

키스칼리정200밀리그램(한국노바티스(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용												
심의 대상 구분	결정신청												
주성분 함량	1정 중 ribociclib 200mg												
제형 및 성상	밝은 회보라색의 원형 필름코팅정												
효능·효과	<p>이 약은 호르몬 수용체(HR) 양성 및 사람 상피세포성장인자 수용체2(HER2) 음성인 진행성 또는 전이성 유방암환자에서 다음과 같이 병용한다.</p> <ul style="list-style-type: none">• 폐경전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용• 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용												
용법·용량	<p>1. 권장용량 및 투여일정</p> <p>이 약의 권장 용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 600 mg을 (200mg 필름코팅정 3정)을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식과 함께 또는 무관하게 복용할 수 있다.</p> <p>이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 시, 아로마타제 억제제의 권장용량을 투여한다(허가사항 참조).</p> <p>이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 500mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한달에 1번 투여한다(허가사항 참조).</p> <p>이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용하는 폐경 전 및 폐경이행기(perimenoposal) 여성은 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 효능제를 투여 받아야 한다.</p> <p>2. 용량 조절</p> <p>1) 이상 반응에 따른 권장 투여용량 조절</p> <p>이상반응에 따른 용량 조절은 [표1]을 따른다.</p> <p>[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 용량 조절</p> <table><tr><th>용량 단계</th><th>투여 용량</th><th>정제의 개수</th></tr><tr><td>시작 용량</td><td>600 mg/day</td><td>200mg 3정</td></tr><tr><td>1차 용량 감소</td><td>400 mg/day</td><td>200mg 2정</td></tr><tr><td>2차 용량 감소</td><td>200 mg/day*</td><td>200mg 1정</td></tr></table> <p>*200 mg/day 이하로 용량 감소가 더 필요한 경우 투여를 중단한다.</p> <p>- (후략) -</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
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											
의약품 분류	421(항악성종양제), 전문의약품												
품목허가일	2019년 10월 30일												

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성¹⁾²⁾³⁾⁴⁾

- 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 연부 조직에만 국한된 전이, 내부 장기에 전이가 있으나 비교적 국소적이고 증상이 없는 경우 내분비요법이 먼저 고려됨
 - 폐경 전 유방암 환자에서는 폐경이 이루어진 환자와 다르게 난소의 기능이 유지되어 아로마타제 억제제를 투여 시 에스트로겐 생성을 증가시킬 수 있어 에스트로겐 생산 장소인 난소를 기능적 혹은 완전한 제거를 통해 에스트로겐 농도를 낮추는 전략이 필요하며, 난소 기능을 억제하는 방법으로 수술적 난소 절제술과 뇌하수체로부터 나오는 신호를 방해하여 일시적으로 난소 기능을 억제하는 LHRH 효능제(goserelin 등)를 투여하는 방법이 있음
 - 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) 한국유방암학회. 2019 유방암백서. 2019

2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (version 5 2020)

3) 한국유방암학회. 2019 제8차 한국유방암 진료권고안.

4) 강석윤. 전이성 유방암의 호르몬 치료. 내한내과학회지 2017;92:251-258.

(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 표적항암제임⁵⁾

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁶⁾⁷⁾ 및 임상진료지침⁸⁾⁹⁾에서 신청품 + NSAI¹⁰⁾ 병용요법, 신청품 + fulvestrant 병용요법이 호르몬수용체(HR)-양성 HER2-음성 유방암 환자의 내분비요법으로 추천되고 있음
- 관련 임상진료지침¹¹⁾¹²⁾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 억제제 또는 fulvestrant와 CDK 4/6 inhibitor(신청품, palbociclib, ribociclib) 병용요법, fulvestrant 단독 혹은 fulvestrant+비스테로이드성 아로마타제 억제제(anastrozole, letrozole)요법을 category 1으로 권고하고 있으며, 그 외 아로마타제 억제제(anastrozole, letrozole, exemestane) 단독요법, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(tamoxifen, toremifene) 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
 - ESMO 임상진료지침에서는 AI 약제에 CDK4/6 억제제 추가하는 것은 naive 혹은 이전 내분비요법을 투여받은 환자에서 PFS 개선을 보였으며 허용 가능한 독성 프로파일을 보여 난소절제술 혹은 난소기능억제제 투여받는 폐경 전

5) 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.

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

7) Current Medical Diagnosis & Treatment 2020 (2020). 17-07. Carcinoma of the Female Breast

8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (version 5 2020)

9) 4rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) (2018)

10) non-steroidal aromatase inhibitor: anastrozole, letrozole

11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (version 5 2020)

12) 4rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) (2018)

환자 및 폐경 후 환자 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 전 여성에서 일차 내분비 기반 요법으로서 기존내분비요법과 병용

- [MONALEESA-7]¹³⁾ HR+/HER2- 진행성/전이성 폐경 전 또는 주폐경기 유방암 환자 중 진행성/전이성 유방암 치료를 위하여 내분비요법을 하지 않은 환자(n=672)를 대상으로 신청품과 기존내분비요법(tamoxifen 또는 NSAI¹⁴⁾와 LHRH 효능제 병용) 병용요법과 기존내분비요법을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과,
 - 일차평가지표인 PFS(무진행생존기간)는 신청품군에서 23.8개월(95% CI 19.2-NR)로 기존내분비요법군 13.0개월(95% CI 11.0-16.4) 대비 유의하게 높았음[HR 0.55, 95% CI 0.44-0.69; p<0.0001]
 - PFS의 하위그룹분석은 신청품과 tamoxifen 병용요법군에서 22.1개월(95% CI 16.6-24.7)로 tamoxifen군 11.0개월(95% CI 9.1-16.4)대비 유의하게 높았으며[HR 0.59, 95% CI 0.39-0.88] 신청품과 NSAI 병용요법군은 27.5개월(95% CI 19.1-NR)로 NSAI군 13.8개월(95% CI 12.6-17.4)대비 유의하게 높았음[HR 0.57, 95% CI 0.44-0.74]
 - 이차평가지표인 ORR(전체반응률)은 신청품군에서 41%(95% CI 36-46)로 기존내분비요법군 30%(95% CI 25-35) 대비 유의하게 높았음 [p=0.00098]
 - 신청품+letrozole 요법군에서 가장 많이 발생한 이상반응은 neutropenia (신청품군 61% vs. 기존내분비요법군 4%), leucopenia(신청품군 14% vs. 기존내분비요법군 1%)였고, 치료관련 이상반응으로 중단한 환자는 신청품군에서 4%, 기존내분비요법군 에서 3%였음

13) Tripathy D et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:904-15

14) non-steroidal aromatase inhibitor; letrozole, anastrozole

- [MONALEESA-7 전체 생존기간(overall survival, OS) 결과발표]¹⁵⁾
HR+/HER2- 진행성/전이성 폐경 전 또는 주폐경기 유방암 환자 중 진행성/전이성 유방암 치료를 위하여 내분비요법을 하지 않은 환자(n=672)를 대상으로 신청품과 기존내분비요법(tamoxifen 또는 NSAI¹⁶⁾와 LHRH 효능제 병용) 병용요법과 기존내분비요법을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과,
 - 이 연구의 이차평가지표인 OS(전체생존율)는 42개월 시점에서 신청품군에서 70.2%(95% CI 63.5-76.0)로 기존내분비요법군 46.0%(95% CI 32.0-58.9) 대비 유의하게 높았음[HR 0.71, 95% CI 0.54-0.95; p=0.00973]
 - OS의 42개월 시점 생존율 하위그룹분석은 신청품과 tamoxifen 병용요법군에서 71.2%(95% CI 58.0-80.9)로 tamoxifen군 54.5%(95% CI 36.0-69.7)대비 높았으나 유의하진 않았으며[HR 0.79, 95% CI 0.45-1.38], 신청품과 NSAI 병용요법군은 69.7%(95% CI 61.3-76.7)로 NSAI군 43.0%(95% CI 25.9-59.0)대비 유의하게 높았음[HR 0.70, 95% CI 0.50-0.98]
 - 이상반응 관련은 최초 발표문헌의 양상과 비슷했으며, 주요 관심 이상반응으로 neutropenia는 신청품군 63.5% vs. 기존내분비요법군 4.5%, hepatobiliary toxic effect는 신청품군 11% vs. 기존내분비요법군 6.8%, QT 간격 연장은 신청품군 1.8% vs. 기존내분비요법군 1.2%였음.

② 폐경 후 여성에서 일차내분비 요법으로서 letrozole과 병용

- [MONALEESA-2]¹⁷⁾ 폐경이 확인된 HR+/HER2- 진행성/전이성 유방암 환자 중 진행성 유방암 치료를 위하여 전신요법을 하지 않은 환자(n=668)를 대상으로 letrozole 단독요법과 신청품과 letrozole 병용요법을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과,
 - 일차평가지표인 PFS(무진행생존기간)는 신청품+letrozole 요법군은 아직 도달하지 않았으며(95% CI 19.3-NR)로 위약+letrozole 요법군 14.7개월(95% CI 13.0-16.5) 대비 유의하게 높았음[HR 0.56, 95% CI 0.43-0.72; p=3.29 × 10⁻⁶]
 - 가장 흔하게 나타난 3,4등급 이상반응으로 neutropenia(신청품+letrozole

15) Im SA. et al., Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:307-16.

16) non-steroidal aromatase inhibitor; letrozole, anastrozole

17) Hortobagyi GN. et al., Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1738-48

요법군 59.3% vs. 위약+letrozole 요법군 0.9%), leukopenia(신청품+letrozole 요법군 21.0% vs. 위약+letrozole 요법군 0.6%) 등 이었고, 심각한 이상반응은 신청품+letrozole 요법군에서 21.3%, 위약+letrozole 요법군에서 11.8%이었음

○ [MONALEESA-2 후속 결과 발표]¹⁸⁾ 폐경이 확인된 HR+/HER2- 진행성/전이성 유방암 환자 중 진행성 유방암 치료를 위하여 전신요법을 하지 않은 환자(n=668)를 대상으로 letrozole 단독요법과 신청품과 letrozole 병용요법을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과로 기존 발표된 문헌 보다 긴 관찰기간(관찰기간 중앙값: 26.4개월)을 통해 분석한 결과,

- 일차평가지표인 PFS(무진행생존기간)는 신청품+letrozole 요법군 25.3개월(95% CI 23.0-30.3)로 위약+letrozole 요법군 16.0개월(95% CI 13.4-18.2) 대비 유의하게 높았음[HR 0.568, 95% CI 0.457-0.704; $p=9.63 \times 10^{-8}$]
 - 이차평가지표 중 OS(전체생존율)는 분석 당시 116건의 사망 레(신청품+letrozole 50건, 위약+letrozole 66건)만 발생하여 OS 분석하기에 충분치 않았으며, stratified log-rank 검정 결과 O'Brien-Fleming 중지 기준을 넘지 않음
 - 다른 이차평가지표인 ORR(전체반응률)은 신청품+letrozole 군에서 42.5%(95% CI 37.2-47.8)로 위약+letrozole 요법군 28.7%(95% CI 23.6-33.9)대비 유의하게 높았음[$p=9.18 \times 10^{-6}$]
- 이상반응 관련은 최초 발표문헌의 양상과 비슷했음

③ 일차 내분비요법 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 요법으로서 fulvestrant와 병용

○ [MONALEESA-3]¹⁹⁾ 남성 또는 폐경후 여성, HR+/HER2- 진행성/전이성 유방암 환자로 최초 진단, 수술후보조요법(또는 선행화학요법) 이후 진행, 또는 진행성/전이성 치료로 1차 내분비치료가 진행된 환자(n=726)를 대상으로 fulvestrant 단독요법과 신청품과 fulvestrant 병용요법을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과,

- 일차평가지표인 PFS(무진행생존기간)는 신청품+fulvestrant 요법군은

18) Hortobagyi GN. et al., Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018; 19:1541-47.

19) Slamon DJ. et al., Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36:2465-72

20.5개월(95% CI 18.5–23.5)로 위약+fulvestrant 요법군 12.8개월(95% CI 10.9–16.3) 대비 유의하게 높았음[HR 0.593 95% CI 0.480–0.732; $p<0.001$]

- 이차평가지표인 ORR(전체반응률)은 신청품+fulvestrant 군에서 32.4% (95% CI 28.3–36.6)로 위약+fulvestrant 요법군 21.5%(95% CI 16.3–26.7)대비 유의하게 높았음.[$p=0.003$]

– 가장 흔하게 나타난 3,4등급 이상반응으로 neutropenia, leukopenia였으며, 발열성 neutropenia는 1%정도가 신청품+fulvestrant 병용요법에서 발생하였음

○ [MONALEESA-3 전체 생존기간(overall survival, OS) 결과발표]²⁰⁾ 남성 또는 폐경후 여성, HR+/HER2- 진행성/전이성 유방암 환자로 최초 진단, 수술후 보조요법(또는 선행화학요법) 이후 진행, 또는 진행성/전이성 치료로 1차 내분비치료가 진행된 환자($n=726$)를 대상으로 fulvestrant 단독요법과 신청품과 fulvestrant 병용요법을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과,

– 이차평가지표인 OS(전체생존율)는 42개월 시점에서 신청품+fulvestrant 병용군에서 57.8%(95% CI 52.0–63.2)로 fulvestrant 단독군 46.0%(95% CI 36.9–54.5) 대비 유의하게 높았음[HR 0.72, 95% CI 0.57–0.92; $p=0.00455$]

- OS의 중앙값은 신청품 + fulvestrant 병용군은 도달하지 않았으며, fulvestrant 단독군은 40.0개월(95% CI 37.0 – NE)이었음

- 추가 자료를 통해 분석된 이 연구의 일차평가지표인 PFS는 신청품 +fulvestrant 병용군에서 20.6개월, fulvestrant 단독군 12.8개월로 최초 발표문헌과 일관성을 보였음

– 이상반응 관련은 최초 발표문헌의 양상과 비슷했으며, 신청품 + fulvestrant 병용군에서 더 자주 관찰되고, 흔한 3,4등급의 이상 반응으로 neutropenia는 신청품 + fulvestrant 병용군 57.1% vs. fulvestrant 단독군 0.8%, leukopenia는 신청품 + fulvestrant 병용군 15.5% vs. fulvestrant 단독군 0%이었으며, 다른 중요 이상 반응으로 간담도 독성은 신청품 + fulvestrant 병용군 13.7% vs. fulvestrant 단독군 5.8%였 QT 간격 연장은 신청품 + fulvestrant 병용군 3.1% vs. fulvestrant 단독군 1.2%였음.

20) Slamon DJ. et al., Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer *N Engl J Med* 2020; 382:514–24.

(5) 학회의견

- 관련 학회²¹⁾에서는 신청품은 palbociclib, abemaciclib과 같은 CDK4/6 억제제로 아로마타제 억제제와 병합한 1차 치료, fulvestrant와 병합한 2차 치료로 기존 치료에 비해 우월한 효과를 보였고, 1차 치료의 경우 폐경 전 환자에게도 임상 성과의 개선을 증명하였다는 점에 의의가 있으며, 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(2020년 1월 15일)

9. 유방암(Breast Cancer)		
[2군 항암제를 포함한 요법]		
3. 고식적요법(palliative)		
가. 투여단계: 1차(first-line)		
연번	항암요법	투여대상
7	ribociclib + letrozole	아래의 조건을 모두 만족하는 전이성, 재발성 유방암 ① HER2 음성 ② 호르몬 수용체 양성 ③ 이전에 비스테로이드성 aromatase inhibitor를 투여 받은 적이 없는 경우 (수술후보조요법 또는 선행화학요법으로 비스테로이드성 aromatase inhibitor를 사용한 경우에는 투여 종료 후 1년 이후 재발한 경우도 인정함)
8	ribociclib + anastrozole	※ 단, 항암화학요법 이후 재발한 경우 폐경 전 2차에서 급여 인정함 ※ 폐경기 전 및 주폐경기 여성의 경우 4주 간격의 goserelin 혹은 leuprolide를 함께 투여해야 함
라. 투여단계: 2차 이상		
연번	항암요법	투여대상
19	ribociclib + fulvestrant	아래의 조건을 모두 만족하는 폐경 후 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)

21) 한국유방암학회(), 대한암학회(), 대한항암요법연구회()

연 번	항암요법	투여대상
		법 투여 중 또는 종료 후 1년 이내에 진행된 경우도 인정함) ④ 이전에 CDK inhibitor 또는 fulvestrant를 투여 받은 적이 없는 경우

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ A7 국가 중 6개국(미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스위스) 약가집에 수재되어 있음

○ 제외국 평가 결과

1) 폐경 전 여성에서 일차 내분비 기반 요법으로서 기존내분비요법과 병용

– NICE는 CDF(Cancer drugs fund)를 통해 제공하고, pCODR는 조건부로 권고하고 있음

2) 폐경 후 여성에서 일차내분비 요법으로서 letrozole과 병용

– NICE 및 SMC는 PAS를 통한 권고, pCODR는 조건부로 권고하고 있음

3) 일차 내분비요법 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 요법으로서 fulvestrant와 병용

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