 (0.1)	0	0	0
Stomatitis	64 (2.5)	0	0	0	4 (0.2)	0	0	0	64 (2.5)	0	0	0	5 (0.2)	0	0	0
Blood magnesium decreased	63 (2.5)	1 (< 0.1)	0	0	27 (1.1)	0	0	0	64 (2.5)	1 (< 0.1)	0	0	27 (1.1)	0	0	0
Hypocalcaemia	61 (2.4)	1 (< 0.1)	0	0	2 (0.1)	0	0	0	68 (2.7)	1 (< 0.1)	0	0	2 (0.1)	0	0	0
Pain in extremity	60 (2.4)	2 (0.1)	0	0	55 (2.3)	1 (< 0.1)	0	0	63 (2.5)	2 (0.1)	0	0	58 (2.4)	1 (< 0.1)	0	0
Dyspepsia	59 (2.3)	0	0	0	8 (0.3)	0	0	0	61 (2.4)	0	0	0	10 (0.4)	0	0	0
Hyperkalaemia	59 (2.3)	2 (0.1)	0	0	5 (0.2)	0	0	0	61 (2.4)	2 (0.1)	0	0	5 (0.2)	0	0	0
Lymphopenia	59 (2.3)	9 (0.4)	1 (< 0.1)	0	3 (0.1)	0	0	0	61 (2.4)	9 (0.4)	1 (< 0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0
Dry mouth	58 (2.3)	0	0	0	23 (0.9)	0	0	0	62 (2.5)	0	0	0	22 (0.9)	0	0	0
Dry skin	57 (2.3)	0	0	0	9 (0.4)	0	0	0	60 (2.4)	0	0	0	10 (0.4)	0	0	0
Joint stiffness	57 (2.3)	1 (< 0.1)	0	0	58 (2.4)	0	0	0	60 (2.4)	1 (< 0.1)	0	0	59 (2.4)	0	0	0
Hypokalaemia	56 (2.2)	2 (0.1)	0	0	6 (0.2)	0	0	0	60 (2.4)	3 (0.1)	0	0	7 (0.3)	0	0	0
Abdominal pain upper	56 (2.2)	2 (0.1)	0	0	16 (0.7)	0	0	0	59 (2.3)	2 (0.1)	0	0	18 (0.7)	0	0	0
Blood creatinine increased	54 (2.1)	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0	0	0	59 (2.3)	3 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	54 (2.1)	2 (0.1)	0	0	31 (1.3)	1 (< 0.1)	0	0	54 (2.1)	1 (< 0.1)	0	0	32 (1.3)	1 (< 0.1)	0	0
Lymphocyte count decreased	52 (2.1)	15 (0.6)	2 (0.1)	0	11 (0.5)	0	0	0	55 (2.2)	15 (0.6)	2 (0.1)	0	9 (0.4)	1 (< 0.1)	0	0
Dry eye	51 (2.0)	0	0	0	10 (0.4)	0	0	0	53 (2.1)	0	0	0	11 (0.5)	0	0	0
Hypertension	50 (2.0)	10 (0.4)	0	0	35 (1.4)	8 (0.3)	0	0	52 (2.1)	14 (0.6)	0	0	35 (1.4)	11 (0.5)	0	0
Platelet count decreased	49 (1.9)	1 (< 0.1)	0	0	1 (< 0.1)	0	0	0	50 (2.0)	1 (< 0.1)	0	0	1 (< 0.1)	0	0	0
Osteoporosis	38 (1.5)	2 (0.1)	0	0	49 (2.0)	0	0	0	48 (1.9)	2 (0.1)	0	0	57 (2.3)	0	0	0

Preferred terms are sorted in descending frequency based on frequency in ribociclib plus ET group.

MedDRA Version 26.0 has been used for reporting.

Source: [SCS Add. Study O12301C Appendix 1-Table 14.3.1-2.3]

5) 사망 :

- 최종 iDFS 분석 결과, 임상시험 동안 총 172명(3.5%)에서 사망이 보고되었으며, 투여군별로 리보시클립 + ET 병용군 및 ET 단독군에서 각각 83명(3.3%), 89명(3.6%)에서 사망이 보고되었음. 사망은 질병 재발/진행에 기인한 경우가 가장 많았음(58명(2.3%) vs 73명(3.0%))
- 이상반응으로 인한 전체 사망은 리보시클립 + ET 병용군 및 ET 단독군에서 각각 16명(0.6%), 4명(0.2%)로 보고되었으며, 질병 재발/진행 또는 이상반응외 다른 원인으로 인한 전체 사망은 투여군 간 유사하였음(9명(0.4%) vs 12명(0.5%)).

Table All deaths by primary reason for death and preferred term (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (Safety set)

All death Reason for death	Ribociclib plus ET N=2525 n (%)	ET only N=2442 n (%)	Total N=4967 n (%)
Total no. of patients who died overall	83 (3.3)	89 (3.6)	172 (3.5)
Primary reason of death			
Disease recurrence/progression	58 (2.3)	73 (3.0)	131 (2.6)
Adverse event	16 (0.6)	4 (0.2)	20 (0.4)
COVID-19	3 (0.1)	1 (< 0.1)	4 (0.1)
COVID-19 pneumonia	3 (0.1)	0	3 (0.1)
Pulmonary embolism	2 (0.1)	0	2 (< 0.1)
Acute myocardial infarction	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Brain oedema	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Cardiac arrest	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Cardio-respiratory arrest	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Cardiogenic shock	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Cardiovascular insufficiency	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Pneumonia	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Road traffic accident	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Cardiac failure congestive	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Myocardial infarction	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Sepsis	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Other	9 (0.4)	12 (0.5)	21 (0.4)
Acute myeloid leukaemia	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)
Death	1 (< 0.1)	6 (0.2)	7 (0.1)
General physical health deterioration	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)
Lower respiratory tract infection	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Lung neoplasm malignant	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Malignant melanoma	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Pancreatic carcinoma	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Pulmonary embolism	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Rectosigmoid cancer	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Adenocarcinoma gastric	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Cardiac arrest	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Fungal sepsis	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Sepsis	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)

Other as per-protocol are defined as SAEs collected after 36 months + 30 days and not related to study treatment.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.3.2-1.2]

6) 치료 중 사망(On-treatment deaths) :

- 치료 중 사망 발생률(최대 36개월의 치료와 30일의 안전성 추적 관찰)은 투여군별로 리보시클립 + ET 병용군 및 ET 단독군에서 각각 20명(0.8%), 9명(0.4%)로 보고되었음.
- 질병 재발/진행으로 인한 치료 중 사망은 각각 0.4%, 0.2%였으며, 이상반응으로 인한 치료 중 사망은 각각 0.4%, 0.2%였음. 그 외 다른 원인으로 인한 치료 중 사망은 각각 0% vs 0.1% 미만으로 보고되었음

Table On-treatment deaths (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (Safety set)

On-treatment death Reason for death	Ribociclib plus ET N=2525 n (%)	ET only N=2442 n (%)	Total N=4967 n (%)
Total no. patients who died on treatment	20 (0.8)	9 (0.4)	29 (0.6)
Primary reason of death			
Disease recurrence/progression	9 (0.4)	4 (0.2)	13 (0.3)
Adverse event	11 (0.4)	4 (0.2)	15 (0.3)
COVID-19	3 (0.1)	1 (< 0.1)	4 (0.1)
COVID-19 pneumonia	3 (0.1)	0	3 (0.1)
Pulmonary embolism	2 (0.1)	0	2 (< 0.1)
Brain oedema	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Cardiac arrest	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Road traffic accident	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Cardiac failure congestive	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Myocardial infarction	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Sepsis	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Other	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Death	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)

'On-treatment deaths are defined as occurring on or after treatment start date and up to 30 days after 36 months of treatment or earlier treatment discontinuation.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.3.2-1.1a]

Table On-treatment deaths by ribociclib death-onset window (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (Safety set)

Primary reason of death	Ribociclib plus ET N=2525		ET only N=2442	
	Total n (%)	Within 30 d end of ribociclib n (%)	Within 30 d end of ET but > 30 d end of ribociclib n (%)	Total n (%)
		Total n (%)	n (%)	
Total no. patients who died on treatment	20 (0.8)	12 (0.5)	8 (0.3)	9 (0.4)
Disease recurrence/progression	9 (0.4)	5 (0.2)	4 (0.2)	4 (0.2)
Adverse event	11 (0.4)	7 (0.3)	4 (0.2)	4 (0.2)
COVID-19	3 (0.1)	2 (0.1)	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
COVID-19 pneumonia	3 (0.1)	2 (0.1)	1 (< 0.1)	0
Pulmonary embolism	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Brain oedema	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)	0
Cardiac arrest	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)	0
Road traffic accident	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	0	0
Cardiac failure congestive	0	0	0	1 (< 0.1)
Myocardial infarction	0	0	0	1 (< 0.1)
Sepsis	0	0	0	1 (< 0.1)
Other	0	0	0	1 (< 0.1)
Death	0	0	0	1 (< 0.1)

On-treatment deaths are defined as occurring on or after treatment start date and up to 30 days after 36 months of treatment or earlier treatment discontinuation.

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.3.2-1.1b]

7) 중대한 이상반응 :

- 최종 iDFS 분석 결과, 리보시클립 + ET 병용군 및 ET 단독군에서 각각 357명(14.1%), 256명(10.5%)에서 중대한 이상반응이 보고되었음. 리보시클립 + ET 병용군에서 가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응은 COVID-19(0.8%), 폐렴(0.6%), 폐색전증(0.6%), 호흡곤란(0.5%) 등의

순이었음. 최소 1건의 ≥3등급 SAE를 경험한 환자의 전체 비율은 ET 단독군과 비교하여 리보시클립 + ET 병용군에서 더 높았음(12.2% vs 9.1%)

8) 치료 중단으로 이어진 이상반응

- 이상반응으로 인한 리보시클립의 영구 중단까지 걸린 시간의 중앙값(범위)은 4.17개월(0.10~35.75)개월 이었음
- 치료중단을 야기한 이상반응은 리보시클립 + ET 병용군 및 ET 단독군에서 각각 524명(20.8%), 134명(5.5%)로 리보시클립 + 병용군에서 더 높은 빈도로 보고되었음. 치료중단을 야기한 이상반응(상대 차이 ≥1%)에는 ALT 증가(+7.0%), AST 증가(+2.8%)가 포함되었음. 치료중단으로 이어진 3등급 및 4등급의 이상반응 비율은 리보시클립 + ET 병용군(8.0%, 1.4%)가 ET 단독군(1.6%, 0.2%) 보다 더 높았음

9) 일시중단 또는 용량 변경으로 이어진 이상반응

- 리보시클립의 첫 번째 용량 감소까지의 시간 중앙값(범위)은 3.25개월(0.03~34.17), AE로 인한 경우 3.15(0.26~34.17)였음. 리보시클립의 첫 번째 투여 중단까지의 시간 중앙값(범위)은 리보시클립 + ET 병용군에서 1.05개월(0.07 ~ 35.42), ET 단독군에서 4.73 (0.07 ~ 46.88)이었음
- 일시중단으로 이어진 이상반응은 리보시클립 + ET 병용군 및 ET 단독군에서 각각 1858명(73.6%), 199명(8.1%)로, 리보시클립 + 병용군에서 더 높은 빈도로 보고되었음. 일시중단으로 이어진 이상반응(상대 차이 ≥10%)에는 호중구 감소증(+27.0%), 호중구 수 감소(+17.4%)가 포함되었음. 일시중단으로 이어진 3등급 및 4등급의 이상반응 비율은 리보시클립 + ET 병용군(48.6%, 3.4%)가 ET 단독군(2.7%, 0.3%) 보다 더 높았음
- 용량 감량을 야기한 이상반응은 리보시클립 + ET 병용군 및 ET 단독군에서 각각 586명(23.2%), 0명(0%)로, 리보시클립 + 병용군에서 더 높은 빈도로 보고되었음. 용량 감량을 야기한 이상반응(상대 차이 ≥2%)에는 호중구 감소증(+8.5%), 호중구 수 감소(+5.6%)가 포함되었음. 용량감량으로 이어진 3등급 및 4등급의 이상반응 비율은 리보시클립 + ET 병용군(13.4%, 1.4%)가 ET 단독군(0%, 0%) 보다 더 높았음

10) 특별관심 이상반응(AESI 및 실험실검사 이상 포함)

Table Safety topics of interest - MedDRA grouping

Topic	Definition
Myelosuppressive AESI	
Neutropenia	Myelosuppression (neutropenia) CMQ
Leukopenia	Lymphopenia and leukopenia NMQ
Anemia	Haematopoietic erythropenia SMQ Broad
Thrombocytopenia	Haematopoietic thrombocytopenia SMQ Broad
Myelosuppression: other	Haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell SMQ Narrow
Non-myelosuppressive AESI	
Infections	Infections and infestations SOC
Hepatobiliary toxicity	Drug-related hepatic disorders – comprehensive search SMQ Broad
Renal toxicity	Acute renal failure SMQ Broad
QT interval prolongation	Torsade de pointes/QT prolongation SMQ Broad
Second primary malignancies	Second primary malignancies CMQ
ILD / pneumonitis	Interstitial lung disease SMQ Broad
Reproductive toxicity	Pregnancy and neonatal topics SMQ Broad

Order of safety topics of interest is based on decreasing overall frequency of ribociclib plus ET (Section 2.6).
MedDRA Version 26.0 and eCRS, as of 26-Aug-2023.

Source: [SCS Study O12301C-Table 1-3], [SCS Add. Study O12301C Appendix 1-Listing 16.2.7-1.7]

Table Adverse events of special interest by grouping, irrespective of causality (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (Safety set)

AESI grouping	Ribociclib plus ET N=2525 n (%)	ET only N=2442 n (%)
Myelosuppression AESI		
Neutropenia	1579 (62.5)	113 (4.6)
Leukopenia	595 (23.6)	111 (4.5)
Anemia	216 (8.6)	78 (3.2)
Thrombocytopenia	162 (6.4)	56 (2.3)
Other	0	1 (< 0.1)
Non-myelosuppression AESI		
Infections	1253 (49.6)	884 (36.2)
Hepatobiliary toxicity	667 (26.4)	273 (11.2)
Renal toxicity	152 (6.0)	58 (2.4)
QT interval prolongation	134 (5.3)	34 (1.4)
Second primary malignancies	48 (1.9)	49 (2.0)
ILD / Pneumonitis	39 (1.5)	22 (0.9)
Reproductive toxicity	32 (1.3)	27 (1.1)

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.3.1-6.1, Table 14.3.1-6.2]

① 호중구 감소증

- 호중구 감소증 AESI는 리보시클립 + ET 병용군(62.5%, grade ≥ 3 44.3%)에서 ET 단독군(4.6%, grade ≥ 3 0.9%) 대비 더 빈번하게 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 호중구 감소증이었음(41.5% vs 3.0%)
- 리보시클립 + ET 병용군에서 중대한 이상반응이 1명(<0.1%)에서 보고되었으며(열성 호중구감소증 및 호중구 수 감소), ET 단독군에서 중대한 이상반응은 보고되지 않았음
- 리보시클립 + ET 병용군에서 투여 중단으로 이어진 호중구 감소증 AESI이 28명(1.1%)에서 보고되었으며, 용량 감량 및 일시중단으로 이어진 호중구 감소증 AESI는 각각 358명(14.2%), 1093명(43.3%)였음(주로 호중구감소증 및 호중구 수 감소)
- 열성 호중구감소증은 7명(0.3%)에서 보고되었는데, 모두 리보시클립 + ET 병용군에서 확인되었음. 7명 모두 3등급 이상 열성 호중구 감소증이었음

② 백혈구 감소증

- 백혈구 감소증 AESI는 리보시클립 + ET 병용군(23.6%, grade ≥ 3 8.0%)에서 ET 단독군(4.5%, grade ≥ 3 0.4%) 대비 더 빈번하게 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 백혈구 감소증이었음(13.3% vs 2.0%)
- 중대한 이상반응은 보고되지 않았음.
- 리보시클립 + ET 병용군에서 일시 중단으로 이어진 백혈구 감소증 AESI이 6.3%에서 보고되었으며, ET 단독군에서는 보고되지 않았음

③ 빈혈

- 빈혈 AESI는 리보시클립 + ET 병용군(8.6%, grade ≥ 3 0.3%)에서 ET 단독군(3.2%, grade ≥ 3 0.3%) 대비 더 빈번하게 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 빈혈(8.4% vs 3.0%)이

었음. 중대한 이상반응은 거의 보고되지 않았음(0.1% vs 0.1%)

④ 혈소판 감소증

- 혈소판 감소증 AESI는 리보시클립 + ET 병용군(6.4%, grade ≥ 3 0.2%)에서 ET 단독군(2.3%, grade ≥ 3 0.1%) 대비 더 빈번하게 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 혈소판 감소증(4.4% vs 1.8%)이었음. 중대한 이상반응은 보고되지 않았음.

⑤ 감염

- 감염 AESI는 리보시클립 + ET 병용군에서 ET 단독군 대비 더 빈번하게 보고되었음(49.6% vs 36.2%). 가장 빈번하게 보고된 이상반응($\geq 5\%$)은 COVID-19(21.3% vs 14.1%), 요로감염(6.5% vs 5.1%), 비인두염(5.5% vs 3.8%)였음
- 3등급 이상의 이상반응 발생율(5.5% vs 3.2%), 중대한 이상반응(5.0% vs 3.0%), 투여 중단(0.8% vs 0.1%), 용량 조절(0.4% vs 0%) 또는 일시 중단(18.0% vs 1.4%)을 초래한 감염 AESI는 리보시클립 + ET 병용군에서 ET 단독군과 비교하여 더 많이 보고되었음

⑥ 간담도 독성

- 간담도 독성 AESI는 리보시클립 + ET 병용군(26.4%, grade ≥ 3 8.6%)에서 ET 단독군(11.2%, grade ≥ 3 1.7%) 대비 더 빈번하게 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 ALT 증가(19.5% vs 5.6%), AST 증가(16.9% vs 5.7%)였음. 중대한 이상반응은 거의 보고되지 않았음(ALT 증가 0.4% vs 0%, AST 증가 0.2% vs 0%)
- 리보시클립 + ET 병용군에서 ET 단독군과 비교하여 투여 중단(8.9% vs 0.1%), 용량 조절(2.6% vs 0%), 일시 중단(12.4% vs 0.4%)으로 이어진 간담도 독성 AESI가 더 많이 보고되었음
- 9명의 환자가 DILI를 보고하였는데, 모두 리보시클립 + ET 병용군이었음. DILI를 보고한 9명 중 6명(0.2%)은 중대한 이상반응으로 보고되었으며, 5명(0.2%)는 grade 3 이상이었음.
- (현저한 간수치 증가) ALT 또는 AST 상승(>3X UNL)을 보인 시험대상자의 비율이 리보시클립 + ET 병용군에서 ET 단독군과 비교하여 더 높게 보고되었음(14.5% vs 4.4%). 총 빌리루빈 상승(>2X UNL)을 보인 시험대상자의 비율은 각각 18명(0.7%), 12명(0.5%)였음
 - Hy 법칙의 생화학적 기준((TBL > 2× ULN 없이 AST/ALT > 3× ULN 및 ALP > 2× ULN))에 해당하는 비율도 리보시클립 + ET 군에서 높게 보고되었음(14명(0.6%) vs 1명(<0.1%))

⑦ 신장 독성

- 신장 독성 AESI는 리보시클립 + ET 병용군에서 ET 단독군 대비 더 많이 보고되었음(6.0% vs 2.4%). 리보시클립 + ET 병용군에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 혈중크레아티닌 증가(3.9% vs 0.9%)였음. 리보시클립 + ET 병용군에서 중대한 이상사례가 2명(0.1%)에서 보고되었으며(급성 신손상(AKI), 혈중 크레아티닌 증가 각 1명(<0.1%)), ET 군에서 중대한 이상반응 1건(<0.1%)이 보고되었음(AKI)
- 리보시클립 + ET 병용군에서 3등급 이상의 신장 독성 AESI는 7명(0.3%)에서 보고되었음(혈중크레아티닌 증가(3명, 0.1%), AKI(2명, 0.1%), GFR 감소(2명, 0.1%)). 신장 독성 AESI는 대부분 중증도가 낮았으며, 일시적인 혈중 크레아티닌 증가가 많이 보고되는 경향을 보였음

⑧ QT 간격 연장

- 전반적으로 QT 간격 연장 AESI는 리보시클립 + ET 병용군에서 ET 단독군 대비 더 많이 보고되었으며(5.3% vs 1.4%), 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 심전도 QT 연장이었음(4.3% vs 0.7%). 3등급 이상 QT 연장 AESI 발생율은 리보시클립 + ET 병용군 및 ET 단독군에서 각각 1.0%, 0.6% 였으며, 가장 흔하게 보고된 이상반응은 실신이었음(0.7% vs 0.6%)
- 리보시클립 + ET 병용군의 5명(0.2%)에서 중대한 이상반응이 보고되었는데, 4명(0.2%)은 실신, 1명(0.1%)는 심정지(치명적인 결과를 초래한 이상반응)이었음.
- 리보시클립 + ET 병용군의 투여중단(0.4% vs 0%), 용량조절(0.1% vs 0%), 일시중단(1.1% vs 0%) 발생율은 흔하지 않게 보고되었으나, ET 단독군 보다 더 높은 빈도로 보고되었음
- (ECG 검사(central review)) ECG 중앙 평가에 기반하여, ECG 검사 이상은 두 군에서 흔하게 보고되지 않았음. 리보시클립 + ET 군에서 QTcF > 480 ms 또는 > 500 ms가 보고된 대상자는 각각 10명(0.4%), 3명(0.1%)에서 보고되었으며, ET 군에서 QTcF > 480 ms 또는 > 500 ms 가 보고된 대상자는 각각 4명(0.2%), 1명(<0.1%)였음. 기저치 대비 QTcF > 60 ms 증가를 보인 시험대상자는 리보시클립 + ET 군 및 ET 단독군에서 각각 19명(0.8%), 2명(0.1%)였음. 리보시클립 + ET 군의 19명 중 14명은 임상적으로 의미있는 ECG 이상으로 간주되지 않았으며 (5명 QTcF < 450ms, 9명 QTcF 450 ~ 480 ms(QTcF 연장 grade 1(CTCAE)) 이었으며, 리보시클립에 대한 조치가 필요하지 않았음), 5명은 임상적으로 의미있는 ECG 이상으로 보고되었음(2명 QTcF 480 ~ 500ms, 3aud QTcF > 500 ms)

⑨ 이차 원발성 악성종양

- 이차 원발성 악성종양 AESI는 드물게 보고되었으며, 두 군 간 유사한 비율로 보고되었음 (1.9% vs 2.0%)

⑩ 간질성 폐질환/폐렴

- 간질성 폐질환/폐렴 AESI는 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군에서 각각 1.5%, 0.9%로 보고되었으며, 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 폐렴(0.6% vs 0.4%)였음.
- 중대한 이상반응이 리보시클립 + ET군의 1명(<0.1%)에서 폐렴이 1건 보고되었으며, ET 단독군에서는 1명(<0.1%)에서 2건(pulmonary radiation injury, radiation fibrosis - lung)이 보고되었음.
- 투여중단 및/또는 일시중단으로 이어진 사례는 리보시클립 + ET군에서 각 0.2%씩 보고되었는데, ET 단독군에서는 보고되지 않았음

⑪ 생식독성

- 생식독성 AESI는 드물게 보고되었으며, 두 군 간 유사한 비율로 보고되었음(1.3% vs 1.1%).

11) 임상실험실 검사이상

① 혈액학 검사이상

- 혈액학 검사이상은 호중구 수를 제외하고 낮은 등급의 이상반응이었음. 리보시클립 + ET 군에서 ET 단독군과 비교하여 가장 빈번하게 보고된 1-2 등급의 이상반응(상대 차이 $\geq 10\%$)은 백혈구 감소(+23.3%), 혜모글로빈 감소(+21.3%), 혈소판 감소(+15.1%), 호중구 감소(+15.0%)였으며, 3 등급의 이상반응(상대 차이 $\geq 10\%$)은 호중구 감소(+41.5%), 백혈구 감소(+26.8%), 림프구 감소(+12.4%). 가장 많이 보고된 4등급의 이상반응은 림프구 감소(2.7% vs 2.3%)였음

Table **Worst post-baseline hematology value (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (Safety set)**

Notable laboratory category	Ribociclib plus ET N=2525			ET only N=2442		
	Grade 1 / 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 1 / 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Activated partial thromboplastin time (sec) Hyper Grade	11 (0.4)	0	0	8 (0.3)	0	0
Hemoglobin (g/L) Hyper Grade	91 (3.6)	3 (0.1)	0	162 (6.6)	4 (0.2)	0
Hemoglobin (g/dL) Hypo Grade	1178 (46.7)	14 (0.6)	0	619 (25.4)	8 (0.3)	0
Leukocytes (10E9/L) Hyper Grade	0	4 (0.2)	0	0	1 (< 0.1)	0
Leukocytes (10E9/L) Hypo Grade	1714 (67.9)	688 (27.3)	5 (0.2)	1089 (44.6)	12 (0.5)	2 (0.1)
Lymphocytes (10E9/L) Hyper Grade	24 (1.0)	10 (0.4)	0	49 (2.0)	6 (0.3)	0
Lymphocytes (10E9/L) Hypo Grade	1980 (78.4)	413 (16.4)	67 (2.7)	1998 (81.8)	98 (4.0)	55 (2.3)
Neutrophils (10E9/L) Hypo Grade	1225 (48.5)	1083 (42.9)	55 (2.2)	818 (33.5)	35 (1.4)	6 (0.3)
Platelets (10E9/L) Hypo Grade	705 (27.9)	9 (0.4)	1 (< 0.1)	312 (12.8)	7 (0.3)	1 (< 0.1)
Prothrombin int'l. normalized ratio (sec) Hyper Grade	5 (0.2)	1 (< 0.1)	0	3 (0.1)	2 (0.1)	0

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.4-1.1]

② 혈액생화학 검사 이상

- 혈액생화학 검사이상은 대부분 낮은 등급의 이상반응이었음. 리보시클립 + ET 군에서 ET 단독군과 비교하여 가장 빈번하게 보고된 1-2 등급의 이상반응(상대 차이 $\geq 10\%$)은 크레이티닌 증가(+20.9%)였으며, 3등급의 이상반응(상대 차이 $\geq 10\%$)은 없었음. 1% 이상 가장 많이 보고된 4등급의 이상반응은 ALT 증가(1.5% vs <0.1%), 요산염(1.5% vs 1.8%)였음

Table **Worst post-baseline biochemistry value (final iDFS analysis, 21-Jul-2023 data cut-off) (Safety set)**

Notable laboratory category	Ribociclib plus ET N=2525			ET only N=2442		
	Grade 1 / 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 1 / 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Alanine aminotransferase (IU/L) Hyper Grade	926 (36.7)	167 (6.6)	38 (1.5)	837 (34.3)	24 (1.0)	1 (< 0.1)
Albumin (g/dL) Hypo Grade	177 (7.0)	5 (0.2)	0	140 (5.7)	4 (0.2)	0
Alkaline phosphatase (IU/L) Hyper Grade	884 (35.0)	5 (0.2)	0	884 (36.2)	5 (0.2)	0
Amylase (IU/L) Hyper Grade	363 (14.4)	24 (1.0)	8 (0.3)	328 (13.4)	29 (1.2)	4 (0.2)
Aspartate aminotransferase (IU/L) Hyper Grade	978 (38.7)	113 (4.5)	20 (0.8)	780 (31.9)	26 (1.1)	0
Bilirubin (umol/L) Hyper Grade	231 (9.2)	8 (0.3)	2 (0.1)	231 (9.5)	1 (< 0.1)	0
Calcium corrected (mmol/L) Hyper Grade	247 (9.8)	5 (0.2)	3 (0.1)	356 (14.6)	9 (0.4)	6 (0.3)
Calcium corrected (mmol/L) Hypo Grade	517 (20.5)	6 (0.2)	16 (0.6)	386 (15.8)	9 (0.4)	29 (1.2)
Creatinine (mg/dL) Hyper Grade	815 (32.3)	7 (0.3)	0	278 (11.4)	0	0
Direct bilirubin (umol/L) Hyper Grade	456 (18.1)	26 (1.0)	8 (0.3)	426 (17.4)	14 (0.6)	1 (< 0.1)
Gamma glutamyl transferase (IU/L) Hyper Grade	865 (34.3)	90 (3.6)	8 (0.3)	760 (31.1)	83 (3.4)	6 (0.3)
Glucose (mmol/L) Hyper Grade	1478 (58.5)	48 (1.9)	12 (0.5)	1396 (57.2)	36 (1.5)	12 (0.5)
Glucose (mmol/L) Hypo Grade	232 (9.2)	3 (0.1)	14 (0.6)	170 (7.0)	2 (0.1)	14 (0.6)
Lipase (IU/L) Hyper Grade	407 (16.1)	67 (2.7)	12 (0.5)	400 (16.4)	69 (2.8)	9 (0.4)
Magnesium (mmol/L) Hyper Grade	88 (3.5)	23 (0.9)	0	104 (4.3)	26 (1.1)	1 (< 0.1)
Magnesium (mmol/L) Hypo Grade	379 (15.0)	4 (0.2)	3 (0.1)	371 (15.2)	0	1 (< 0.1)
Phosphate (mmol/L) Hypo Grade	191 (7.6)	13 (0.5)	3 (0.1)	164 (6.7)	11 (0.5)	0
Potassium (mmol/L) Hyper Grade	355 (14.1)	16 (0.6)	1 (< 0.1)	378 (15.5)	15 (0.6)	4 (0.2)
Potassium (mmol/L) Hypo Grade	261 (10.3)	16 (0.6)	7 (0.3)	208 (8.5)	22 (0.9)	14 (0.6)
Sodium (mmol/L) Hyper Grade	276 (10.9)	3 (0.1)	1 (< 0.1)	291 (11.9)	2 (0.1)	0
Sodium (mmol/L) Hypo Grade	270 (10.7)	26 (1.0)	6 (0.2)	230 (9.4)	17 (0.7)	7 (0.3)
Urate (mg/dL) Hyper Grade	771 (30.5)	0	38 (1.5)	701 (28.7)	0	43 (1.8)

Source: [Study O12301C EA&SU Appendix 1-Table 14.4-1.2]

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 리보시클립의 변경허가를 뒷받침하기 위해 HR-양성, HER2-음성, 림프절 상태와 관계없이 재발 위험이 높은 해부 병기 II 또는 III기의 조기 유방암이 있는 폐경 전/후 여성 및 남성 환자 5,101명을 대상으로, 리보시클립과 아로마타제 억제제(레트로졸 또는 아나스트로졸) 병용 요법 또는 아로마타제 억제제 단독요법의 안전성 및 유효성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 다기관 제3상 임상시험결과가 제출되었음
- 동 임상시험에는 해부 병기 IIA, IIB - III기 환자가 포함되었는데, IIA기 환자는 림프절 침범이 있거나 림프절 침범(nodal involvement)이 없을 경우 높은 위험성의 유전적 프로파일 또는 Ki67 ≥ 20%를 가진 2등급이나 3등급인 경우에만 포함되었음. 5,101명의 환자(남성 20명 포함)가 리보시클립 400 mg + 아로마타제 억제제 병용군($n = 2,549$) 또는 아로마타제 억제제 단독군($n = 2,552$)으로 1:1의 비율로 각각 무작위 배정되었음. 해부 병기(II기 vs III기), 이전 치료(보조/신보조 화학요법 유 vs 무, 폐경기 상태(폐경 전 여성 및 남성 vs 폐경 후 여성) 그리고 지역(북아메리카, 서부유럽, 오세아니아 vs 그 외 지역)에 따라 충화 무작위배정되었음
- 폐경 전 여성 및 남성은 또한 고세렐린을 투여 받았음. 리보시클립은 21일간 하루 400 mg 경구 투여 후 7일간 휴약기를 가졌으며, 레트로졸 2.5 mg 또는 아나스트로졸 1 mg을 28일간 경구 병용하였음. 고세렐린은 28일 주기의 1일차에 3.6 mg을 피하로 투여하였음. 이 약의 치료는 무작위 배정된 날로부터 3년 동안 지속되었음(대략 39 주기).
- 등록된 시험대상자의 연령(중앙값)은 52세(24~90세)였음. 15.2%의 환자가 65세 이상, 그 중 123명(2.4%)의 환자는 75세 이상이었음. 백인(73.4%), 아시아인(13.2%), 흑인 또는 아프리카계 미국인(1.7%)이 포함되었음. ECOG 수행 상태는 0 또는 1이었음. 임상시험에 참여하기 전 88.1%의 환자가 보조요법 또는 신 보조요법 단계에서 항암 화학요법을 받았고, 71.1%의 환자가 항호르몬 요법을 받았음
- 동 임상시험의 일차 평가 변수는 침습적 무질병 생존률(invasive disease free-survival, iDFS)이며, 무작위 배정부터 국소 침습성 유방암 재발, 구역 침습성 유방암 재발, 원격 재발, 반대 쪽의 침습성 유방암, 이차 원발성 비-유방 침습성 종양(피부의 기저세포암 및 편평세포암 제외)의 첫 번째 발생 또는 모든 원인에 의한 사망까지 걸린 시간으로 정의되었음
- 일차 iDFS 분석(Data cut-off 2023.01.11. 기준)에서, iDFS는 리보시클립과 아로마타제 억제제 병용군에서 아로마타제 억제제 단독군 보다 통계적으로 유의하게 개선되었음(HR 0.748, 95% CI 0.618, 0.906; 단축 충화 로그 순위 검정 $p=0.0014$). 약 6.3개월의 추가적인 추적 기간을 거친 최종 iDFS 분석 결과(Data cut-off 2023.07.21. 기준,)에서도 동일한 경향을 보였음(HR 0.749, 95% CI 0.628, 0.892; 단축 충화 로그 순위 검정 $p=0.0006$). 최종 iDFS 분석 시점에서 치료 기간의 중간값은 약 30개월이었으며, iDFS 추적 관찰 기간의 중간값은 33.3개월이었음.
- 무재발 생존률(RFS)은 리보시클립 + 아로마타제 억제제 병용군에서 7.5%(192명), 아로마타제 억제제 단독군에서 9.7%(248명)였음(HR 0.727, 95%CI 0.602, 0.877). 원격 무전이 생존률(DDFS)은 리보시클립 + 아로마타제 억제제 병용군에서 8%(204명), 아로마타제 억제제 단독군에서 10%(256명)였음(HR 0.749, 95%CI 0.623, 0.900).
- 최종 iDFS 분석 시점 기준 전체 사망자 수는 172명(3.5%)으로, 전체 생존기간을 평가할 수준에 도달하지 않았음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 리보시클립 + ET군의 이상반응, 중대한 이상반응, 3등급 이상의 이상반응, 투여 중단 및 일시 중단으로 이어지는 이상반응 발생율 등 전반적으로 ET 단독군 보다 더 빈번하게 보고되었으나, aBC 환자에서 리보시클립의 안전성 통합자료와 비교하여 유사하거나 낮은 빈도로 나타나는 경향을 보였음. 또한 리보시클립에 대해 새롭게 확인된 안전성 우려사항은 없었음

이상반응	이 약 N=2525 n (%) 모든 등급	아로마타제 억제제(AI) N=2442 n (%) 모든 등급	이 약 N=2525 n (%) 3등급 이상	아로마타제 억제제(AI) N=2442 n (%) 3등급 이상	빈도수 모든등급
감염					
감염 ¹	917 (36.3)	642 (26.3)	49 (1.9)	23 (0.9)	매우 흔하게
혈액 및 림프계					
호중구감소증	1,577 (62.5)	113 (4.6)	1113 (44.1)	22 (0.9)	매우 흔하게
백혈구감소증	564 (22.3)	88 (3.6)	184 (7.3)	8 (0.3)	매우 흔하게
빈혈	215 (8.5)	75 (3.1)	8 (0.3)	7 (0.3)	흔하게
혈소판감소증	162 (6.4)	56 (2.3)	6 (0.2)	3 (0.1)	흔하게
림프구감소증	124 (4.9)	39 (1.6)	30 (1.2)	2 (0.1)	흔하게
발열성호중구 감소증	7 (0.3)	0	7 (0.3)	0	흔하지 않게
대사 및 영양					
저칼슘혈증	134 (5.3)	26 (1.1)	1 (<0.1)	0	흔하게
저칼륨혈증	121 (4.8)	41 (1.7)	8 (0.3)	7 (0.3)	흔하게
식욕부진	120 (4.8)	47 (1.9)	1 (<0.1)	0	흔하게
신경계					
두통	580 (23.0)	417 (17.1)	11 (0.4)	4 (0.2)	매우 흔하게
어지러움	225 (8.9)	112 (4.6)	5 (0.2)	2 (0.1)	흔하게
호흡기계, 흉부 및 종격동					
기침	332 (13.1)	201 (8.2)	3 (0.1)	2 (0.1)	매우 흔하게
호흡 곤란	166 (6.6)	102 (4.2)	13 (0.5)	10 (0.4)	흔하게
소화기계					
구역	588 (23.3)	190 (7.8)	6 (0.2)	1 (<0.1)	매우 흔하게
설사	366 (14.5)	135 (5.5)	16 (0.6)	3 (0.1)	매우 흔하게
변비	335 (13.3)	123 (5.0)	5 (0.2)	0	매우 흔하게
복통 ²	277 (11.0)	179 (7.3)	12 (0.5)	9 (0.4)	매우 흔하게
구토	198 (7.8)	96 (3.9)	10 (0.4)	1 (<0.1)	흔하게
구내염 ³	154 (6.1)	24 (1.0)	2 (0.1)	0	흔하게

간 및 담도계					
간독성 ⁴	36 (1.4)	13 (0.5)	16 (0.6)	1 (<0.1)	흔하게
피부 및 피하조직					
탈모	380 (15.0)	109 (4.5)	0	0	매우 흔하게
발진 ⁵	233 (9.2)	85 (3.5)	4 (0.2)	3 (0.1)	흔하게
가려움증	188 (7.4)	77 (3.2)	2 (0.1)	1 (<0.1)	흔하게
일반적 장애 및 투여부위 상태					
피로	564 (22.3)	322 (13.2)	19 (0.8)	4 (0.2)	매우 흔하게
무기력증	428 (17.0)	291 (11.9)	14 (0.6)	3 (0.1)	매우 흔하게
발열	280 (11.1)	147 (6.0)	5 (0.2)	2 (0.1)	매우 흔하게
말초부종	183 (7.2)	121 (5.0)	1 (<0.1)	0	흔하게
구강인두 통증	154 (6.1)	81 (3.3)	0	0	흔하게
검사치					
간수치이상 ⁶	563 (22.3)	186 (7.6)	197 (7.8)	25 (1.0)	매우 흔하게
심전도QT 연장	109 (4.3)	18 (0.7)	7 (0.3)	1 (<0.1)	흔하게
혈중 크레아티닌 상승	98 (3.9)	22 (0.9)	3 (0.1)	0	흔하게
감염 ¹ : 요로 감염, 호흡기계 감염 복통 ² : 복통, 상복부통 구내염 ³ : 구내염, 점막염 간독성 ⁴ : 간 용해, 약물로 인한 간 손상, 간 독성, 자가면역 간염(단일사례) 발진 ⁵ : 발진, 반구점 발진, 소양증 발진 간수치이상 ⁶ : ALT 상승, AST 상승, 혈중 빌리루빈 상승					

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.6. 임상에 대한 심사자의 의견

- HR 양성 및 HER2 음성이며 재발 위험이 높은 2기 및 3기 조기 유방암 환자에서 보조요법으로 리보시클립과 아로마타제 억제제 병용요법의 타당성을 뒷받침하기 위하여, 핵심임상시험으로 제3상 임상시험자료(NATALEE) 등을 제출하였음
- HR-양성, HER2-음성, 림프절 상태와 관계없이 재발 위험이 높은 해부 병기 II 또는 III기의 조기 유방암이 있는 폐경 전/후 여성 및 남성 환자 5,101명을 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 제3상 임상시험에서, 리보시클립과 아로마타제 억제제(레트로졸 또는 아나스트로졸) 병용요법이 아로마타제 억제제 단독요법 대비 STEEP 기준에 따라 시험자가 평가한 iDFS에 대해 통계적 및 임상적으로 유의한 개선이 확인되었음. 아울러, 조기 유방암 환자에서 리보시클립의 전반적 안전성 프로파일은 aBC 환자에서 리보시클립의 안전성 통합자료와 비교하여 유사하거나 낮은 빈도로 나타나는 경향을 보였음. 또한 리보시클립에 대해 새롭게 확인된 안전성 우려사항은 없었음.
 - 동 임상시험에는 해부 병기 IIA, IIB – III기 환자가 포함되었는데, IIA기 환자는 림프절 침범이 있거나 림프절 침범(nodal involvement)이 없을 경우 높은 위험성의 유전적 프로파일 또는 Ki67 \geq 20%를 가진 2등급이나 3등급인 경우에만 포함되었음.
 - 리보시클립은 21일간 하루 400mg 경구 투여 후 7일간 휴약기를 가졌으며, 레트로졸 2.5mg 또는 아나스트로졸 1mg을 28일간 경구 병용하였음. 폐경 전 여성 및 남성은 고세렐린은 28 일 주기 사이클에서 1일차에 주사 가능한 피하 이식으로 3.6mg 투여하였음. 리보시클립은 무작위 배정된 날로부터 3년 동안 지속되었음(대략 39 Cycles).
 - 총 5,101명의 환자(남성 20명 포함)가 리보시클립 400mg + 아로마타제 억제제 병용군(2,549명) 또는 아로마타제 억제제 단독군(2,552명)으로 1:1의 비율로 각각 무작위배정되었음. 무작위 배정은 해부 병기(II 2,154명(42.2%) vs III(2,947명[n = 2,947(57.8%)]), 이전 치료(보조/신보조 화학요법 (유(4,432명, 86.9%) vs 무(660명, 13.1%)), 폐경기 상태(폐경 전 여성 및 남성(2,253명(44.2%)) vs 폐경 후 여성(2,848명((55.8%))그리고 지역(북아메리카, 서부유럽, 오세아니아(3,128명(61.3%)) vs 그 외 지역(1,973명(38.7%))에 따라 층화되었음. 인구통계학 및 베이스라인 질병 특성은 잘 균형을 이루었고 각 군간 유사한 경향을 보였음.
 - 최종 iDFS 분석의 DCO에 따라, 리보시클립 + ET 군의 총 1,996명(78.3%)의 환자가 리보시클립을 중단했으며, 이 중 1,091명(42.8%)의 환자가 3년 치료기간을 완료했고 905명(35.5%)의 환자가 리보시클립을 조기에 중단했으며, 조기 중단의 주요 이유는 AE(19.5%)였음
 - 일차 분석결과(426건, Data cut-off 2023.01.11.기준), ET 단독군 대비 리보시클립 + ET 병용군에서 STEEP 기준에 따라 시험자가 평가한 iDFS가 통계적으로 유의하게 개선되었음(one sided stratified log-rank test p-value = 0.0014). 사전에 정의된 Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) 중단 기준을 충족하였음(우월성 주장을 위한 p-value < 0.0128) 독립적인 DMC는 iDFS 결과가 통계적으로 유의하고 임상적으로 우월성을 입증하는 기준을 충족한다고 결론 내렸음. iDFS의 추적조사 기간 중간값은 27.7개월(범위 0~45개월)이었음
 - 최종 iDFS 분석결과(509건, Data cut-off 2023.07.21. 기준), ET 단독군 과 비교하여 리보시클립 + ET 병용군의 STEEP 기준에 따라 시험자가 평가한 iDFS는 일차 분석결과와 동일하게 유의한 개선이 지속적으로 나타났음(one sided stratified log-rank test p-value = 0.0006). 최종 iDFS는 6.3개월의 추가적인 추적관찰 및 iDFS에 대한 추가적인 33.3개월의 추적관찰 자료를 포함함

- 일차 및 최종 iDFS 분석 모두에 대해, stratified Cox regression model을 사용하여 iDFS의 위험비를 추정하였음. 일차 iDFS 분석결과(Data cut-off 2023.01.11.기준), 리보시클립 + ET 군에서 iDFS에 대한 상대 위험 감소는 25.2%로 추정되었음(Hazard ratio 0.748[95%CI 0.618-0.906]). 최종 iDFS 분석결과(Data cut-off 2023.07.21. 기준), 일차 iDFS 분석과 유사하게 리보시클립 + ET 병용군에서 iDFS에 대한 상대 위험 감소는 25.1%로 추정되었음(Hazard ratio 0.749[95%CI 0.628-0.892]).
- PPS 분석군에서도 FAS 분석군의 최종 iDFS 분석결과와 동일한 경향을 보였음($p=0.0005$, HR 0.746[95% CI 0.626-0.890]) 민감도 분석에서도 최종 iDFS 분석결과와 동일한 경향을 보였음
- 이차 평가변수 중 ET 단독군과 비교하여 리보시클립 + ET군의 RFS(HR 0.727 [95%CI 0.602-0.887], $p=0.0004$) 및 DDFS(HR 0.749 [95%CI 0.602-0.900], $p=0.0010$)에서도 개선을 보였으며, 3년 시점에 RFS 및 DDFS 각각에 대해 3.0%, 2.26%의 절대 위험 감소를 보였음
- 이차 평가변수 중 리보시클립 + ET군 및 ET 단독군의 최종 iDFS 분석에서 OS는 84건 (3.3%), 88건(3.4%)으로, HR=0.892(95% CI 0.661, 1.203, $p_{\text{HR}}=0.2263$)이었음. 3년 OS 비율은 리보시클립 + ET군이 ET 단독군에 비해 절대 위험 감소율이 0.9%이었음.
- 리보시클립 + ET군의 이상반응, 중대한 이상반응 3등급 이상의 이상반응, 투여 중단 및 일시 중단으로 이어지는 이상반응 발생율 등 전반적으로 ET 단독군 보다 더 빈번하게 보고되었으나, aBC 환자에서 리보시클립의 안전성 통합자료와 비교하여 유사하거나 낮은 빈도로 나타나는 경향을 보였음. 또한 리보시클립에 대해 새롭게 확인된 안전성 우려사항은 없었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA, KISQALI(ribociclib) tablets (2017.03.13. 허가, 2024.09.17. 적응증* 추가)
- EU, KISQALI 200mg tablets (2017.08.22. 허가, 2024.11.25. 적응증* 추가)

* 조기 유방암 효능효과 추가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 버제니오정(아베마시클립) 2019.05.01. 허가

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	허가일	2019.10.30.
제품명	키스칼리 정 200밀리그램 (리보시클립숙신산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 7.3
주성분 및 함량	<p>(기허가사항과 동일) 이 약 1정(447.20mg) 중 리보시클립숙실산염(별규) 254.40mg (리보시클립으로서 200mg)</p>		
효능 · 효과	<p>조기 유방암 이 약은 호르몬 수용체(hormone receptor, HR) 양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 음성이며 재발 위험이 높은 2기 및 3기 조기 유방암 환자에서 보조요법으로서 아로마타제 억제제와 병용한다. 폐경 전, 폐경 이행기 여성 및 남성에서 아로마타제 억제제는 황체 형성 호르몬 분비 호르몬(Luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 작용제와 병용해야 한다.</p> <p>진행성 또는 전이성 유방암 이 약은 호르몬 수용체(HR) 양성 및 사람 상피세포성장인자 수용체 2(HER2) 음성인 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 다음과 같이 병용한다.</p> <ul style="list-style-type: none">폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용폐경 후 여성에서 1차 내분비요법 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용 <p>폐경 전, 폐경 이행기 여성에서 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트는 황체 형성 호르몬 분비 호르몬(LHRH) 작용제와 병용해야 한다.</p>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		

<ul style="list-style-type: none"> · 콜수억제 · 간담도 독성 · QT 간격 연장 · 생식 독성 	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 의약품 감시활동 <ul style="list-style-type: none"> - 표적 추적조사 설문지 (간담도 독성, QT 간격연장) · 규제적 시판 후 조사(rPMS) 	<ul style="list-style-type: none"> · 첨부문서(안) · 의사용 교육자료 · 환자용 교육자료 · 환자용 사용설명서
---	---	--

2. 중요한 잠재적 위해성

<ul style="list-style-type: none"> · 신독성 	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 의약품 감시활동 · 규제적 시판 후 조사(rPMS) 	<ul style="list-style-type: none"> · 첨부문서(안)
---	--	---

3. 중요한 부족정보

<ul style="list-style-type: none"> · 일본인 환자에서의 안전성 	<ul style="list-style-type: none"> - 	<ul style="list-style-type: none"> -
---	---	---

4. 중요하지 않은 규명된 위해성

<ul style="list-style-type: none"> · 간질성 폐질환(ILD)/폐렴 	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 의약품 감시활동 · 규제적 시판 후 조사(rPMS) 	<ul style="list-style-type: none"> · 첨부문서(안) · 의사용 교육자료 · 환자용 교육자료 · 환자용 사용설명서
---	--	--