

버제니오정 50, 100, 150밀리그램(한국릴리(유))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1캡슐 중 abemaciclib 50,100,150mg
제형 및 성상	• 버제니오정 150밀리그램(아베마시클립): 한 면에는 “Lilly”, 다른 면에는 “150”이 음각된 노란색의 변형 된 타원형 필름코팅정 • 버제니오정 100밀리그램(아베마시클립): 한 면에는 “Lilly”, 다른 면에는 “100”이 음각된 흰색 내지 거의 흰색의 변형 된 타원형 필름코팅정 • 버제니오정 50밀리그램(아베마시클립): 한 면에는 “Lilly”, 다른 면에는 “50”이 음각된 베이지색의 변형 된 타원형 필름코팅정
효능 · 효과	• 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용. • 내분비 요법 후 질병이 진행된 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성의 치료에 풀베스트란트와 병용.
용법 · 용량	1. 권장용량 및 투여일정 - 풀베스트란트 또는 아로마타제 억제제와의 병용 요법에서 이 약의 권장 용량은 150 mg을 1일 2회 경구 투여하는 것이다. - 이 약과 병용 투여 시 사용되는 아로마타제 억제제의 권장 용량은 허가 사항을 참고한다. - 이 약과 병용 투여 시 풀베스트란트의 권장 용량은 제 1일, 제 15일, 제 29일에 그리고 그 이후 한 달에 한 번 500mg 투여이다. 풀베스트란트에 대한 허가사항을 참고한다. 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 폐경 전 및 폐경 이행기 여성들은 현재 임상진료지침에 따라 생식샘자극 분비 호르몬 작용제를 투여 받아야 한다. 질병 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 계속한다. 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다. 매일 거의 동일한 시간에 이 약을 투여하도록 환자를 지도한다. 환자가 이 약을 토하거나 투여를 잊은 경우, 다음 계획된 시간에 다음 용량을 투여하도록 환자를 지도한다. 환자가 이 약 정제를 통째로 삼키게 하고 삼키기 전 정제를 씹거나, 부수거나 분할하지 않도록 지도한다. 환자가 깨졌거나 금이 갔거나, 온전하지 않은 이 약의 정제를 투여하지 않도록 지도한다.

2. 용량 조절

이상 반응에 따른 권장 투여용량 조절

이상반응에 따른 권장되는 이 약의 용량 조절은 표 1~5에 제시하였다. 환자가 50 mg 1일 2회 용량에 내약성을 나타내지 못하는 경우 이 약 투여를 중단한다.

[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 용량 조절

용량 수준	폴베스트란트 또는 아로마타제 억제제와 병용 시 이 약의 용량
권장되는 시작 용량	150 mg 1일 2회
1차 용량 감소	100 mg 1일 2회
2차 용량 감소	50 mg 1일 2회
3차 용량 감소	해당사항 없음

- (종략) -

의약품 분류	421(항악성종양제), 전문의약품
품목허가일	2019년 5월 1일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾

- 유방암은 여성암으로 사망하는 가장 흔한 원인암이며 2012년에는 522,000명이 유방암으로 사망함.
 - 유방암 환자중 약 5%가 전이성 유방암으로 처음 진단 받지만, 근치적 치료를 받은 환자 중 20~30%는 재발하여 뼈, 간, 폐 등에 주로 전이를 하게 됨.
 - 유방암 환자의 수술 후 5년 전체생존율은 91.2%이나, 전신전이가 있는 4기 환자에서는 34%로 나타남.
- 유방암의 치료방법 선택 시 호르몬 수용체의 발현과 HER2 유전자의 과발현 유무가 고려됨.
 - 호르몬 수용체(estrogen receptor 또는 progesterone receptor)가 양성이면 음성에 비하여 예후가 좋으며 호르몬 치료에 잘 반응하나, 호르몬 수용체 음성이거나 호르몬치료에 반응하지 않는 경우 항암 화학요법이 사용됨. 호르몬 수용체가 양성인 재발 및 전이성 유방암 환자의 경우 뼈 또는 연부조직에만 국한된 전이, 내부 장기에 전이가 있으나 비교적 국소적이고 증상이 없는 경우 내분비요법이 먼저 고려됨.
 - HER2가 과발현된 경우 일반적으로 예후가 좋지 않으나, 항HER2 치료에 잘 반응하는 것으로 알려져 있으므로, 치료 시작 전 HER2 과발현 여부를 확인하는 것이 중요함.
 - 호르몬 수용체-양성 및 HER2-음성인 환자는 전체유방암 환자의 약 60%로 알려져 있음.

1) 2013 유방암백서, 한국유방암학회

2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (version 2.2020)

3) 제6차 유방암 진료권고안, 한국유방암학회

4) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3e (2016)> Chapter 28. Metastatic Breast Cancer

5) Current Medical Diagnosis & Treatment 2017> Chapter 17. Breast Disorders

6) The Washington Manual® Hematology and Oncology Subspecialty Consult, 4e (2016)> Chapter 20. Breast Cancer

(2) 약제 특성

- 신청품은 유방암 세포 분열의 신호전달 체계에 관여하는 cyclin dependent kinase 4/6(이하 CDK 4/6)를 억제하는 작용기전의 CDK4/6 inhibitor 표적항암제임⁷⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ 및 임상진료지침¹¹⁾¹²⁾¹³⁾에서 신청품 + NSAI¹⁴⁾ 병용요법, 신청품 + fulvestrant 병용요법이 호르몬수용체(HR)-양성 HER2-음성 유방암 환자의 내분비요법으로 추천되고 있음.
- 관련 임상진료지침¹⁵⁾¹⁶⁾에서는 난소기능 억제제를 투여받거나 난소절제술을 받은 폐경 전 환자와 폐경 후 환자에게 아래와 같이 권고하고 있음.
 - NCCN 임상진료지침에서는 폐경 후 환자 및 난소억제 상태의 폐경 전 환자의 치료의 경우, first-line therapy의 preferred regimen으로서 아로마타제 억제제와 CDK 4/6 inhibitor(신청품, palbociclib, ribociclib) 병용요법, fulvestrant 단독 혹은 fulvestrant+비스테로이드성 아로마타제 억제제(anastrozole, letrozole)요법 등을 category 1으로 권고하고 있으며, 그 외 비스테로이드성 아로마타제 억제제(anastrozole, letrozole) 단독요법, 스테로이드성 아로마타제 억제제(exemestane) 요법을 category 2A로 권고하고 있음.
 - ✓ second-line therapy 및 subsequent-line therapy의 preferred regimen으로는 fulvestrant+CDK 4/6 inhibitor 병용요법(CDK4/6 inhibitor를 이전에 투여받지 않은 경우)만이 category 1으로 권고되고 있으며, 그 외 everolimus+내분비요법(exemestane 등) 병용요법, anastrozole, letrozole, exemestane, fulvestrant, tamoxifen, toremifene 단독요법들을 category 2A로 권고하고 있음.

7) Sammons, et al. "HR+, HER2-advanced breast cancer and CDK4/6 inhibitors: mode of action, clinical activity, and safety profiles." Current cancer drug targets 17.7 (2017): 637-649.

8) Harrison's principles of internal medicine, 20e (2018) chapter 75. Breast cancer

9) Current Medical Diagnosis & Treatment 2019 > Chapter 17. Breast Disorders

10) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e (2017) Chapter 67: pathway-targeted therapies: monoclonal antibodies, protein kinase inhibitors, and various small molecules

11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (version 2 2020)

12) Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline (2016)

13) 4rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) (2018)

14) non-steroidal aromatase inhibitor: anastrozole, letrozole

15) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (version 2 2020)

16) Cardoso, F., et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). Annals of Oncology 29.8 (2018): 1634-1657.

- ESMO 임상진료지침에서는 AI 억제제에 CDK4/6 억제제 추가하는 것은 naive 혹은 이전 내분비요법을 투여받은 환자에게서 PFS 개선을 보였으며 허용 가능한 독성 프로파일을 보여 폐경 전 및 폐경 후 모두 선호되는 치료 옵션으로 권고됨(evidence of level I, grade of recommendation A).
 - ✓ 풀베스트란트 + CDK4/6 억제제 병용투여요법을 폐경 후 환자, 난소절제술 혹은 난소기능억제제 투여받는 폐경 전 환자, CDK4/6억제제를 이전에 투여받지 않은 환자군에게 선호되는 치료요법 중 하나로서 권고함(evidence of level I, grade of recommendation A)

(4) 임상시험 결과

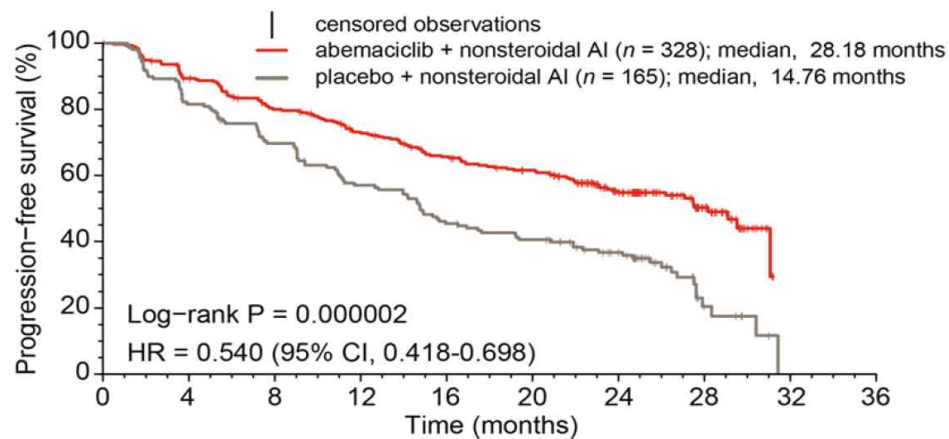
- ① 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용
 - [MONARCH-3]¹⁷⁾ HR-양성, HER-2음성인 국소 재발 또는 전이성 유방암 환자로 18세 이상 폐경 후 여성환자(신청품+NSAI¹⁸⁾병용군 328명 vs 위약+NSAI병용군 165명)을 대상으로 한 다기관, 이중 눈가림, 3상 무작위배정 임상시험 결과,
 - 1차 결과변수인 무진행 생존기간에서 신청품+NSAI병용군의 무진행 생존기간 hazard ratio는 0.54(95% CI: 0.41-0.72, p=0.000021)로서 위약+NSAI병용군 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타냄(위약+NSAI병용군 14.7개월 vs 신청품+NSAI군 not reached)
 - 객관적 반응률(objective response rate, ORR)은 신청품+NSAI 병용군에서 48.2%(95% CI: 42.8%-53.6%), 위약+NSAI병용군에서 34.5%(95% CI: 27.3%-41.8%)였음.
 - 가장 빈번한 이상반응은 신청품군에서 설사, 호중구 감소증, 피로, 오심이었으며 신청품군의 41.3%가 호중구 감소증을 경험함. 설사의 경우, 대부분 낮은 등급의 이상반응이었음(신청품군 1등급: 44.6%, 2등급: 27.2%) vs 위약군 1등급: 21.7%, 2등급: 6.8%)

17) Sledge Jr et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646.

18) non-steroidal aromatase inhibitor: anastrozole, letrozole

○ [MONARCH-3 final PFS문헌]¹⁹⁾ HR-양성, HER-2음성인 국소 재발 또는 전이성 유방암환자로 18세 이상 폐경 후 여성환자(신청품+NSAI병용군 328명 vs 위약+NSAI병용군 165명)을 대상으로 한 다기관, 이중 눈가림, 3상 무작위배정 임상시험 결과,

- 1차 결과변수인 무진행 생존기간에서 신청품+NSAI병용군의 무진행 생존기간 hazard ratio는 0.54(95% CI: 0.418-0.698, p=0.000002)로서 위약+NSAI병용군 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타냄(위약+NSAI병용군 14.76개월 vs 신청품+NSAI군 28.18개월)



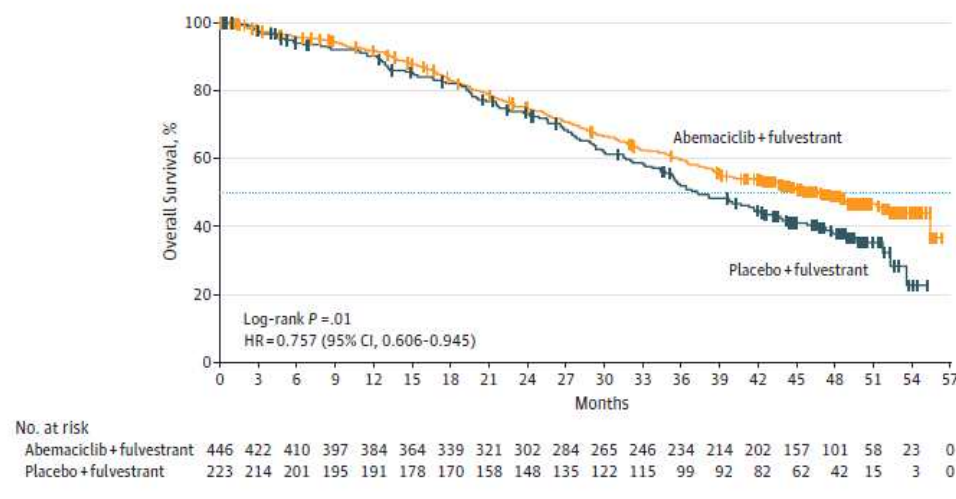
- 객관적 반응률(ORR)은 신청품+NSAI병용군에서 49.7%(95%CI: 44.3%-55.1%), 위약+NSAI병용군에서 37%(95%CI: 29.6%-44.3%)로 두 군 간 유의한 차이를 보임(p=0.005).
- 중간분석 이후 발생한 사망 사례로, 신청품 투여군에서 발생한 3건의 사망 원인은 폐 감염, 호흡기 장애, 뇌혈관 발작 등이었음. 신청품 투여군에서, 대개 1,2등급의 설사 이상반응이 나타났으며(72.8%), 1주기 이내에 69.1%의 환자가 설사를 경험함.

19) Johnston, Stephen, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ breast cancer 5.1. 2019

② 내분비요법 후 질병이 진행된 여성의 치료에 풀베스트란트와 병용

- [MONARCH-2]²⁰⁾ 이전에 내분비요법으로 치료 후 진행된 HR-양성, HER-2 음성인 진행성 유방암 환자를 대상으로 fulvestrant 단독요법(223명)과 비교하여 신청품+fulvestrant 병용요법(446명)의 유효성과 안전성을 평가한 결과,
 - ITT군에서의 무진행생존기간(PFS) 중앙값은 신청품+fulvestrant 병용군 16.4개월, fulvestrant 단독요법군 9.3개월로 통계적으로 유의한 차이를 보임(HR:0.553, 95%CI: 0.449-0.681, $p<0.001$)
 - 신청품+fulvestrant 병용군의 객관적 반응률(ORR)은 35.2%(95% CI: 30.8%-39.6%), fulvestrant 단독군은 16.1%(95% CI: 11.3%-21.0%)로서 두군 간 유의한 차이를 나타냄($p<0.001$).
 - 약물과 관련이 있을 수 있는 심각한 이상반응 발생률은 신청품+fulvestrant 투여군에서 8.8%, fulvestrant 단독군에서 1.3%으로, 설사가 가장 빈번하게 보고됨.
- [MONARCH-2 전체 생존기간(overall survival, OS)결과 발표]²¹⁾ MONARCH-2 임상시험에서의 최종 median OS 결과를 평가한 결과, 신청품+fulvestrant 병용요법에서 fulvestrant 단독요법 대비 생존기간이 유의하게 연장됨(46.7개월 vs. 37.3개월, HR 0.757; 95% CI 0.606-0.945, $p=0.01$)

Figure 2. Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in the Intent-to-Treat Population



20) MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy, J Clin Oncol. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884

21) SLEDGE, George W., et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor?positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy?MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA oncology, 2019.

(5) 학회의견

- 관련 학회²²⁾에서는 신청품은 높은 임상적 항종양효과와 안전성을 갖는 약제이며 항에스트로겐 제제와 병합한 1차 치료, 2차 치료로 기존 치료에 비해 우월한 효과를 보였고, 이렇게 확인된 임상적 유용성을 근거로 한국유방암학회 진료권고안, NCCN, ESMO 등 국내외 가이드라인에서 신청품을 권고하고 있다는 의견임.

(6) 진료상 필수여부

- 진료상 필수 여부: 해당 없음

(7) 급여기준 검토결과

- 암질환심의위원회(2019년 9월 4일)

9. 유방암(Breast Cancer)		
[2군 항암제를 포함한 요법]		
3. 고식적요법(palliative)		
가. 투여단계: 1차(first-line)		
연번	항암요법	투여대상
8	abemaciclib + letrozole	아래의 조건을 모두 만족하는 폐경 후 전이성, 재발성 유방암 ① HER2 음성 ② 호르몬 수용체 양성
9	abemaciclib + anastrozole	③ 이전에 비스테로이드성 aromatase inhibitor를 투여 받은 적이 없는 경우 (수술후보조요법 또는 선행화학요법으로 비스테로이드성 aromatase inhibitor를 사용한 경우에는 투여 종료 1년 이후 재발한 경우도 인정함)
라. 투여단계: 2차 이상		
연번	항암요법	투여대상
20	abemaciclib + fulvestrant	아래의 조건을 모두 만족하는 전이성, 재발성 유방암 ① HER2 음성 ② 호르몬 수용체 양성 ③ 이전에 내분비요법 후 진행된 경우 (고식적요법 투여 중 또는 종료 후 1달 이내에 진행된 경우, 수술후보조요법 투여 중 또는 종료 후 1년 이내에 진행된 경우도 인정함) ④ 이전에 CDK4/6 inhibitor 또는 fulvestrant를 투여 받은 적이 없는 경우 ※ 폐경 전 여성의 경우 4주 간격의 goserelin 혹은 leuprolide를 함께 투여해야 함

22) 대한항암요법연구회(), 대한종양내과학회(), 대한암학회()

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 약가집 모두에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가 결과

1) 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용

- NICE는 권고하고 있고, SMC는 PAS를 통한 권고, pCODR는 조건부로 권고하고 있으며 PBAC의 경우 평가결과를 연기함(2019년 3월)

2) 내분비요법 후 질병이 진행된 여성의 치료에 풀베스트란트와 병용

- NICE는 CDF(Cancer drugs fund)를 통해 제공하고, SMC는 PAS를 통한 제한적 권고, pCODR는 조건부로 권고하고 있음