의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.6.11.	접수번호	20250100682
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		바이엘코리아(주)		
제 품 명		허뉴오정10밀리그램(세바버티닙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		세바버티닙수화물(미분화) 10밀리그램		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정, 세바버티닙10밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.4.20.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	이은희 주무관, 이인선 사무관, 김남수 과장
심사부서		신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유)유기련 심사원(임상), 정아영 심사원(비임상), 정경아 주무관, 임숙 연구관, 박재현 과장 (품질)조은이 심사원, 박송희 연구관, 박재현 과장 (RMP) 정희금 심사원, 김지애 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이원희 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

종양에 HER2(ERBB2) 티로신 키나제 도메인(TKD) 활성화 돌연변이가 있으며 이전에 전신요법을 받은 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며 이 약의 유효성을 치료적 확증시험에서 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

이 약은 충분히 검증되고 신뢰성 있는 시험방법으로 종양 검체에서 HER2(ERBB2) TKD 활성화 돌연변이의 존재를 확인한 후 투여를 시작한다.

1. 권장 용량
이 약의 권장 용량은 1회 2정(20mg)씩 1일 2회 음식과 함께 경구 투여한다. 총 일일 용량은 40mg이다. 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속 복용해야 한다.
이 약은 씹거나 부수거나 쪼개지 않고 통째로 삼켜야 한다.
복용하는 것을 잊은 경우 다음 예정된 복용 시간 이전에 가능한 한 즉시 복용한다. 빠뜨린 용량을 보충하기 위해 2회 용량을 한 번에 복용해서는 안 된다.

이 약을 복용하고 구토한 경우에 추가 용량을 복용해서는 안 된다. 다음 용량은 예정된 시간에 복용해야 한다.

2. 이상반응 관리를 위한 용량 조절
이상반응 관리를 위해 안전성과 내약성에 기반하여 이 약의 투여 일시 중단, 용량 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다.
권장 용량 감량은 표 1에 제시하였다. 이 약 1일 1회 10mg 투여에 내약성이 없는 환자는 이 약을 영구적으로 중단해야 한다.

표 1. 권장 용량 감량

단계	용량 감량	총 일일 용량
첫 번째 용량 감량	1회 10mg, 1일 2회	20mg

두 번째 용량 감량	1회 10mg, 1일 1회	10mg

이 약의 이상반응에 따른 권장 용량 조절은 표 2에 제시하였다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '3. 이상반응'항 참조).

표 2. 이상반응에 따른 권장 용량 조절

이상반응	중증도[a]	권장 용량 조절
설사 ('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조)	불내성 2등급 또는 3등급	• 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 동일한 용량 또는 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. • 재발할 경우, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	4등급	• 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
간독성	총 빌리루빈 증가를 동반하지 않는 2등급, 3등급 또는 4등급의 ALT 또는 AST 증가 또는 3등급의 총 빌리루빈 증가	• 1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	총 빌리루빈 ≥2×정상상한(ULN), ALT 또는 AST ≥3×ULN 또는 4등급의 총 빌리루빈 증가	• 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
간질성폐질환(ILD)*/ 폐염증	모든 등급	• 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
안독성	2등급	• 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. • 재발할 경우, 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
	3등급 또는 4등급	• 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

췌장 효소 증가	3등급	• 2등급 이하 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	4등급	• 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
그 외 이상반응	불내성 또는 재발성 2등급	• 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 동일한 용량 또는 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	3등급	• 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 첫 번째 발생 시, 동일 용량 또는 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. 재발할 경우, 다음 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	4등급	• 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

* 약어: Interstitial lung disease (ILD)

a 미국 국립암연구소 이상반응 표준 용어 기준(NCI-CTCAE) 버전 5.0에 의해 등급이 분류된 임상적 이상반응의 중증도.

3. 강력한 CYP3A 억제제와 병용 시 용량 조절

이 약과 강력한 CYP3A 억제제의 병용은 권장하지 않는다. 다만, 병용을 피할 수 없는 경우에는 아래 표 3에 따라 이 약의 용량을 감량해야 한다(사용상의 주의사항 '4. 상호작용'항 참조).

총 일일 용량 10mg으로 투여 중인 환자에서 강력한 CYP3A4 억제제를 병용해야 하는 경우에는 해당 억제제 투여 기간 동안 이 약의 투여를 일시 중단해야 한다.

강력한 CYP3A4 억제제 투여를 중단한 경우에는 해당 억제제 소실 반감기의 3~5배 기간이 경과한 후에 병용 이전에 투여한 이 약의 용량으로 재개해야 한다.

표 3. 강력한 CYP3A 억제제와 병용 시 이 약의 용량 조절

이 약의 현재 용량	조정된 용량
1회 20mg, 1일 2회 (총 일일 용량 40mg)	1회 10mg, 1일 2회(총 일일 용량 20mg)
1회 10mg, 1일 2회 (총 일일 용량 20mg)	1회 10mg, 1일 1회(총 일일 용량 10mg)

1회 10mg, 1일 1회 (총 일일 용량 10mg)	강력한 CYP3A 억제제와 이 약의 병용투여를 피한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 설사가 있는 환자
이 약 투여 중 설사가 보고되었으며, 치료하지 않을 경우 탈수 및 전해질 불균형을 동반한 중증 설사로 진행될 수 있다. 설사는 일반적으로 투여 첫 주 이내에 발생하였다('3. 이상반응'항 참조).
이 약 투여 후 설사 또는 배변 빈도 증가의 첫 징후가 나타나는 경우, 지사제(예: 로페라미드)를 투여하고 충분한 수분 및 전해질을 보충하도록 권고해야 한다. 설사의 중증도에 따라 이 약 투여를 일시 중단하거나, 용량 감량 또는 영구적 중단이 필요할 수 있다(용법용량 '2. 이상반응 관리를 위한 용량 조절'항 참조).

3. 이상반응
1) 안전성 프로파일 요약
이 약의 안전성은 단일군 SOHO-01 임상시험에서 이 약 1회 20mg을 1일 2회 투여받은 활성화 HER2(ERBB2) 돌연변이를 가진 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 136명에서 평가하였다(자료마감일 2024.10.14.). 통합 안전성 분석군은 이전에 전신 요법을 받았으나 HER2(ERBB2) 활성화 돌연변이에 대한 표적요법 경험이 없는 환자 81명(D군)과 이전에 전신 요법을 받았고 HER2(ERBB2) 표적 항체-약물 접합체(ADC) 치료 이후 질병 진행이 확인된 환자 55명(E군)이 대상이었다. 통합 안전성 분석군에서 이 약 투여 기간 중앙값은 5.7개월(범위 0~24개월)이었다.

가장 흔한 이상반응(>20%)은 설사, 발진, 손발톱주위염, 구내염, 저칼륨혈증 및 구역이었다. 가장 흔하게 보고된 3등급 또는 4등급 이상반응(>10%)은 설사 및 저칼륨혈증이었다.
중대한 이상반응은 이 약 투여군 30.9%에서 발생하였고, 2% 이상 보고된 중대한 이상반응은 설사(6%), 폐렴(3.7%), 호흡곤란(2.2%) 및 흉막 삼출(2.2%)이었다.
이상반응으로 인해 이 약 투여를 영구 중단한 환자는 3.7%였으며, 각 1명(0.7%)에서 발생한 영구 중단 사유는 각막내피미세낭종, 간기능 이상, 심전도 QT 연장, 사지 통증 및 호흡곤란이었다.

SOHO-01 임상시험의 D군 및 E군에서 보고된 이상반응은 MedDRA 기관계 분류 및 발현 빈도에 따라 아래의 표 4에 제시하였다. 빈도는 다음과 같이 정의한다: 매우 흔하게(10% 이상), 흔하게(1%~10% 미만), 흔하지 않게(0.1%~1% 미만), 드물게(0.01%~0.1% 미만) 및 매우 드물게(0.001% 미만).

표 4. SOHO-01 시험 중 통합 안전성 분석군(D군 및 E군)에서 보고된 이상반응*

기관계 분류	이 약 N=136		
	모든 등급		3등급 또는 4등급** (%)
	빈도	(%)	
위장관 장애			
설사	매우 흔하게	118 (86.8%)	24 (17.6%)
구내염[1]	매우 흔하게	39 (28.7%)	2 (1.5%)
구역	매우 흔하게	28 (20.6%)	2 (1.5%)
구토	매우 흔하게	20 (14.7%)	3 (2.2%)
복통[2]	매우 흔하게	15 (11.0%)	0
피부 및 피하 조직 장애			
발진[3]	매우 흔하게	90 (66.2%)	2 (1.5%)
손발톱주위염[4]	매우 흔하게	45 (33.1%)	0
건성 피부[5]	매우 흔하게	27 (19.9%)	0
소양증	매우 흔하게	19 (14.0%)	2 (1.5%)
탈모	흔하게	5 (3.7%)	0
대사 및 영양 장애			
저칼륨혈증	매우 흔하게	46 (33.8%)	15 (11.0%)
식욕 감소	매우 흔하게	25 (18.4%)	4 (2.9%)
임상 검사			
체중 감소	매우 흔하게	26 (19.1%)	1 (0.7%)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	매우 흔하게	23 (16.9%)	2 (1.5%)
알라닌 아미노전이효소 증가	매우 흔하게	22 (16.2%)	2 (1.5%)
아밀라아제 증가	매우 흔하게	24 (17.6%)	2 (1.5%)
리파아제 증가	매우 흔하게	23 (16.9%)	1 (0.7%)

혈중 크레아**티닌** 증가	매우 흔하게	14 (10.3%)	1 (0.7%)
혈액 및 림프계 장애			
빈혈	매우 흔하게	27 (19.9%)	2 (1.5%)
전신장애 및 투여 부위 병태			
피로[6]	매우 흔하게	18 (13.2%)	1 (0.7%)
부종[7]	흔하게	11 (8.1%)	1 (0.7%)
각종 눈 장애			
안독성[8]	매우 흔하게	22 (16.2%)	1 (0.7%)
심장 장애			
심부정맥[9]	흔하게	8 (5.9%)	4 (2.9%)
호흡기계 장애			
호흡곤란[10]	흔하게	13 (9.6%)	2 (1.5%)

* NCI CTCAE version 5에 따른 등급

**저칼륨혈증(0.7%, 4등급)을 제외하고 모두 3등급이었음.

1 구내염은 구순염, 구강궤양, 점막염증 및 구내염을 포함한다.

2 복통은 복부팽만, 복통 및 상복부 통증을 포함한다.

3 발진은 피부염, 여드름양 피부염, 습진, 건조 습진, 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군, 발진, 홍반성 발진, 반상 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진 및 피부탈락을 포함한다.

4 손발톱주위염은 내향성 발톱, 손발톱 장애, 손발톱박리증, 손발톱주위염이 포함한다.

5 건성 피부는 피부 건조와 건성 피부를 포함한다.

6 피로는 무력증과 피로를 포함한다.

7 부종은 부종과 말초 부종을 포함한다.

8 안독성은 단안 실명, 백내장, 결막염, 알레르기 결막염, 각막내피미세낭종, 눈 건조, 눈 분비물, 눈 통증, 눈 부종, 눈물 분비 증가, 안 충혈, 고안압, 안독성, 점상 각막염, 시야 흐림, 시력 저하, 시각 장애, 안구건조증을 포함한다.

9 심장 부정맥은 부정맥, 완전 방실 차단, 심전도 QT 연장, 동성서맥, 동성빈맥, 심실 위 기외수축, 심실 위 빈맥 및 빈맥을 포함한다.

10 호흡 곤란은 노작성 호흡 곤란(dyspnea exertional)과 호흡 곤란을 포함한다.

2) 주요 이상반응

(1) 설사

이 약을 투여받은 환자의 118명(86.8%)에서 설사가 보고되었다. 3등급 설사는 24명(17.6%)이었고, 4등급은 보고되지 않았다. 모든 등급의 설사가 처음 발생하기까지의 시간 중앙값은 4일이었다. 설사로 인한 투여 일시 중단은 25명(18.4%), 용량 감량은 15명(11.0%)에서 발생하였으며, 영구 중단은 보고되지 않았다.

(2) 발진
이 약을 투여받은 환자의 90명(66.2%)에서 발진이 보고되었으며, 이 중 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군은 6명(4.4%)이었다. 발진의 중증도는 대부분 경증에서 중등도였으며(1등급 47.8%, 2등급 16.9%, 3등급 1.5%), 4등급은 보고되지 않았다. 발진으로 인한 투여 일시 중단은 3명(2.2%), 용량 감량은 3명(2.2%)에서 발생하였으며, 영구 중단은 보고되지 않았다.

(3) 간독성
이 약을 투여받은 환자의 35명(25.7%)에서 간독성(간기능 이상, ALT 증가, AST 증가 및 혈중 빌리루빈 증가)이 보고되었다. 3등급 간독성은 4명(2.9%)이었고, 4등급은 보고되지 않았다. 간독성으로 인한 투여 일시 중단은 7명(5.1%), 용량 감량은 5명(3.7%), 영구 중단은 1명(0.7%)에서 발생하였다.

(4) 간질성 폐질환/폐염증
이 약을 투여받은 D군 환자에서 2등급 방사선 폐렴 1명(0.7%)이 보고되었으며, 이 약 투여를 일시 중단하였다. SOHO-1 임상시험 중 권장 용량으로 투여받은 EGFR 돌연변이 비소세포폐암 환자군에서 이 약과 관련된 3등급 간질성폐질환 1명이 보고되었으며, 이 약에 대한 조치는 없었다.

(5) 심장 부정맥
이 약을 투여받은 환자의 8명(5.9%)에서 심장 부정맥이 보고되었다. 3등급 이상반응은 4명(2.9%)이었고, 4등급은 보고되지 않았다. 심장 부정맥으로 인한 투여 일시 중단은 2명(1.5%), 용량 감량은 2명(1.5%), 영구 중단은 1명(0.7%)에서 발생하였다.

(6) 안독성
이 약을 투여받은 환자의 22명(16.2%)에서 안독성이 보고되었으며, 이 중 눈 건조(dry eye)와 안구건조증(xerophthalmia)이 11명(8.1%)이었다. 일시적인 단안 실명을 동반한 3등급의 각막내피미세낭종이 1명(0.7%)에서 발생하였으며, 4등급은 보고되지 않았다.

(7) 췌장 효소 증가
이 약을 투여받은 환자의 24명(17.6%)에서 아밀라아제 증가가 보고되었다. 3등급 이상반응은 2명(1.5%)이었고, 4등급은 보고되지 않았다. 아밀라아제 증가로 인한 용량 감량은 1명(0.7%), 투여의 일시 중단은 3명(2.2%)에서 발생하였다. 리파아제 증가는 23명(16.9%)에서 보고되었으며, 3등급 이상반응은 1명(0.7%)으로 이 약 투여를 일시 중단하였다. 4등급 이상반응은 보고되지 않았다.

3) 실험실 검사 이상
SOHO-01 임상시험 D군 및 E군에서 관찰된 실험실 검사 이상은 표 5에 요약하였으며, 베이스라인 대비 악화 기준으로 평가하였다.

표 5. SOHO-01 시험 D군 및 E군에서 보고된 실험실 검사 이상

실험실 매개변수 (시험 검체의 %)	이 약 SOHO-01 D군 및 E군 N=136[1], n(%)	
	모든 등급(%)[2]	3등급 또는 4등급*(%)
빈혈	63 (46.7%)	2 (1.5%)
림프구 수 감소	33 (32.0%)	6 (5.8%)
백혈구 감소	28 (21.1%)	1 (0.8%)
리파아제 증가	64 (48.1%)	16 (12.0%)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	55 (40.7%)	4 (3.0%)
저마그네슘혈증	54 (40.0%)	0
알라닌 아미노전이효소 증가	50 (37.0%)	4 (3.0%)
고혈당증[3]	47 (35.9%)	1 (0.8%)
저알부민혈증	43 (31.9%)	2 (1.5%)
혈청 아밀라아제 증가	41 (30.8%)	5 (3.8%)
저칼슘혈증	38 (28.1%)	2 (1.4%)
크레아티닌 증가	36 (26.7%)	0
저나트륨혈증	35 (25.9%)	0
알칼리성 인산분해효소 증가	33 (24.4%)	0
고중성지방혈증	30 (22.2%)	0
혈중 빌리루빈 증가	19 (14.1%)	0

*저칼륨혈증(0.7%, 4등급)과 혈청 아밀리아제 증가(1.5%, 4등급)를 제외하고 모두 3등급이었음.

1 비율을 계산하는 데 사용된 분모는 베이스라인 값이 있고 치료 후 값이 최소 하나 있는 환자의 수에 따라 61~80으로 다양했다.

2 NCI CTCAE 버전 5를 기준으로 검사 수치 결과에 따라 등급을 분류하였다.

3 NCI CTCAE 버전 4.03을 기준으로 검사 수치 결과에 따라 등급을 분류하였다.

4. 일반적 주의

1) HER2(ERBB2) 돌연변이 평가

이 약 투여를 시작하기 전에 충분히 검증되고 신뢰성 있는 시험방법으로 환자의 종양 검체에서 HER2(ERBB2) TKD 돌연변이를 확인해야 한다. 임상시험(SOHO-1)에서는 검증된 검사법(NGS)을 이용하여 종양 조직에서 HER2(ERBB2) TKD 활성화 돌연변이 상태를 확인하였다.

2) 간독성
이 약은 간 기능 검사 수치 상승으로 나타나는 간독성을 유발할 수 있다. 이 약을 처음 투여하기 전에 간기능 검사(ALT, AST 및 총 빌리루빈)를 시행하고, 투여 후 1개월 동안은 2주마다, 이후에는 임상적으로 필요하다고 판단하는 경우 매달 모니터링한다. 임상적으로 유의한 아미노 전이효소 상승이 나타나는 경우에는 간기능 검사를 더 빈번하게 시행해야 한다. 간 독성의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중단하거나 용량 감량 또는 영구 중단한다(용법용량 '2. 이상반응 관리를 위한 용량 조절'항 참조).

3) 간질성 폐질환(Interstitial lung disease, ILD)/ 폐염증
이 약은 중증 간질성 폐질환/폐염증을 유발할 수 있다. 이 약을 투여받는 환자에서 간질성 폐질환/폐염증을 시사하는 증상(예: 호흡곤란, 기침, 발열)이 나타나는지 모니터링해야 한다. 간질성 폐질환/폐염증이 확인된 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다(용법·용량 '2. 이상반응 관리를 위한 용량 조절'항 참조).

4) 심장 부정맥
이 약을 투여받은 환자에서 심장 부정맥이 보고되었으며, 이는 주로 설사로 인한 저칼륨혈증 등 전해질 불균형과 관련있었다. 이 약을 처음 투여하기 전 및 투여 중 필요 시 심전도(ECG)와 전해질 상태를 모니터링한다. 중증도에 따라 이 약 투여를 일시 중단하거나 용량 감량 또는 영구 중단한다(용법·용량 '2. 이상반응 관리를 위한 용량 조절'항 참조).

5) 안독성
이 약은 안독성을 유발할 수 있다. 안구 증상이 새로 발생하거나 악화된 경우에는 즉시 안과 전문의의 진료를 받도록 한다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중단하고, 용량 감량 또는 영구 중단해야 한다(용법·용량 '2. 이상반응 관리를 위한 용량 조절'항 참조).

6) 췌장 효소 증가
이 약을 투여 시 아밀라아제 증가와 리파아제 증가가 매우 흔하게 보고되었다. 이 약을 투여하는 동안 아밀라아제와 리파아제 수치를 정기적으로 모니터링해야 한다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중단하고, 용량 감량 또는 영구 중단해야 한다(용법·용량 '2. 이상반응 관리를 위한 용량 조절'항 참조).

5. 상호작용
1) 다른 의약품이 이 약에 미치는 영향
(1) 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제
강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸(1일 1회 200mg)과 병용투여 시, 이 약의 AUC 및 Cmax가 각각 2.3배 및 1.6배 증가하였다. 이 약은 CYP3A의 기질이므로 강력한 CYP3A 억제제와 병용투여 시 이 약의 노출이 증가하여 이상반응의 위험이 증가할 수 있다. 따라서, 이 약과 강력한 CYP3A 억제제(예: 클래리스로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 코비시스타트, 로피나비르/리토나비르, 사퀴나비르/리토나비르, 자몽 또는 자몽 주스 등)의

병용은 피해야 한다. 병용이 불가피한 경우에는 이 약의 용량을 감량해야 한다(용법용량 '3. 강력한 CYP3A 억제제와의 병용을 위한 용량 조절'항 참조).
중등도 CYP3A 억제제의 영향에 대한 임상 데이터가 제한적이나, 중등도 CYP3A 억제제와 병용 시 노출 증가 가능성이 있으므로 환자의 이상반응을 면밀히 모니터링하는 것을 권장한다.

(2) 강력한 또는 중등도 CYP3A 유도제
강력한 CYP3A 유도제인 카르바마제핀(1일 600mg)과 병용투여 시 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 79% 및 57% 감소하였다. 이 약은 CYP3A의 기질이므로 강력한 CYP3A 유도제(예: 카르바마제핀, 페니토인, 리파부틴, 리팜피신, 세인트존스워트 등)와 병용투여 시 이 약의 노출이 감소하여 효과가 저하될 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A 유도제의 병용은 피해야 하며, CYP3A 유도 가능성이 없거나 낮은 대체 의약품 사용을 고려해야 한다. 중등도 CYP3A 유도제의 영향에 대한 임상 데이터가 제한적이다.

(3) 위산 억제제
양성자 펌프 억제제인 에스오메프라졸과 병용투여 시 이 약의 노출에 임상적으로 유의한 영향은 나타나지 않았다.

2) 이 약이 다른 의약품에 미치는 영향
(1) CYP3A4 기질
CYP3A4 기질 약물인 미다졸람과 병용투여 시 미다졸람의 AUC 및 Cmax는 각각 1.95배 및 1.8배 증가하였다. 따라서, 약간의 농도 증가로 중대한 이상반응이 나타날 수 있다고 알려진 CYP3A 기질 약물(예: 알펜타닐, 사이클로스포린, 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 피모짓, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크로리무스 등)과의 병용은 피해야 한다. CYP3A 기질 약물의 혈중 농도가 약간 증가하더라도 중대한 이상반응을 초래할 수 있는 경우에는 해당 CYP3A 기질 약물의 허가사항에서 달리 권고하지 않는 한 이 약과의 병용투여를 피해야 한다.

(2) CYP1A1 기질
이 약은 시험관 내 시험 결과 CYP1A1을 강력하게 억제하였다. CYP1A1 기질 약물(예: 리오시구앗, 그라니세트론)과 병용 시 해당 약물의 혈장 농도가 증가할 수 있으므로 CYP1A1 기질 약물의 허가사항을 참고한다.

(3) P-glycoprotien(P-gp) 기질
P-gp 기질 약물인 다비가트란에텍실레이트와 병용투여 시 다비가트란의 Cmax는 유의한 변화가 없었으나, AUC는 1.4배 증가하였다. 따라서, 혈중 농도가 약간 증가하더라도 중대한 이상반응을 초래할 수 있는 P-gp 기질 약물(예: 디곡신)과의 병용 시 해당 약물의 허가사항을 참고한다.

(4) BCRP 기질

BCRP 기질 약물인 로수바스타틴과 병용투여 시 로수바스타틴의 AUC 및 Cmax는 각각 1.3배 및 1.4배 증가하였다. 따라서 BCRP 기질 약물(예: 메토트렉세이트, 아토르바스타틴 등)과의 병용 시 해당 약물의 허가사항을 참고한다.

(5) 기타 수송체
이 약은 시험관내 시험 결과 MATE1 및 MATE2-K를 억제하였다. 이 약은 MATE1 및 MATE2-K 기질 약물(예: 메트포르민, 시스플라틴 등)과 병용투여 시 해당 약물의 신장 청소율에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 이 약과 병용 시 해당 약물의 허가사항을 참조한다.
OATP 1B1 및 1B3, MRP 2, OAT 1, OCT 1 및 2는 억제하지 않았다.

(6) 기타 CYP 기질
이 약은 시험관내 시험 결과 CYP2C8을 약하게 억제하였으나, 임상적 유효성 및 안전성에 대한 영향은 알려지지 않았다.
CYP2A6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19, CYP2E1을 억제하지 않았으며, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19를 유도하지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임신한 여성에서 이 약 사용에 대한 자료는 없다.
이 약의 작용 기전 및 동물 시험 결과에 근거할 때, 이 약은 임부에게 투여 시 태아에 해를 끼칠 수 있다. 임신한 랫드 대상 배태자 독성시험에서 기관형성기 동안 이 약을 투여 시 사람 권장 용량에서의 노출보다 낮은 모체 노출 수준에서도 성장 변화가 확인되었다('13. 전문가를 위한 정보 독성시험 정보'항 참조). 또한, 동물시험에서 HER2(ERBB2) 또는 EGFR 억제는 구조적 이상, 성장 변화, 배아.태아 및 영아 사망을 초래하는 것이 알려져 있다.
임부에게 이 약의 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다. 이 약은 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하지 않는 한, 임신 중에 투여해서는 안 된다.

2) 수유부
이 약 또는 그 대사물이 사람 모유로 이행하는지에 대한 자료는 없다. 랫드에서 이 약 또는 그 대사물은 유즙으로 이행되었다('13. 전문가를 위한 정보 독성시험 정보'항 참조).
수유 중인 소아에서 이 약 노출로 인한 위험을 배제할 수 없으므로, 수유 중인 여성은 이 약 투여 기간 동안 및 마지막 투여 후 최소 1주일 동안에는 모유 수유를 중단해야 한다.

3) 가임 여성 및 남성
이 약을 투여하기 전에 가임 여성의 임신 여부를 확인해야 한다.
가임 여성 환자 또는 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자에게 이 약이 태아에게 미칠 수 있는 유해한 영향을 알려야 한다('13. 전문가를 위한 정보 독성시험 정보'항 참조).
가임 여성 및 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자는 이 약의 투여 기간 동안 및 마지막 투여 후 최소 1주일 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. 또한, 임신한 여성

파트너가 있는 남성 환자는 이 약 투여 기간 동안 및 마지막 투여 후 최소 1주일 동안 콘돔을 사용해야 한다. 임신한 여성에서 정액 전달을 통한 이 약의 노출이 태아의 발달에 영향을 줄 수 있다.

4) 생식능
이 약이 사람의 생식능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

7. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 65세 이상의 환자와 65세 미만의 환자에서 이 약의 노출은 유사하였다('13. 전문가를 위한 정보 약동학적 특성'항 참조).

9. 신장애 환자에 대한 투여
경증에서 중등증(eGFR 30~89 mL/min) 신장애 환자에서 임상적으로 유의한 이 약의 노출 증가는 나타나지 않았다. 중증(eGFR < 30mL/min) 및 말기 신질환 환자에서의 자료는 없다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
경증(AST > ULN 및 총 빌리루빈 ≤ ULN; 또는 총 빌리루빈 > 1~1.5×ULN 및 모든 AST) 간장애 환자에서 임상적으로 유의한 이 약의 노출 증가는 관찰되지 않았다. 경증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.
중등증(총 빌리루빈 > 1.5~≤3×ULN 및 모든 AST) 및 중증(총 빌리루빈 > 3×ULN 및 모든 AST) 간장애 환자에서의 자료는 없다. 중등도 및 중증 간장애 환자에 대한 이 약 투여는 권장하지 않는다.

11. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여에 대해 알려진 정보는 없다. 임상시험에서 이 약을 권장 용량보다 높은 용량으로 투여 시 구내염, 구토 및 설사 등 용량제한 약물이상반응이 보고되었다. 이 약의 과량투여에 대해 알려진 해독제는 없다. 과량투여가 발생한 경우에는 환자의 징후 및 증상을 면밀하게 모니터링하고, 필요시 적절한 치료를 시행해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용

(1) 작용 기전
이 약은 HER2(ERBB2)의 가역적인 티로신 키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)이다. 또한, 이 약은 표피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)에 대한 활성도 나타내었다.
이 약은 시험관내 시험에서 돌연변이 HER2(ERBB2) 인산화를 억제하여 하위 신호전달을 감소시켰고, 돌연변이 HER2(ERBB2)가 발현된 종양 세포와 야생형(wild-type) HER2(ERBB2)가 과발현된 종양 세포의 증식을 억제하였다.
이 약은 활성형 HER2(ERBB2) 엑손 20 돌연변이가 있는 사람 비소세포폐암 유래 피하 이종이식 마우스 모델에서 항종양 활성을 나타냈다.

(2) 약력학
일일 총 용량 10~80mg(권장 용량의 0.25~2배) 범위에서 이 약의 노출이 증가할수록 설사 및 발진의 발생 빈도가 증가하였다.
시험관내 시험에서 이 약은 임상적으로 관련된 비결합 혈장 농도에서 hERG 칼륨 채널을 억제하였다. 개에게 이 약을 사람 노출의 약 12배(항정 상태에서 비결합 Cmax 기준) 수준으로 투여하였을 때 심실 재분극(QTc 간격 연장) 지연되었다. 이 약을 권장 일일 총 용량의 최대 2배까지 경구 투여한 환자에서 평균 QTc 간격은 20 ms를 초과하지 않았다.

2) 약동학적 정보
이 약의 약동학은 활성화 HER2(ERBB2ㄷㄹ) 또는 EGFR 돌연변이가 있는 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 환자 및 건강한 시험대상자에서 평가하였다.

(1) 흡수
진행성 비소세포폐암 환자에서 이 약을 식후 1회 20mg, 1일 2회 경구 투여 시 최고 혈장 농도 도달 시간(Tmax)의 중앙값은 약 2시간(범위 0.5~8.2시간)이었다.
이 약의 항정상태에서 평균(CV%) 최대 혈장 농도(Cmax)는 902ng/mL(44.9%), 혈장 농도-시간 곡선하면적(AUC0-12hr)은 6,640ng.h/mL(50.2%)이었다. 이 약의 Cmax와 AUC는 총 일일 용량 10~80mg 범위(권장 용량의 0.25~2배)에서 용량 비례적으로 증가하였다.
이 약 항정 상태는 투여 후 3일 이내에 도달하였다. 이 약을 식후 1회 20mg, 1일 2회 반복 투여 시 평균 축적 비율은 1.65(AUC 기준)이었다.
건강한 시험대상자에서 고지방 식사와 함께 투여 시, 이 약의 Cmax와 AUC는 공복 상태 대비 각각 56% 및 28% 감소하였다. 저지방 식사와 함께 투여 시, 이 약의 Cmax와 AUC가 공복 상태 대비 각각 28%와 16% 감소하였다.

(2) 분포
이 약의 겉보기 분포용적(Vz/F)(CV%)은 28.1 L(42.2%)이었다.
이 약의 사람 혈장 단백결합률은 95.3%였고, 혈액 대 혈장 농도 비는 0.61이었다.

(3) 대사

이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, 이외에 CYP1A1 및 글루쿠로니드화에 의해서도 대사된다.
이 약의 주요 순환 혈장 대사체인 M1의 단백결합률은 98.1%이었다. 비임상 시험에서 세포증식 억제 분석 결과, M1은 이 약에 비해 HER2(ERBB2) 돌연변이에 대한 활성이 더 낮았다.

(4) 배설
진행성 비소세포폐암 환자에서 이 약의 유효 반감기는 약 8시간이었으며, 겉보기 청소율은 3.1 L/h이었다.
건강한 시험대상자에서 방사성 표지된 이 약 40mg을 단회 경구 투여 시 투여량의 83.6%가 대변으로(미변화체 14%), 약 10%가 소변으로(미변화체 1.3%) 배설되었다.

(5) 특수집단
연령(18세 이상), 인종(백인 27%, 아시아인 65% 등), 성별, 체중(29~155kg), 흡연 여부는 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
경증에서 중등증 신장애(eGFR 30~89 mL/min)는 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 중증 신장애(eGFR<30mL/min) 및 말기 신질환 환자에서 이 약의 약동학은 알려져 있지 않다.
경증 간장애(AST > ULN 및 총 빌리루빈 ≤ ULN; 또는 총 빌리루빈 > 1~1.5×ULN 및 모든 AST)는 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 중등증(총 빌리루빈 > 1.5~≤3×ULN 및 모든 AST) 및 중증(총 빌리루빈 > 3×ULN 및 모든 AST) 간장애 환자에서 이 약의 약동학은 알려져 있지 않다.

3) 임상시험 정보
이 약의 유효성은 공개라벨, 단일군, 다기관, 다중 코호트 임상시험(SOHO-01)에서 활성화 HER2(ERBB2) TKD 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암 성인 환자 122명(코호트 D군 및 E군)을 대상으로 평가하였다(자료마감일: 2025년 3월 28일). 활성화 HER2(ERBB2) 돌연변이는 등록 전에 종양 조직 또는 혈장을 통해 확인하였다.
주요 유효성 모집단(D군)은 이전에 전신 요법을 받았으나 HER2(ERBB2) 표적 치료 경험이 없는 환자 70명이 대상이었다. 또한 유효성 모집단 E군은 이전에 전신 요법을 받았고, HER2(ERBB2) 표적 항체-약물 접합체(ADC) 치료 후 질병 진행이 확인된 환자 52명이 대상이었다.
대부분의 환자는 동부종양학협력그룹 수행능력 상태(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)가 0 또는 1이었다. 증상성 CNS 전이, 임상적으로 유의한 심장 질환 및 스테로이드 의존성 간질성 폐질환/폐염증 병력이 있는 환자는 제외하였다.
이 약은 1회 20mg, 1일 2회 경구 투여하였다. 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여하였으며, 이 약을 투여하는 동안 다른 항암제 투여는 허용하지 않았다.
주요 유효성 평가변수는 고형 종양 반응평가 기준(RECIST v1.1)에 따라 눈가림된 독립적 중앙 검토위원회(BICR) 평가로 확인된 객관적 반응률(ORR) 및 반응 지속 기간(DOR)이었다.

(1) 이전에 전신 요법을 받았으나 HER2(ERBB2) 표적치료 경험이 없는 환자군(D군)
HER2(ERBB2) TKD 활성화 돌연변이가 있고, 이전에 전신 요법을 받았으나 HER2(ERBB2) 표적 치료 경험이 없는 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자 70명을 대상으로 유효성을 평가하였다.

주요 유효성 모집단 D군의 베이스라인 특징은 연령 중앙값 59세(범위 29~77세), 여성 67%, 아시아인 70%, 백인 23% 및 흑인 1.4%, ECOG 수행 상태 0(39%) 또는 1(61%)이었다. 흡연력은 비흡연자 69%, 과거 흡연자 29%, 현재 흡연자 2.9%였다. 모든 환자는 선암종 조직학적 유형으로 대부분 병기 4기(91%)였고, 일부는 안정적인 뇌 전이(20%)가 있었다. HER(ERBB2) 돌연변이 유형은 주로 Y772_A775dup(YVMA) exon 20 삽입(70%)이었다. 이전 치료 횟수의 중앙값은 1회(범위 1~8회)였고, 환자 대부분은 이전에 백금 기반 화학요법(94%) 또는 면역요법(71%)을 투여받거나, 두 치료요법을 병용(69%)하였다. 치료기간 중앙값은 10.0개월(범위 0-30개월)이었고, 추적관찰 기간 중앙값은 12.2개월(범위 1–30 개월)이었다.
주요 유효성 결과는 아래 표 6과 같다.

표 6. 시험 SOHO-01 중 D군 유효성 결과

유효성 평가변수	투여군 D N=70
확인된 객관적 반응률(ORR)[a], (95% CI)	71.4% (59.4, 81.6)
완전 반응(CR)	2.9%
부분 반응(PR)	68.6%
안정 병변	18.6%
반응 지속 기간(DOR)[c]	N=50
중앙값, 개월(95% CI)[b]	9.2 (6.3, 15.0)
DOR≥6개월[c]	54%
DOR≥9개월[c]	26%
DOR≥12개월[c]	18%

a ORR 95% CI는 Clopper-Pearson 방법으로 계산함
b Kaplan-Meier 추정치에 근거함
c 해당 시점(랜드마크 시간)을 초과하는 반응 지속 기간을 나타내는 반응자의 관찰된 비율

(2) HER2(ERBB2) 표적 항체 약물 접합체(ADC)를 포함한 이전 치료를 받은 환자군(E군)
HER2(ERBB2) TKD 활성화 돌연변이가 있고, 이전에 전신 요법을 받았으며, HER2(ERBB2) 표적 항체-약물 접합체 치료 후 질병 진행이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자 52명을 대상으로 유효성을 평가하였다.

유효성 모집단의 베이스라인 특성은 연령 중앙값 65세(범위 35~91세), 여성 67%, 아시아인 62%, 백인 27%, 흑인 6%, ECOG 수행 상태 0(29%) 또는 1(71%)이었다. 흡연력은 비흡연자 65%, 과거 흡연자 35%였다. 모든 환자는 선암종 조직학적 유형으로 대부분은 병기 4기(85%)였고, 일부는 안정적인 뇌 전이(29%)가 있었다. HER2(ERBB2) 돌연변이 유형은 주로 Y772_A775dup(YVMA) exon 20 삽입 (77%)이었다. 이전 치료 횟수의 중앙값은 2회(범위 1~8회)였고, 환자 대부분은 이전에 백금 기반 화학요법(77%) 또는 면역요법(56%)을 투여받거나, 두 치료요법을 병용(56%)하였다.
E군의 유효성 결과는 아래 표 7과 같다.

표 7. 시험 SOHO-01 중 E군 대상 유효성 결과

유효성 평가변수	투여군 E N=52
확인된 객관적 반응률(ORR)[a], (95% CI)	38.5% (25.3, 53.0)
완전 반응(CR)	5.8%
부분 반응(PR)	32.7%
안정 병변	44.2%
반응 지속 기간(DOR)[c]	N=20
중앙값, 개월(95% CI)[b]	7 (5.6, NE)
DOR≥6개월[c]	60%
DOR≥9개월[c]	30%
DOR≥12개월[c]	10%

a ORR 95% CI는 Clopper-Pearson 방법으로 계산함
b Kaplan-Meier 추정치에 근거함
c 해당 시점(랜드마크 시간)을 초과하는 반응 지속 기간을 나타내는 반응자의 관찰된 비율

4) 독성시험 정보
(1) 반복투여독성
랫드 및 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 체중 감소와 설사가 관찰되었다. 이러한 소견은 사람에서 권장 용량(1회 20mg, 1일 2회) 투여 시 노출(AUC)의 최대 0.8배 수준에서 나타났다. 조직병리학적 검사에서 랫드의 상피 및 점막 조직(위장관 조직 및 피부)에서 위축성, 염증성 및 퇴행성 변화가 관찰되었으며, 대부분 투여 중단 후 가역적으로 회복되었다. 원숭이에서도 위장관 점막에서 유사한 변화가 관찰되었다.

(2) 배태자 독성
임신한 랫드에 기관형성기 동안 이 약을 1.5~11mg/kg/일 용량으로 경구 투여한 결과, 6mg/kg/일 이상의 용량(사람 권장 용량의 노출(AUC)의 약 0.18배 이상)에서 모체 독성(체중 감소 및 체중 증가 감소)과 태자의 체중 감소 및 임신 자궁 무게 감소가 나타났다. 해당

용량 범위에서 태자 기형은 관찰되지 않았다.
방사성 표지된 이 약을 수유 중인 랫드에 경구 투여한 결과, 이 약 또는 그 대사물이 유즙으로 이행되었다. 유즙 내 방사능 농도는 혈장 대비 약 13~26배 높았으며, 투여 후 32시간 이내에 약 1.3%가 유즙으로 배출되었다.

(3) 생식 독성
이 약에 대한 생식 독성 시험은 수행하지 않았다.

(4) 유전 독성 및 발암성
이 약은 Ames 시험, 체외 소핵시험 및 랫드 체내 소핵시험에서 유전 독성을 나타내지 않았다.
이 약에 대한 발암성 시험은 수행하지 않았다. 끝.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 2~30℃ 보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

수입(수입자): 바이엘코리아(주), 대한민국, 서울특별시 영등포구 여의대로 108 파크원 타워2 24층
자사제조: Bayer AG, Leverkusen, 독일, Kaiser-Wilhelm-Allee 51368 Leverkusen Germany

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(시판 후 임상시험)** 「약사법」제35조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제40조에 따라 치료적확증임상시험자료(SOHO-2) 결과보고서를 2029.11.30.까지 제출할 것

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2 제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 「약사법」 제18조제1항에 따른 중앙약사심의위원회 자문('26.3.5.~11.)

- 안건명: 비소세포폐암 치료 희귀의약품 관련 허가자료 제출요건의 타당성 자문
- 회의결과: 치료적확증임상시험(3상) 자료 제출을 허가 조건으로 부관하는 조건부 품목허가 타당함

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2025.6.11.	2025.6.11.	2025.6.11.	2025.6.11.	2025.6.11.
보완요청 일자	2025.8.11. 2026.2.19.	2025.8.11. 2026.2.19.	2025.8.11. 2026.2.19.	2025.8.11. 2026.2.19.	2025.8.21.
보완접수 일자	2026.1.30. 2026.3.3.	2026.1.30. 2026.3.3.	2026.1.30. 2026.3.3.	2026.1.30. 2026.3.3.	2026.1.30.
최종처리 일자	2026.4.20.	2026.4.20.	2026.4.20.	2026.4.20.	2026.4.20.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

<희귀의약품 신물질>

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 허뉴오정10밀리그램(세바버티닙)은 종양에 HER2(ERBB2) 티로신 키나제 도메인(TKD) 활성화 돌연변이가 있으며 이전에 전신 요법을 받은 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료제로 희귀의약품 품목허가 신청함. 이 약은 신청 적응증과 관련하여 국내 개발단계희귀의약품 및 신속심사대상(GIFT 제43호) 지정됨.
- 이 약 세바버티닙(BAY 2927088)은 가역적 티로신 키나제 억제제(TKI)로서 HER2(ERBB2) 및 돌연변이 EGFR 수용체를 억제하는 기전의 항 종양 활성을 나타내는 화학 신물질임. 임상개발단계에서 EGFR 돌연변이 NSCLC 환자군의 객관적반응률(약 18%)이 HER2(ERBB2) 돌연변이 NSCLC 환자군의 객관적반응률(약 70%)보다 미미하여, 더 높은 활성을 나타낸 HER2(ERBB2) TKD 활성화 돌연변이 비소세포폐암 대상 치료 약물로 개발하였음.
- 이 약은 주성분 세바버티닙 10mg을 포함한 경구투여용 필름코팅정이며, 1회 20mg(10mgx2정), 1일 2회 경구투여함. 이 약의 주요 이상반응(설사, 발진, 간독성, 간질성폐질환, 안독성, 췌장 효소 증가 등) 발현에 따라 감량, 일시중단 또는 영구 중단을 통해 용량 조절해야 함. 또한, 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여 시, 이 약이 노출도가 증가함에 따라 병용이 불가피한 경우 이 약을 감량 투여함.
- 이 약의 허가사항을 뒷받침하는 독성 및 약리에 관한 자료가 제출됨.

<독성자료>

- 반복투여독성시험으로 랫드(최대 13주), 개(14일), 원숭이(최대 13주)로 경구 투여함. 개의 경우, CYP1A 매개 대사로 인한 충분한 약물 노출이 어려워 비설치류 종으로 적합하지 않음. 랫드 13주에서는 사망례는 없으며, 다양한 혈액학적 변화가 관찰되었고, 등 부위 피부에서 최소한의 표피 위축이 관찰됨. 원숭이 13주에서는 최고 용량인 5mg/kg/day에서 사망례가 관찰되었으며, 이는 심한 설사로 인한 체중 감소가 동반되었으며, 사망한 동물에서 다양한 혈액학적 변화 및 위장, 흉선, 고환 및 부고환에서 다양한 변화가 관찰되었음. 랫드 및 원숭이의 약물 노출은 모약물 및 대산물(M1)이 확인되었고, 모약물보다 대산물의 경우 더 낮은 값으로 노출됨. 랫드의 경우 수컷보다 암컷에서 높게 노출되었으나 원숭이는 암수컷 차이 없음. NOAEL은 랫드의 경우 수컷에서 2.5mg/kg/day, 암컷에서 5mg/kg/day이며, 원숭이의 경우 미설정됨. 항암제 비임상가이드라인에 의하면 진행성 암환자의 치료를 목적으로 한 대부분의 항암제의 경우, 3개월간의 비임상시험은 시판을 뒷받침하기에 충분한 것으로 간주된다고 기재됨.

- 유전독성시험은 살모넬라 균주를 이용한 복귀돌연변이, 체외 소핵시험, 체내 소핵시험으로 표준 조합 1로 수행하였으며, 3건 모두 음성이며, 변이원성이 없는 것으로 확인됨.
- 생식발생독성시험으로 Seg I의 경우 미수행하였으며, 이는 ICH S9에 따르면 항암제의 품목허가승인 신청시 수태능 및 초기 배발생 시험은 진행성 암환자 치료용 의약품의 임상시험이나 시판을 뒷받침하기 위해서는 필요하지 않는다고 기재되었기에 인정 가능하며, SegII는 랫드 및 토끼로 수행하였으며, 랫드의 경우, 태아 및 태반 무게의 유의한 감소가 포함되었으며, 이는 임신 자궁 무게 감소로 이어짐. 토끼의 경우 최대 100mg/kg까지 경구투여한 결과, 충분한 약물 노출을 달성할 수 없었기에 귀 정맥 투여를 실시하였으며, 그 결과, 투여한 모든군에서 주사부위와 관련된 현저한 국소 반응으로 인해 안락사하였음. 따라서, 본 약물에 대한 시험으로 토끼는 적절한 종으로 판단되지 않음. 보조 시험으로 ReproTracker 시험을 수행하였으며, 이는 기형유발물질로 관찰됨. 이는 허가 사항의 임부 및 수유부에 대한 투여에서 임신 중에 이 약을 투여하거나 이 약을 투여하는 동안 임신한 여성 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 함으로 설정됨.
- 3T3 NRU 광독성 시험 결과, BAY 2927088은 광독성 없음.
- 약물대사체 M1의 경우 별도의 독성시험은 수행하지 않았음. 다만 약리학적 기전 시험을 수행하였고, 모약물 대비 낮은 활성을 확인하였으며, 단백질 결합도가 98.1%로 높게 나타나 실질적 기여도는 미미한 것으로 판단됨.

<약리자료>

- BAY 2927088은 생화학, 항증식 및 세포 기전 분석에서 EGFR 및 HER2 exon20 삽입(ex20ins) 돌연변이와 고전적 활성화 돌연변이(ex19del, L858R)에서 높은 역가를 보임.

  BAY 2927088은 EGFR 또는 HER2 exon20 삽입 돌연변이 또는 고전적 활성화 돌연변이가 잠복한 세포주 및 환자

유래 이종이식 모델에서 강력한 단독요법 활성을 보임. BAY 2927088 단회 경구 투여 결과 (i) 개 원격 측정 시험의 혈류역학적 매개변수, (ii) 랫트의 CNS 기능 매개변수(행동, 운동 활동, 체온), (iii) 랫트의 호흡기 기능 매개변수(호흡수, 일회 및 분당 호흡량)에 미치는 주요 급성 영향이 없음. 4주 반복 투여 랫트 독성 시험에 포함된 상세한 임상 관찰사항에서도 호흡에서 이상이 나타나지 않음. 시험관내(hERG K+ 분석) 및 생체내(ECG, 원격 측정 개의 QT/QTC 간격 포함)에서 나타난 바와 같이 BAY 2927088은 임상적으로 관련 있는 혈장 농도 이상(노출 배수 [MoE] 약 1~12)에서 재분극 지연 가능성이 있음.

- 임상 용량인 20mg(BID)의 이용 가능한 노출 자료에 기반할 때 BAY 2927088은 민감한 CYP1A1 기질에 대해 강력한 억제제이고 민감한 3A4 기질에 대해 약한 내지 중등도 억제제이며 민감한 CYP2C8 기질에 대해 약한 억제제로 예측됨. 또한 BAY 2927088은 민감한 CYP3A4 기질(예: 미다졸람)의 중등도 내지 강력한 유도제이며 CYP1A2 기질의 유도제가 아닌 것으로 예측됨. CYP3A4 억제 및 유도 과정을 모두 고려했을 때 결과로 얻은 BAY 2927088의 순 DDI 효과는 민감한 CYP3A4 기질을 약하게 억제할 것으로 예측됨. 또한, BAY 2927088은 유출 수송체 P-gp, BCRP 및 BSEP의 억제제임. 따라서, 장 및 전신 P-gp 와 BCRP의 BAY 2927088 매개 억제로 인한 잠재적 약물-약물 상호작용을 배제할 수 없음. 화합물의 생체내 변환 경로에서 유의한 종 간 차이는 관찰되지 않음. 간세포의 산화 대사에서는 CYP3A4가 주로 기여하고 CYP1A1이 약간 기여함. 또한, 약간의 글루쿠론산화가 발생함. BAY 3306572(BAY 2927088의 M1)는 CYP1A1의 약한 억제제이며 CYP3A4의 약한 내지 중등도 유도제로 예측됨. M1은 P-gp 및 BCRP 상호작용 분석에서도 특성을 분석하였으며 임상 혈장 검체의 탐색적 대사산물 모니터링에서 얻은 예비 농도를 고려할 때 추가적인 수송체 DDI 위험을 초래하지 않음.

• 이 약의 허가사항을 뒷받침하는 임상시험자료가 제출됨.

- 이 약의 안전성·유효성은 핵심 임상시험(study 21607; SOHO-1)에서 입증하였음. 해당 임상시험(FIH, 1/2상)은 용량 증량, 보충, 용량 확장 및 투여 연장 단계로 구성된 단일군 시험임. 1상 단계(용량증량, 보충 및 용량확장)에서 수집된 PK, 유효성(ORR) 및 안전성 분석을 통해 2상 단계(투여 연장)의 투여용량(20mg BID)이 결정되었음. 투여 연장에 등록된 시험대상자 및 1상 단계에서 조건이 적합한 시험대상자를 통합하여 유효성 및 안전성이 분석됨.
  종양에 HER2 티로신 키나제 도메인(TKD) 활성화 돌연변이가 있으며 이전에 전신요법을 받은 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암 성인 환자에서 주요 일차 유효성 분석군(D군: 이전 전신요법 경험이 있고, HER2 표적 요법 노출 경험없음)과 지지적 유효성 분석군(E군: 이전 전신요법 경험이 있고, HER2 표적 요법 노출 경험있음)에서 눈가림된 독립적 평가(BICR)를 통해 확인된 객관적반응률(ORR)은 통계 하한치 설정을 충족하였음. 간략하게 비교 시, 이 약의 주요 일차 유효성 분석군(D)에서 나타난 ORR(71.4%)은 기존 치료제 엔허투주(트라스투주맙데룩스테칸)의 ORR(49.%)보다 높은 경향을 나타내었음.
  이 약의 이상반응은 대부분 경증~중등증이었음. 설사, 구역, 구토 등의 위장관 장애와 발진, 손발톱주위염과 같은 피부 장애 등이 매우 흔하게 보고되었고, 심부정맥, 안독성이 발생함. 또한 이 약과의 연관성은 확인되지 않았으나 HER2 억제 계열의 간질성 폐렴에 대한 잠재적 신호인 호흡곤란이 흔하게 보고되었음. 이 약의 이상반응은 기존 HER2 억제제에서 알려진 안전성 프로파일과 유사하였으며, 이 약의 일시중단, 용량감량 또는 투여 중단으로 관리가 가능함에 따라 이 약의 내약성 및 안전성은 인정 가능한 것으로 판단됨.
- 제형에 따른 생체이용률·약동학 시험, 식이영향 평가 및 약동학적 약물상호작용 시험을 수행함. 이 약은 투여 용량 증가(10-80mg)에 따라 용량비례적으로 노출도가 증가함. 이 약은 고지방 식이조건에서 노출도가 감소하고, Tmax가 지연되는 경향을 나타냄. 이 약을 CYP3A4 억제제(이트라코나졸)와 병용 시 이 약 노출이 유의하게 증가하므로, 병용 시 이 약의 용량은 감량 필요함. 이 약과의 약동학적 특성에 근거하여 용법용량과 사용상의 주의사항(상호작용, 전문가를 위한 정보_약동학 정보)가 적절히 설정됨.

• 유익성-위해성 평가

- 국내에는 HER2 돌연변이가 있고, 이전에 백금 기반 화학요법을 포함한 전신 요법을 받은 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암에 대한 표적치료제로서 엔허투주(트라스투주맙데룩스테칸)가 ORR 결과(49.0%)를 근거하여 유일하게 허가되어 있어 여전히 의학적 미충족 수요가 있음.
- 신청 품목의 임상시험 결과에서 일차 유효성 모집단 D군 및 E군에서 ORR 결과에서 효과가 나타났으며, 안전성 프로파일도 기존 비소세포폐암 치료제과 유사함. 다만, 제출된 유효성 임상시험은 치료적 탐색 단일군 임상시험

(1/2상)이며, 일차 평가변수인 확인된 객관적 반응률(ORR)은 항암제의 특성상 타당한 대리결과 변수임. 해당 임상시험을 구성하는 코호트 중 D, E군에서 암의 조직학적 특성에서 대다수를 차지하는 비편평 NSCLC 환자 분석결과에 따라 적응증을 설정함.

이에, 치료적 확증 3상 임상시험 자료(최종 임상적 결과변수 PFS) 제출을 조건으로 하는 조건부 허가 타당성에 대한 중앙약사심의위원회 자문결과, 그 적정성이 인정됨.

- 종합적으로 이 약은 경구투여 정제로 복용 편의성이 있으며, 임상시험을 통해 해당 적응증 집단에서 유효성을 확인하였고, 안전성은 HER2 억제제로서 예상되는 안전성 프로파일을 나타냈으며 모두 조절 가능함. 이에 이 약의 유익성은 위해성을 상회하는 것으로 판단됨.

• 위해성관리계획(시판 후 관찰연구 포함)에서 이 약의 안전성 프로파일을 고려하여 중요한 규명된 위해성으로 설사, 중요한 잠재적 위해성으로 배태자 독성, 심부정맥 및 부족 정보로 중등증 및 중증 간 기능 장애를 가진 환자에서의 사용, 장기 안전성을 설정하였음.

중요한 규명된 및 잠재적 위해성에 대해 추가적인 감시계획(시판 후 관찰연구), 추가적인 위해성 완화조치방법(환자용 사용설명서)를 설정함. 이는 기존 유사적응증 품목(TKI 계열 포함)의 위해성관리계획과 유사한 수준임.

[약어 및 정의]

약어	정의
ADR	Adverse drug reaction
AE	Adverse event
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
AUC	Area under the plasma concentration-time curve (without further suffix from time 0 to infinity)
BCRP	Breast cancer resistance protein
BCS	Biopharmaceutical Classification System
BICR	Blinded Independent Central Review
BID	*Bis in die*, twice daily
BTR	Best tumor response
CDx	Companion diagnostic
CI	Confidence interval
CL/F	Total body clearance of drug calculated after extravascular application (e.g. apparent oral clearance)
Cmax	Maximum observed drug concentration in measured matrix
CR	Complete response
CT	Computed tomography
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Coefficient of variation
CYP	Cytochrome P450
DCR	Disease control rate
DDI	Drug-drug interaction
DE/BF	Dose Escalation/Backfill
DLT	Dose-limiting toxicity
DOR	Duration of response
ECG	Electrocardiogram
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Efficacy analysis set
EGFR	Epidermal growth factor receptor
Emax	Maximum effect
ERBB2	Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2
Ex20ins	Exon 20 insertion
FAS	Full analysis set
FiH	First-in-human
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
hERG	Human ether-a-go-go-related gene
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
ILD	Interstitial lung disease
IPS	Induced pluripotent stem cells
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MAD	Maximum administered dose

MATE	Multidrug and toxin extrusion
MLG	MedDRA labeling grouping (pre-defined customized MedDRA query created and centrally maintained by Bayer internal coding experts)
MRI	Magnetic resonance imaging
MTD	Maximum tolerated dose
NA	Not available/not applicable
NC	Not calculable
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NOS	Not otherwise specified
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OATP	Organic anion transporting polypeptide
ODxET	Oncomine Dx Express Test
ODxTT	Oncomine Dx Target Test
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
pEGFR	Phosphorylated EGFR
PFS	Progression-free survival
P-gp	Permeability glycoprotein
PK-PD	Pharmacokinetic(s)-Pharmacodynamic(s)
PR	Partial response
PS	Performance status
QD	*Ouaque die*, once daily
QT	QT interval in ECG
QTc	QT interval corrected for heart rate
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula
RDE	Recommended dose(s) for Expansion
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1
RP2D	Recommended Phase 2 dose
RTK	Receptor tyrosine kinase
SAF	Safety analysis set
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Stable disease
TAB	Tablet
TDD	Total daily dose
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TKD	Tyrosine kinase domain
tmax	Time to reach C_{max} (in case of 2 identical C_{max} values, the first t_{max} was used)
TPS	Tumor Proportion Score
TTP	Time to progression
TTR	Time to response
ULN	Upper limit of normal
Vz/F	Apparent volume of distribution after extravascular administration
WRO	Written Response Only

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): [421] 항악성종양제
- 약리작용 기전 : 세바버티닙(코드명: BAY 2927088)은 HER2 및 EGFR를 억제하는 경구용 가역적 티로신 키나아제 억제제(Tyrosine kinase inhibitor, TKI) 임.

1.2. 기원 및 개발경위

- 세바버티닙(BAY 2927088)은 HER2 및 돌연변이 EGFR 수용체를 억제하는 가역적인 TKI 경구 제제이며, 독일 소재 Bayer AG 제조원에서 제조한 완제의약품을 수입신청 하였음.
- 신청 당시 국외 허가승인현황은 없음. 미국 FDA로부터 BTD 지정받은 이후 허가 승인 신청하였음. 국내 검토

중 미국 FDA에서 2025년 11.19월에 허가됨.

- Bayer AG가 수행한 EGFR 및/또는 HER2 돌연변이가 있는 진행성 비소세포폐암 환자 대상 공개-라벨 FIH 제 1/2상 임상시험(21607)은 2021.10.25.일 시작하여, 중간분석하였음(데이터마감일 2024.10.14.). 해당 임상시험결과 보고서(2025.3.17.)를 신청 민원의 안전성·유효성 핵심 임상시험 자료로서 제출하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 폐암
  - 가장 흔한 암이며 암 사망의 주요 원인으로, 2022년 전 세계적으로 약 250만 건의 신규 증례(모든 암 진단의 12.4%)와 180만 건의 사망(18.7%)이 발생함). 미국에서는 2024년에 약 234,580건의 신규 폐암 증례가 진단되었으며, 125,070명이 폐암으로 사망하였음.
- 비소세포폐암 (Non-small cell lung cancer, NSCLC)
  - NSCLC는 가장 흔한 유형의 폐암으로, 폐암 증례의 ≥85%를 차지함. NSCLC는 악성 세포가 주로 폐 실질에서 형성되는 이질적인 질병으로, 이는 선암, 편평세포암, 대세포(미분화)암종 및 기타 희귀형태를 포함하여 다양한 유형의 폐암에 대한 일반적인 용어임.
  - NSCLC는 폐의 상피세포에서 주로 기원하는데, 여기서 선암은 말초 폐 조직에서 발생하고 반면에 편평세포암은 중앙 기관지 근처에서 발생함. NSCLC의 조직학 유형은 기원한 부위와 관련이 있으며, 기관지부터 폐포까지 호흡기 상피의 변이를 반영함.
  - 편평상피세포암은 큰 기관지에서 발생하여 기관지 내강으로 증식하여 주로 기관지를 막는 증상이 나타남. 선암종은 비교적 크기가 작은 세기관지 상피에서 발생하여, 대세포암종은 주로 폐 표면 근처에서 발생하여 절반 정도가 큰 기관지에서 발생함.
  - NSCLC의 조직학적인 발생 위치는 다르더라도 증상은 주로 비슷하게 나타남. 기침, 객혈, 흉통, 호흡 곤란 등이 나타남. 따라서 증상만으로 NSCLC 종류를 구별하기는 어려우며, 초기 증상이 없는 경우가 많아서 이미 진행된 이후에 병원 방문하는 경우가 많음.
  - 폐암 의심 증상시 흉부 X-ray, 흉부 전산화 단층 촬영, 객담 검사, 기관지 내시경 검사, 경피적 세침 생검술을 통해 폐암 여부와 진행정도를 판단함.
  - NSCLC 환자의 전체 5년 생존율은 약 16.0%인 반면에, 진행성 NSCLC 환자에서는 생존율이 2.8%~14.6% 범위로 훨씬 더 낮음. NSCLC 환자의 약 75%는 진행된 병기에 진단됨.
  - 수용체 티로신 키나아제(RTK)는 다양한 하위 신호전달 경로를 활성화하여 세포 증식, 분화, 대사 및 생존을 포함한 중요한 생물학적 과정을 조절함.

    RTK에서 ERBB계열은 EGFR(ERBB1/HER1으로도 지칭), ERBB2(HER2), ERBB3(HER3), ERBB4(HER4)의 4가지 구성원으로 구성됨. HER2 및 EGFR의 키나아제 영역 내의 돌연변이는 NSCLC에서 흔한 발암 유발 사례임.
- NSCLC의 HER2 활성화 돌연변이
  - HER2의 활성화 유발 돌연변이는 NSCLC 치료를 위한 새로운 표적으로 부각됨. 이러한 돌연변이는 백인 및 아시아인 집단의 진행성 NSCLC 중 2~4%에서 발견되며, 대부분은 HER2 ex20in이고 소수는 점돌연변로 구성됨. HER2 활성화 돌연변이는 여성, 아시아 민족, 비흡연 상태, 선암 조직학 및 연령 중앙값이 약 60세인 젊은 환자와 관련이 있었음.
  - 다른 종양 유형(예: 유방암, 난소암, 방광암)에서는 HER2 ex20ins 돌연변이의 빈도가 낮음(대다수 <1%). HER2의 다른 활성화 점돌연변이도 검출될 수 있으며 일부 종양 유형에서는 HER2 ex20ins보다 더 빈번함.
  - 전체적으로, HER2 돌연변이 NSCLC 환자는 EGFR 또는 ALK 돌연변이 NSCLC 환자보다 더 나쁜 예후를 나

타냄(진단 시점으로부터 OS 중앙값 1.6~1.9년). 이는 효과적인 표적 요법이 부족에 기인하는 것으로 추정됨.

- 동반진단기기

- 신청 품목은 국내 HER2 TKD 돌연변이 진단을 위한 동반진단기기 미신청함.
  국외 허뉴오정 허가사항에서는 동반진단 의료기기(OncomineTM Dx Target Test) 있음.
- 국내에서 HER2 TKD 돌연변이를 측정할 수 있는 NGS 자료제출됨.

- 현재 치료방법

- 비소세포폐암은 소세포폐암에 비해 비교적 성장속도가 느리고 주변 조직으로 퍼진 이후에 전신으로 전이됨. 초기에는 수술이 가장 효과적인 치료방법이나 폐암 환자의 1/4 이하에서만 수술을 할 수 있음.
- 병기(stage) : 치료원칙
  · 1,2기 : 국소치료 우선, 근치적 목적의 수술적 절제가 완치 확률이 가장 높은 표준치료임. 환자의 상태가 불량하여 수술의 위험성이 큰 경우에는 방사선 치료로 대체.
  · 3A기 : 림프절 전이양상에 따라 치료방법 상이. 수술, 방사선 치료, 항암치료를 다양한 조합으로 적용. 일반적으로 림프절 전이가 광범위한 경우 수술 없이 방사선 치료와 항암치료만 시행, 림프절 전이가 국한된 경우는 방사선 치료 또는 항암치료 시행후 수술.
  · 3B기 : 항암화학과 방사선 병용요법, 또는 항암화학과 방사선 병용요법 시행후 항암화학 요법 추가
  · 4기 : 항암화학요법, 최근 생물학적 표적 치료 등을 적용
- 항암화학요법
  ·3B와 4기 환자의 항암화학요법 목표는 생명 연장과 증상 완화
  ·일반 세포독성 항암제: 시스플라틴, 카보플라틴, 비노렐빈, 파클리탁셀, 도세탁셀, 페메트렉세드
  ·표적치료제 : 암을 발생시키는 특정 유전자 혹은 단백질만을 저해하여 선택적으로 암세포 사멸
  : EGFR 억제제(EGFR 돌연변이가 있는 NSCLC 환자에 효과적): 게피티니브, 엘로티닙, 아파티닙
  : 역형성 림프종 인산화효소(ALK) 저해제 : 크리조티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 브리가티닙
  : 혈관내피성장인자(VEGF) 차단제 : 베바시주맙, 라무시루맙
  ·면역함암제 : 암환자에서 저하된 면역기능을 증강시켜 암세포 주위의 미세환경에 존재하는 면역세포들에 작용하여 기능이 활성화된 세포독성 면역 세포들이 암세포 사멸
  : PD-(L)1 면역세포 표면단백질 저해제 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 더발루맙
- 현재, 표적 요법은 대부분의 종양 유전자 유발 NSCLC 환자의 표준 치료임. 전이성 NSCLC에 대한 국제 지침에는 효과적인 치료 의사 결정에 NSCLC의 아형 분류와 돌연변이 검사가 필요하다고 명시되어 있음. 그러나, 종양에 HER2 돌연변이가 잠복한 NSCLC 환자의 치료를 위해 특별히 완전 승인을 받은 표적 요법은 없음. 따라서, 이러한 환자들의 표준 치료 옵션은 특정 돌연변이가 없는 NSCLC 환자에게 사용된 요법과 동일함.
- 승인된 표적 요법이 없는 상태에서, 면역요법을 병용하거나 병용하지 않는 백금 기반 화학요법이 HER2 돌연변이 전이성 NSCLC 환자에게 권장되는 1차 치료 옵션임.
- 백금 기반 화학요법 후 질병이 진행된 환자에 대한 표준 치료 옵션에는 단일 제제 도세탁셀 또는 도세탁셀과 라무시루맙의 병용요법 및 1차 환경에서 받지 않은 경우 단일 제제 항-PD-L1 요법이 포함됨.
- 국외 가이드라인(NCCN 2026년)에 HER2 돌연변이 진행성 또는 전이성 NSCLC에서 전신요법 요법 이후 치료 요법에 세바버티닙 추가됨.
- 국내에서는 현재 ADC 트라스투주맙 데룩스테칸(엔허투)은 NSCLC 환자를 위한 유일한 HER2 표적 치료제임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신청 품목의 사용상주의사항 참조.

- 유사 계열(EGFR 억제제 또는 HER2 억제제)에서 나타난 이상반응 프로파일(특히, 위장관 장애, 피부 장애 및 임상실험실 검사 등)과 유사하였음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험승인 이력있음 (3건)
  - (시험 21607) EGFR 및/또는 HER2 돌연변이가 잠복한 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 시험대상자에서 BAY 2927088의 공개, 인간 대상 최초 임상시험
  - (시험 22615) HER2 활성화 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자에 대한 1차 치료법으로서 표준 치료와 비교하여 경구 투여된 BAY 2927088의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상 공개, 무작위배정, 활성 대조, 다기관 임상시험
  - (시험22752) HER2 활성화 돌연변이가 있는 전이성 또는 절제 불가능 고형암이 있는 시험대상자에서 경구 투여한 가역성 티로신 키나아제 억제제 BAY 2927088의 유효성과 안전성을 평가하는 제2상 공개 바스켓 임상시험
- 개발단계 희귀의약품 지정 (2025.2.24.)
- 신속(우선)심사 지정(GIFT 제43호) (2025.2.19.)

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

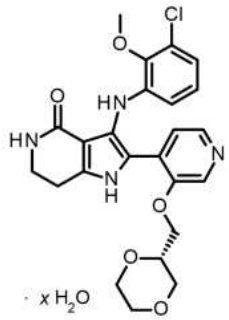
2.1.1. 일반정보

- 명칭 : Sevabertinib (세바버티닙)
- 일반명 : Sevabertinib (세바버티닙)
- 분자식

$C_{24}H_{25}ClN_4O_5$ · x H_2O (hydrate) (MW : 484.93_ anhydrate)

비화학량론수화물임에 분자량 표기는 무수화물 기준임

- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타_HPLC)
순도시험 (■ 유연물질 ■잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타_나트륨 함량)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액

시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 미결정셀룰로오스, 크로스포비돈, 유당수화물, 스테아르산마그네슘

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■확인시험 시성치 (□pH □ 비중 ■ 기타_HPLC) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험(삼투압) ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험(실용량시험) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ° C/60% RH 30 ° C/75% RH	Bag/PE	적합 (유의적 변화 없음)
가속시험	40 ° C/75% RH	Bag/PE	적합 (유의적 변화 없음)
가혹시험	NLT 1.2 million lux-hrs, 200 watt-hrs/m2, UV light	open/dark	적합 (유의적 변화 없음)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ° C/60% RH 30 ° C/75% RH	블리스터/PVC 병/HDPE	적합 (유의적 변화 없음)
가속시험	40 ° C/75% RH	블리스터/PVC 병/HDPE	적합 (유의적 변화 없음)
가혹시험	NLT 1.2 million lux-hrs, 200 watt-hrs/m^2, UV light	open/dark	적합 (유의적 변화 없음)
사용 중 안정성 (open dish)	25 ° C/60% RH 30 ° C/75% RH	open dish	적합 (유의적 변화 없음)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 20-25℃ 보관 (FDA_NDA219972)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처고시)에 근거하여 원료약품 및 그 분량, 성질, 제조방법, 기준 및 시험방법을 검토하였을 때 저장방법과 사용기한의 기재 사항이 적절하고 그 항목들의 근거를 뒷받침하는 안정성에 관한 자료가 충분함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수
반복투여 독성시험	랫드 (Wistar)	경구	14일	[용량 결정 시험] 0, 5, 15, 30(6/F/group) ↳ MTD는 30을 초과, 5에서 대장, 흉선 및 눈(각막)의 염증을 동반한 위축/퇴행의 조직학 관찰, 30에서 골수의 위축 및 세포질 증가	X
		경구	14일	[후속 용량 범위 시험] 0, 3, 9(6/F/group) ↳ 9에서 체중 및 사료섭취량 감소, 호중구수 증가	X
		경구	4주+2주 회복	0, 5, 10, 15(10/sex/group) ↳ LOAEL 5이며, 15에서 암컷 사망, ≥5에서 설사 및 체중 감소, 수컷 5에서 표피 위축	○
		경구	13주+4주 회복	0, 2.5, 5, 10(10/sex/group) ↳ 수컷 ≥5에서 등 피부에서 표피 위축, 노출은 암컷보다 수컷에서 더 낮음. STD_{10}은 10을 초과함. NOAEL : (암컷)5, (수컷)2.5	○
	개 (비글)	경구	14일	0, 2, 4, 10(1/sex/group) ↳ 독성 없음. 최대 노출 C_{max} 및 AUC가 1일 대비 14일에서 뚜렷하게 감소, CYP1A 매개 대사전환의 증가를 시시함. 결과적으로 개는 비설치류종으로 적합하지 않음.	X
	원숭이 (사이노몰구스)	경구	14일	[첫번째 탐색적 독성 시험] 0, 4, 10, 20(1/sex/group) ↳ 20에서 설사, 소장의 융모/움의 위축, 주로 대장(결장, 맹장, 직장)고유판의 단핵 염증, 위샘의 최소 위축이 암컷에서 산발적으로 관찰	X
		경구	(1단계) : 4일 투여 +3일 휴약 +4일 투여 (2단계) :7일 투여	[후속 탐색적 독성 시험] (1단계) 0, 10/20(1/sex/group) (2단계) 0, 15(1/sex/group) ↳ 1단계에서 암컷의 조기 폐사를 유도하며, 신장, 소화관, 골수에서 독성 변화가 관찰됨. 2단계에서 심한 설사, 탈수, 체중 감소, 소화관의 조직병리학적 변화(단세포 괴사와 관련된 위의 점막 위축, 결장, 맹장, 직장의 최소염증 및 혈관 주위 호중구성 침윤물과 관련된 방광과 직장의 장막 출혈)	X
		경구	4주	0, 3, 6, 10/8(3/sex/group) ↳ 노출은 용량 비례 증가보다 두드러지게 더 높게 증가함. ≥3mg에서 심한 설사 및 뚜	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수
					렷한 체중 감소, 위장관계에 유해 효과가 나타남. HNSTD는 6임.	
			경구	13주	0, 2.5, 5(3~4/sex/group) ↳ ≥2.5에서 심한 설사, 5에서 심한 설사에 의한 큰 체중감소가 동반되어 3마리 조기 도태, 다양한 혈액학적 변화, 위장, 흉선, 고환 및 부고환의 조직병리학적 변화, 노출은 암수컷 차이 없음	○
유전독성 시험	복귀돌연변이	*Salmonella typhimurium*	in vitro	48시간 (± S9)	[5종] [TA1535, TA100, TA1537, TA98, TA102] 0.016~5,000μg/plate ± S9 ↳ 음성	○
	염색체 이상	CHO	in vitro	4시간(±S9) 24시간(-S9)	(4시간)-S9; 45μg, +S9; 15μg (24시간)-S9; 55μg ↳ 음성	○
	체내 소핵시험	랫드 (Wistar)	경구	29일 및 30일	[4주 반복 투여 독성 시험] 0, 5, 10, 15(5/sex/group) ↳ 음성	○
생식·발생 독성시험	Seg Ⅱ (배태자)	랫드 (Wistar)	경구	GD 6-17	[예비 실험] 0, 3, 7, 11(3/F/group) ↳ 11에서 3마리 사망, ≥7에서 체중 및 사료 섭취량 감소, 유해한 임상 관찰 사항 및 태자 체중 감소의 중증도로 인해 과도한 것으로 간주되었으나, 태자 기형이나 변이는 관찰되지 않음.	○
		랫드 (Wistar)	경구	GD 6-17	[핵심] 0, 1.5, 3, 6(3/F/group) ↳ 6에서 모체 독성(태자 및 태반 무게 감소, 임신 자궁 무게 감소)	○
	-	토끼 (NZW)	경구	7일	[용량 설정, MTD, 비임신] 0, 2.5, 7.5, 15, 30(3/F/group) ↳ 충분한 약물 노출안됨	X
			경구	단회	[비임신] ESD(Escalating single dose) 용량 증량 0, (1일차)25, (3일차)50, (5일차)100(2/F/group) ↳ 충분한 약물 노출안됨	X
		토끼 (NZW)	경구, 귀 정맥 (1일 2회)	3일	[MTD, 비임신]_노출을 달성하기위함 (단계 1, 경구) 0, 4mg/kg, 8mg/kg, 12mg/kg (단계 2, 정맥)0, 2.5, 7.5, 15(BID)(3/F/group) ↳ 정맥투여로 인한 귀의 국소 괴사로 인한 투여 중단 및 안락사, MTD 7.5	X
	기타	hiPSCs (human induced pluripotent stem cells)	in vitro		0.2, 0.5, 1, 2, 3.9μM ↳ 기형유발성 있음	X
기타 독성시험	광독성	마우스 (Balb/c) 3T3 cells	in vitro	10μg/ml	0.39~50μg/ml ↳ 광독성 없음	○

밑줄은 NOAEL임

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- (미수행)(반복투여독성시험 결과로 갈음함)

4.2.2.1. 설치류의 반복투여 독성

- 용량설정하기 위해 암컷 랫드에 BAY 2927088을 0, 5, 15, 30mg/kg/day로 14일 경구 투여로 계획을 세웠지만, 모든군에서 독성 징후로 인해 제6일에 안락사함. 조직학적 변화로 대부분 모든군에서 대장, 흉선, 눈 등 다양한 조직에서 염증이 관찰되었음.
- 첫 번째 연구 결과, ≥15mg/kg/day에서 독성 징후가 관찰되었기에 용량을 줄여서 수행함. 암컷 랫드에 BAY 2927088을 0, 3, 9mg/kg/day로 13일 경구투여한 결과, 체중 및 사료섭취량이 약간 감소하였고, 호중구 수가 증가함.
- 랫드에 BAY 2927088을 0, 5, 10, 15mg/kg로 4주 동안 매일 경구투여한 결과, 암컷 15mg/kg에서 치사를 유발하고, 일반적인 독성 징후로는 설사 및 체중 감소, 상피 및 점막 조직의 퇴행 및 염증이 관찰됨. TK는 수컷보다 암컷에서 전신 노출이 현저하게 높게 나타나며, $STD_{10은}$ 수컷에서 15mg/kg/day를 초과하며, 암컷에서 10mg/kg/day로 설정됨.
- 랫드에 BAY 2927088을 0, 2.5, 5, 10mg/kg로 13주 동안 매일 경구투여한 결과, 사망례는 없으며, ≥2.5mg/kg/day군에서 다양한 혈액학적 변화가 관찰되었고, 단백질 및 알부민 수치가 경미하게 감소하였으며, 이는 회복기때도 여전히 나타남. 수컷 ≥5mg/kg/day군에서 등 부위 피부에서 최소한의 표피 위축이 관찰되었으나, 이는 회복기에 회복되었음. 약물 노출은 모약물 및 대사물(M1)에 노출되었으며, 수컷보다 암컷에서 높게 노출되었고, T_{max}는 1~2시간이며, 주요 대사물은 모약물보다 낮게 노출됨. NOAEL은 암컷에서 5mg/kg/day, 수컷에서 2.5mg/kg/day임.
- 비글견에 BAY 2927088을 0, 2, 4, 10mg/kg/day로 14일간 경구투여한 결과, 시험한 최고용량까지 내약성이 양호했으나, 혈장 농도 측정 결과, 14일째 최대 노출 C_{max} 및 AUC가 뚜렷하게 감소하였음. 이는 CYP1A 매개 대사 전환의 증가를 시시하며, 비설치류 종으로 적합한 것으로 간주되지 않음.
- 원숭이에 BAY 2927088을 0, 4, 10, 20mg/kg/day로 14일 동안 경구 투여한 결과, 수컷 20mg/kg/day에서 제10일째 조기폐사하였으며, 이는 안과 검사를 위한 마취에 의한 예상치 못한 반응으로 보여지며, 체온, 임상 증상, 안과소견, 혈압 및 심박수 등의 영향은 없음. 4mg/kg/day군에서 경미하거나 심한 설사 및 장 분절의 육안 소견, 주로 대변의 비정상적인 굵기(액체)가 관찰되었으나, 이는 용량의존적이지 않고 저농도에서 관찰되었으며, 독성학적 유의성은 명확하지 않음. 독성학적. 약물노출(AUC 및 C_{max})은 수컷이 암컷에 비해 현저하게 높고, T_{max}는 1~2시간임.
- 원숭이에 BAY 2927088을 2단계로(1단계; 4일 투여 + 3일 휴약 + 4일 투여, 2단계; 7일 투여) 최대 20mg/kg/day로 투여한 결과, 암컷 10/20mg/kg/day군에서 제12일째 안락사했으며, 1단계 및 2단계에서 소화관의 변화가 관찰되었으며, 약물의 노출은 모든군에서 노출되었고, T_{max}는 2시간임. 이 시험 결과를 바탕으로 4주 반복 시험은 최대 10mg/kg/day로 수행함.
- 원숭이에 BAY 2927088을 0, 3, 6, 10/8mg/kg/day로 4주 동안 경구 투여한 결과, 수컷 10mg/kg/day에서 내약성이 좋지 않아 제 11일에 8mg/kg/day로 용량 감량하여 실험함. 수컷 10/8mg/kg/day군에서 사망 및 안락사가 각 1마리씩 관찰되었으나 이는 투여 실패 및 역류와 관련성이 있음. 투여 모든 약물투여군에서 액변이 용량의존적으로 관찰되었으며, 수컷 10/8mg/kg/day군의 위에서 단핵세포침윤, 회장의 점막위축, 흉선의 무게 감소가 관찰되었음. 노출은 용량 비례 증가보다 더 높게 증가하며, T_{max}는 1~2시간임. HNSTD는 6mg/kg/day, NOAEL은 <3mg/kg/day임.
- 원숭이에 BAY 2927088을 0, 2.5, 5mg/kg/day로 13주 동안 경구 투여한 결과, 5mg/kg/day에서 3마리가 심한 설사로 인한 체중 감소가 동반되어 각 11일, 66일 및 85일차에 안락사함. 임상 증상 역시 설사가 모든 약물 투여군에서 관찰됨. 안락사군에서 다양한 혈액학적 변화가 관찰, 조직병리학적으로 위장, 흉선, 고환 및 부고환에

서의 변화가 관찰되었으나, 이는 이차적인 변화임. 생존한 동물의 경우 흉선 위축 및 지방 축적이 관찰됨. 이 약물 투여후 BAY2927088 및 주요 대사물 BAY3306572에 노출되었으며, 암수컷 차이 없고, AUC의 경우, 대사체는 모약물의 80~95%임. NOAEL은 결정되지 않았으며, 이는 항암제의 경우 필수 사항은 아님.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.3.1. 세균을 이용한 복귀돌연변이시험

- BAY 2927088를 최대 5,000μg/plate으로 Ames 실험한 결과, ≥500μg/plate의 모든 균주에서 침전이 관찰되었으나, 5종의 S. typhimurium 균주에서 대사활성제가 유무에 상관없이 변이원성이 확인되지 않음.

4.1.3.2. In vitro 소핵 시험

- V79 CHO 폐 섬유아세포에 BAY 2927088를 4시간(±S9) 및 24시간(-S9)으로 처리한 결과, 유전독성은 없음.

4.1.3.3. In vivo 소핵 시험

- 랫드에 BAY 2927088를 0, 5, 10, 15mg/kg로 29일 및 30일 동안 경구 투여후 골수를 채취하여 소핵의 빈도를 확인한 결과, 최대내성용량인 15mg/kg/day에서 전체 적혈구에서 망상적혈구 비율(% RET)가 감소되었으나 다른 용량에서는 유의한 유전독성 증거는 관찰되지 않음. 따라서, In vivo 랫드 소핵시험결과, 소핵수 증가를 유도하지 않는 것으로 사료됨.

4.2.4. 생식발생 독성 시험 (CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 배·태자 발생시험

4.2.4.1.1. 예비 랫드 배·태자 발생시험

- 용량 설정하기 위한 배태자 실험으로, 임신한 랫드에 BAY 2927088를 0, 3, 7, 11mg/kg/day로 GD6~17일까지 경구투여한 결과, 모든 용량 수준에서 시험물질과 관련된 영향이 관찰되었음. 최고용량인 11mg/kg/day에서 3마리가 체중 및 사료섭취량 감소 및 유해한 임상 관찰로 폐사되었으며, 태자의 기형은 관찰되지 않음. 약물 노출은 용량 비례보다 높게 증가하였으며, 대사체의 노출은 모약물보다 낮게 노출됨. 이를 바탕으로 NOAEL은 3mg/kg/day이며, 핵심시험은 1.5, 3, 6mg/kg/day로 수행함.

4.2.4.1.2. 랫드 배·태자 발생시험

- 임신한 랫드에 BAY 2927088를 0, 1.5, 3, 6mg/kg/day로 GD6~17일까지 경구투여한 결과, 6mg/kg/day군에서 유해한 것으로 간주되는 태자 및 태반 무게 감소가 관찰되었으며, 이는 임신 자궁 무게 감소로 이어짐.

4.2.4.1.3. 비임신 토끼의 용량 범위 탐색 시험

- 용량 설정하기 위한 배태자 실험으로 토끼에 BAY 2927088를 0, 2.5, 7.5, 15, 30mg/kg/day로 7일 동안 경구투여한 결과, 최고 농도까지 충분한 약물 노출이 되지 않아 부형제를 변경하여 추가로 7.5mg/kg/day로 3일 경구투여함. 추가로 실시한 7.5mg/kg/day군에서는 모든 동물이 내약성이 없음. 토끼의 경우 이 약물에 대한 빠른 대사/청소율 또는 물질 흡수 감소를 나타냄.

4.2.4.1.4. 비임신 토끼의 용량 증량 및 독성동태 시험

- 토끼에게 고용량으로 경구 투여시 내약성 및 독성동태를 파악하기 위해 BAY 2927088을 0, 25, 50, 100mg/kg로 제 1, 3, 5일에 경구 투여한 결과, 최대 100mg/kg까지 충분한 약물 노출을 달성할 수 없음. 따라서, 이 약물을 노출시키기엔 토끼는 적절한 종으로 판단되지 않음.

4.2.4.1.5. 비임신 토끼에 경구 및 정맥 내 투여로 BAY 2927088의 최대내약용량 시험

- 비임신 토끼에 경구로 3가지 운반체를 사용하여 0, 4, 8, 12mg/kg/day로, 정맥으로 2.5, 7.5, 15mg/kg/BID로 투여한 결과, 경구 투여군에서 운반체인 라브라필의 영향으로 체중 및 사료 섭취량이 감소하였으며, 정맥 투여군에서는 모든군에서 주사 부위와 관련된 귀의 현저한 국소 반응으로 인해 안락사하였음. 약물 노출은 경구 투여시 인체 노출량보다 훨씬 낮은 농도로 노출되었으며, T_{max}는 1시간임. 정맥 투여시 가장 심각한 국소 부작용으로 안락사하였으며, T_{max}는 5분임. 따라서, 토끼는 적절한 종으로 판단되지 않음.

4.2.4.1.6. ReproTracker 분석

- ReproTracker는 생식독성을 예측하기 위한 in vitro(시험관 내) 시험 시스템으로 동물실험을 줄이고 대체하기 위한 독성 예측 플랫폼의 일종으로 특히 생식기(생식기관, 발생 초기, 배아 성장 등) 미치는 영향을 평가함. hiPSCS(human indeced pluriprotent stem cells)로 조건이 다른 상태에서 각각 간, 심근 및 신경세포로 분화를 유도하고, 각각의 양성대조군(탈리도마이드 및 레티노산)을 사용함으로써 생식 독성을 확인함. 본 약물로 시험한 결과, BAY 2927088은 기형 유발 물질로 식별하여 줄기세포의 심근세포(MYH6 발현 감소), 간세포(FOXA2 및 AFP 발현 감소) 및 신경세포(PAX6 및 NESTIN 발현 변화)로의 분화를 방해하는 것을 확인함. 다만 본 실험은 보조자료로 인정 가능함.

4.2.5. 국소내성

- 미수행(독성시험의 일부로 평가)
- 위관영양 또는 위튜브에 의해 경구 투여 후 접촉 부위인 위에서는 형태학적 변화가 관찰되지 않음. 이용 가능한 자료에 근거할 때, 위장관에서 시험 화합물의 국소 자극 영향은 예상되지 않음.

4.2.6. 기타 독성시험 (CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1. 광독성_3T3 NRU(중성 적색 흡수)(

- BAY 2927088은 3T3 NRU 광독성 시험에서 비광독성 화합물로 확인됨.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험으로 랫드(최대 13주), 개(14일), 원숭이(최대 13주)로 경구 투여함. 개의 경우, CYP1A 매개 대사로 인한 충분한 약물 노출이 어려워 비설치류 종으로 적합하지 않음. 랫드 13주에서는 사망례는 없으며, 다양한 혈액학적 변화가 관찰되었고, 등 부위 피부에서 최소한의 표피 위축이 관찰됨. 원숭이 13주에서는 최고 용량인 5mg/kg/day에서 사망례가 관찰되었으며, 이는 심한 설사로 인한 체중 감소가 동반되었으며, 사망한 동물에서 다양한 혈액학적 변화 및 위장, 흉선, 고환 및 부고환에서 다양한 변화가 관찰되었음. 랫드 및 원숭이의 약물 노출은 모약물 및 대산물(M1)이 확인되었고, 모약물보다 대산물의 경우 더 낮은 값으로 노출됨. 랫드의 경우 수컷보다 암컷에서 높게 노출되었으나 원숭이는 암수컷 차이 없음. NOAEL은 랫드의 경우 수컷에서

2.5mg/kg/day, 암컷에서 5mg/kg/day이며, 원숭이의 경우 미설정됨. 항암제 비임상가이드라인에 의하면 진행성 암환자의 치료를 목적으로 한 대부분의 항암제의 경우, 3개월간의 비임상시험은 시판을 뒷받침하기에 충분한 것으로 간주된다고 기재됨.

- 유전독성시험은 살모넬라 균주를 이용한 복귀돌연변이, 체외 소핵시험, 체내 소핵시험으로 표준 조합 1로 수행하였으며, 3건 모두 음성이며, 변이원성이 없는 것으로 확인됨.
- 생식발생독성시험으로 Seg I의 경우 미수행하였으며, 이는 ICH S9에 따르면 항암제의 품목허가승인 신청시 수태능 및 초기 배발생 시험은 진행성 암환자 치료용 의약품의 임상시험이나 시판을 뒷받침하기 위해서는 필요하지 않는다고 기재되었기에 인정 가능하며, Seg II는 랫드 및 토끼로 수행하였으며, 랫드의 경우, 태자 및 태반 무게의 유의한 감소가 포함되었으며, 이는 임신 자궁 무게 감소로 이어짐. 토끼의 경우 최대 100mg/kg까지 경구투여한 결과, 충분한 약물 노출을 달성할 수 없었기에 귀 정맥 투여를 실시하였으며, 그 결과, 투여한 모든군에서 주사 부위와 관련된 현저한 국소 반응으로 인해 안락사하였음. 따라서, 본 약물에 대한 시험으로 토끼는 적절한 종으로 판단되지 않음. 보조 시험으로 ReproTracker 시험을 수행하였으며, 이는 기형유발물질로 관찰됨.
- 3T3 NRU 광독성 시험 결과, BAY 2927088은 광독성 없음.
- 약물대사체 M1의 경우 별도의 독성시험은 수행하지 않았음. 다만 약리학적 기전 시험을 수행하였고, 모약물 대비 낮은 활성을 확인하였으며, 단백질 결합도가 98.1%로 높게 나타나 실질적 기여도는 미미한 것으로 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
In vitro				
Ba/F3 HER2 돌연변이 세포주 패널의 항증식 활성	인간 HER2wt를 안정적으로 과발현하는 쥐 pro-B 세포주 패널 또는 그 돌연변이 변종	In Vitro	- Bay 2927088 은 Ba/F3 HER2 돌연변이 세포에서 증식을 억제함. - Ba/F3-HER2wt: IC_{50}=5.3nM - Ba/F3-HER2 A775ins Y772_A755dup: IC_{50}=8.31nM - Ba/F3-HER2 G776delinsVC: IC_{50}=6.73nM - Ba/F3-HER2 S310F: IC_{50}=2.47nM - Ba/F3-HER2 L755P: IC_{50}=5.29nM	×
EGFR 키나제 활성 억제	EGFRwt 및 돌연변이 변이체에 대한 시험관 내 생화학적 활동	In Vitro	- EGFRwt 및 EGFR ex20insSVD에 대한 IC_{50} 값은 각각 0.15nM 및 0.12nM	×
Ba/F3 EGFRmut 세포주 패널에서의 항증식 활성	인간 EGFRwt, HER2wt 또는 그 돌연변이 변이체를 안정적으로 과발현하는 쥐 pro-B 세포주 패널	In Vitro	- BAY 2927088은 EGFR 돌연변이(exon20 삽입, 고전적 활성화 및 획득 내성) 모델 및 HER2 Exon20 삽입 돌연변이에서 높은 항증식 활성을 보였으며, HER2 야생형에서도 높은 항증식을 보임.	×
인간 EGFRmut 종양 세포주에서의 증식 억제	EGFRwt 또는 EGFR 돌연변이 배경을 가진 인간 종양 세포주 패널	In Vitro	- Ba/F3 세포주 패널에서 검출된 돌연변이 EGFR vs. EGFRwt 세포에서 BAY 2927088의 선택성을 확인한 결과, 돌연변이 EGFR에서 강력한 항증식 활성을 나타냄.	×
세포 기전 연구에서의 활성:	EGFRwt 또는 EGFR 돌연	In Vitro	- BAY 2927088은 EGFR ex20ins 돌연변이	×

EGFR 인산화 억제	변이 배경을 가진 인간 종양 세포주 패널		세포주(SCCNC4)와 EGFR ex19del 돌연변이 세포주(PC-9)에서 EGFR 인산화를 강력하게 억제함.	
Ba/F3 EGFRmut 및 HER2mut 세포주에서 BAY 3306572(BAY 2927088의 M1)의 항증식 활성 패널	인간 EGFRwt, HER2wt 또는 그 돌연변이 변이체를 안정적으로 과발현하는 쥐 pro-B 세포주 패널	In Vitro	- Ba/F3 EGFRmut 및 HER2mut 세포에 대사물 M1의 항증식 활성은 모약물(BAY2927088)보다는 약한 활성을 보임.	×
In vivo				
NSCLC PDx 모델 CTG-2543(HER2ex20insYVMA) 마우스에서의 효능	암컷 NMRI nu/nu 마우스에 대한 환자 유래 CTG-2543 피하 이종이식	In Vivo	- 환자 유래 NSCLC 이종이실 모델 마우스 CTG-2543(HER2 Y772_A755dup(ex20insYVMA)를 무흉선 암컷 누드 마우스에 종양을 피하 이식후 BAY 2927088를 10, 25, 50mg/kg/day로 28일간 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물 처리군에서 유의한 종양 성장을 억제함.	×
NSCLC PDx 모델 LU0387(EGFRex20insNPH) 마우스에서의 효능	암컷 Balb/c 마우스에 대한 환자 유래 LU0387 피하 이종이식	In Vivo	- 환자 유래 NSCLC 이종이식 모델 마우스 LU0387(EGFR ex20insNPH)를 암컷 누드마우스에 종양을 피하 이식 후 BAY 2927088를 12.5mg/kg로 하루에 두 번, 25 및 50mg/kg/day로 28일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물처리군에서 유의한 종양 성장을 억제함.	×
NSCLC PDx 모델 LXFE 2478(EGFRex20insASV) 마우스에서의 효능	암컷 NMRI nu/nu 마우스에 대한 환자 유래 LXFE 2478 피하 이종이식	In Vivo	- 환자 유래 NSCLC 이종이식 모델 마우스 LXFE 2478(EGFR ex20insASV)를 암컷 누드마우스에 종양을 피하 이식 후 BAY 2927088를 12.5mg/kg로 하루에 두 번 또는 한번, 25 및 50mg/kg/day로 28일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물처리군에서 유의한 종양 성장을 억제함	×
NSCLC PDx 모델 CTG-2842(EGFRex20insSVD) 마우스에서의 효능	암컷에 대한 환자 유래 CTG-2842 피하 이종이식 NMRI nu/nu 마우스	In Vivo	- 환자 유래 NSCLC 이종이식 모델 마우스 CTG-2842(EGFR ex20insASV)를 암컷 누드마우스에 종양을 피하 이식 후 BAY 2927088를 10, 25, 50mg/kg/day로 28일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물처리군에서 유의한 종양 성장을 억제함.	×
두경부암 PDx 모델 HNXF 700(EGFRex20 insNPH) 마우스에서의 효능	암컷 NMRI nu/nu 마우스에 HNXF 700 환자 유래 피하 이종이식편	In Vivo	- 환자 유래 두경부암 이종이식 모델 마우스 HNXF 700(EGFR ex20insNPH)를 암컷 누드마우스에 종양을 피하이식후 BAY 2927088를 10, 25, 50mg/kg/day로 28일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물처리군에서 유의한 종양 성장을 억제하는 것을 확인함.	×
PC-9(EGFRex19del) 인간 비소세포폐암(NSCLC) 이종이식편 마우스 모델에서의 효능	PC-9 세포주 유래 피하 이종이식편 암컷 NMRI nu/nu 마우스	In Vivo	- 환자 유래 NSCLC 이종이식 모델 마우스 PC-9(EGFR ex19del)를 암컷 누드마우스에 종양을 피하이식후 BAY 2927088를 12.5/10/5, 25, 50mg/kg/day로 18일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물처리군에서 유의한 종양 성장을 강력하게 억제함.	×
Ba/F3-EGFRex19del/C797S 획득 내성 모델에서의 효능	암컷 NMRI nu/nu 마우스에 Ba/F3-EGFRex19del/C797S 세포주 유래 피하 이종이식편	In Vivo	- Ba/F3-EGFR ex19del/C797S를 암컷 누드마우스에 종양을 피하이식후 BAY 2927088를 2.5, 5, 10, 25, 50mg/kg/day로 11일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물처리군에서 유의한 종양 성장을 강력하게 억제함.	×
A431(EGFRwt) 인간 비소세	A431 세포주 유래 피하	In Vivo	- 마우스 A431(EGFR wt) 인간 NSCLC 세포를	×

포폐암(NSCLC) 이종이식편 마우스 모델에서의 효능	암컷 CB17-SCID 마우스에 대한 이종이식		암컷 누드마우스에 종양을 피하이식후 BAY 2927088를 10, 25, 50mg/kg/day로 13일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물 처리군 25 및 50mg/kg/day에서 종양성장을 억제하는 것을 확인함. 이는 EGFRwt 종양 모델 A431에서 중간정도의 항활성을 나타냄.	
SCCNC4(EGFRex20insSVD) 인간 두경부 편평세포암(HNSCC) 마우스 이종이식 모델에서 BAY2927088의 효능 및 약동학/약력학 관계	암컷 NMRI nu/nu mic에 대한 SCCNC4 세포주 유래 피하 이종이식	In Vivo	- SCCNC4(EGFR ex20insSVD) 인간 HNSCC 마우스 이종이식 모델에서 BAY 2927088의 다양한 용량과 투여 일정으로 실험한 결과, 용량의존적으로 유효성을 유의하게 개선시키지 않았으며, Q2D 투여 일정은 QD 및 BID보다 항종양 활성이 낮음. - BAY 2927088 투여는 모든 용량에서 pEGFR 수치를 상당히 감소시킴	×

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
방사성 리간드 결합 및 효소 분석	Various	In Vitro	- BAY 2927088은 아데노신 A1 수용체(기능적 IC50 ~4.3μmol/L), 아데노신 A3 수용체(결합 Ki~1.0μmol/L), 모틸린(기능적 IC50~4.9μmol/L), PDE4D2(IC50~2.8μmol/L)에서 표적 외 활성을 나타냄. - 대사물 BAY 3306572는 아데노신 A1 및 A3 수용체와 각각 IC_{50} ~4.0μmol/L 및 ~2.7μmol/L, 아데노신 수송체(흡수 IC_{50} ~0.46μmol/L), 시클로옥시게나제-2 (IC_{50} ~2.2μmol/L) 및 15-리폭시게나제(IC_{50}~0.25μmol/L)와 기능적 상호작용을 나타냄.	×
방사성 리간드 결합, 효소 및 기능 분석	Various	In Vitro		×
방사성 리간드 결합 및 효소 분석	Various	In Vitro		×
기능 및 효소 분석	Various	In Vitro		×
세포 및 핵 수용체 기능 분석	human recombinant CHO cells	In Vitro		×
키나제 패널 프로파일링 등	Various	In Vitro	- 373개의 키나제 중 BAY 2927088(1μM)은 3개의 EGFR 키나제 계열 성분(EGFR1, ErbB2, ErbB4)을 포함하여 18개의 키나제를 80%를 초과하여 억제함. - 가장 강력하게 억제된 비 EGFR 키나제는 IC_{50} 53.3nM(2mM ATP)의 DDR2임.	×
전세포 전압 클램프 분석: 인간 심장 이온 채널과의 상호작용	형질전환된 HEK293 및 CHO 세포	In Vitro	- BAY 2927088 및 BAY 3306572는 이러한 심장 이온 채널에 간섭하지 않음. - BAY 2927088은 hERG K+ 전류를 IC50 2.2μmol/L로 억제하며, BAY 3306572는 3.1μmol/L로 억제함.	×
전세포 전압 클램프 분석: 인간 심장 이온 채널과의 상호작용	형질전환된 HEK293 및 CHO 세포	In Vitro		×
랑겐도르프 심장에서 혈역학 및 전기적 매개변수에 미치는 영향	토끼	Ex Vivo	- BAY 2927088은 최대 1μmol/L에서 혈역학적 및 전기적 매개변수를 변화시키지 않았지만, 10μmol/L에서는 좌심실 수축기 압력과 수축성이 현저히 감소했고, ECG 변화(QTcF 단축, QRS 폭 증가)가 관찰됨	×

5.2. 효력시험

- 인간 HER2 유전자의 과발현하는 Ba/F3 마우스 pro-B 세포에 BAY 2927088를 처리한 결과, HER2 야생형, HER2 exon20 삽입 돌연변이, HER2 활성화 점 돌연변이를 강력하게 억제함.
- EGFRwt 및 EGFR 돌연변이주에서 BAY 2927088를 처리한 결과, EGFRwt 및 EGFR 돌연변이 키나제 활성을 강력하게 차단함.

- Ba/F3 세포의 EGFR 돌연변이(exon20 삽입, 고전적 활성화 및 획득 내성) 모델 및 HER2 Exon20 삽입 돌연변이에서 BAY 2927088의 효능을 평가한 결과, EGFR 및 HER2 돌연변이 모델에서 높은 항증식 활성을 보였으며, EGFR 및 HER2 야생형에서도 높은 항증식을 보임.
- EGFR-돌연변이 종양세포(A431; 표피암, NCI-H2073;비소세포폐암, HaCat;각질세포, SCCNC4;비강편평세포암, PC9;비소세포폐암, HCC-827;폐선암, NCI-H1975;비소세포폐암)에 BAY2927088에 대한 종양 증식을 확인한 결과, PC-9 및 HCC827 세포주에서 가장 강력한 항증식 활성을 나타냄.
- pEGFR을 각 종양 세포주에서 확인한 결과, SCCNC4 및 PC-9 세포주에서 EGFR 인산화를 강력하게 억제함.
- Ba/F3 EGFRmut 및 HER2mut 세포에 대사물 M1(BAY 3306572)의 항증식 활성을 확인한 결과, EGFR 고전적 활성화 돌연변이에서 IC_{50}값이 2.85nM 및 7.49nM로 강력히 항증식 활성을 보이긴 하나, 모약물(BAY2927088)보다는 약함.
- 환자 유래 NSCLC 이종이식 모델 마우스 CTG-2543(HER2 Y772_A755dup(ex20insYVMA)를 무흉선 암컷 누드마우스에 종양을 피하 이식후 BAY 2927088를 10, 25, 50mg/kg/day로 28일간 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물 처리군에서 유의한 종양 성장을 억제하는 것을 확인함.
- 환자 유래 NSCLC 이종이식 모델 마우스 LU0387(EGFR ex20insNPH)를 암컷 누드마우스에 종양을 피하 이식 후 BAY 2927088를 12.5mg/kg로 하루에 두 번, 25 및 50mg/kg/day로 28일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물처리군에서 유의한 종양 성장을 억제하는 것을 확인함.
- 환자 유래 NSCLC 이종이식 모델 마우스 LXFE 2478(EGFR ex20insASV)를 암컷 누드마우스에 종양을 피하 이식 후 BAY 2927088를 12.5mg/kg로 하루에 두 번 또는 한번, 25 및 50mg/kg/day로 28일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물처리군에서 유의한 종양 성장을 억제하는 것을 확인함.
- 환자 유래 NSCLC 이종이식 모델 마우스 CTG-2842(EGFR ex20insASV)를 암컷 누드마우스에 종양을 피하 이식 후 BAY 2927088를 10, 25, 50mg/kg/day로 28일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물처리군에서 유의한 종양 성장을 억제하는 것을 확인함.
- 환자 유래 두경부암 이종이식 모델 마우스 HNXF 700(EGFR ex20insNPH)를 암컷 누드마우스에 종양을 피하이식후 BAY 2927088를 10, 25, 50mg/kg/day로 28일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물처리군에서 유의한 종양 성장을 억제하는 것을 확인함. [redacted](민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)
- 환자 유래 NSCLC 이종이식 모델 마우스 PC-9(EGFR ex19del)를 암컷 누드마우스에 종양을 피하이식후 BAY 2927088를 12.5/10/5, 25, 50mg/kg/day로 18일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물처리군에서 유의한 종양 성장을 강력하게 억제하는 것을 확인함.
- Ba/F3-EGFR ex19del/C797S를 암컷 누드마우스에 종양을 피하이식후 BAY 2927088를 2.5, 5, 10, 25, 50mg/kg/day로 11일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물 처리군에서 유의한 종양 성장을 강력하게 억제하는 것을 확인함.
- 마우스 A431(EGFR wt) 인간 NSCLC 세포를 암컷 누드마우스에 종양을 피하 이식후 BAY 2927088를 10, 25, 50mg/kg/day로 13일 동안 경구투여한 결과, 대조군 대비 약물 처리군 25 및 50mg/kg/day에서 종양 성장을 억제하는 것을 확인하였음. 이는 EGFRwt 종양 모델 A431에서 중간 정도의 항활성을 나타냄.
- SCCNC4(EGFR ex20insSVD) 인간 HNSCC 마우스 이종이식 모델에서 BAY 2927088의 다양한 용량과 투여 일정으로 실험한 결과, 치료 모든군에서 항종양 활성이 관찰되었으나 용량의존적이진 않았음. Q2D(2일 주기로 1회) 투여 일정은 QD(매일) 및 BID(하루에 두 번)보다 항종양 활성이 낮음.
- in vivo에서 BAY 2927088 투여는 모든 용량에서 pEGFR 수치는 투여후 3 및 7시간째 가장 현저했으며, pERK

수치 역시 감소하였지만 pEGFR에 비해 덜 두드러짐.

- 표적외 작용은 모약물에서 4가지(인간 아데노신 A1; 심혈관계 부작용, A3 수용체; 면역이상반응, 모틸린;소화기 부작용, 인간 PDE4D2;중추 부작용) 및 대사물(M1)에서 5가지(아데노신 A1; 심혈관계 부작용, A3 수용체; 면역이상 반응, 아데노신 수송체; 심혈관계 및 중추신경계 부작용, 사이클로옥시게나제-2; 염증, 통증, 심혈관계 및 신장 부작용, 15-리폭시게나제; 항산화 신호 감소)에서 억제가 관찰됨.
- BAY 2927088이 얼마나 특정 키나제만을 선택적으로 억제하는지 확인하기 위해 373개의 키나제에 대해 억제력을 평가함. 1μM 농도에서 373개중 18개 키나제를 80% 이상 억제함. 이중 EGFR 계열(EGFR1, ErbB2, ErbB4)이 확인이 되었고, 이는 표적 선택성이 우수하며, EGFR 계열에 집중된 작용으로 주요 약물 효과 기전을 명확히 뒷받침함. off-target 관련 안전성 우려는 낮음.
- 모약물 및 대사산물은 심장 이온 채널에 간섭하지 않으며, hERG K+ 전류는 모약물에서 IC50은 2.2μmol 및 대사산물에서 IC_{50}은 3.1μmol임.
- 토끼 랑겐도르프 심장에 BAY 2927088의 표적외 활성을 확인한 결과, 10μmol에서 좌심실 수축기 압력 및 수축성이 현저히 감소했고, ECG 변화(QTcF 단축, QRS 폭 증가)가 관찰됨.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부
hERG K^+의 효과	in vitro	Transfected CHO-K1 cells	-	0, 0.1, 1, 10μM((nominal), 0.073, 0.81, 8.57(measured)	- IC_{50} 2.4μmol/L - estimated IC_{20} 0.8μmol/L	O
hERG 결합 시험	in vitro	uHPLC method validation	-	20.4, 83.8	- 최대 hERG 억제는 BAY 2927088의 평균 측정 농도 8.57μmol/L(명목 10μmol/L)에서 83.8±4.1%임	X
중추신경계 및 신경계	in vivo	랫드	경구	0, 5, 10, 15mg/kg	[반복독성시험] - 급성 이상 소견 없음. 3일차부터 주로 암컷에서 털세움, 쪼그리고 앉는 자세, 운동성 증가, 높은 걸음걸이	O
신경계	in vivo	랫드	경구	0, 5, 15, 45mg/kg	- 행동에 영향 없음; 고용량 동물의 체온이 약간 낮아짐; 중간/고용량에서 사육 활동이 증가함	O
호흡기계	in vivo	랫드	경구	0, 5, 15, 45mg/kg	- 호흡수, 조기 호흡량 및 분당 호흡량에 영향 없음 - 혈장노출수준 $C_{max,u}$[nmol/L]:83(낮음), 278(중간) 888(높은 복용량); - 뇌 대 혈장 비율은 3.5~4.8%임.	O
심혈관계		비글견	경구	0, 2, 5, 15mg/kg	- 혈역학적 매개변수, PQ/QRS 간격 및 체온에 영향 없음. 15mg/kg에서 QT/QTc의 경미하지만 상당한 연장; 부정맥 없음. 노출 수준 $C_{max,u}$[nmol/L]: 65(낮음), 257(중간), 1062(높은 용량)	O

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 마우스, 랫드, 개로 정맥 및 경구 투여 후 흡수를 확인한 결과, 정맥 투여 시 혈장 청소율은 마우스, 랫드, 개 순

이며, 말기 반감기는 랫드에서 15.9시간, 마우스에서 3.9시간임. 경구 투여 시, T_{max}는 랫드에서 0.75시간, 개에서 0.5시간이며, 생체이용률은 랫드에서 12~33%, 개에서 35%로 낮거나 중간 수준이며, AUC 및 C_{max}는 용량 비례적으로 증가함.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 세바버티닙은 Balb/c 마우스(fu; 10.5%) 및 원숭이(fu; 11%)에서 높은 수준으로 유리 분획(unbound)을 보이며, 나머지 종은 중간 수준(인간의 경우 fu; 4.71%)으로 단백 결합을 함. 혈액 대 혈장 농도 비율은 조사한 종간 균일한 분포를 보임.
- BAY 3306572(세바버티닙의 M1)의 단백질 결합은 인간을 포함하여 조사한 모든 종의 혈장에서 중간 정도이며, fu는 인간에서는 1.85%, 원숭이에서 4.78 및 4.96%, 랫드에서 8.18 및 4.57%임.
- 위스타 알비노 및 Long Evans 랫드에 [^{14}C]세바버티닙을 2mg/kg으로 경구 및 정맥 투여함. 경구투여 후 1시간 시점에 거의 모든 조직에서 최대 농도에 도달하였으며, 결장벽, 간, 갑상선에서 최대 노출이 관찰되었고, 이는 혈액 노출보다 약 30~64배 높은 값에 해당함. 눈 맥락막, 눈 홍채, 눈 모양체, 고환, 대퇴골 및 뇌에서는 혈장보다 낮은 값으로 노출됨. 색소침착 Long Evans 랫드에서 멜라닌 함유 조직인 안구벽과 피부에 대한 물질 관련 방사능의 특이적 친화성의 명확한 증거가 있음.
- 임신 19일차에 [^{14}C]세바버티닙을 경구투여한 결과, 혈액에서 대부분 말초기관과 조직, 태반 및 양막까지 광범위하게 분포하고 최대 농도는 투여 2시간 후에 도달함. 최대 농도를 보인 조직은 부신, 간 및 유선 부위였으며, 양막, 양수 및 자궁에서도 분포하는 것을 확인하였으나, 태아 조직에는 약물이 노출되지 않음.

5.4.3. 대사 및 배설(CTD 4.2.2.4-5) (신약만 해당)

- 다양한 종의 간세포에서 [^{14}C]세바버티닙의 생체 내 변환을 조사한 결과, 뚜렷한 종간 차이가 있었고, 시노몰구스 원숭이 및 미니 돼지가 인간과 유사한 종으로 확인되었으며, 인간 간세포에서 M1이 가장 중요한 대사체로 확인됨. 다만 사람의 경우 모약물 대비 M1에서 낮은 수치이지만 원숭이 및 돼지에서는 M1에서 현저히 높은 수치임.
- 위스타 및 BDC 랫드에 [^{14}C]세바버티닙을 정맥(1mg) 및 경구(3mg) 투여하였으며, 위스타 랫드의 경우, 모화합물이 총 방사능 AUC의 약 75%를 차지하며, 주된 혈장 대사체는 M1(14.6%)임. BDC 랫드의 경우, 경구 투여시 총 방사능의 부분 담즙/대변(93%) 및 소변(1.4%)으로 배설되며, 정맥 투여시 담즙(73.9%) 및 소변(4.12%)로 배설됨.
- 건강한 남성 참여자에게 [^{14}C]세바버티닙을 40mg으로 경구 투여시, 관찰된 대사체는 M1~M4가 방사능 대부분을 차지하며, 336시간 내 소변 및 대변으로 대부분 배설됨. 산화적 생체 내 변환으로 인한 대사체가 투여량의 51~77%를 차지하며 이는 CYP3A4가 기여함.
- 암컷 랫드에 [^{14}C]세바버티닙을 경구 투여한 결과, 랫드의 모유에서 검출되었으며, 혈장보다 모유에서 더 높은 수치로 검출됨.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- BAY 2927088은 생화학, 항증식 및 세포 기전 분석에서 EGFR 및 HER2 exon20 삽입(ex20ins) 돌연변이와 고전적 활성화 돌연변이(ex19del, L858R)에서 높은 역가를 보임.
- BAY 2927088은 EGFR 또는 HER2 exon20 삽입 돌연변이 또는 고전적 활성화 돌연변이가 잠복한 세포주 및 환자 유래 이종이식 모델에서 강력한 단독요법 활성을 보임. 이러한 활성은 EGFR C797S 획득 저항성 돌연변이가 있는 모델에서 유지됨.

- 시험관내에서 BAY 2927088은 아데노신 A1 수용체(IC_{50} 약 4.3μmol/L), 아데노신 A3 수용체(결합 Ki 약 1.0μmol/L), 모틸린(IC_{50} 약 4.9μmol/L) 및 PDE4D2(IC_{50} 약 2.8μmol/L)에서 표적 이탈 활성을 보임. 대사산물 BAY 3306572는 각각 IC_{50} 약 4.0µmol/L 및 약 2.7µmol/L에서 아데노신 A1 및 A3 수용체, 아데노신 수송체(흡수 IC_{50} 약 0.46µmol/L), 사이클로옥시게나아제-2(IC_{50} 약 2.2µmol/L) 및 15-리폭시게나아제(IC_{50} 약 0.25µmol/L)와 기능적 상호작용을 보임. BAY 2927088 및 그 대사산물 BAY 3306572는 10µmol/L에서 심장 이온 통로(hNav1.5, hCav1.2, hKir2.1, hKvLQT1; 자동화된 전압 클램프)를 방해하지 않음. 단 hERG K+ 전류(각각 IC_{20} 약 0.55µmol/L 및 0.8µmol/L)는 예외임.
- BAY 2927088은(1µM 에서) 시험한 373개의 키나아제 중 3개의 EGFR 키나아제 구성원(EGFR1, ErbB2, ErbB4)을 포함한 18개 키나아제를 80% 넘게 억제함.
- 생리학적으로 관련된 ATP 농도(2mM)에서 BAY 2927088은 IC_{50}값 2.9nM에서 ErbB2를 억제함. 가장 강력하게 억제된 비-EGFR 키나아제는 DDR2로 IC_{50}이 53.3nM임.
- 생체외에서 BAY 2927088은 최대 1μmol/L에서 토끼 랑겐도르프 심장에서 혈류역학 및 전기 매개변수를 변화시키지 않음. 그러나, 10μmol/L에서 좌심실 수축기 혈압 및 수축성은 현저하게 감소했으며, ECG 변화(QTcF 단축, QRS 확대)가 관찰됨.
- BAY 2927088 단회 경구 투여 결과 (i) 개 원격 측정 시험의 혈류역학적 매개변수, (ii) 랫트의 CNS 기능 매개변수(행동, 운동 활동, 체온), (iii) 랫트의 호흡기 기능 매개변수(호흡수, 일회 및 분당 호흡량)에 미치는 주요 급성 영향이 없음. 4주 반복 투여 랫트 독성 시험에 포함된 상세한 임상 관찰사항에서는 제 1일과 제 2일에 전반적인 행동, 자세 및 호흡에서 이상이 나타나지 않음. 시험관내(hERG K^+ 분석) 및 생체내(ECG, 원격 측정 개의 QT/QTC 간격 포함)에서 나타난 바와 같이 BAY 2927088은 임상적으로 관련 있는 혈장 농도 이상(노출 배수 [MoE] 약 1~12)에서 재분극 지연 가능성이 있음.
- 임상 용량인 20mg(BID)의 이용 가능한 노출 자료에 기반할 때 BAY 2927088은 민감한 CYP1A1 기질에 대해 강력한 억제제이고 민감한 3A4 기질에 대해 약한 내지 중등도 억제제이며 민감한 CYP2C8 기질에 대해 약한 억제제로 예측됨. 또한 BAY 2927088은 민감한 CYP3A4 기질(예: 미다졸람)의 중등도 내지 강력한 유도제이며 CYP1A2 기질의 유도제가 아닌 것으로 예측됨. CYP3A4 억제 및 유도 과정을 모두 고려했을 때 결과로 얻은 BAY 2927088의 순 DDI 효과는 민감한 CYP3A4 기질을 약하게 억제할 것으로 예측됨. 또한, BAY 2927088은 유출 수송체 P-gp, BCRP 및 BSEP의 억제제임. 따라서, 장 및 전신 P-gp 와 BCRP의 BAY 2927088 매개 억제로 인한 잠재적 약물-약물 상호작용을 배제할 수 없음. 화합물의 생체내 변환 경로에서 유의한 종 간 차이는 관찰되지 않음. 간세포의 산화 대사에서는 CYP3A4가 주로 기여하고 CYP1A1이 약간 기여함. 또한, 약간의 글루쿠론 산화가 발생함.
- BAY 3306572(BAY 2927088의 M1)는 CYP1A1의 약한 억제제이며 CYP3A4의 약한 내지 중등도 유도제로 예측됨. M1은 P-gp 및 BCRP 상호작용 분석에서도 특성을 분석하였으며 임상 혈장 검체의 탐색적 대사산물 모니터링에서 얻은 예비 농도를 고려할 때 추가적인 수송체 DDI 위험을 초래하지 않음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 수행되었음.

- 제출된 핵심 임상시험의 유효성 분석의 통계 타당성에 대한 검토 결과 적합함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 세바버티닙의 임상 개발 프로그램 (2024.10.14. 기준)

  - NSCLC 환자 대상 임상시험 2건 (진행 중)

  ① 시험 21607(SOHO-01): HER2 및/또는 EGFR 활성화 돌연변이가 잠복한 이전에 전신 요법을 받은(F군에서 투여받은 시험대상자 제외) 진행성 NSCLC 환자를 대상으로 세바버티닙의 MTD 또는 MAD, RP2D, PK, 안전성 및 내약성과 유효성을 밝혀내기 위한 중추적 제1/2상 비무작위배정, 공개, 단일군, 다기관, FiH 시험.

  ② 시험 22615(SOHO-02): 1차 환경에서 HER2 활성화 돌연변이가 잠복한 진행성 NSCLC 환자를 대상으로 세바버티닙의 임상적 이익을 평가하기 위한 제3상 확증적 시험.

  HER2 활성화 돌연변이가 있는 치료받지 않은 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자는 세바버티닙 또는 페메트렉시드-백금 화학요법과 펨브롤리주맙(표준 치료)의 병용요법을 투여받도록 무작위배정(1:1)되며, 일차 유효성 변수는 PFS임. 등록은 2024년 8월에 시작되어 현재 시험 진행 중이며, 이 시험의 자료는 본 신청에 미포함됨.

  - 건강한 시험대상자 임상시험 5건 (완료)

  DDI 평가, 질량 균형 및 세바버티닙 PK에 미치는 식이 영향을 평가하기 위해 건강한 시험대상자에서 총 5건의 임상약리시험(시험 22249, 22250, 22251, 22252, 22253)을 수행하였음. 모든 시험은 완료되었고, 본 신청 시의 제출자료에 포함됨.

임상시험(국가)	모집단 및 설계	세바버티닙		대조군	대상자	치료기간	상태
§ NSCLC 환자 대상 안전성·유효성							
1/2상							
SOHO-01 **(Study 21607)** (아시아, 북아메리카, 남아메리카 및 유럽 75개 기관) *** 2024.10.14. 기준 357명 치료** * 핵심 임상시험으로 제출	안전성·내약성 비무작위배정, 공개, 단일군, 다기관, 다국가, FiH 시험 제1상: 안전성, 내약성, MTD/MAD, PK 제2상: 유효성 및 안전성	제1상	▸ **용량증량/보충(Backfill)단계** : 시작 용량 10 mg QD ~ MTD/MAD 까지 ▸ **용량확장 단계 (Expansion)** : RDE (20 mg BID)	-	HER2 및/또는 EGFR 돌연변이가 있고, 전신요법 **치료에도** 악화된 진행성 NSCLC 환자 357명 중 여성 230명(64.4%) 남성 127명(35.6%) 평균 연령 61.3±11.3		진행 중
		제2상	▸ **용량연장 단계 (Extension)** : 용량확장 단계로부터 유익성 및 위해성에 근거한 RP2D	-			
3상							
SOHO-02 **(Study 22615)** * 2024.10.14. 기준 1 명 치료 * 현재 민원에서 미제출, 조건부 임상 고려	안전성·유효성 (표준 치료 대비) 무작위배정,공개라벨, 활성대조, 다국가, 다기관	제3상	경구투여 20 mg BID	표준치료요법 (IV infusion) :백금 화학요법 (시스플라틴 또는 카르보플라틴) +페메트렉시드 +펨브롤리주맙	HER2 돌연변이가 있고, 전신요법 치료 경험이 **없는** 진행성 NSCLC 환자 278명 계획 (투여군 당 139명)		진행 중
§ 건강인 대상 제1상 약리 임상시험							
Study 22249 (네덜란드) FPFV: 25 JAN 2024 LPLV: 08 MAY 2024	절대 생체이용률, 질량 균형(mass balance), 배설, PK, 안전성 및 내약성 2-파트, 단일기관, 공개라벨 시험	파트 1	▸ 세바버티닙 경구용 정제 40 mg ▸[^{14}C]-세바버티닙 infusion용 microtracer 용액 15μg	-	건강한 남성 8명 노출 평균연령 34.38±6.93세	단회 투여	완료
		파트	▸[^{14}C]-세바버티닙	-			

임상시험(국가)	모집단 및 설계	세바버티닙		대조군	대상자	치료기간	상태
		2	경구용 용액: 40 mg				
Study 22250 (미국) FPFV: 10 APR 2024 LPLV: 12 JUN 2024	약물상호작용 (이트라코나졸 및 카르바마제핀이 세바버티닙 PK에 미치는 영향 평가) 안전성 및 내약성 단일기관, 2-기, 공개라벨, 고정 순서, 교차시험	1기	▸ 세바버티닙 단회 경구투여 10mg 정제 ▸ 이트라코나졸 200mg QD, 7일	-	건강한 참가자 30명 노출 1기 : 15명 여성 1명 (6.7%) 남성 14명 (93.3%) 평균연령 37.9±8.1세 2기 : 15명 여성 2명(13.3%) 남성 13명(86.7%) 평균연령 39.1±8.5세	세바버티닙 단회투여	완료
		2기	▸ 세바버티닙 단회 경구투여 40mg 정제 ▸ 카르바마제핀 100mg~300mg BID, 상향 적정, 13일	-		세바버티닙 단회투여	
Study 22251 (미국) FPFV: 17 APR 2024 LPLC: 23 JUN 2024	약물상호작용 (세바버티닙이 미다졸람 PK에 미치는 영향 평가) 안전성 및 내약성 단일기관, 공개라벨, 고정순서, 교차시험		▸ 미다졸람 1 mg, 3회 단독 투여 ▸ 세바버티닙 20mg 단회투여 후 20mg BID 9일	-	건강한 참가자 15명 노출 여성 2명(13.3%) 남성 13명(86.7%) 평균연령 37.7±9.2세	세바버티닙 BID요법 반복투여 9일	완료
Study 22252 (영국) FPFV: 25 MAR 2024 LPLC: 10 JUN 2024	약물상호작용 (세바버티닙이 다비가트란 또는 로수바스타틴의 PK에 미치는 영향 평가) 안전성 및 내약성 단일기관, 공개라벨, 고정 순서, 교차시험		▸ 다비가트란 이텍실레이트? 75 mg, 2회 단독투여 ▸ 로수바스타틴 10 mg, 2회 단독투여 ▸ 세바버티닙 20mg BID 10일 투여	-	건강한 남성 15명 노출 평균연령 31.5±4.5세	세바버티닙 BID요법 반복투여 10일	완료
Study 22253 (미국) FPFV: 29 MAR 2024 LPLC: 11 JUN 2024	세바버티닙의 PK에 대한 식이 영향 및 제산제 영향 안전성 및 내약성 공개라벨, 무작위배정, 교차시험		▸ 세바버티닙 20mg 경구 4회 단독투여 (3회는 교차 설계의 분리된 3회 기간. 1회는 에스오메프라졸 투여 이후 복용) ▸ 에스오메프라졸 40mg 경구 5회 단독투여		건강한 참가자 21명 노출 여성 1명(4.8%) 남성 20명(95.2%) 평균 연령 41.3±8.7세		완료

약어: BID=Twice daily; DDI=Drug-drug interaction; EGFR=Epidermal growth factor receptor; FiH=First-in-human; HER2=Human epidermal growth factor receptor 2; IV=Intravenous; MAD=Maximum administered dose; MTD=Maximum tolerated dose; NA=Not applicable; NSCLC=Non-small cell lung cancer; PK=Pharmacokinetics; QD=Once daily; RDE=Recommended dose for Expansion RP2D=Recommended Phase 2 dose.
2249 study: The PK results from Part 1 (absolute bioavailability of an oral dose of 40 mg sevabertinib compared to a [14C]-labeled microdose of sevabertinib administered as an intravenous infusion) will be reported later in a report addendum, as the investigations for the determination of absolute bioavailability were not yet completed at the time of Report B003319.

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	생물약제학 시험							
[Study 22249] BAY 2927088(mutEGFR inhibitor) Mass Balance Study								
1상	22249 '24.1.25.~'24.5.8.	[파트 1] 절대 생체이용률, PK, 내약성 및 안전성	공개, 2개 파트, 단일 기관, 질량 균형 시험	건강한 남성 8명 평균 연령: 34.4세 (26.0~44.0세) 평균 BMI: 23.7kg/㎡	[파트 1] 40mg 세바버티닙 정제(10mg 정제 4개) 단회 경구 투여, 15μg [^{14}C]-표지 세바버티닙 마이크로도즈 단회	단회	[파트 1] · 절대 BA(F) · AUC, AUC/D, Cmax, Cmax/D of BAY 2927088 and [^{14}C]-BAY 2927088 · TEAE 환자 수 및	· 자료 평가 단계로 수록이 안됨

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
				(22.2~25.8 kg/㎡)	IV 투여		중증도	
		[파트 2] 질량 균형, 배설 경로, 혈장 및 전혈의 총 방사능과 혈장 내 세바버티닙 농도 정량화, 내약성 및 안전성			[파트 2] 40mg [^{14}C]-세바버티닙 용액 경구 단회 투여	단회	**[파트 2]** · **BAY 2927088과 그 대사체의 배설 경로(뇨, 대변) 및 질량 균형** · **혈장과 혈액 내에서 총 방사능의 AUC, Cmax 수치** · **혈장에서 BAY 2927088의 AUC, Cmax** · **TEAE 환자수 및 중증도**	- 주 제거경로는 대변(83.6%)이며 소변은 10.4%를 차지함 - 세바버티닙과 대사체가 주로 혈장에 분포(혈액 대 혈장 비율 0.607) - 혈장 내 BAY 2927088은 총 방사능의 AUC 및 Cmax의 각각 39%와 64%임

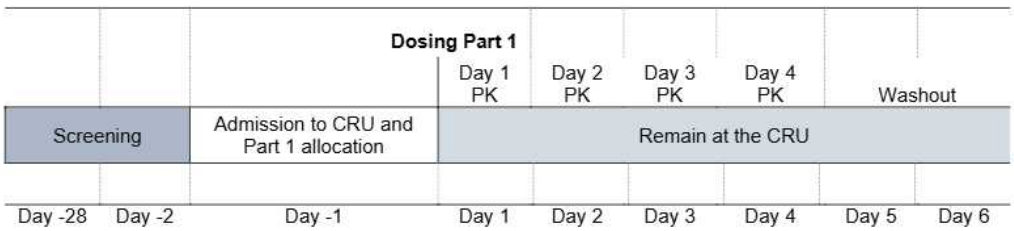
<제목>

- A two-part, single center, open-label study to investigate the pharmacokinetics, metabolic disposition, mass balance and absolute bioavailability of BAY 2927088 in healthy male participants

<시험 설계>

- 파트 1: 가벼운 식사 후 코팅정으로 투여한 40mg 세바버티닙(10mg 정제 4정) 단회 경구 투여의 절대 생체이용률 및 PK를 IV 주입으로 투여한 세바버티닙 [^{14}C]-표지 미세용량과 비교하여 평가하였다.

Figure 3–1: Study Schema for Part 1

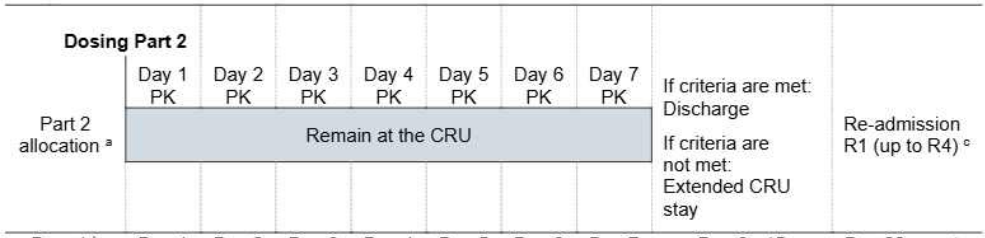


CRU = clinical research unit; PK = pharmacokinetic

- 파트 2: 파트 1에 참여한 참여자들이 그대로 참여하며, 혹시 파트 1에서 6명 이하로 들어올 경우 추가 참여자를 모집함. 가벼운 식사 후 경구 용액으로 단회 투여한 40mg [^{14}C]-세바버티닙의 총 방사능에 대한 질량 균형 및 배설 경로를 평가함. 또한 혈장 및 전혈의 총 방사능과 혈장 내 세바버티닙 농도를 정량화함.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Figure 3–2: Study Schema for Part 2



CRU = clinical research unit; R = re-admission
a. If participants from Part 1 need to be replaced for Part 2 they will be screened prior to admission to the CRU. Replacements enter directly into Part 2 following screening.
b. Day -1 of Part 2 is Day 7 of Part 1
c. If discharge criteria are not met: Re-admission; Discharge after R4 even if criteria are not met.

<주요 선정기준>
- 18세~55세 사이의 건강한 남성 시험 대상자
- BMI 범위는 18~30kg/㎡안에 속하며, 몸무게는 50kg 이상

<시험대상자 베이스라인>

Table 4–2: Demographics (SAF)

	Total N=8 (100%)
Sex	
Male	8 (100.0%)
Race	
White	8 (100.0%)
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	8 (100.0%)
Age (years)	
Mean (SD)	34.38 (6.93)
Median	35.00
Min, Max	26.0, 44.0
Height (cm)	
Mean (SD)	181.88 (10.01)
Median	181.50
Min, Max	165.0, 193.0
Weight (kg)	
Mean (SD)	78.34 (5.46)
Median	80.00
Min, Max	70.2, 84.1
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	23.74 (1.40)
Median	23.10
Min, Max	22.2, 25.8

Source: Table 8.1/12

<파트 1 평가변수>
- 1차: 건강한 성인 남성에서의 1) 40mg BAY 2927088 40mg 경구 투여와 미량의 [^{14}C]-표지된 BAY 2927088 IV 투여를 통한 절대 생체이용률, 2) 두 투여 경로의 PK
- 2차: 건강한 성인 남성에서의 BAY 2927088의 안전성 및 내약성 평가

<파트 2 평가변수>
- 1차: 건강한 성인 남성에서 [^{14}C]-BAY 2927088 용액 단회 투여 이후 1) BAY 2927088와

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

대사체의 배설경로(뇨, 대변) 및 질량 균형, 2) 혈장과 혈액 내에서 방사능의 AUC, Cmax 수치, 3) 혈장에서 BAY 2927088의 AUC, Cmax

- 2차: 건강한 성인 남성에서의 BAY 2927088의 안전성 및 내약성 평가

<약동학 평가 결과>

- 파트 1: The results of the primary obhective of Part 1 of the study(BA) were not available at the time of this report. These results will be provided in a Clinical Study Report addendum.
- 파트 2:

1) 약 3.7MBq의 [^{14}C]-세바버티닙으로 표지된 세바버티닙 40mg을 단회 경구 투여한 후 14일 이내에 소변과 대변으로 회수된 평균 총 방사능은 투여된 용량의 94.1%였으며, 방사능의 83.6%는 대변, 10.4%는 소변으로 배설되었다.

- 방사능의 **83.6%(범위: 80.3~87.0%)는 대변으로** 배설되었으며, 주로 산화된 대사체 **M1(16.5%)**, 수산화 및 개환 대사체 M5(4.12%), 탈메틸화 대사체 M2(3.53%), 크로마토그래피로 분리되지 않는 산화 대사체 M7, 17, 18, 21, 22의 합(11.5%)으로 배설되었으며 나머지 추가 산화 대사체(M6, 12, 13, 15, 19, 20, 23)는 각각 용량의 <3.48%를 차지했다(총 용량의 11.5%), 용량의 14.0%만이 세바버티닙에 기인하였으며, 이는 소변 자료와 함께 세바버티닙 40mg을 경구 용액으로 투여 시 흡수율이 ≥85%로 높았음을 나타낸다.

Table 5–7: Summary statistics of cumulative amounts of radioactivity (% of administered dose) excreted in urine + feces during continuous in-house phase (PKS2, N=8)

Interval	Interval in days	n	Arithmetic Mean	Arithmetic SD	Arithmetic CV(%)	Median	Min	Max
$A_{E,ur+fec}$(0-24)	0-1	8	14.1	15.0	107	9.10	6.90	51.2
$A_{E,ur+fec}$(0-48)	0-2	8	54.3	18.2	33.5	52.1	27.7	79.0
$A_{E,ur+fec}$(0-72)	0-3	8	81.2	12.5	15.5	85.7	53.3	93.3
$A_{E,ur+fec}$(0-96)	0-4	8	89.2	4.34	4.87	89.4	82.3	95.2
$A_{E,ur+fec}$(0-120)	0-5	8	91.5	3.50	3.82	92.5	85.1	96.0
$A_{E,ur+fec}$(0-144)	0-6	8	92.6	3.38	3.65	93.4	86.2	96.9
$A_{E,ur+fec}$(0-168)	0-7	8	93.4	3.02	3.23	94.2	87.5	96.9
$A_{E,ur+fec}$(0-192)	0-8	8	93.8	3.00	3.20	94.7	87.8	96.9
$A_{E,ur+fec}$(0-216)	0-9	8	93.9	2.97	3.17	94.7	87.8	96.9
$A_{E,ur+fec}$(0-240)	0-10	8	94.0	2.79	2.97	94.7	88.4	96.9
$A_{E,ur+fec}$(0-264)	0-11	8	94.0	2.79	2.97	94.7	88.4	96.9
$A_{E,ur+fec}$(0-288)	0-12	8	94.0	2.65	2.82	94.7	88.9	96.9
$A_{E,ur+fec}$(0-312)	0-13	8	94.0	2.63	2.79	94.7	89.0	96.9
$A_{E,ur+fec}$(0-336)	0-14	8	94.1	2.54	2.71	94.7	89.3	96.9

One participant was discharged after completion of the collection interval at the R3 re-admission visit. However, as the amount excreted in urine and feces was so small that the excretion data did not change after the end of the in-house phase (Day 1-Day 15), the re-admission intervals are not shown in this table.
Note: Displayed values are based on 3 significant digits
Source: Table 8.4/26

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 5–5: Summary statistics of cumulative amounts of radioactivity (% of administered dose) excreted in urine during continuous in-house phase (PKS2, N=8)

Interval	Interval in days	n	Arithmetic Mean	Arithmetic SD	Arithmetic CV(%)	Median	Min	Max
Pre-dose	n/a	8	0.00	0.00	N.C.	0.00	0.00	0.00
$A_{E,ur}$(0-12)	0-0.5	8	5.75	0.668	11.6	5.60	5.10	6.90
$A_{E,ur}$(0-24)	0-1	8	7.69	0.724	9.42	7.70	6.80	8.70
$A_{E,ur}$(0-48)	0-2	8	9.28	0.932	10.0	9.25	7.90	10.5
$A_{E,ur}$(0-72)	0-3	8	9.80	0.946	9.65	9.70	8.40	11.1
$A_{E,ur}$(0-96)	0-4	8	10.0	0.994	9.90	9.95	8.50	11.4
$A_{E,ur}$(0-120)	0-5	8	10.2	0.992	9.74	10.1	8.70	11.6
$A_{E,ur}$(0-144)	0-6	8	10.3	0.994	9.65	10.2	8.80	11.7
$A_{E,ur}$(0-168)	0-7	8L	10.4	1.02	9.84	10.2	8.80	11.8
$A_{E,ur}$(0-192)	0-8	8L	10.4	1.01	9.68	10.3	8.90	11.8
$A_{E,ur}$(0-216)	0-9	8L	10.4	1.02	9.78	10.3	8.90	11.8
$A_{E,ur}$(0-240)	0-10	8L	10.4	1.02	9.78	10.3	8.90	11.8
$A_{E,ur}$(0-264)	0-11	8L	10.4	1.02	9.78	10.3	8.90	11.8
$A_{E,ur}$(0-288)	0-12	8L	10.4	0.998	9.57	10.3	9.00	11.8
$A_{E,ur}$(0-312)	0-13	8L	10.4	0.998	9.57	10.3	9.00	11.8
$A_{E,ur}$(0-336)	0-14	8L	10.4	0.998	9.57	10.3	9.00	11.8

One participant was discharged after completion of collection interval at re-admission visit R3, but as no amount excreted in urine was detectable (0%), the re-admission intervals are not displayed in this table.
L: A last observation carried forward technique was used for observations in this interval, i.e. for at least 1 subject the cumulative amount at a certain interval was carried forward to the next interval where no amount had been measured
Note: Displayed values are based on 3 significant digits
Source: Table 8.4/24

- 총 방사능의 **10.4%**(범위: 9.0~11.8%)이 **신장 경로로 배설**되었으며, M3가 가장 뚜렷한 대사체였다(1.72%). 세바버티닙의 소변 배설은 소량으로만 검출되었으므로(1.34%) 무시 가능하다. 몇몇 사소한 대사체(M1, 4, 5, 10, 12, 14, 20)가 검출되었으며, 각각 소변 내 용량의 ≤0.7%를 차지했다.

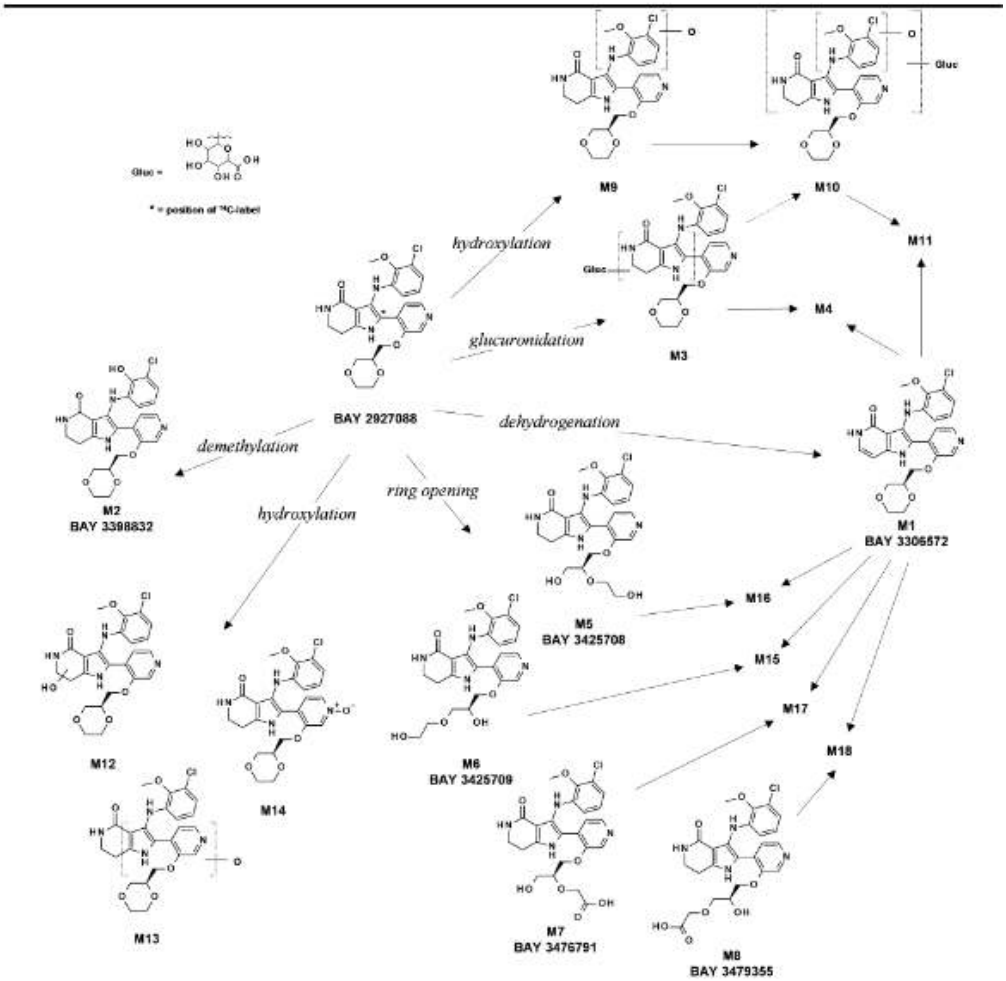
Table 5–6: Summary statistics of cumulative amounts of radioactivity (% of administered dose) excreted in feces during continuous in-house phase (PKS2, N=8)

Interval	Interval in days	n	Arithmetic Mean	Arithmetic SD	Arithmetic CV(%)	Median	Min	Max
Pre-dose	n/a	8	0.00	0.00	N.C.	0.00	0.00	0.00
$A_{E,fec}$(0-24)	0-1	8	6.39	14.7	231	0.850	0.100	42.7
$A_{E,fec}$(0-48)	0-2	8	45.1	17.8	39.6	43.0	18.7	69.5
$A_{E,fec}$(0-72)	0-3	8	71.4	12.7	17.8	74.8	42.7	83.8
$A_{E,fec}$(0-96)	0-4	8	79.1	4.18	5.28	79.2	73.3	85.5
$A_{E,fec}$(0-120)	0-5	8	81.3	3.30	4.05	81.2	76.4	86.2
$A_{E,fec}$(0-144)	0-6	8	82.3	3.14	3.81	81.9	77.4	87.0
$A_{E,fec}$(0-168)	0-7	8L	83.0	2.74	3.30	82.7	78.7	87.0
$A_{E,fec}$(0-192)	0-8	8L	83.4	2.75	3.30	83.1	78.9	87.0
$A_{E,fec}$(0-216)	0-9	8L	83.4	2.69	3.23	83.1	78.9	87.0
$A_{E,fec}$(0-240)	0-10	8L	83.5	2.54	3.04	83.1	79.5	87.0
$A_{E,fec}$(0-264)	0-11	8L	83.5	2.54	3.04	83.1	79.5	87.0
$A_{E,fec}$(0-288)	0-12	8L	83.6	2.45	2.93	83.1	79.9	87.0
$A_{E,fec}$(0-312)	0-13	8L	83.6	2.43	2.90	83.1	80.0	87.0
$A_{E,fec}$(0-336)	0-14	8L	83.6	2.37	2.83	83.1	80.3	87.0

One participant was discharged after completion of the collection interval at the R3 re-admission visit. However, as the amount excreted in feces was so small (<0.1%) that this did not change the results, the re-admission intervals are not shown in this table.
L: A last observation carried forward technique was used for observations in this interval, i.e. for at least 1 subject the cumulative amount at a certain interval was carried forward to the next interval where no amount had been measured
Note: Displayed values are based on 3 significant digits
Source: Table 8.4/25

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Figure 5–1: Selected metabolic pathways of sevabertinib from *in vitro* and *in vivo* studies



2) 기하 평균 AUC에 근거하여 총 방사능의 **혈액 대 혈장 비율은** 0.607로 세바버티닙과 그 대사체가 **주로 혈장**에 분포함

Table 2-2: Study 22249 - PK parameters of total radioactivity in plasma and whole blood following a single oral dose of 40 mg [^{14}C]-sevabertinib (PKS2, N=8)

	Parameter	Unit	n	Geometric mean / %CV	Range
Main PK parameters - Primary endpoints					
Radioactivity in plasma	AUC	µgEq· h/L	8	8720 / 60.6	4790-23500
	C_{max}	µgEq/L	8	624 / 41.4	385-1330
Radioactivity in blood	AUC	µgEq· h/L	8	5290 / 59.1	3030-13700
	C_{max}	µgEq/L	8	416 / 36.7	281-805
Additional PK parameters					
Radioactivity in plasma	AUC(0-t_{last})	µgEq· h/L	8	8570 / 61.9	4640-23500
	t_{max} [a]	h	8	4.00	2.00-4.02
	$t_{1/2}$	h	8	11.6 / 22.1	8.78-14.7
	t_{last} [a]	h	8	72.0	48.0-120
Radioactivity in blood	AUC(0-t_{last})	µgEq· h/L	8	5000 / 61.5	2770-13000
	t_{max} [a]	h	8	2.50	1.00-4.00
	$t_{1/2}$	h	8	7.77 / 21.1	6.20-10.6
	t_{last} [a]	h	8	36.1	24.0-48.1
Blood/plasma ratio	AUC		8	0.607 / 3.92	0.572-0.633
	AUC(0-t_{last})		8	0.583 / 3.79	0.545-0.610
	C_{max}		8	0.667 / 7.49	0.603-0.744

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits
Source: Module 5.3.3.1, Report B003319, Table 8.4/15, Table 8.4/16, Table 8.4/18

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

3) 혈장 내 미변화 모화합물(BAY 2927088)에 대해 관찰된 기하 평균 AUC 및 Cmax는 혈장 내 총 방사능의 관찰된 AUC 및 Cmax의 각각 39%와 64%였다. 세바버티닙의 최종 반감기는 혈장 내 총 방사능보다 짧았으며(기하 평균: 6.14h 대 11.6h) 보다 낮은 Cmax 및 AUC와 보다 짧은 반감기는 혈장 내 순환 대사체의 존재를 나타낸다.

Table 2-1: Study 22249 Part 2 - PK parameters of sevabertinib in plasma following a single oral dose of 40 mg [^{14}C]-sevabertinib (PKS2, N=8)

Parameter	Unit	n	Geometric mean	Geometric %CV	Range
Main PK parameters - Primary endpoints					
AUC	µg· h/L	8	3430	82.0	1410-12500
C_{max}	µg/L	8	398	46.6	253-938
Additional PK parameters					
AUC(0-t_{last})	µg· h/L	8	3410	82.2	1400-12500
AUC(0-6)	µg· h/L	8	1890	53.3	1020-4730
AUC(0-8)	µg· h/L	8	2300	58.3	1150-6130
AUC(0-12)	µg· h/L	8	2770	65.7	1280-8060
AUC(0-24)	µg· h/L	8	3260	77.2	1370-11000
AUC(0-48)	µg· h/L	8	3410	81.7	1400-12400
t_{max}[a]	h	8	2.50	N.C.	1.00-4.00
$t_{1/2}$	h	8	6.14	19.7	4.36-8.37
t_{last}[a]	h	8	48.0	N.C.	24.0-72.0
CL/F	L/h	8	11.7	82.0	3.19-28.4
V_z/F	L	8	103	91.6	31.4-343

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits
Source: Module 5.3.3.1, Report B003319, Table 8.4/14

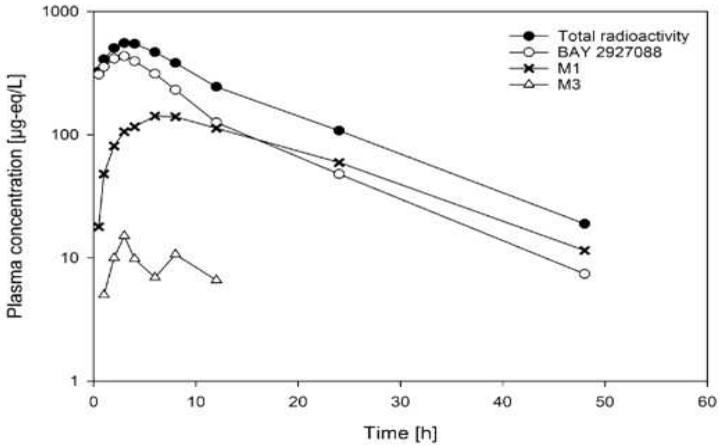
통합 인간 혈장은 투여 후 72시간까지 방사성크로마토그래피법을 사용하여 연구할 수 있었다. 세바버티닙 및 그 대사체인 M1, M2, M3, M4는 함께 존재하는 방사능을 구성했다. 모약물은 가장 뚜렷한 성분으로 혈장 내 평균 총 방사능 AUC의 59.3%를 차지했고, 그 다음은 대사체 M1(38.5%) 및 글루쿠로니드 대사체 M3(2.4%)였다. M2와 M4는 소량으로만 검출되었다. 대사체 M5, M6, M8, M10, M12-16은 HPLC-HRMS 방법으로 미량만 정성적으로 검출되었다.

대사체 프로파일 분석 결과 산화 생체변환으로 인한 대사체가 배설된 방사능의 약 반을 차지하며(용량의 약 51~77%) CYP3A4가 주로 기여하였다(≥48%). 모약물의 배설은 관련성이 보다 적었으며(용량의 최대 15%) 글루쿠로니드화는 아주 약간의 역할만 수행했다(용량의 약 2%)

Table 6–2: BAY 2927088: Overview of pharmacokinetic parameters of total radioactivity, BAY 2927088 and its metabolites in pooled plasma following oral administration of 40 mg (38.8-39.1 mg) BAY 2927088 containing about 3.7 MBq (3.43-3.45 MBq) [^{14}C]BAY 2927088 to healthy male participants [study No. 22249]

Time [h]		Total radioactivity [µg-eq/L]	BAY 2927088 [µg-eq/L]	M1 [µg-eq/L]	M3 [µg-eq/L]
0.0		-	-	-	-
0.5		326	309	17.9	-
1		409	356	48.1	5.00
2		506	415	81.2	9.99
3		555	434	106	15.1
4		547	396	116	9.83
6		468	313	142	6.94
8		383	233	140	9.93
12		245	124	112	6.68
24		108	48.0	59.6	-
48		18.9	7.42	11.5	-
72		17.0[a]	-	17.0[b]	-
96		5.66[a]	-	-	-
AUC	[µg-eq·h/L]	8370	4960	3220	198
%AUC	**[%]**	**100.0**	**59.3**	**38.5**	**2.4**
AUC(0-t_{last})	[µg-eq·h/L]	8130	4890	3030	101
%AUC(0-t_{last})	[%]	100.0	60.1	37.3	1.2
t_{last}	[h]	48	48	48	12
AUC(0-12)	[µg-eq·h/L]	4900	3410	1330	101
%AUC(0-12)	[%]	100.0	69.6	27.1	2.1
AUC(0-24)	[µg-eq·h/L]	6910	4370	2330	n.c.
%AUC(0-24)	[%]	100.0	63.2	33.7	n.c.
AUC(t_{last}-inf)	[%]	2.9	1.5	5.7	49.0
C_{max}	[µg-eq/L]	555	434	142	15.1
t_{max}	[h]	3	3	6	3
$t_{½}$	[h]	9.13	7.8	10.8	(10.4)
RPoints		6	6	3	5
RRange	[h]	4.0-48.0	4.0-48.0	12.0-48.0	3.0-12.0

() rough estimation due to high extrapolated portion of AUC (>20%)
a = total radioactivity concentrations obtained after pooling deviate significantly from arithmetic means of radioactivity analysis performed by ICON (>40%, implausible results) (2), (3), thus excluded for pharmacokinetic analysis
b = biased due to low radioactivity concentration, implausible result; excluded for pharmacokinetic analysis

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/ 저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="8">
Figure 6–1: BAY 2927088: Mean plasma concentrations vs. time curves of totalradioactivity, BAY 2927088 and its metabolites following oral administration of about 40 mg (38.8-39.1 mg) BAY 2927088 containing about 3.7 MBq (3.43-3.45 MBq) [¹⁴C]BAY 2927088 to eight healthy male participants [pooled analysis, study No. 22249]


<안전성 및 내약성 평가>
- 6명의 시험대상자(75.0%)가 최소 1건의 TEAE를 경험했다. ≥2명의 시험대상자에서 발생한 TEAE는 각각 2명(25.0%)에서 설사 및 두통이었다.
· 5명의 시험대상자(62.5%)에서 TEAE는 중증도가 1등급이었다.
· 1명의 시험대상자(12.5%)는 시험의 파트2에서 2등급 TEAE(자연 기흉)를 경험했는데, 이는 해소되었고 시험약과 관련 없는 것으로 간주되었다.
- 3명의 시험대상자(37.5%)는 세바버티닙과 관련있는 것으로 평가된 TEAE를 경험했다. 시험약 관련 TEAE에는 2명의 시험대상자(25.0%)에서 설사와 1명의 시험대상자(12.5%)에서 각각 두통 및 빈뇨가 포함되었다.
- 사망, TESAE 또는 TEAE로 인한 중단은 발생하지 않았다.
Table 5–1: TEAEs: Overall summary of number of participants – both parts (Safety analysis set)
<table>
<tr><th>Number (%) of participants with the specified TEAEs</th><th>Total
N=8 (100%)</th></tr>
<tr><td>Any AE</td><td>6 (75.0%)</td></tr>
<tr><td>Worst CTCAE grade for any AE</td><td></td></tr>
<tr><td>Grade 1</td><td>5 (62.5%)</td></tr>
<tr><td>Grade 2</td><td>1 (12.5%)</td></tr>
<tr><td>Any study drug-related AE</td><td>3 (37.5%)</td></tr>
<tr><td>Worst CTCAE grade for any AE</td><td></td></tr>
<tr><td>Grade 1</td><td>3 (37.5%)</td></tr>
<tr><td>Any AE related to procedures required by the protocol</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Any AE leading to discontinuation of BAY 2927088</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Any SAE</td><td>0</td></tr>
<tr><td>AE with the outcome death</td><td>0</td></tr>
</table>
Source: Table 8.3.1/1
</td></tr>
<tr><td colspan="9">[Study 22253] Study to investigate the influence of food and an acid reducing agent on the pharmacokinetics of BAY 2927088 tablets in healthy participants</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>22253
‘24.3.29.~’24.6.11.</td><td>건강한 성인에서 식이에 따른 pk 및 안전성 내약성 평가</td><td>공개, 무작위배정 교차, 단일기관</td><td>건강한 성인 21명 (여성 1명, 남성 20명)</td><td>A/B/C군으로 무작위 교차하여 세바버티닙 20mg 투여
A: 공복 투여</td><td>식이영향은 3회 단회 투여</td><td>- 1차: 혈장 내 BAY 2927088의 Cmax와 AUC
- 2차: TEAE</td><td>.저지방 식사와 공복 비교 시 AUC 16.1% 감소, Cmax 27.8% 감소, tmax 1→2시간 지연
.고지방 식사와 공복 비교</td></tr>
</table>

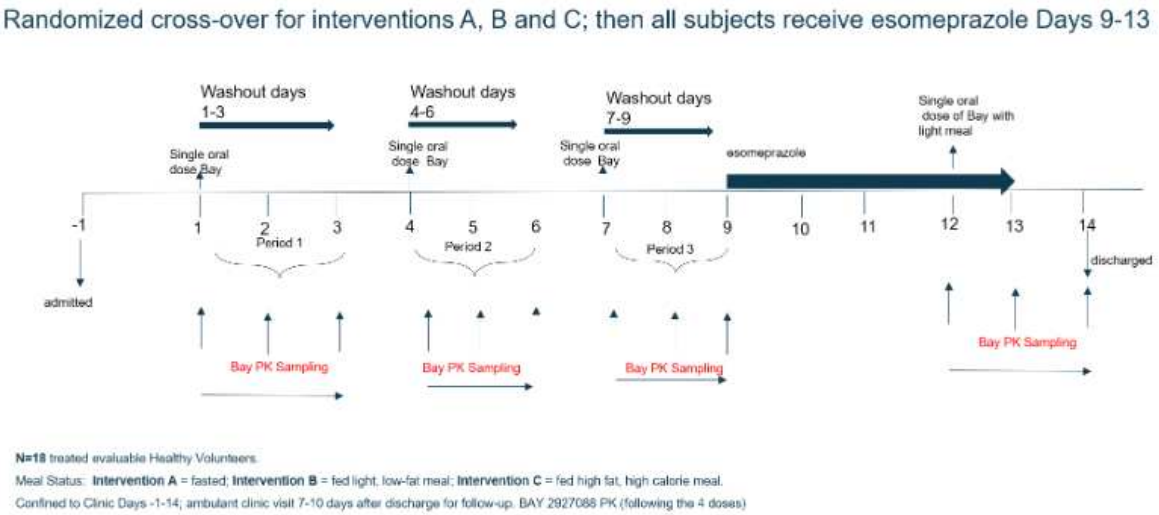
단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					B: 가벼운 저지방 식사 C: 고지방 고칼로리 식사 A/B/C, B/C/A, C/A/B군에 무작위 배정. 1, 4, 7일에 각각 투여		- 추가: M1의 혈장 내 AUC, Cmax	시 AUC 27.6%, Cmax 55.7% 감소, tmax 1→4시간 지연 .고지방 식사와 저지방 식사 비교 시 AUC는 14% 감소, Cmax는 39% 감소

<제목>

- A Phase 1, open label, randomized, crossover study to investigate the effect of food and effect of an acid reducing agent on the pharmacokinetics of BAY 2927088 in healthy participants

<시험 설계>

- 시험대상자는 투여 기간의 제 1일에 입원하였으며 제 14일에 퇴원하였다.(시험 중재 기간 14박 15일 동안 병원에 수용) 각 시험대상자는 시험 제 1일에 3가지 중재 순서인 A/B/C, B/C/A, C/A/B에 무작위배정되었으며 A, B, C의 식이 조건은 아래와 같다
  · Intervention A: BAY 2927088 정제 20mg를 공복 상태에 단회 투여
  · Intervention B: BAY 2927088 정제 20mg를 가벼운-저지방 식사 30분 후 단회 투여
  · Intervention C: BAY 2927088 정제 20mg를 고지방-고칼로리 식사 30분 후 단회 투여



<주요 선정기준>

- 건강한 성인 남녀(여성의 경우 임신 가능성이 없음)
- 18~55세
- BMI 지수 18-30kg/㎡, 체중이 50kg 이상
- 21명의 시험대상자 중 1명은 여성이었고 20명은 남성이었다. 10명(47.6%)은 흑인 또는 아프리카계 미국인, 9명(42.9%)은 백인, 1명(4.8%)은 아시아인, 1명(4.8%)은 아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민이었다. 시험 대상자의 연령은 22세~54세 범위였다.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

<평가 변수>
- 1차: 혈장 내 BAY 2927088의 Cmax와 AUC
- 2차: 약물의 내약성 및 안전성(TEAEs)
- 추가: 혈장 내 M1(BAY 2927088의 주 대사체)의 Cmax와 AUC

<약동학 결과(BAY 2927088, 1차)>
- 세바버티닙을 음식물과 함께 투여했을 시 공복 상태와 비교하여 AUC 및 Cmax가 모두 감소하였으며 tmax는 지연되었다. 가벼운 저지방 식사 시 공복 상태와 비교하여 AUC는 16.1% 감소하였으며 Cmax는 27.8% 감소하였다.
- 고지방 고칼로리 식사 시 공복 상태와 비교하여 AUC는 27.6%, Cmax는 55.7% 감소하였다. 최대 농도까지의 시간은 1시간에서 가벼운 저지방 식사와 함께 투여 후 약 2시간, 고지방 고칼로리 식사와 함께 투여 후 4시간으로 지연되었다.
- 고지방 고칼로리 식사와 가벼운 저지방 식사를 비교할 시 AUC는 14% 감소했으며 Cmax는 39% 감소하였다.
- 반감기는 식이에 따라 영향이 거의 없었지만(6.55~6.96시간)

Table 5–5: Summary statistics of PK parameters of BAY 2927088 in plasma following Intervention A, B and C (PKS1, N=21) and BAY 2927088 + esomeprazole (PKS2, N=21), geometric mean / geometric CV(%) (range)

	Intervention A 20 mg BAY 2927088 fasting (N=21)	Intervention B 20 mg BAY 2927088 light, low-fat (N=21)	Intervention C 20 mg BAY 2927088 high-fat, high-calorie (N=21)	Period 4 20 mg BAY 2927088 + esomeprazole (N=21)
Main PK parameters - Primary endpoints				
C_{max} [µg/L]	490 / 62.8 (128-1180)	354 / 34.9 (156-603)	217 / 53.4 (88.6-437)	250 / 43.7 (102-495)
AUC [µg·h/L]	2680 / 56.9 (903-6530)	2250 / 44.2 (927-4590)	1940 / 57.1 (649-4690)	2030 / 51.3 (813-4380)
Additional PK parameters				
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	2660 / 57.0 (898-6510)	2230 / 44.2 (920-4510)	1920 / 57.1 (636-4590)	2010 / 51.2 (805-4340)
$t_{1/2}$ [h]	6.55 / 24.3 (3.58-10.4)	6.96 / 22.8 (3.81-9.38)	6.77 / 26.5 (4.13-13.9)	6.65 /21.1 (3.90-10.6)
t_{max} [h][a]	1.02 (0.500-7.95)	2.05 (1.00-4.02)	3.95 (0.983-8.00)	3.92 (2.00-6.00)
CL/F [L/h]	7.47 / 56.9 (3.06-22.1)	8.91 / 44.2 (4.36-21.6)	10.3 / 57.1 (4.27-30.8)	9.86 / 51.3 (4.56-24.6)
V_z/F [L]	70.6 / 65.2 (26.3-332)	89.4 / 49.7 (49.0-210)	101 / 70.2 (47.0-619)	94.7 / 43.1 (48.3-201)

Displayed values are based on 3 significant digits
a: median (range)
Source: Tables 8.4/9 and 8.4/13

<안전성 결과(2차)>
- 총 9명의 시험대상자(42.9%)가 모두 최소 1건의 TEAE를 경험했다. ≥3명의 시험대상자에서 발생한 TEAE는 5명의 시험대상자(23.8%)에서 코막힘 그리고 3명의 시험대상자(14.3%)에서 접촉성 피부염 및 두통이었다.
- 모든 TEAE는 중증도가 1등급이었다.
- 사망, TESAE 또는 TEAE로 인한 중단은 발생하지 않았다.

<약동학 결과(M1, 추가)>
- 주 대사체인 M1도 세바버티닙과 마찬가지로 음식물과 함께 투여했을 시 공복 상태와 비교하여 AUC 및 Cmax가 모두 감소하였으며 tmax는 지연되었다. 가벼운 저지방 식사 시 공복 상태와 비교하여 AUC는 17.8% 감소하였으며 Cmax는 22.0% 감소하였다.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

- 고지방 고칼로리 식사 시 공복 상태와 비교하여 AUC는 31.4%, Cmax는 38.6% 감소하였다. 최대 농도까지의 시간은 약 6시간에서 가벼운 저지방 식사와 함께 투여 후 약 4.1시간으로 감소하였고, 고지방 고칼로리 식사와 함께 투여 후에는 8시간으로 지연되었다.
- 고지방 고칼로리 식사와 가벼운 저지방 식사를 비교할 시 AUC는 16.5% 감소했으며 Cmax는 21.3% 감소하였다.
- 세바버티닙과 마찬가지로 M1 또한 공복과 식이 사이에 반감기는 거의 차이가 없었다.(9.45~9.92시간)

Table 5–6: Summary statistics of PK parameters of M1 in plasma following Intervention A, B and C (PKS1, N=21) and BAY 2927088 + esomeprazole (PKS2, N=21), geometric mean / geometric CV(%) (range)

	Intervention A 20 mg BAY 2927088 fasting (N=21)	Intervention B 20 mg BAY 2927088 light, low-fat (N=21)	Intervention C 20 mg BAY 2927088 high-fat, high-calorie (N=21)	Period 4 20 mg BAY 2927088 + esomeprazole (N=21)
C_{max} [µg/L]	112 / 34.6 (45.3-156)	87.7 / 18.8 (54.7-111)	69.0 / 27.9 (37.8-113)	68.2 / 27.0 (37.1-103)
AUC [µg·h/L]	1980 / 40.7 (912-3580)	1630 / 35.8 (725-2980)	1380 / 47.1 (430-2720)[b]	1410 / 40.5 (669-2620)
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	1890 / 38.9 (907-3200)	1540 / 33.6 (694-2510)	1300 / 43.2 (427-2450)	1330 / 38.0 (651-2320)
$t_{1/2}$ [h]	9.45 / 26.6 (4.35-14.1)	9.92 / 24.6 (4.89-16.8)	9.79 / 25.1 (5.11-14.8)	10.0 / 20.8 (5.42-13.9)
t_{max} [h][a]	5.98 (3.00-7.97)	4.07 (3.97-8.07)	7.95 (4.02-24.1)	7.77 (5.98-8.00)
Metabolic AUC Ratio	0.743	0.728	0.721	0.699

Displayed values are based on 3 significant digits
a: median (range)
b: N=20 for AUC in Intervention C
Source: Tables 8.4/10, 8.4/14, 8.4/17, and 8.4/18

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
[22250] Drug-drug interaction study on BAY 2927088 and Itraconazole/Carbamazepine								
1상	22250 '24.4.10 ~24.6.12	세바버티닙의 PK에 대한 이트라코라졸과 카르바마제핀의 약물 상호작용 연구	공개, 2개군, 고정순서, 교차설계, 단일시험기관	건강한 성인 30명 (각 투여군마다 15명씩)	투여군 1: 세바버티닙 10mg day 1, 8 단회경구투여. day 5-11까지 경구 이트라코나졸 200mg 복용	세바버티닙: 1, 8일 이트라코나 졸 : 5-11일	**<약동학>** 단독/병용 투여 시 세바버티닙의 AUC, C_{max} **<안전성>** 이상반응	.CYP3A 억제제 이트라코나졸과 병용 시 [세바버티닙] AUC 125%, Cmax 59.7% 증가 [M1] AUC 27.4% 감소, Cmax 47.8% 감소
					투여군 2: 세바버티닙 40mg(10mg 4정) day 1, 14 단회 경구투여, 카르바마제핀 100mg BID day 3, 4. 200mg BID day 5, 6.,	세바버티닙: 1, 14일 카르바마제핀 : 3~15일 투여		.CYP3A 유도제 카바마제핀과 병용 시 [세바버티닙] AUC 78.8%, Cmax 57.1% 감소 [M1] AUC 29.7% 감소, Cmax 39.6% 증가

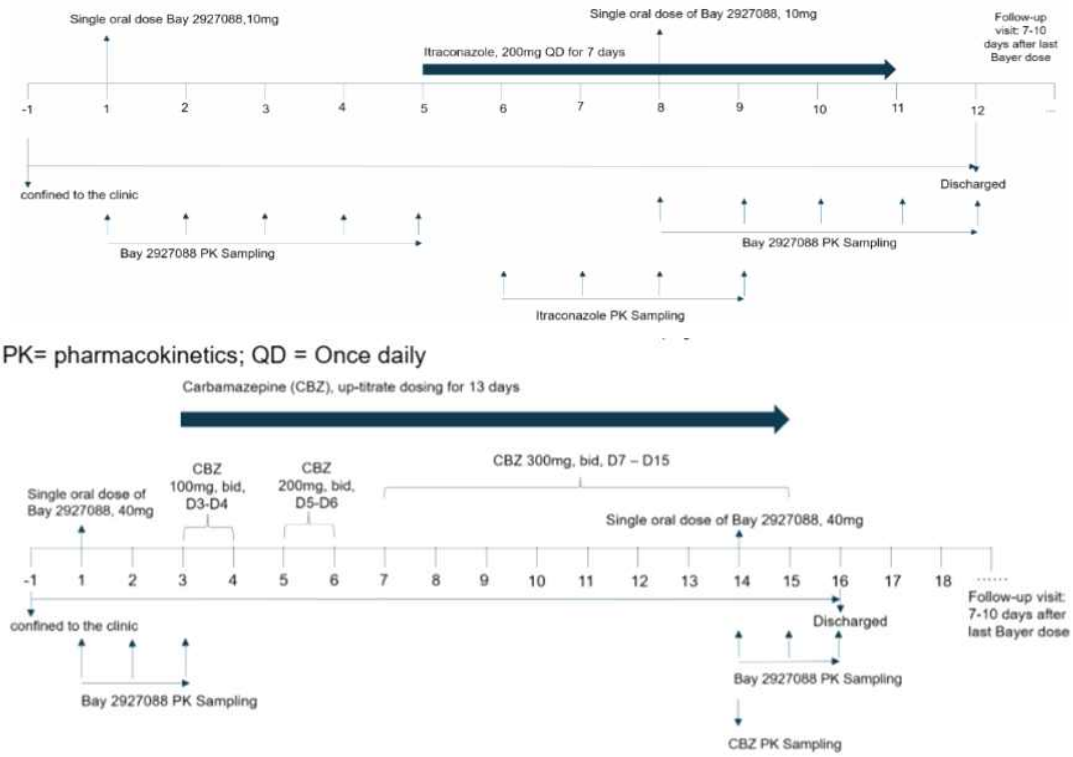
단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					300mg BID day 7-15일 투여			

<제목>

A phase 1 open label, two-arm, fixed sequence, crossover study to investigate the effects of itraconazole and carbamazepine on the pharmacokinetics of BAY 2927088 in healthy participants

<설계>

- 투여군 1: 참여자들은 Day 1과 8에 가벼운 식사 30분 후 BAY 2927088를 단회 경구투여하며, Day 5~11일 동안은 하루에 한번 itraconazole 200mg을 경구 투여한다. 환자들은 Day 12에 퇴원하며, BAY 2927088과 M1의 PK sampling은 Days 1~5와 Days 8~12에 수행된다. follow-up 방문은 마지막 투여 이후 7~10일이 지난 시점에 수행된다.
- 투여군 2: 참여자들은 Day 1과 14에 가벼운 식사 30분 후 BAY 2927088 40mg(10mg 4정) 단회 경구투여하며, 카바마제핀은 100mg BID로 Day 3,4에 시작하여 Day 5, 6에는 200mg BID, Day 7~15일은 300mg BID로 유지한다. 이후 Day 16에 환자들은 퇴원하며, BAY 2927088과 M1의 PK sampling은 Days 1~3과 Days 14~16에 수행된다. follow-up 방문은 마지막 투여 이후 7~10일이 지난 시점에 수행된다.



<주요 선정기준>

- 건강한 성인 남녀(여성의 경우 임신 가능성이 없음)
- 18~55세
- BMI 지수 18-30kg/㎡, 체중이 50kg 이상
- 투여군 1: 건강한 시험대상자 15명(남성 14명, 여성 1명)이 시험 치료를 투여받았다.(SAF) 이 중

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

시험대상자 14명은 시험 제1일과 제8일에 유효한 세바버티닙 PK 프로파일이 있었으며, PK 평가에 영향을 미친 것으로 간주된 유효 소견은 없었다.(PKS1). SAF의 평균 연령은 37.9세였으며(범위: 27~53세) 평균 BMI는 25.3kg/㎡였다.(범위: 20.3~30.0kg/㎡)

- 투여군 2: 시험 치료를 받은 건강한 시험대상자 15명 모두(남성 13명, 여성 2명) 시험 제1일과 제14일에 유효한 세바버티닙 PK 프로파일이 있었으며, PK 평가에 영향을 미치는 것으로 간주된 유효 소견이 없었고 PKS2에 포함되었다. 대상자들의 평균 연령은 39.1세였으며(범위: 28~55세) 평균 BMI는 25.4kg/㎡였다(범위: 20.9~29.6kg/㎡)

<평가 변수>

- 투여군 1: 이트라코나졸의 유무에 따른 BAY 2927088의 AUC 및 $C_{max,}$ 시험대상자 중 TEAEs 발생 수 및 중증도
- 투여군 2: 카바마제핀의 유무에 따른 BAY 2927088의 AUC 및 $C_{max,}$ 시험대상자 중 TEAEs 발생 수 및 중증도

<약동학 결과 – 투여군 1>

- 세바버티닙: 전체 노출 및 최대 혈장 농도는 세바버티닙을 이트라코나졸 200mg QD와 병용 투여했을 시 단독 투여에 비해 유의하게 상승하였다. ANOVA에서 세바버티닙의 평균 AUC가 125%, 평균 C_{max}가 59.7% 상승한 것으로 나타났다.

-

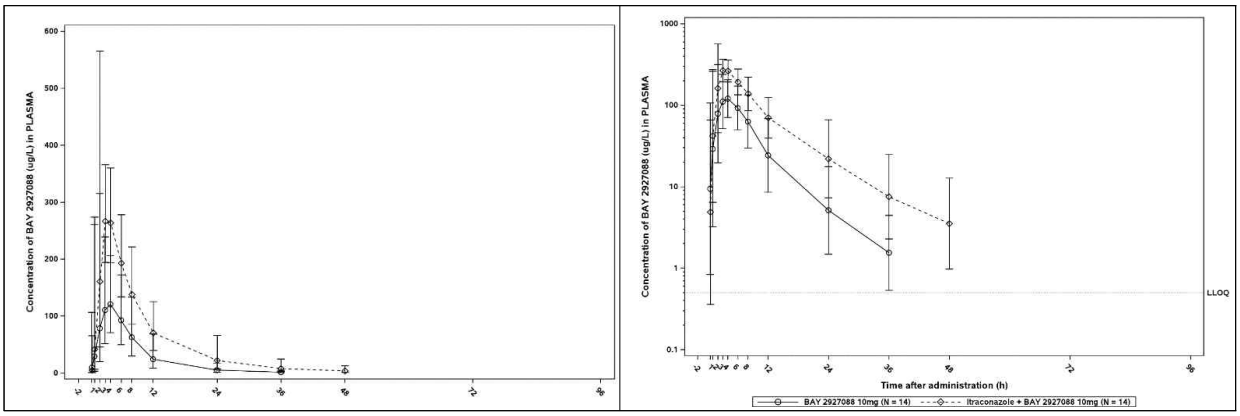


Table 5–7: Arm 1: Summary statistics of PK parameters of BAY 2927088 in plasma, geometric mean / CV (%) (range); (PKS1, N=14)

	10 mg BAY 2927088 alone (N=14)	10 mg BAY 2927088 with itraconazole (N=14)
Main PK parameters - Primary endpoints		
C_{max} [µg/L]	190 / 24.4 (130-271)	304 / 26.8 (195-509)
AUC [µg·h/L]	1270 / 47.5 (471-2410)	2860 / 45.8 (1170-5050)
Additional PK parameters		
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	1260 / 47.4 (470-2380)	2840 / 45.8 (1170-5030)
$t_{1/2}$ [h]	6.33 / 42.9 (2.88-10.8)	10.3 / 49.4 (3.72-20.9)
t_{max} [h][a]	2.50 (0.500-6.02)	3.00 (1.00-5.83)
CL/F [L/h]	7.88 / 47.5 (4.15-21.2)	3.50/ 45.8 (1.98-8.52)
V_z/F [L]	72.0 / 33.8 (43.9-114)	51.8 / 37.4 (29.8-101)

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.

- (M1): 세바버티닙을 이트라코나졸과 함께 투여할 경우 세바버티닙 단독 투여에 비해 M1의 전체 노출 및 C_{max}가 감소하였다. M1의 평균 AUC는 27.4%, 평균 C_{max}는 47.8% 감소했다.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 5–8: Arm 1: Summary statistics of PK parameters of M1 in plasma, geometric mean / CV (%) (range); (PKS1, N=14)

PK parameters	10 mg BAY 2927088 alone (N=14)	10 mg BAY 2927088 with itraconazole (N=14)
C_{max} [µg/L]	44.1 / 25.8 (31.7-68.7)	23.0 / 26.5 (14.0-34.6)
AUC [µg·h/L]	780 / 52.7 (223-1350)	566 / 52.3 (208-1050)
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	766 / 54.2 (209-1340)	552 / 52.4 (204-1030)
$t_{1/2}$ [h]	8.62 / 52.8 (2.43-14.4)	11.5 / 51.1 (3.62-18.4)
t_{max} [h][a]	7.00 (2.00-12.0)	6.97 (3.00-23.7)
Metabolic AUC Ratio[b]	0.617 / 27.2 (0.405-1.02)	0.199 / 22.1 (0.143-0.297)

a: median (range)
b: Metabolic AUC Ratio = AUC of M1 / AUC of BAY 2927088 adjusted by the molecular weight
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.

Table 5–11: ANOVA: Effect of itraconazole on the PK of BAY 2927088 and M1 (PKS1, N=14)

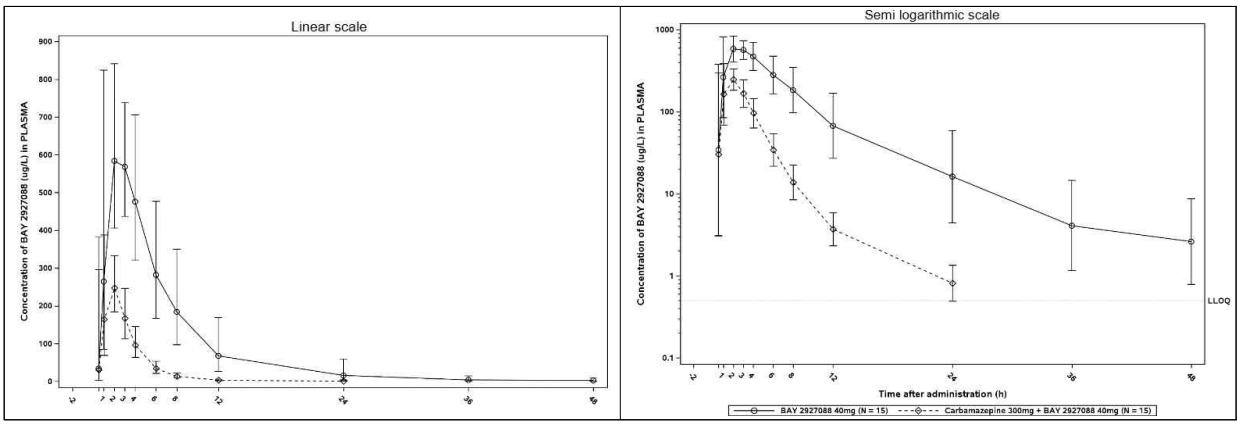
Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
BAY 2927088	BAY 2927088 + itraconazole / BAY 2927088 alone	AUC	14	2.2530	[1.9992; 2.5390]	18.0
		C_{max}	14	1.5973	[1.4701; 1.7356]	12.5
Exploratory analysis						
M1	BAY 2927088 + itraconazole / BAY 2927088 alone	AUC	14	0.7263	[0.6744; 0.7821]	11.1
		C_{max}	14	0.5223	[0.4846; 0.5629]	11.2

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation, LS-Mean(s) = least squares-mean(s), N = number of participants, PK = pharmacokinetic, PKS = pharmacokinetic analysis set

- AUC M1/AUC 세바버티닙의 대사 비율은 세바버티닙을 이트라코나졸과 함께 투여했을 시 세바버티닙 단독 투여에 비해 약 3배 더 낮았으며, 이는 모화합물의 AUC 증가와 대사체의 AUC 감소에 의한 것이다.

<약동학 결과 -투여군 2>

- 세바버티닙: 카르바마제핀을 사용한 전처치 및 병용 투여 후 세바버티닙의 전체 노출과 최대 농도가 유의하게 감소한 것으로 관찰되었다. ANOVA에서 카르바마제핀 300mg BID(600mg TDD)를 사용한 전처치 및 병용 투여 후 세바버티닙 단독 투여와 비교하여 세바버티닙의 평균 AUC가 78.8%, C_{max}가 57.1% 감소하였다.



단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 5–9: Arm 2: Summary statistics of PK parameters of BAY 2927088 in plasma, geometric mean / CV (%) (range); (PKS2, N=15)

	40 mg BAY 2927088 alone (N=15)	40 mg BAY 2927088 with carbamazepine (N=15)
Main PK parameters - Primary endpoints		
C_{max} [µg/L]	675 / 28.2 (463-1130)	290 / 41.7 (165-671)
AUC [µg·h/L]	4250 / 56.0 (1830-10800)	900 / 38.5 (452-1500)
Additional PK parameters		
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	4220 / 55.6 (1830-10600)	896 / 38.6 (450-1500)
$t_{1/2}$ [h]	6.53 / 33.8 (2.44-11.2)	3.87 / 44.6 (1.65-9.16)
t_{max} [h][a]	2.00 (0.983-4.03)	2.02 (1.00-2.07)
CL/F [L/h]	9.41 / 56.0 (3.70-21.8)	44.5 / 38.5 (26.7-88.4)
V_z/F [L]	88.6 / 50.4 (41.7-190)	248 / 40.4 (105-477)

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.

- (M1): 카르바마제핀을 사용한 전처치 및 세바버티닙과의 병용 투여는 세바버티닙 단독 투여에 비해 M1의 평균 AUC를 29.7% 감소시켰으며 평균 C_{max}를 39.6% 증가시켰다.
- 세바버티닙을 카르바마제핀과 병용 투여했을 시 AUC M1/AUC 세바버티닙의 대사 비율은 세바버티닙을 단독 투여했을 때의 값과 비교하여 약 3배였으며, 모화합물의 보다 뚜렷한 감소로 인해 주로 유발되었다.

Table 5–10: Arm 2: Summary statistics of PK parameters of M1 in plasma, geometric mean / CV (%) (range); (PKS2, N=15)

PK parameters	40 mg BAY 2927088 alone (N=15)	40 mg BAY 2927088 with carbamazepine (N=15)
C_{max} [µg/L]	172 / 27.8 (114-264)	240 / 27.6 (162-375)
AUC [µg·h/L]	2840 / 66.0 (788-7680); n=14	2080 / 33.7 (1080-3770)
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	2900 / 67.2 (785-8480)	2070 / 33.6 (1070-3720)
$t_{1/2}$ [h]	9.03 / 52.1 (2.69-19.9); n=14	6.69 / 27.4 (3.32-10.9)
t_{max} [h][a]	4.05 (2.98-12.2)	3.00 (2.02-4.03)
Metabolic AUC Ratio[b]	0.718 / 32.7 (0.432-1.25); n=14	2.33 / 21.0 (1.56-3.41)

a: median (range)
b_ Metabolic AUC Ratio = AUC of M1 / AUC of BAY 2927088 adjusted by the molecular weight
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: Table 8.4 / 18 and 8.4 / 22

Table 5–12: ANOVA: Effect of carbamazepine 300 mg BID on the PK of BAY 2927088 and M1 (PKS2, N=15)

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
BAY 2927088	BAY 2927088 + carbamazepine / BAY 2927088 alone	AUC	15	0.2116	[0.1825; 0.2453]	23.3
		C_{max}	15	0.4294	[0.3617; 0.5098]	27.2
Exploratory analysis						
M1	BAY 2927088 + carbamazepine / BAY 2927088 alone	AUC	14	0.7029	[0.5844; 0.8455]	28.1
		C_{max}	15	1.3963	[1.2197; 1.5985]	21.3

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation, LS-Mean(s) = least squares-mean(s), N = number of participants, PK = pharmacokinetic, PKS = pharmacokinetic analysis set
Source: Table 8.4 / 29 to Table 8.4 / 34

<안전성>

- 투여군 1

  * 5명의 시험대상자(33.3%)가 최소 1건의 TEAE를 경험했다. 두통은 2명의 시험대상자(13.3%)에서 보고되었고, 다른 모든 TEAE는 1명의 시험대상자(6.7%)에서 보고되었다.

  · 4명의 시험대상자(26.7%)에서 TEAE는 1등급이었다.

  · 1명의 시험대상자(6.7%)는 2등급 TEAE(두통)를 경험했다.

  * 시험대상자 중 누구도 세바버티닙 관련 TEAE를 경험하지 않았다. 1명의 시험대상자(6.7%)는

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

이트라코나졸과 관련된 TEAE(구강건조)가 있는 것으로 보고되었다.

* 사망, TESAE 또는 TEAE로 인한 중단은 발생하지 않았다.

Table 5–1: Treatment-emergent adverse events: Overall summary of number of participants - Arm 1 (SAF, N=15)

	BAY 2927088 10mg N=15 (100%)	Itraconazole 200mg N=15 (100%)	Itraconazole + BAY 2927088 10mg N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number (%) of participants with TEAEs				
Any AE	3 (20.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)
Maximum CTCAE grade for any AE				
Grade 1	3 (20.0%)	1 (6.7%)	0	4 (26.7%)
Grade 2	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Any BAY 2927088 related AE	0	0	0	0
Any itraconazole related AE	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Maximum CTCAE grade for itraconazole related AE				
Grade 1	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of BAY 2927088	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of itraconazole	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0

- 투여군 2

* 7명의 시험대상자(46.7%)가 최소 1건의 TEAE를 경험했다. 가장 흔한 TEAE는 5명의 시험대상자(33.3%)에서 보고된 위장 장애였는데, 이 중 오심은 2명의 시험대상자(13.3%)에서 발생했고 다른 모든 사례는 각각 1명의 시험대상자(6.7%)에서 보고되었다.
  · 5명의 시험대상자(33.3%)에서 TEAE는 1등급이었다.
  · 1명의 시험대상자(6.7%)는 2등급 TEAE(두통)를 경험했다.
  · 1명의 시험대상자(6.7%)는 3등급 TEAE(혈소판감소증, 카르바마제핀과 관련 있는 것으로 간주되어 제15일에 카르바마제핀 투여 중단을 초래함)를 경험했다.
* 시험대상자 중 누구도 세바버티닙 관련 TEAE를 경험하지 않았다. 2명의 시험대상자(13.3%)는 카르바마제핀 관련 TEAE(3등급 혈소판감소증 및 1등급 졸음)을 경험했다.
* 사망이나 TEAE는 발생하지 않았다.

[22251] Drug-drug interaction study of BAY 2927088 and **midazolam**

1상	22251 '24.4.17 ~24.6.23	건강한 성인 자원자에서 CYP3A4 탐색 기질인 미다졸람 PK에 대한 세바버티닙 단회 및 다회 투여 영향 연구	단일 기관, 비무작위배정, 공개, 고정 순서, 교차설계	건강한 성인 15명	Day1: 미다졸람 1mg 경구투여 Day3: 미다졸람 1mg와 세바버티닙 20mg 동시간 투여 Day5-13: 세바버티닙 20mg BID Day14: 오전에 미다졸람 1mg와 세바버티닙 20mg 동시 복용 후 저녁에 세바버티닙 20mg 단독복용	Day1-14	**<약동학>** 단독/세바버티닙과 병용 투여 시 미다졸람의 AUC, C_{max} **<안전성>** 이상반응	.CYP3A 기질인 미다졸람과 병용 시 1. 세바버티닙 단독 병용 투여 시 AUC와 Cmax가 9.77%, 10.4% 증가 2. 세바버티닙 BID 전처치 및 다회투여와 미다졸람 1mg 병용 시 AUC 및 Cmax가 각각 95.4%, 78.8% 증가 **세바버티닙 다회투여는 CYP3A4의 기질인 미다졸람에 약한 PK 영향을 미침**

<제목>

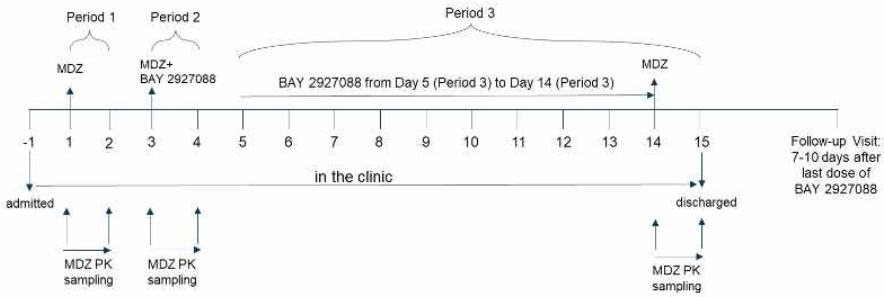
A Phase 1, open label, fixed sequence, crossover study to investigate the effect of BAY 2927088 on the pharmacokinetics of midazolam in healthy participants

<설계>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

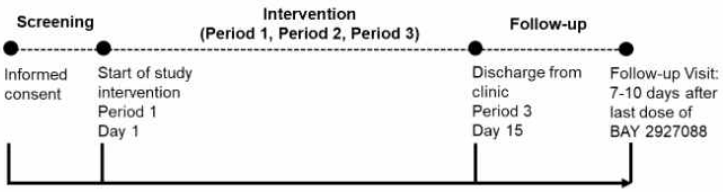
- 기간 1 (Day 1-2)
  · Day 1: 아침에 가벼운 식사 30분 후 미다졸람 1mg 단회 경구투여
- 기간 2 (Day 3-4)
  · Day 3: 아침에 가벼운 식사 30분 후 미다졸람 1mg와 세바버티닙 20mg(10mg 2정) 단회 경구투여(각각의 사이에는 대략 1~3분 간격)
- 기간 3 (Day 5-15)
  · Day 5~13: 가벼운 식사 30분 후 세바버티닙 20mg BID (대략 12시간 간격)
  · Day 14: 아침에 가벼운 식사 30분 후 미다졸람 1mg와 세바버티닙 20mg 단회 경구투여, 저녁 식후 30분 후 세바버티닙 20mg 복용(BID)

Figure 3–1: Study schema



PK = pharmacokinetics; MDZ = midazolam
Note: Sparse PK sampling for BAY 2927088 on Days 3, 4, 5, 7,9,11,12,13, and 14 are not shown in this figure.

Figure 3–2: Study periods



<주요 선정기준>
- 건강한 성인 남녀(여성의 경우 임신 가능성이 없음)
- 18~55세
- BMI 지수 18-30kg/㎡, 체중이 50kg 이상

<평가변수>
- 1차 평가변수: 단독/세바버티닙과 병용 투여 시 미다졸람의 AUC와 Cmax
- 2차 평가변수: TEAEs 발생 환자 수 및 중증도
- 탐색적: 1-hydroxy-midazolam의 AUC와 Cmax

<약동학 결과>
- (기간 2와 1 비교) 세바버티닙과 병용 투여한 경우, 미다졸람 단독 투여(기간 1)에 비해 약간 더 높은 미다졸람 기하 평균 Cmax 및 AUC가 관찰되었으며, ANOVA 결과에 따르면 Cmax와 AUC는 각각 10.4%, 9.77% 증가하였다.
- (기간 3과 1 비교) 세바버티닙 전처치 및 세바버티닙 다회 투여와 미다졸람의 병용 투여(기간 3) 결과 전신 미다졸람 노출 및 미다졸람의 기하 평균 최고 농도가 미다졸람 단독 투여에 비해 유의하게 더

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

높았다. ANOVA 결과에 따르면 Cmax와 AUC는 각각 78.8%, 95.4% 증가하였다. AUC와 Cmax의 상응하는 90% CI는 1을 초과했으며, 무영향 경계 [0.8; 1.25]외 였으므로 미다졸람 PK에 대한 세바버티닙 다회 투여는 통계적으로 유의한 영향을 나타낸다.

Figure 5–1: Geometric mean and SDs for concentrations of MDZ (µg/L) in plasma (PKS, N=15)

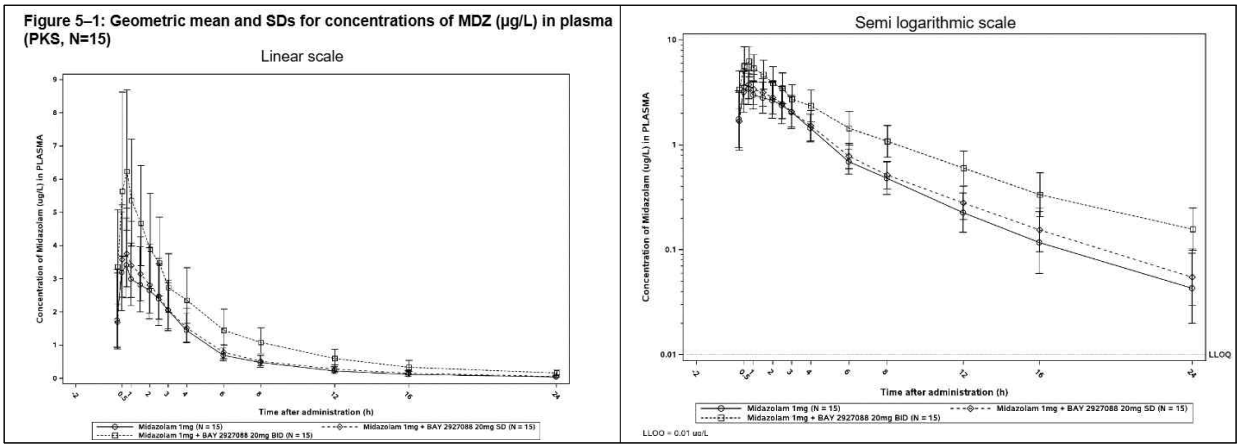


Table 5–5: Summary statistics of PK parameters of MDZ in plasma; geometric mean / geometric CV (%) (range) (PKS, N=15)

	1 mg MDZ alone (Period 1, N=15)	1 mg MDZ with BAY 2927088 (single dose) (Period 2, N=15)	1 mg MDZ with BAY 2927088 (BID) (Period 3, N=11)
Main PK parameters – Primary endpoints			
C_{max} [µg/L]	3.67 / 35.7 (1.65-5.95)	4.05 / 27.2 (2.12-6.23)	6.69 / 36.9 (4.43-14.6)
AUC [µg·h/L]	16.1 / 29.5 (10.0-27.4)	17.6 / 26.4 (10.4-25.3)	30.6 / 28.3 (23.0-57.3)
Additional PK parameters			
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	15.7 / 28.6 (9.67-25.9)	17.1 / 26.6 (9.65-24.5)	29.2 / 28.2 (21.1-55.2)
$t_{1/2}$ [h]	4.65 / 24.5 (3.27-7.01)	5.14 / 24.8 (3.48-7.74)	5.85 / 22.1 (3.85-8.08)
t_{max} [h][a]	0.750 (0.483-2.03)	0.733 (0.267-1.53)	0.717 (0.467-1.50)
CL/F [L/h]	62.3 / 29.5 (36.5-100)	56.7 / 26.4 (39.6-96.0)	32.6 / 28.3 (17.5-43.5)
V_z/F [L]	418 / 28.7 (238-700)	421 / 34.2 (234-1030)	276 / 35.2 (140-506)

BID = twice daily; CV = coefficient of variation; MDZ = Midazolam; N = number of participants; PKS = pharmacokinetic analysis set
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
a: median (range)
Source: Table 8.4/7

Table 5-7: ANOVA: Effect of BAY 2927088 on the PK of MDZ in plasma (PKS, N=15)

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
MDZ	MDZ + BAY 2927088 single dose (Period 2) / MDZ (Period 1)	AUC	15	1.0977	[1.0004; 1.2045]	14.51
		C_{max}	15	1.1035	[0.9996; 1.2182]	15.47
MDZ	MDZ + BAY 2927088 multiple dose (Period 3) / MDZ (Period 1)	AUC	11/15	1.9544	[1.6476; 2.3184]	22.37
		C_{max}	11/15	1.7880	[1.4145; 2.2601]	31.03
Exploratory analysis						
1-OH- MDZ	MDZ + BAY 2927088 single dose (Period 2) / MDZ (Period 1)	AUC	15	1.1331	[1.0740; 1.1955]	8.34
		C_{max}	15	1.2259	[1.0753; 1.3977]	20.61
1-OH-MDZ	MDZ + BAY 2927088 multiple dose (Period 3) / MDZ (Period 1)	AUC	11/15	1.1694	[0.9999; 1.3677]	20.48
		C_{max}	11/15	1.1930	[0.8347; 1.7049]	48.78

1-OH-MDZ = 1-hydroxymidazolam; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; LS-mean = least squares-mean; MDZ = midazolam; N = number of participants; PKS = pharmacokinetic analysis set
Source: Tables 8.4/12, 8.4/14, 8.4/15, 8.4/17, 8.4/18, 8.4/20, 8.4/21, and 8.4/23

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

- (1-히록시미다졸람): Cmax 및 AUC는 미다졸람을 세바버티닙과 병용 투여했을 시 세바버티닙 없이 투여했을 경우에 비해 평균적으로 약간 더 높았다. 세바버티닙 단회 또는 다회 투여 사이의 차이는 무시할 만한 정도였다. (단회 투여는 AUC와 Cmax가 각각 13.3%, 22.6% 증가하였으며, 다회 투여는 16.9%, 19.3% 증가하였다.)

Table 5–6: Summary statistics of PK parameters of 1-OH-MDZ in plasma; geometric mean / geometric CV (%) (range) (PKS, N=15)

	1 mg MDZ alone (Period 1, N=15)	1 mg MDZ with BAY 2927088 (single dose) (Period 2, N=15)	1 mg MDZ with BAY 2927088 (BID) (Period 3, N=11)
C_{max} [µg/L]	1.03 / 54.8 (0.325-2.36)	1.27 / 38.2 (0.497-1.97)	1.20 / 64.0 (0.440-2.79)
AUC [µg·h/L]	5.07 / 37.0 (2.32-8.48)	5.75 / 30.4 (3.01-8.70)	5.69 / 43.5 (2.65-9.55)
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	4.87 / 37.2 (2.26-8.23)	5.55 / 29.9 (2.94-8.38)	5.29 / 41.7 (2.55-8.66)
$t_{1/2}$ [h]	5.78 / 20.6 (4.25-8.51)	5.66 / 25.5 (3.61-10.8)	6.85 / 24.3 (5.54-13.0)
t_{max} [h][a]	1.48 (0.483-6.08)	0.750 (0.267-2.55)	0.717 (0.467-2.02)
Metabolic Ratio of AUC [b]	0.301 / 30.0 (0.157-0.467)	0.311 / 28.9 (0.133-0.444)	0.177 / 41.4 (0.0882-0.321)

1-OH-MDZ = 1-hydroxymidazolam; BID = twice daily; CV = coefficient of variation; MDZ = Midazolam N = number of participants; PKS = pharmacokinetic analysis set
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
a: median (range)
b: 1-OH-MDZ/MDZ

<안전성>

- 4명의 시험대상자(26.7%)가 TEAE로 인해 조기에 투여를 중단하였음
- 9명의 시험대상자(60.0%)가 최소 1건의 TEAE를 경험했다. ≥3명의 시험대상자에서 발생한 TEAE는 5명(33.3%)에서 설사, 4명(26.7%)에서 약물 발진 및 피부건조, 3명(20.0%)에서 여드름이었다.
  * 2명의 시험대상자(13.3%)에서 Grade 1, 6명의 시험대상자(40.0%)에서 Grade 2였다.
  * 1명의 시험대상자(6.7%)는 3등급 설사를 경험했다.
  * 9명의 시험대상자(60.0%)에서 세바버티닙과 관련 있는 TEAE로 간주되었다.
  * 4명의 시험대상자(26.7%)는 세바버티닙 및 미다졸람 투여 중단으로 이어진 2등급 약물 발진 TEAE를 경험했다.

[22252] Drug-drug interaction study of BAY 2927088 and dabigatran etexilate/rosuvastatin

1상	22252 '24.3.25. ~ 24.6.10.	P-gp 기질인 다비가트란과 BCRP 기질인 로수바스타틴 PK에 대한 세바버티닙 다회 투여 영향 연구	단일기관, 비무작위배정, 공개, 교차설계	건강한 성인 15명	1, 3일에 각각 다비가트란, 로수바스타틴 단회 투여 6~15일에 세바버티닙 BID 9, 12일에 각각 다비가트란, 로수바스타틴 단회 투여	8일	**<약동학>** 단독/세바버티닙과 병용 시 비결합 다비가트란 혹은 로수바스타틴의 Cmax와 AUC **<안전성>** TEAE 발생 환자수 및 중증도	[세바버티닙]과 병용 시, .P-gp 기질인 다비가트란의 AUC는 39% 증가한 반면, Cmax는 5% 미만으로 감소. BCRP 기질인 로수바스타틴 AUC 24.9%, Cmax 36.7% 증가

<제목>

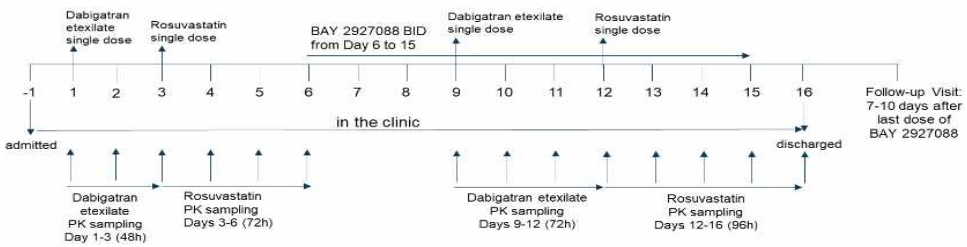
A Phase 1, open label, fixed sequence, crossover study to investigate the effect of BAY 2927088 on the pharmacokinetics of dabigatran etexilate or rosuvastatin in healthy participants

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

<설계> - Study Day 1부터 Day 16일이 마지막날

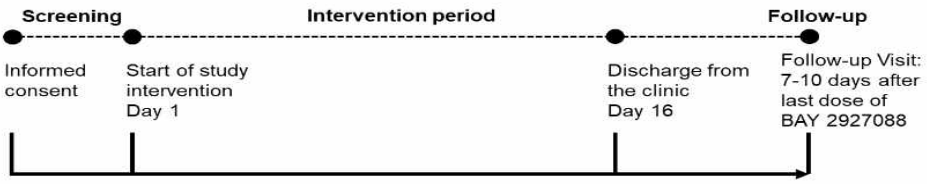
- Day 1: 다비가트란 에텍실레이트 75mg 아침 식후 30분 단회 경구투여
- Day 3: 로수바스타틴 10mg 아침 식후 30분 단회 경구투여
- Day 6~15: 세바버티닙 20mg(10mg 2정) BID(대략 12시간 간격) 식후 30분 투여
- Day 9: 다비가트란 에텔실레이트 75mg와 세바버티닙 20mg 아침 식후 30분 같이 복용. 세바버티닙은 BID
- Day 12: 로수바스타틴 10mg와 세바버티닙 20mg 아침 식후 30분 같이 복용. 세바버티닙은 BID

Figure 3–1: Study Schema



Note: Sparse PK sampling for BAY 2927088 on Days 7, 8, 9, 10, 11, and 12 are not shown in this figure. Blood sampling for coproporphyrin I/III on Days 3, 4, 12, and 13 are also not shown in this figure.

Figure 3–2: Study Periods



<주요 선정기준>

- 건강한 성인 남녀(여성의 경우 임신 가능성이 없음)
- 18~55세
- BMI 지수 18-30kg/㎡, 체중이 50kg 이상
- 건강한 남성 시험대상자 15명이 시험 치료를 투여받았다. 15명은 제1일과 제9일에 유효한 다비가트란 PK 프로파일이 있었으며, 제3일과 제12일에 유효한 로수바스타틴 PK군에는 시험대상자 14명이 포함되었다. 시험대상자들의 평균 연령은 31.5세였으며(범위: 24~41세), 평균 BMI는 23.9kg/㎡였다(범위: 20~30kg/㎡).

<평가변수>

- 1차 평가변수: 단독/세바버티닙과 병용 투여 시 비결합 다비가트란과 로수바스타틴의 AUC와 Cmax
- 2차 평가변수: TEAEs 발생 환자 수 및 중증도
- 탐색적: 단독/세바버티닙과 병용 투여 시 전체 다비가트란의 AUC와 Cmax, coproporphyrins Ⅰ과 Ⅲ의 AUC(0-24)와 Cmax

<약동학 결과>

(1) 다비가트란: ANOVA 결과 다비가트란 에텍실레이트를 20mg 세바버티닙과 병용 시 미결합 및 총 다비가트란의 평균 AUC는 약 39% 증가했으며, 미결합 및 총 다비가트란의 평균 Cmax는 <5% 감소했다. 반감기 및 tmax의 유의미한 변화는 관찰되지 않았음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Figure 5–1:Geometric mean and SDs for concentrations of unconjugated dabigatran (µg/L) in plasma (PKS1, N=15)

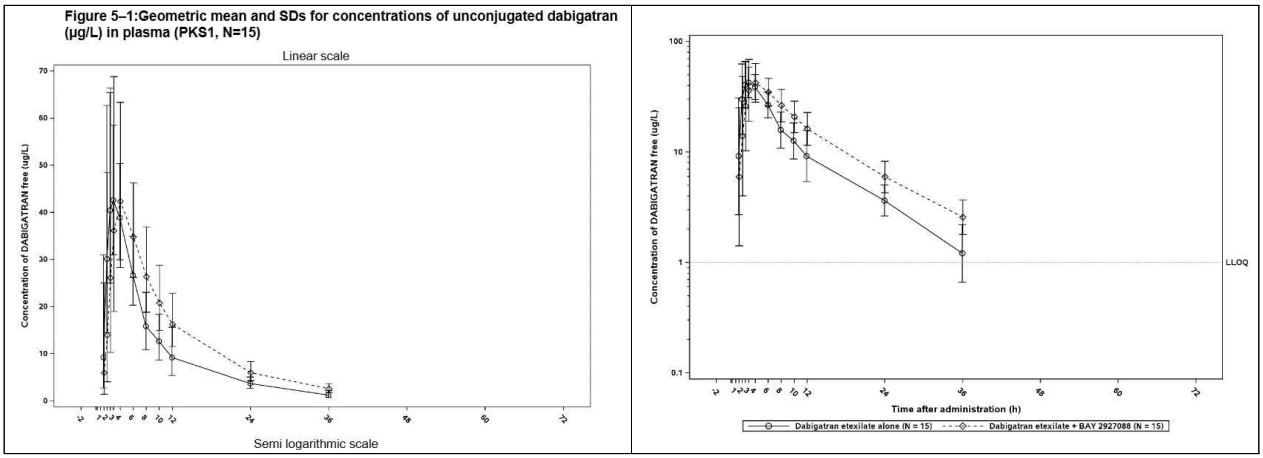


Table 5–7: Summary statistics of PK parameters of unconjugated and total dabigatran in plasma, geometric mean / geometric CV(%) (range) (PKS1, N=15)

	Unconjugated dabigatran		Total dabigatran	
	75 mg dabigatran etexilate alone (N=15)	75 mg dabigatran etexilate with BAY 2927088 (N=15)	75 mg dabigatran etexilate alone (N=15)	75 mg dabigatran etexilate with BAY 2927088 (N=15)
Main PK parameter - Primary variables				
C_{max} [µg/L]	47.0 / 29.4 (24.8-73.9)	45.3 / 35.8 (22.2-77.1)	57.7 / 30.7 (27.4-86.9)	56.6 / 36.7 (25.0-97.0)
AUC [µg·h/L]	375 / 30.5 (240-678)	522 / 30.7 (336-1060)	477 / 28.6 (273-793)	665 / 31.1 (389-1290)
Additional PK parameters				
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	354 / 32.5 (218-654)	498 / 32.7 (296-1040)	458 / 29.8 (250-762)	640 / 33.3 (340-1270)
$t_{1/2}$ [h]	8.55 / 23.7 (6.11-13.9)	9.74 / 22.7 (7.50-16.7)	9.21 / 17.2 (7.25-13.3)	10.3 /18.4 (8.55-17.2)
t_{max} [h][a]	2.53 (1.50-3.90)	3.07 (1.98-6.00)	2.53 (1.50-3.98)	3.88 (1.98-6.00)

Table 5-10: ANOVA - Effect of BAY 2927088 on the PK of dabigatran etexilate (PKS1, N=15)

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
Dabigatran unconjugated	dabigatran etexilate + BAY 2927088 (Day 9) / dabigatran etexilate alone (Day 1)"	AUC	15	1.3912	[1.2896; 1.5009]	11.83
		C_{max}	15	0.9643	[0.8783; 1.0587]	14.60
Dabigatran total	dabigatran etexilate + BAY 2927088 (Day 9) / dabigatran etexilate alone (Day 1)"	AUC	15	1.3941	[1.2900; 1.5066]	12.11
		C_{max}	15	0.9808	[0.8900; 1.0808]	15.19

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation, LS-Mean(s) = least squares-mean(s), N = number of participants, PK = pharmacokinetic, PKS = pharmacokinetic analysis set

(2) 로수바스타틴: ANOVA 결과 로수바스타틴이 세바버티닙 20mg와 함께 투여되었을 때, 로수바스타틴의 AUC 및 Cmax가 각각 24.9%와 36.7% 증가했음

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Figure 5–3: Geometric mean and SDs for concentrations of rosuvastatin (µg/L) in plasma (PKS2, N=14)

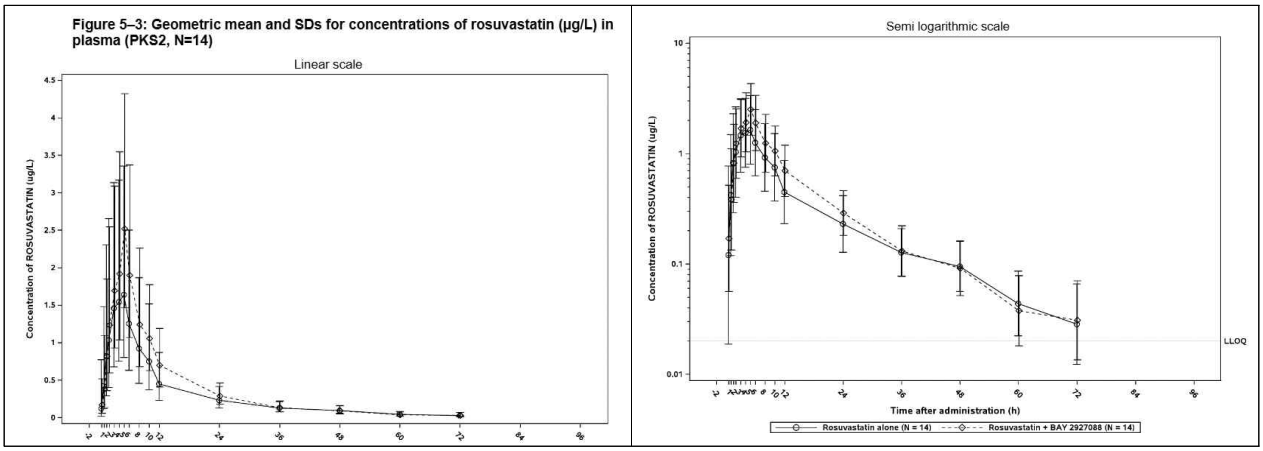


Table 5–8: Summary statistics of PK parameters of rosuvastatin in plasma, geometric mean / CV(%) (range) (PKS2, N=14)

	10 mg rosuvastatin alone (N=14)	10 mg rosuvastatin with BAY 2927088 (N=14)
Main PK parameter - Primary variables		
C_{max} [µg/L]	1.90 / 76.0 (0.625-8.18)	2.60 / 58.7 (0.870-7.86)
AUC [µg·h/L]	22.3 / 65.5 (7.74-80.2)	27.9 / 54.5 (12.0-81.2)
Additional PK parameters		
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	21.1 / 67.8 (7.06-79.1)	27.2 / 55.9 (11.5-80.6)
$t_{1/2}$ [h]	17.0 / 30.4 (11.6-29.7)	14.7 / 16.5 (9.97-18.7)
t_{max} [h][a]	4.33 (0.883-7.93)	4.93 (2.07-5.02)
CL/F [L/h]	448 / 65.5 (125-1290)	359 / 54.5 (123-834)
V_z/F [L]	11000 / 84.1 (2290-35800)	7620 / 49.7 (2640-15900)

Table 5-11: ANOVA: Effect of BAY 2927088 on the PK of rosuvastatin (PKS2, N=14)

Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
rosuvastatin + BAY 2927088 (Day 12) / rosuvastatin alone (Day 3)"	AUC	14	1.2486	[1.1259; 1.3848]	15.56
	C_{max}	14	1.3666	[1.1449; 1.6313]	26.92

(3) 코프로포르피린 I 및 III에 대한 세바버티닙의 영향: 코프로포르피린 I 의 AUC(0-24) 및 Cmax에 대한 ANOVA 결과 각각의 기하 LS 평균은 0.8979 및 0.9212다. 상응하는 90% CI에는 1이 포함되지 않았지만 무영향 경계[0.8:1.25] 내에 있었다.

내인성 OATP1B1 및 -1B3 기질인 코프로포르피린 I 에 대한 세바버티닙의 유의미한 영향이 없었으므로, 이 결과는 로수바스타틴의 PK에 대한 세바버티닙의 영향은 주로 BCRP의 억제에 인한 것임을 시사한다.

Table 2-18: Study 22252 - Summary statistics of PK parameters of coproporphyrin I in plasma (SAF, N=15)

Geometric mean / geometric CV(%) (range)

Parameter	10 mg rosuvastatin alone(N=15)	10 mg rosuvastatin with sevabertinib(N=15)
C_{max} [µg/L]	0.488 / 24.6 (0.328-0.780)	0.450 / 22.6 (0.289-0.680)
AUC(0-24) [µg· h/L]	10.3 / 23.9 (6.72-15.5)	9.27 / 23.1 (6.17-14.6)
t_{max} [h][a]	24.0 (4.00-24.0)	8.00 (0.00-24.0)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 2-19: Study 22252 - Effect of sevabertinib on the PK of coproporphyrin I in plasma (ANOVA; PKS, N=15)

Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
10 mg rosuvastatin + sevabertinib / 10 mg rosuvastatin alone	AUC(0-24)	15	0.8979	[0.8609; 0.9365]	6.55
	C_{max}	15	0.9212	[0.8832; 0.9609]	6.56

<안전성>

- 15명의 시험대상자(100.0%)가 모두 최소 1건의 TEAE를 경험했다. 시험대상자의 >30%에서 가장 흔한 이상 TEAE는 설사(93.3%), 발진(60.0%), 구강궤양(53.3%), 복통(46.7%), 피부건조(33.3%), 두통(33.3%)
  * TEAE의 최대 강도는 12명의 시험대상자(80.0%)에서 경증이었다.
  * 3명의 시험대상자(20.0%)는 중등도 강도인 TEAE(감각이상, 발진, 출혈)를 경험했다.
- 15명의 시험대상자(100.0%) 모두 위에 나열된 가장 흔한 이상 TEAE를 포함하여 세바버티닙과 관련 있는 것으로 간주된 TEAE를 최소 1건 경험했다.
- 사망, TESAE 또는 TEAE로 인한 중단은 발생하지 않았다.

Table 5–1: Treatment-emergent adverse events: overall summary of number of participants (SAF, N=15)

	Dabigatran etexilate alone N=15 (100%)	Rosuvastatin alone N=15 (100%)	BAY 2927088 alone N=15 (100%)	Dabigatran etexilate + BAY 2927088 N=15 (100%)	Rosuvastatin + BAY 2927088 N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number (%) of participants with the specified treatment-emergent adverse events						
Any AE	1 (6.7%)	2 (13.3%)	14 (93.3%)	15 (100.0%)	14 (93.3%)	15 (100.0%)
Maximum intensity for any AE						
MILD	0	2 (13.3%)	14 (93.3%)	14 (93.3%)	13 (86.7%)	12 (80.0%)
MODERATE	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)
Any BAY 2927088-related AE	0	1 (6.7%)	13 (86.7%)	15 (100.0%)	14 (93.3%)	15 (100.0%)
Maximum intensity for BAY 2927088-related AEs						
MILD	0	1 (6.7%)	13 (86.7%)	14 (93.3%)	13 (86.7%)	13 (86.7%)
MODERATE	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Any Dabigatran etexilate-related AE	1 (6.7%)	0	0	3 (20.0%)	0	4 (26.7%)
Maximum intensity for Dabigatran etexilate-related AEs						
MILD	0	0	0	3 (20.0%)	0	3 (20.0%)
MODERATE	1 (6.7%)	0	0	0	0	1 (6.7%)
Any Rosuvastatin-related AE	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Maximum intensity for Rosuvastatin-related AEs						
MILD	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	1 (6.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	6 (40.0%)
Any AE leading to discontinuation of BAY 2927088	0	0	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of Dabigatran etexilate	0	0	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of Rosuvastatin	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0	0
AE with the outcome death	0	0	0	0	0	0

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 5–5: Treatment-emergent BAY 2927088 related adverse events: number of participants by primary system organ class, preferred term (SAF, N=15)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Rosuvastatin alone N=15 (100%)	BAY 2927088 alone N=15 (100%)	Dabigatran etexilate + BAY 2927088 N=15 (100%)	Rosuvastatin + BAY 2927088 N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	1 (6.7%)	13 (86.7%)	15 (100.0%)	14 (93.3%)	15 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Lymph node pain	0	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Eye disorders	0	3 (20.0%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)
Dry eye	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)
Ocular hyperaemia	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)
Erythema of eyelid	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Ocular discomfort	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Gastrointestinal disorders	0	13 (86.7%)	13 (86.7%)	7 (46.7%)	15 (100.0%)
Diarrhoea	0	11 (73.3%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)	14 (93.3%)
Mouth ulceration	0	2 (13.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	8 (53.3%)
Abdominal pain	0	4 (26.7%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	7 (46.7%)
Abdominal distension	0	3 (20.0%)	1 (6.7%)	0	4 (26.7%)
Abdominal discomfort	0	3 (20.0%)	0	0	3 (20.0%)
Dry mouth	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)	0	3 (20.0%)
Lip dry	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	2 (13.3%)
Nausea	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Angular cheilitis	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Constipation	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Flatulence	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Haematochezia	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Glossodynia	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Oral pain	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Proctalgia	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Tongue eruption	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	0	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Chest pain	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Mucosal dryness	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Rosuvastatin alone N=15 (100%)	BAY 2927088 alone N=15 (100%)	Dabigatran etexilate + BAY 2927088 N=15 (100%)	Rosuvastatin + BAY 2927088 N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Infections and infestations	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Pustule	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Rash pustular	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Decreased appetite	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Nervous system disorders	0	1 (6.7%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)
Headache	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)
Somnolence	0	0	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)
Dizziness	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Paraesthesia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	2 (13.3%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	8 (53.3%)
Epistaxis	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)
Dry throat	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	2 (13.3%)
Oropharyngeal pain	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Nasal crusting	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Nasal pruritus	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Rhinorrhoea	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (6.7%)	1 (6.7%)	7 (46.7%)	11 (73.3%)	13 (86.7%)
Rash	0	0	5 (33.3%)	7 (46.7%)	9 (60.0%)
Dry skin	0	0	3 (20.0%)	2 (13.3%)	5 (33.3%)
Dermatitis acneiform	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
Pruritus	0	0	0	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Skin burning sensation	0	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Rash macular	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Skin discolouration	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Vascular disorders	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Hot flush	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

[22253] Study to investigate the influence of food and an acid reducing agent on the pharmacokinetics of BAY 2927088 tablets in healthy participants

1상	22253 '24.3.29 . ~ '24.6.11.	건강한 성인에서 세바버티닙 PK에 대한 제산제의 영향	단일 기관, 공개, 무작위배정, 교차 설계	건강한 성인 21명(여성 1명, 남성 20명)	Day 9-13: 40mg 에소메프라졸 공복 복용 Day 12: 세바버티닙 20mg 저지방 식후 30분 단회 경구투여	5일	- 1차: 혈장 내 세바버티닙 Cmax, AUC - 2차: TEAE - 탐색적: M1의 혈장 내 AUC, Cmax	.에소메프라졸 병용 투여 시 .세바버티닙 평균 AUC 9.7% 감소, Cmax 29.3% 감소, tmax 2→4 시간 지연 .M1 AUC 13.2%, Cmax 22.3% 감소

<제목>

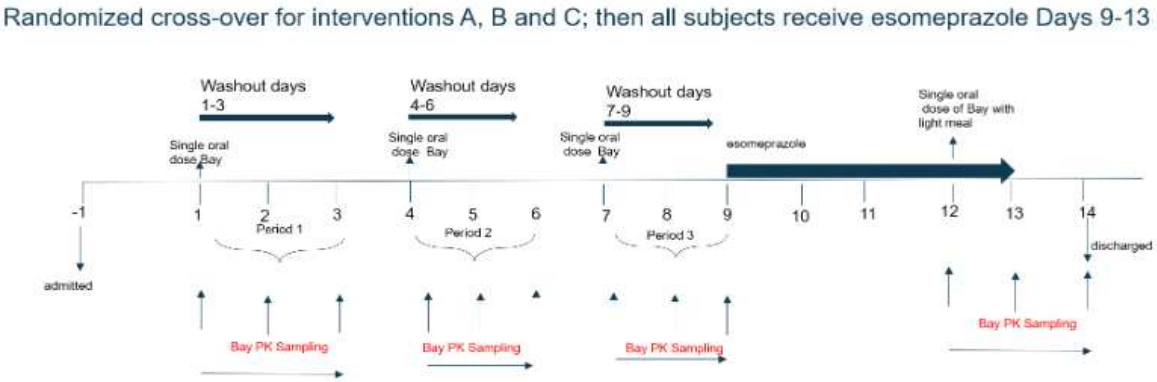
- A Phase 1, open label, randomized, crossover study to investigate the effect of food and

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

effect of an acid reducing agent on the pharmacokinetics of BAY 2927088 in healthy participants

<시험 설계>

- 40mg 에소메프라졸 캡슐을 Day 9~13일에 공복 중 복용하고, Day 12에 식사 1.5시간 전에 에소메프라졸 복용, 세바버티닙 20mg(10mg 2정)를 가벼운 저지방 식사 30분 후 복용



<평가 변수>

- 1차: 혈장 내 BAY2927088의 Cmax와 AUC
- 2차: 약물의 내약성 및 안전성(TEAEs)
- 추가: 혈장 내 M1(BAY 2927088의 주 대사체)의 Cmax와 AUC

<약동학 결과>

- 세바버티닙: 똑같은 저지방 식사 이후 투약 시, 에소메프라졸과 병용 투여했을 때 단독투여보다 AUC 9.7% 감소, Cmax는 29.3% 감소하였고, 반감기는 변화가 없었으나 tmax는 2시간에서 4시간으로 증가하였다. 에소메프라졸이 세바버티닙의 AUC에 미치는 영향은 통계적 유의성은 없었으나, Cmax 감소는 통계적으로 유의했다.

Table 5–5: Summary statistics of PK parameters of BAY 2927088 in plasma following Intervention A, B and C (PKS1, N=21) and BAY 2927088 + esomeprazole (PKS2, N=21), geometric mean / geometric CV(%) (range)

	Intervention A 20 mg BAY 2927088 fasting (N=21)	Intervention B 20 mg BAY 2927088 light, low-fat (N=21)	Intervention C 20 mg BAY 2927088 high-fat, high-calorie (N=21)	Period 4 20 mg BAY 2927088 + esomeprazole (N=21)
Main PK parameters - Primary endpoints				
C_{max} [µg/L]	490 / 62.8 (128-1180)	354 / 34.9 (156-603)	217 / 53.4 (88.6-437)	250 / 43.7 (102-495)
AUC [µg·h/L]	2680 / 56.9 (903-6530)	2250 / 44.2 (927-4590)	1940 / 57.1 (649-4690)	2030 / 51.3 (813-4380)
Additional PK parameters				
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	2660 / 57.0 (898-6510)	2230 / 44.2 (920-4510)	1920 / 57.1 (636-4590)	2010 / 51.2 (805-4340)
$t_{1/2}$ [h]	6.55 / 24.3 (3.58-10.4)	6.96 / 22.8 (3.81-9.38)	6.77 / 26.5 (4.13-13.9)	6.65 /21.1 (3.90-10.6)
t_{max} [h][a]	1.02 (0.500-7.95)	2.05 (1.00-4.02)	3.95 (0.983-8.00)	3.92 (2.00-6.00)
CL/F [L/h]	7.47 / 56.9 (3.06-22.1)	8.91 / 44.2 (4.36-21.6)	10.3 / 57.1 (4.27-30.8)	9.86 / 51.3 (4.56-24.6)
V_z/F [L]	70.6 / 65.2 (26.3-332)	89.4 / 49.7 (49.0-210)	101 / 70.2 (47.0-619)	94.7 / 43.1 (48.3-201)

- M1: 에소메프라졸과 병용 시 기존 저지방 식이 시 노출량 대비 AUC는 13.2%, Cmax는 22.3% 감소하였고, tmax는 4시간에서 7.8시간으로 증가하였음

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 5–6: Summary statistics of PK parameters of M1 in plasma following Intervention A, B and C (PKS1, N=21) and BAY 2927088 + esomeprazole (PKS2, N=21), geometric mean / geometric CV(%) (range)

	Intervention A 20 mg BAY 2927088 fasting (N=21)	Intervention B 20 mg BAY 2927088 light, low-fat (N=21)	Intervention C 20 mg BAY 2927088 high-fat, high-calorie (N=21)	Period 4 20 mg BAY 2927088 + esomeprazole (N=21)
C_{max} [µg/L]	112 / 34.6 (45.3-156)	87.7 / 18.8 (54.7-111)	69.0 / 27.9 (37.8-113)	68.2 / 27.0 (37.1-103)
AUC [µg·h/L]	1980 / 40.7 (912-3580)	1630 / 35.8 (725-2980)	1380 / 47.1 (430-2720)[b]	1410 / 40.5 (669-2620)
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	1890 / 38.9 (907-3200)	1540 / 33.6 (694-2510)	1300 / 43.2 (427-2450)	1330 / 38.0 (651-2320)
$t_{1/2}$ [h]	9.45 / 26.6 (4.35-14.1)	9.92 / 24.6 (4.89-16.8)	9.79 / 25.1 (5.11-14.8)	10.0 / 20.8 (5.42-13.9)
t_{max} [h][a]	5.98 (3.00-7.97)	4.07 (3.97-8.07)	7.95 (4.02-24.1)	7.77 (5.98-8.00)
Metabolic AUC Ratio	0.743	0.728	0.721	0.699

<안전성 결과>

'6.3. 생물약제학시험'파트에 이미 같은 임상시험이 기재되어있으므로 생략함

[21607] First-in-human study of BAY 2927088 in participants with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC)

1/2상	21607 (Initiation) '21.10.25. (database lock) '24.10.14. (Report) '25.3.17.	**용량증량** 안전성, 내약성, PK, MTD/MAD **용량확장** RDE 안전성과 내약성, PK 특성, 항종양 활성, RP2D 결정	다기관, 공개, FiH, 단일군	HER2 및/또는 EGFR에 활성화 돌연변이가 있는 국소진행성 또는 전이성 NSCLC 시험대상자	**용량증량** **(LSF)** 10mg, 20mg, 40mg QD **(tablet, QD)** 40mg, 60mg **(tablet, BID)** 20mg, 30mg, 40mg **용량확장** D1 group만 10mg BID, 나머지는 20mg BID	-	**<유효성>** · DLT 확인 및 MTD 결정 · 항종양 활성 확인(ORR 등) **<안전성>** · 안전성 및 내약성 **<약동학>** · PK 프로파일	.MTD는 60mg TDD로 판단(40mg BID 5명 중 3명 DLT 발생) · (LSF vs 20mg 정제) 정제가 LSF 대비 Cmax 2.27배, AUC 1.55배 · (10mg vs 20mg 정제) 10mg정은 20mg정과 유사한 노출을 보였으며, Cmax 및 AUC 비율은 각각 0.93, 1.05였음. · 축적비는 Cmax와 AUC 각각 1.28, 1.65

<제목>

An open label, first-in-human study of BAY 2927088 in participants with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) barcoring an EGFR and/or HER2 mutation

<시험설계>

1. 용량증량/보충: 세바버티닙은 2가지 제형, 액상제제나 코팅정(10mg, 20mg 코팅정)으로 가벼운 식사와 함께 21일 주기로 연속 투여 되었다.(주기 사이에 휴약은 없었음) 코호트당 3~5명의 참가자가 치료를 받으며 최소 3명의 MTD 평가가 가능한 참가자를 확보하는 것이 목표. 만약 DLT가 보고되거나 발견되지 않으면 다음 용량으로 증량하거나, 스폰서와 연구자 간 논의를 통해 해당 용량을 9명의 참가자까지 확대합니다. 원칙적으로 DLT가 발생할 확률이 ≤30%이면 다음 용량도 안전할 것이라는 예상을 할 수 있지만, DLT의 확률이 30%를

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

넘거나 현재 용량이 MTD의 95%를 넘을 가능성이 있다면 해당 시험에서 제외됨.

Figure 4–2: Dose escalation scheme

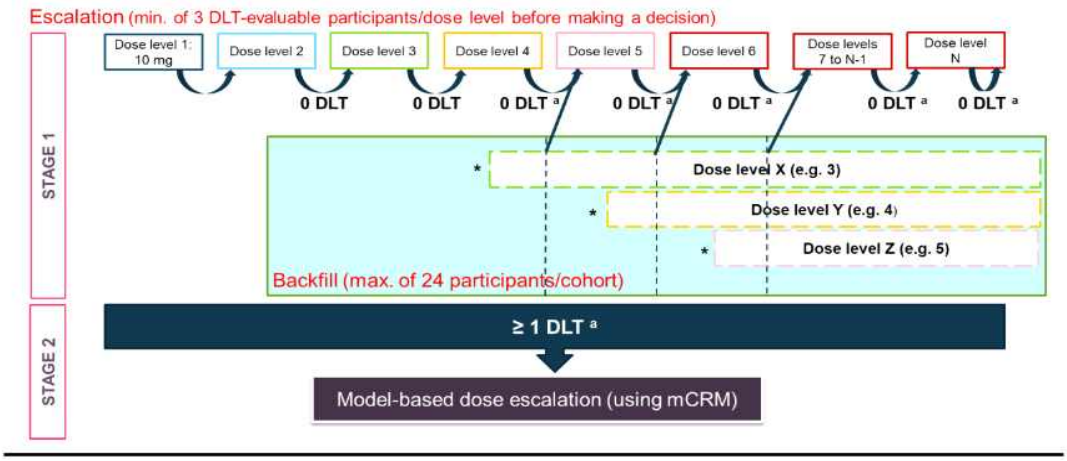


Table 3–3 Study treatment(s) administered

Treatment Label	BAY 2927088 oral solution	BAY 2927088 tablets
Treatment Name	Oral solution (1 bottle containing ready-to-use oral solution of BAY 2927088)	BAY 2927088 coated tablet 10 mg, BAY 2927088 coated tablet 20 mg
Type	Drug	Drug
Dose Formulation	Oral solution	Immediate release tablet
Unit Dose Strength(s)	5 mg/mL	10 mg and 20 mg tablets
Route of Administration	Oral administration	Oral administration
Packaging and Labeling	Provided in glass bottles. Each bottle is labeled as required per country requirement.	Provided in high-density polyethylene (HDPE) bottles. Each HDPE bottle is labeled as required per country requirement.

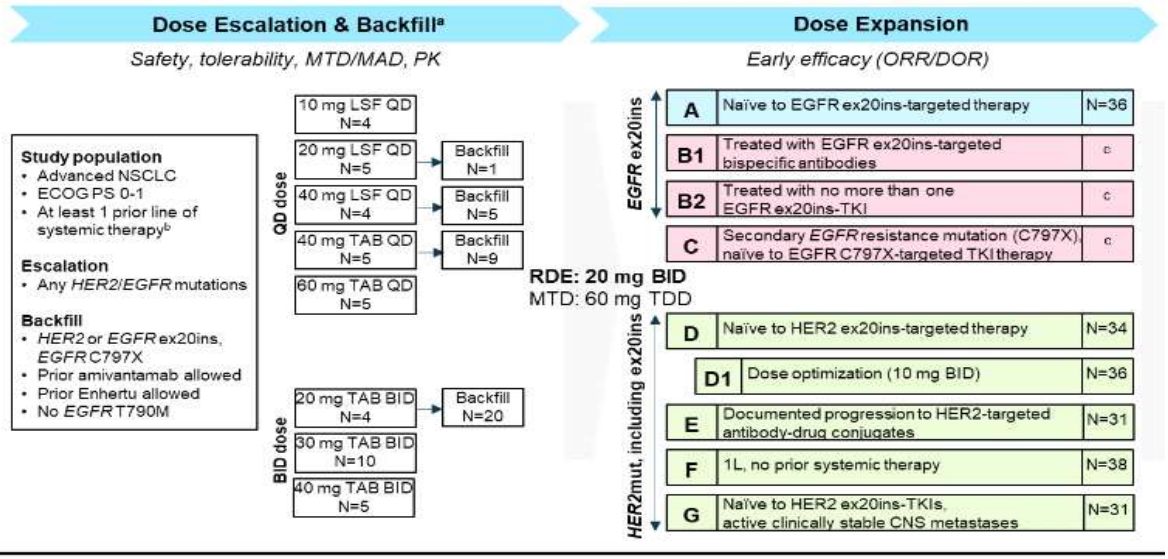
Treatment Groups:
Escalation/Backfill part

10mg QD LSF	Includes all participants who were administered BAY 2927088 10mg QD using LSF in Escalation part
20mg QD LSF	Includes all participants who were administered BAY 2927088 20mg QD using LSF in Escalation and Backfill parts
40mg QD LSF	Includes all participants who were administered BAY 2927088 40mg QD using LSF from C1D1 (among these participants, some participated in the low-dose bioavailability assessment and were planned to receive 2 tablets of 20mg on C1D-4 followed by a 4-day washout period) in Escalation and Backfill parts
40mg QD TAB	Includes all participants who were administered BAY 2927088 40mg QD using 20mg tablet formulation in Escalation part
20mg BID TAB	Includes all participants who were administered BAY 2927088 20mg BID using 20mg tablet formulation in Escalation and Backfill parts
60mg QD TAB	Includes all participants who were administered BAY 2927088 60mg QD using 20mg tablet formulation from C1D1 (these participants participated in the low-dose TAB/TAB bioavailability assessment and were planned to receive 6 tablets of 10mg on C1D-4 followed by a washout period) in Escalation part
30mg BID TAB	Includes all participants who were administered BAY 2927088 30mg BID using 10mg tablet formulation in Escalation part
40mg BID TAB	Includes all participants who were administered BAY 2927088 40mg BID using 20mg tablet formulation in Escalation part
Total	Contains all treatment groups from the Escalation and Backfill parts displayed above

2. 용량확장: 용량확장 개시 시점의 RDE(recommended dose for Expansion)인 20mg BID를 가벼운 식사와 함께 복용하며, D1만 10mg BID 복용하도록 설계됨. A~G 환자군 조건은 아래와 같음

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Figure 3–1 Study Design and status of the study at the time of database cut-off date



Escalation/Backfill/Expansion/Extension Part (TAB)	
A - 20mg BID	Includes all participants who were administered BAY 2927088 20mg BID using 10mg TAB in Group A of the Expansion part (participants from Escalation/Backfill part who were administered BAY 2927088 20mg BID using 20mg TAB may be included - refer to the listing Demographics in Section 10)
D - 20mg BID	Includes all participants who were administered BAY 2927088 20mg BID using 10mg TAB in Group D of the Expansion/Extension part (participants from Escalation/Backfill part who were administered BAY 2927088 20mg BID using 20mg TAB may be included - refer to the listing Demographics in Section 10)
D1 - 10mg BID	Includes all participants who were administered BAY 2927088 10mg BID using 10mg TAB in Group D of the Expansion part
E - 20mg BID	Includes all participants who were administered BAY 2927088 20mg BID using 10mg TAB in Group E of the Expansion/Extension part (participants from Escalation/Backfill part who were administered BAY 2927088 20mg BID using 20mg TAB may be included - refer to the listing Demographics in Section 10)
F - 20mg BID	Includes all participants who were administered BAY 2927088 20mg BID using 10mg TAB in Group F of the Expansion/Extension part (participants from Escalation/Backfill part who were administered BAY 2927088 20mg BID using 20mg TAB may be included - refer to the listing Demographics in Section 10)
G - 20mg BID	Includes all participants who were administered BAY 2927088 20mg BID using 10mg TAB in Group G of the Expansion part
Total	Contains all treatment groups from the Escalation/Backfill/Expansion/Extension part displayed above
Whole Study, 20mg BID	Includes all participants in DE/BF/Expansion/Extension parts who received 20mg BID dose of study drug.
Whole Study, SAF	Includes all participants in DE/BF/Expansion/Extension parts who received at least one dose of study drug.

<대상 환자 및 투여방법>

용량증량

- EGFR 및/또는 HER2에 돌연변이가 있는 진행성 NSCLC 환자 중 이전에 진행성 질환 치료를 위해 최소 한번의 전신 치료를 받고 내성 혹은 진행된 환자들. MTD(Maximum tolerated dose)는 DLT(Dose-limiting toxicity) 관찰 기간 중 ≤30% 환자들이 DLT를 경험하는 용량을 말하며, DLT 관찰 기간은 첫 21일 주기에 해당한다.

용량확장

- Group A: **EGFR ex20ins 돌연변이면서 해당 돌연변이 표적 요법을 받은 적 없는 시험참여자들.** 이전에 EGFR ex20ints 표적 요법을 2개월 이내로 받고 질병 진행 이외의 이유로 투여를 중단한 시험대상자는 적합했다.
- Group B1: **EGFR ex20ins 돌연변이면서 이전에 해당 돌연변이 표적 이중항체 치료(e.g. amivantamab)을 받고 진행한 환자들.** 이전에 EGFR ex20ins 표적 TKI를 받은 사람은 치료기간이 2개월 이하거나 질병 진행 이외의 이유로 투여를 중단한 경우가 아니고서는 제외되었다.
- Group B2: **EGFR ex20ins 돌연변이면서 EGFR ex20ins-TKI 치료(e.g mobocertinib, CLN-081, poziotinib)를 최대 한번 받고 질병이 진행된 환자들**
- Group C: **이차 EGFR 내성 돌연변이인 C797X를 가지고 있으면서 해당 표적 TKI 치료제를 받은 적**

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

없는 시험대상자들. EGFR C797X 표적 TKI 치료를 2개월 이내로 받고 질병 진행 이외의 이유로 투여를 중단한 시험대상자는 적합했다.

- Group D: **HER2 활성화 돌연변이(ex20ins를 포함)하면서 해당 표적 치료(e.g. poziotinib, trastuzumab deruxtecan)를 받은 적 없는 시험대상자.** HER2 ex20ins 표적 치료를 2개월 이내로 받고 질병 진행 이외의 이유로 투여를 중단한 시험대상자는 적합했다.
- Group E: **HER2 활성화 돌연변이(ex20ins를 포함)하면서 HER2-표적 항체-약물 접합체(ADCs, e.g. trastuzumab deruxtecan) 치료를 받고 진행한 기록이 있는 환자.** 이전에 HER2 ex20ins-TKI(i.e. poziotinib) 치료를 받은 사람은 치료기간이 2개월 이하거나 질병 진행 이외의 이유로 투여를 중단한 경우가 아니고서는 제외되었다.
- Group F: **HER2 활성화 돌연변이(ex20ins를 포함)하면서 이전에 국소 진행성이나 전이성 질환 전신 항암 요법을 받지 않은 환자들**
- Group G: **HER2 활성화 돌연변이(ex20ins를 포함)가 있으면서, 실험자가 판단했을 때 당장 CNS-directed 치료가 필요없는 활성화된, 임상적으로 안정된 CNS 전이를 가지고 있는 환자들**

<주요 선정기준 및 제외기준> 상세사항 핵심임상시험 파트 참조

<시험대상자 베이스라인>

- (용량 증량) 총 102명 환자가 모집되었으며, 그 중 77명이 세바버티닙으로 치료를 시작했다. DCO 시점에 77명 중 4명(5.2%)이 시험약을 계속 투약중이며, 73명은 투약을 중단했으며 질병의 진행이 가장 큰 이유를 차지했다.

Table 4–4 DE/BF: Demographics (SAF)

	10 mg QD LSF N=4 (100%)	20 mg QD LSF N=6 (100%)	40 mg QD LSF N=9 (100%)	40 mg QD TAB N=14 (100%)	20 mg BID TAB N=24 (100%)	60 mg QD TAB N=5 (100%)	30 mg BID TAB N=10 (100%)	40 mg BID TAB N=5 (100%)	Total N=77 (100%)
Sex, n (%)									
Female	0	3 (50.0%)	7 (77.8%)	8 (57.1%)	16 (66.7%)	4 (80.0%)	5 (50.0%)	2 (40.0%)	45 (58.4%)
Male	4 (100.0%)	3 (50.0%)	2 (22.2%)	6 (42.9%)	8 (33.3%)	1 (20.0%)	5 (50.0%)	3 (60.0%)	32 (41.6%)
Race, n (%)									
Asian	2 (50.0%)	6 (100.0%)	8 (88.9%)	7 (50.0%)	21 (87.5%)	3 (60.0%)	5 (50.0%)	3 (60.0%)	55 (71.4%)
White	2 (50.0%)	0	1 (11.1%)	5 (35.7%)	3 (12.5%)	2 (40.0%)	5 (50.0%)	1 (20.0%)	19 (24.7%)
Black or African American	0	0	0	2 (14.3%)	0	0	0	0	2 (2.6%)
American Indian or Alaska native	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)
Ethnicity, n (%)									
Not Hispanic or Latino	4 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)	14 (100.0%)	23 (95.8%)	5 (100.0%)	10 (100.0%)	5 (100.0%)	76 (98.7%)
Not reported	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
Region Group, n (%)									
Asia	2 (50.0%)	6 (100.0%)	8 (88.9%)	6 (42.9%)	21 (87.5%)	3 (60.0%)	5 (50.0%)	4 (80.0%)	55 (71.4%)
North America	2 (50.0%)	0	1 (11.1%)	6 (42.9%)	0	2 (40.0%)	5 (50.0%)	1 (20.0%)	17 (22.1%)
Western Europe and Israel	0	0	0	2 (14.3%)	3 (12.5%)	0	0	0	5 (6.5%)
Age, years									
N	4	6	9	14	24	5	10	5	77
Mean (SD)	58.5 (16.4)	57.2 (12.3)	64.1 (5.0)	63.4 (8.9)	59.8 (9.7)	58.4 (4.6)	56.5 (9.7)	64.2 (4.4)	60.4 (9.3)
Median	63.0	54.5	62.0	61.0	61.5	60.0	54.5	66.0	60.0
Min, Max	35, 73	48, 81	57, 71	48, 77	41, 81	52, 64	45, 75	59, 69	35, 81
Age group, n (%)									
<18	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18-64	3 (75.0%)	5 (83.3%)	5 (55.6%)	8 (57.1%)	15 (62.5%)	5 (100.0%)	9 (90.0%)	2 (40.0%)	52 (67.5%)
65-84	1 (25.0%)	1 (16.7%)	4 (44.4%)	6 (42.9%)	9 (37.5%)	0	1 (10.0%)	3 (60.0%)	25 (32.5%)
≥85	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<65	3 (75.0%)	5 (83.3%)	5 (55.6%)	8 (57.1%)	15 (62.5%)	5 (100.0%)	9 (90.0%)	2 (40.0%)	52 (67.5%)
≥65	1 (25.0%)	1 (16.7%)	4 (44.4%)	6 (42.9%)	9 (37.5%)	0	1 (10.0%)	3 (60.0%)	25 (32.5%)

BID= *bis in die*, 2 times daily; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; LSF= liquid service formulation; Max=maximum; Min=Minimum; N=Number of participants; n=Number of participants within the category; QD=*Quaque die*, once daily; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation; TAB=Tablet

- 인구통계학적 특성으로는 참가자의 58.4%가 여성이었고, 71.4%가 아시아인이었으며, 백인은 전체의 24.7%, 그 외 흑인이나 아프리칸아메리간은 2.6%, 미국 원주민 및 알래스카 원주민은 1.3%를 차지했다. 참가자의 연령 중앙값은 60.0살이었다(range 35-81세)
- 68.8%가 활성화된 EGFR 유전자 변이를 가지고 있었고 31.2%는 HER2/ERBB2 유전자에 활성화 변이를 가졌다. 대부분의 참여자들이 stage 4였다.
- (용량 확장/연장) 총 402명 환자가 모집되었으며, 그 중 298명이 세바버티닙으로 치료를 시작했다. DCO 시점에 161명(54.0%)이 시험약을 계속 투약중이며, 137명은 투약을 중단했으며 질병의 진행이 가장 큰 이유를 차지했다.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

- 용량 확장 시험 기준에 적합한 18명의 용량 증량 시험 참여자는 Group A, D, E, F, 그리고 G에 포함되었다.

Table 4–5 Whole Study: Demographics (SAF)

	Group A 20 mg BID N=40 (100%)	Group D1 10 mg BID N=36 (100%)	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	Group F 20 mg BID N=55 (100%)	Group G 20 mg BID N=31 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%)	Whole Study SAF N=357 (100%)
Sex, n (%)								
Female	26 (65.0%)	27 (75.0%)	50 (61.7%)	36 (65.5%)	36 (65.5%)	21 (67.7%)	174 (64.9%)	230 (64.4%)
Male	14 (35.0%)	9 (25.0%)	31 (38.3%)	19 (34.5%)	19 (34.5%)	10 (32.3%)	94 (35.1%)	127 (35.6%)
Race, n (%)								
Asian	27 (67.5%)	17 (47.2%)	57 (70.4%)	32 (58.2%)	36 (65.5%)	21 (67.7%)	179 (66.8%)	230 (64.4%)
White	8 (20.0%)	17 (47.2%)	18 (22.2%)	15 (27.3%)	17 (30.9%)	7 (22.6%)	65 (24.3%)	98 (27.5%)
Black or African American	1 (2.5%)	1 (2.8%)	1 (1.2%)	4 (7.3%)	0	0	6 (2.2%)	9 (2.5%)
American Indian or Alaska native	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Not reported	4 (10.0%)	1 (2.8%)	5 (6.2%)	4 (7.3%)	2 (3.6%)	3 (9.7%)	18 (6.7%)	19 (5.3%)
Ethnicity, n (%)								
Not Hispanic or Latino	33 (82.5%)	34 (94.4%)	72 (88.9%)	50 (90.9%)	50 (90.9%)	27 (87.1%)	238 (88.8%)	325 (91.0%)
Hispanic or Latino	1 (2.5%)	1 (2.8%)	2 (2.5%)	1 (1.8%)	0	0	4 (1.5%)	5 (1.4%)
Not reported	6 (15.0%)	1 (2.8%)	7 (8.6%)	4 (7.3%)	5 (9.1%)	4 (12.9%)	26 (9.7%)	27 (7.6%)
Region Group, n (%)								
Asia	27 (67.5%)	16 (44.4%)	57 (70.4%)	32 (58.2%)	35 (63.6%)	20 (64.5%)	177 (66.0%)	227 (63.6%)
Western Europe and Israel	13 (32.5%)	19 (52.8%)	23 (28.4%)	13 (23.6%)	20 (36.4%)	9 (29.0%)	78 (29.1%)	99 (27.7%)
North America	0	0	1 (1.2%)	10 (18.2%)	0	2 (6.5%)	13 (4.9%)	30 (8.4%)
South America	0	1 (2.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Age, years								
N	40	36	81	55	55	31	268	357
Mean (SD)	59.3 (14.4)	62.6 (10.6)	58.8 (11.2)	63.3 (11.5)	64.2 (11.3)	60.4 (9.6)	61.2 (11.7)	61.3 (11.3)
Median	58.5	65.5	60.0	65.0	66.0	61.0	62.0	62.0
Min, Max	18, 86	35, 80	29, 82	35, 91	31, 82	43, 78	18, 91	18, 91
Age group, years								
<18	0	0	0	0	0	0	0	0
18-64	23 (57.5%)	17 (47.2%)	55 (67.9%)	27 (49.1%)	24 (43.6%)	21 (67.7%)	153 (57.1%)	207 (58.0%)
65-84	16 (40.0%)	19 (52.8%)	26 (32.1%)	26 (47.3%)	31 (56.4%)	10 (32.3%)	112 (41.8%)	147 (41.2%)
≥85	1 (2.5%)	0	0	2 (3.6%)	0	0	3 (1.1%)	3 (0.8%)
<65	23 (57.5%)	17 (47.2%)	55 (67.9%)	27 (49.1%)	24 (43.6%)	21 (67.7%)	153 (57.1%)	207 (58.0%)
≥65	17 (42.5%)	19 (52.8%)	26 (32.1%)	28 (50.9%)	31 (56.4%)	10 (32.3%)	115 (42.9%)	150 (42.0%)

- 전체 20mg BID 투여 환자군(N=268) 인구통계학적 특성으로는 참가자의 64.9%가 여성이었고, 66.8%가 아시아인이었으며, 백인은 전체의 24.3%, 그 외 흑인이나 아프리칸아메리간은 2.2%를 차지했다. 참가자의 연령 중앙값은 62.0살이었다(range 18-91세)
- 83.2%의 참가자가 HER2/ERBB2 유전자 활성화 돌연변이를 가졌으며 16.0%가 EGFR 돌연변이를 가짐. 57.1%가 HER2Y772_A775dup(YVMA) exon 20ins을 가지고 있었으며 환자 대부분이 stage 4였다.

<평가변수 - 용량 증량 및 용량 확장 시험>
- 1차 평가변수: 1. TEAEs 발생 시험자 수 및 중증도 2. DLT 관찰 기간 중 MTD와 MAD 3. DLT 관찰 기간 중 시험약 투약에 의한 각 단계별 DLT를 경험한 시험자 수 4. 시험약 단회, 다회 투여 후 각각의 투여 간격의 Cmax와 AUC(PK parameters)
- 2차 평가변수: 연구자 평가 ORR 등 → 핵심임상시험 파트 참조

<노출 및 복용량>
- (용량 증량) 총 77명의 환자가 용량 증량 시험에서 투약을 했고 중간 투약 기간은(washout 기간은 제외) 4.3개월(범위 0-24개월), 6.29주기(0.7-35.4)었고. 계획 대비 실제 투여한 용량의 중간값은 97.17%였다. 40mg BID의 경우 계획한 투약량의 56.27%만 투여되었다(용량 감소 등의 사유로)
- (전체 20mg BID군(N=268)) 중간 투약 기간은 4.8개월(0-24개월), 중간 투약 주기는 7.00 주기(0.1-35.3)이었다.
- (전체 SAF군(N=357)) 중간 투약기간은 5.0개월(0-24개월), 중간 투약 주기는 7.24주기(0.1-35.3)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 4–9 DE/BF: Study drug exposure (SAF)

	10mg QD LSF N=4 (100%)	20mg QD LSF N=6 (100%)	40mg QD LSF N=9 (100%)	40mg QD TAB N=14 (100%)	20mg BID TAB N=24 (100%)	60mg QD TAB N=5 (100%)	30mg BID TAB N=10 (100%)	40mg BID TAB N=5 (100%)	Total N=77 (100%)
Overall time under treatment (including interruptions/ delays while excluding the washout)									
Number of months									
Mean (SD)	1.5 (0.9)	6.0 (4.7)	7.8 (6.0)	7.5 (5.6)	7.8 (7.1)	3.0 (3.3)	5.0 (4.7)	5.1 (4.7)	6.4 (5.8)
Median	1.2	4.5	5.4	7.9	4.6	1.6	3.5	4.6	4.3
Min, Max	1, 3	1, 14	0, 17	1, 18	1, 24	1, 9	1, 15	0, 13	0, 24
Categories n (%)									
≤1 months	1 (25.0%)	0	1 (11.1%)	0	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	4 (5.2%)
>1 to 3 months	3 (75.0%)	2 (33.3%)	2 (22.2%)	5 (35.7%)	4 (16.7%)	3 (60.0%)	5 (50.0%)	1 (20.0%)	25 (32.5%)
>3 to 6 months	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (7.1%)	11 (45.8%)	0	3 (30.0%)	2 (40.0%)	21 (27.3%)
>6 to 9 months	0	1 (16.7%)	0	2 (14.3%)	3 (12.5%)	1 (20.0%)	0	0	7 (9.1%)
>9 to 12 months	0	0	1 (11.1%)	3 (21.4%)	1 (4.2%)	0	1 (10.0%)	0	6 (7.8%)
>12 to 15 months	0	1 (16.7%)	2 (22.2%)	2 (14.3%)	1 (4.2%)	0	0	1 (20.0%)	7 (9.1%)
>15 months	0	0	1 (11.1%)	1 (7.1%)	4 (16.7%)	0	1 (10.0%)	0	7 (9.1%)
Number of cycles									
Mean (SD)	2.13 (1.28)	8.63 (6.86)	11.21 (8.65)	10.87 (8.16)	11.31 (10.30)	4.34 (4.76)	7.32 (6.78)	7.44 (6.83)	9.31 (8.42)
Median	1.79	6.55	7.81	11.41	6.66	2.33	5.07	6.67	6.29
Min, Max	1.0, 4.0	2.1, 20.8	0.7, 25.1	1.6, 26.7	1.9, 35.4	0.8, 12.6	2.0, 22.3	0.7, 18.3	0.7, 35.4
Dosages									
Actual dose per day									
Mean (SD)	10.00 (0.00)	19.74 (0.33)	32.83 (7.35)	35.74 (6.09)	33.65 (8.91)	50.65 (8.92)	45.90 (13.73)	51.19 (16.73)	35.45 (13.36)
Median	10.00	19.87	32.80	38.15	39.21	48.57	45.67	44.86	39.17
Min, Max	10.0, 10.0	19.3, 20.0	22.2, 40.0	22.8, 40.0	13.8, 40.0	41.5, 60.0	22.9, 59.8	39.9, 80.0	10.0, 80.0
Percent of planned dose									
Mean (SD)	100.00 (0.00)	98.68 (1.64)	82.07 (18.37)	89.34 (15.21)	84.15 (22.27)	84.43 (14.87)	76.57 (22.95)	64.03 (20.89)	84.53 (19.79)
Median	100.00	99.31	81.99	95.36	98.14	80.95	76.12	56.27	97.17
Min, Max	100.0, 100.0	96.3, 100.0	55.5, 100.0	57.0, 100.0	34.5, 100.4	69.2, 100.0	38.2, 99.7	49.9, 100.0	34.5, 100.4

BID=*bis in die*, 2 times daily; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; LSF=Liquid service formulation; N=Number of participants; n=Number of participants within the category; Max=maximum; Min=Minimum; QD=Once daily; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation; TAB=Tablet
Source: Tables 8.1.8/1, 8.1.8/3

<제형에 따른 약동학 결과>

- 본 임상시험에서 시험약의 제형은 LSF, 10mg 정제, 20mg 정제가 사용되었고, 최종적으로 10mg 정제가 채택되었다. 각 제형별로 동일한 주성분 용량을 비교한 PK parameters 결과값은 아래와 같다.
- **(LSF vs 20mg 정제)** ANOVA 결과 LSF에 비해 정제의 상대 생체이용률이 상당히 높음을 보여주었다. 20mg 정제 제형을 LSF와 비교할 시 기하 평균 Cmax 비율은 2.27 이었으며, 기하 평균 AUC(0-24) 비율은 1.55였다. 두 제형 모두 tmax는 2시간이고 반감기는 5~6시간으로 유사했다.
- **(10mg vs 20mg 정제)** 두 정제 제형에 대한 상대 생체이용률 평가에서는 유사한 Cmax와 AUC(0-24)값이 나타났으며 기하 LS 평균 비율은 각각 0.93과 1.05였다. 탐색적 평가였지만 상응하는 90% CI에는 1이 포함되어 통계적으로 유의한 차이는 없음을 나타냈다. tmax는 10mg가 약 1시간, 20mg가 2시간으로 한시간 차이를 보였고, 반감기는 5.8시간으로 유사했다.

Table 5–33 Relative Bioavailability: PK parameters of sevabertinib in plasma; geometric mean / geometric CV (%) (range) (PKS – NCA subset)

	Treatment group			
	40 mg QD TAB/LSF Bioavailability		60 mg QD TAB/TAB Bioavailability	
	2x20 mg tablet (C1D-4) Test n=3	**LSF (C1D1) Reference n=3**	**6x10 mg Tablet (C1D-4) Test n=5**	**3x20 mg tablet (C1D1) Reference n=5**
C_{max} [µg/L]	1300 / 28.4 (998-1740)	574 / 16.3 (494-681)	1880 / 74.5 (592-2950)	2020 / 38.8 (1240-2970)
$AUC_{(0-24)}$ [µg·h/L]	9400 / 12.3 (8670-10800)	6050 / 23.5 (4630-7020)	15800 / 91.8 (4220-28300)	15100 / 43.9 (8470-25300)
$AUC_{(0-12)}$ [µg·h/L]	7780 / 17.3 (6640-9340)	4750 / 19.5 (3810-5410)	12500 / 86.1 (3450-20800)	12200 / 37.8 (7230-18700)
t_{max} [a] [h]	2.00 (1.03-2.00)	2.00 (0.500-3.17)	1.13 (1.00-12.0)	2.00 (0.500-3.00)
$t_{1/2}$ [h]	5.19 / 25.4 (4.48-6.93)	5.73 / 15.6 (4.96-6.75)	5.83 / 9.03 (5.23-6.49)	5.85 / 25.7 (4.84-8.57)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 5–34 Assessment of relative bioavailability of sevabertinib in plasma - Summary of ANOVA on log-transformed PK parameters Cmax and AUC(0-24) (PKS; NCA subset)

Ratio	Parameter	n	Geometric CV(%)	Geometric LS-Mean Ratio	90% CI
Treatment group: 40 mg QD TAB/LSF Bioavailability					
Sevabertinib 2x20mg tablet(s) (test formulation) on C1D-4 / LSF (reference formulation) on C1D1	C_{max}	3	15.22	2.2699	[1.5822, 3.2563]
	$AUC_{(0-24)}$	3	15.58	1.5545	[1.0746, 2.2485]
Treatment group: 60 mg QD TAB/TAB Bioavailability					
Sevabertinib 6x10mg tablet(s) (test formulation) on C1D-4 / 3x20mg tablet(s) (reference formulation) on C1D1)	C_{max}	5	34.19	0.9300	[0.5940, 1.4561]
	$AUC_{(0-24)}$	5	30.75	1.0491	[0.6995, 1.5733]

AUC (0-24)= AUC from 0 to 24 hours after dosing; C1D-4=Cycle 1 Day -4; C1D1=Cycle 1 Day 1; CI=confidence interval; Cmax=Maximum observed drug concentration in plasma; CV=Coefficient of variation; LS=Least squares; LSF=Liquid service formulation; n=Number of participants with event; NCA=Non-compartmental PK analysis; PKS=Pharmacokinetic analysis set; QD=Quaque die, once daily; TAB=Tablet formulation; QD=Quaque die, once daily;

<용량 증량에 따른 유효성과 안전성>

- (유효성) 시험자에 의해 평가된 ORR은 전체 환자군에서 20명, 26.7%(95% CI: [17.1,38.1]), 그 중 40mg QD tab이 5명, 35.7%, 20mg BID tab이 9명, 37.5%로 높게 나타났다. DCR은 전체 환자군에서 44명, 58.7%(95% CI: [46.7,69.9]), 40mg QD LSF에서 7명(87.5%), 40mg QD tab에서 10명(71.4%), 20mg BID tab은 15명(62.5%), 40mg BID tab은 3명(75.0%)로 나타났다.

Table 8.2.1 / 1: Escalation/Backfill: Response with respect to RECIST by investigator assessment - Confirmed (efficacy analysis set)

Best overall response RECIST	10mg QD LSF N=4 (100%)	[95% CI]	20mg QD LSF N=6 (100%)	[95% CI]	40mg QD LSF N=8 (100%)	[95% CI]	40mg QD TAB N=14 (100%)	[95% CI]	20mg BID TAB N=24 (100%)	[95% CI]	60mg QD TAB N=5 (100%)	[95% CI]	30mg BID TAB N=10 (100%)	[95% CI]	40mg BID TAB N=4 (100%)	[95% CI]	Total N=75 (100%)	[95% CI]
Complete response (CR)	0		0		0		0		1 (4.2%)		0		0		0		1 (1.3%)	
Partial response (PR)	0		0		2 (25.0%)		5 (35.7%)		8 (33.3%)		1 (20.0%)		2 (20.0%)		1 (25.0%)		19 (25.3%)	
Stable disease (SD)	0		4 (66.7%)		6 (75.0%)		5 (35.7%)		10 (41.7%)		1 (20.0%)		3 (30.0%)		2 (50.0%)		31 (41.3%)	
Progressive disease (PD)	4 (100.0%)		2 (33.3%)		0		3 (21.4%)		5 (20.8%)		3 (60.0%)		3 (30.0%)		1 (25.0%)		21 (28.0%)	
Not evaluable (NE)	0		0		0		0		0		0		2 (20.0%)		0		2 (2.7%)	
Not available (NA)	0		0		0		1 (7.1%)		0		0		0		0		1 (1.3%)	
Objective response rate (ORR)	0		0		2 (25.0%)	[3.2%, 65.1%]	5 (35.7%)	[12.8%, 64.9%]	9 (37.5%)	[18.8%, 59.4%]	1 (20.0%)	[0.5%, 71.6%]	2 (20.0%)	[2.5%, 55.6%]	1 (25.0%)	[0.6%, 80.6%]	20 (26.7%)	[17.1%, 38.1%]

Table 8.2.1 / 1: Escalation/Backfill: Response with respect to RECIST by investigator assessment - Confirmed (efficacy analysis set)

Best overall response RECIST	10mg QD LSF N=4 (100%)	[95% CI]	20mg QD LSF N=6 (100%)	[95% CI]	40mg QD LSF N=8 (100%)	[95% CI]	40mg QD TAB N=14 (100%)	[95% CI]	20mg BID TAB N=24 (100%)	[95% CI]	60mg QD TAB N=5 (100%)	[95% CI]	30mg BID TAB N=10 (100%)	[95% CI]	40mg BID TAB N=4 (100%)	[95% CI]	Total N=75 (100%)	[95% CI]
Disease control rate (DCR) b)	0		3 (50.0%)	[11.8%, 88.2%]	7 (87.5%)	[47.3%, 99.7%]	10 (71.4%)	[41.9%, 91.6%]	15 (62.5%)	[40.6%, 81.2%]	2 (40.0%)	[5.3%, 85.3%]	4 (40.0%)	[12.2%, 73.8%]	3 (75.0%)	[19.4%, 99.4%]	44 (58.7%)	[46.7%, 69.9%]

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

- (안전성) 용량증량/보충 코호트에서 DLT는 6명의 환자에게 발생하였다.
  · 40mg BID: Grade 3 구내염 1명, 구토 1명, Grade 2 설사 1명
  · 30mg BID: Grade 3 설사 2명
  · 60mg QD: Grade 3 설사 1명
  · 모든 환자가 최소 1개의 TEAE를 경험한 적 있으며, 58.4%의 환자가 TEAE로 인한 복용 중단 혹은 지연이 발생했으며, 33.8%의 환자가 TEAE로 인한 용량 감량을 함. TEAE로 인한 영구 중단은 1명(1.3%)에게 나타났다.
  · 용량 증량/보충 파트에서 20% 이상에서 나타난 TEAE에는 설사(79.2%), 손발톱 주위염(32.5%), 피부 건조증(29.9%), 메스꺼움 및 식욕 감소(각각 27.3%), 여드름양 피부염(24.7%), 저칼륨혈증(23.4%), 발진 및 구토(22.1%), 구내염(20.8%)
  · 환자의 5%를 초과하여 발생한 가장 흔한 Grade 3, 4 TEAE에는 설사 19.5%(전체 Grade 3), 저칼륨혈증 10.4%(7.8% Grade 3; 2.6% Grade 4), 폐렴 7.8%(전체 Grade 3), 구토 5.2%(전체 Grade 3)

Table 8.3.1.3 / 1: Escalation/Backfill: Treatment-emergent adverse events leading to DLT by MedDRA SOC and PT and worst CTCAE grade (safety analysis set)

System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Worst CTCAE grade	10mg QD LSF N=4 (100%)	20mg QD LSF N=6 (100%)	40mg QD LSF N=9 (100%)	40mg QD TAB N=14 (100%)	20mg BID TAB N=24 (100%)	60mg QD TAB N=5 (100%)	30mg BID TAB N=10 (100%)	40mg BID TAB N=5 (100%)	Total N=77 (100%)
Number (%) of participants											
All system organ classes	Any	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)
		Grade 1 or 2	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)
		Grade 3	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (40.0%)	5 (6.5%)
		Grade 3 or 4	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (40.0%)	5 (6.5%)
		Total	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	2 (20.0%)	3 (60.0%)	6 (7.8%)
Gastrointestinal disorders	Any	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)
		Grade 1 or 2	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)
		Grade 3	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (40.0%)	5 (6.5%)
		Grade 3 or 4	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (40.0%)	5 (6.5%)
		Total	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	2 (20.0%)	3 (60.0%)	6 (7.8%)
	Diarrhoea	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)
		Grade 1 or 2	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)
		Grade 3	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	2 (20.0%)	0	3 (3.9%)
		Grade 3 or 4	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	2 (20.0%)	0	3 (3.9%)
		Total	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	2 (20.0%)	1 (20.0%)	4 (5.2%)
	Stomatitis	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)
		Grade 3 or 4	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)
		Total	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)

Table 8.3.1.3 / 1: Escalation/Backfill: Treatment-emergent adverse events leading to DLT by MedDRA SOC and PT and worst CTCAE grade (safety analysis set)

System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Worst CTCAE grade	10mg QD LSF N=4 (100%)	20mg QD LSF N=6 (100%)	40mg QD LSF N=9 (100%)	40mg QD TAB N=14 (100%)	20mg BID TAB N=24 (100%)	60mg QD TAB N=5 (100%)	30mg BID TAB N=10 (100%)	40mg BID TAB N=5 (100%)	Total N=77 (100%)
	Vomiting	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)
		Grade 3 or 4	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)
		Total	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)

MedDRA Version 27.1
CTCAE Version 5
Bayer: /var/swan/root/bhc/2927088/21607/stat/main01/prod/analysis/pgms/t_14_3_1_adae_teae_dlt_worst.sas 06DEC2024 5:13
End of table

- (MTD) 세바버티닙의 MTD는 하루 60mg로 결정됨

<확장 시험 약동학>
- 세바버티닙을 단독 투여 받은 환자 중 C1D1에 약동학 평가를 받은 환자 및 C1D15에 약동학 평가를

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

받은 환자 결과를 분석함. 용량은 확장 그룹에서 10mg BID와 20mg BID군을 비교함

Figure 5–10 Geometric mean/SD for concentrations of sevabertinib (BAY 2927088) in plasma after first dose administration – Treatment subgroup: Expansion (PKS – NCA subset)

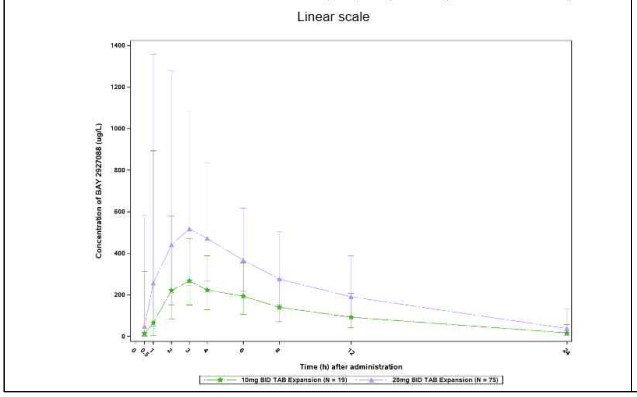
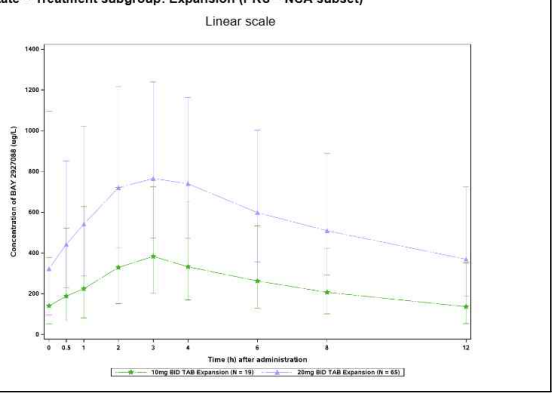


Figure 5–11 Geometric mean/SD for concentrations of sevabertinib (BAY 2927088) in plasma at steady state – Treatment subgroup: Expansion (PKS – NCA subset)



- (축적비) 가벼운 식사와 함께한 단독 투여 후 혈장 내 최대 농도는 2시간 후에 관찰되었으며, 단회투여와 다회투여 후 축적비는 Cmax와 AUC 각각 20mg BID 기준에서 1.28, 1.65로 나타났다. 각각의 용량에서 tmax 및 반감기는 유사했다.

Table 5–31 Dose Expansion/DE/BF: Single dose PK parameters of sevabertinib in plasma; geometric mean / geometric CV (%) (range) (PKS – NCA subset)

C1D1	10 mg BID TAB Expansion Group D1 n=19	20 mg BID TAB Expansion Includes data from Groups A, D, and E n=74	20 mg BID TAB Pool (DE/BF/EXP) n=98
Main PK parameters – Primary endpoints			
C_{max} [µg/L]	381 / 48.9 (184-960)	712 / 49.5 (274-2110)	718 / 49.9 (159-2110)
$AUC_{(0-12)}$ [µg·h/L]	2120 / 53.2 (755-6160)	4320 / 50.4; n=67 (1270-16600)	4250 / 50.3; n=91 (1100-16600)
Additional PK parameters			
$AUC_{(0-24)}$ [µg·h/L]	2470 / 54.1; n=18 (815-6660)	5440 / 57.4; n=67 (1570-30100)	5440 / 54.8; n=89 (1570-30100)
AUC [µg·h/L]	2650 / 61.2, n=18 (824-8530)	5570 / 56.3; n=64 (1610-21200)	5620 / 55.2; n=85 (1610-21200)
$AUC_{(0-t_{last})}$ [µg·h/L]	2500 / 57.0 (815-6710)	5060 / 62.6; n=72 (1450-29900)	5010 / 62.2; n=96 (976-29900)
t_{max} [a] [h]	2.00 (0.500-5.93)	2.02 (0.500-8.15)	2.02 (0.500-8.15)
$t_{1/2}$ [h]	5.17 / 39.5; n=18 (2.73-12.2)	5.47 / 25.6; n=64 (2.59-8.96)	5.48 / 24.2; n=85 (2.59-8.96)
CL/F [L/h]	3.78 / 61.2; n=18 (1.17-12.1)	3.59 / 56.3; n=64 (0.944-12.5)	3.56 / 55.2; n=85 (0.944-12.5)
Vz/F [L]	28.2 / 41.0; n=18 (16.5-68.8)	28.3 / 43.6; n=64 (12.2-99.4)	28.1 / 42.2; n=85 (12.2-99.4)
Derived PK parameters			
Daily exposure [µg·h/L]	4250 / 53.2 (1510-12300)	8640 / 50.4; n=67 (2540-33200)	8490 / 50.3; n=91 (2210-33200)

BID= *bis in die*, 2 times daily; C1D1=Cycle 1 Day 1; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; EXP=Expansion; n=number of participants with an event; NCA= Non-compartmental PK analysis; PKS=Pharmacokinetic analysis set; TAB=Tablet; further PK abbreviations are defined in the list of abbreviations at the beginning of the document.
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
For the BID treatment groups, the evening dose was omitted on day 1 for $AUC_{(0-24)}$ calculation.
Daily exposure is $AUC_{(0-12)}$ multiplied by 2 for BID; the calculation is based on values with full precision and the result was then rounded to 3 significant digits; BID daily exposure is not a single dose parameter.
a: median (range)
Source: Table 8.4.2/1 and Listings 10.2.5

Table 5–32 Dose Expansion/DE/BF: Steady state PK parameters of sevabertinib in plasma; geometric mean / geometric CV (%) (range) (PKS – NCA subset)

C1D15	10 mg BID TAB Expansion Group D1 n=19	20 mg BID TAB Expansion Includes data from Groups A, D, and E n=61	20 mg BID TAB Pool (DE/BF/EXP) n=83
Main PK parameters – Primary endpoints			
C_{max} [µg/L]	461 / 63.7 (138-1490)	902 / 47.0 (209-3020)	902 / 44.9 (209-3020)
$AUC_{(0-12)}$ [µg·h/L]	3000 / 71.9 (812-9580)	6750 / 52.9 (1820-26500)	6640 / 50.2 (1820-26500)
Additional PK parameters			
$AUC_{(0-t_{last})}$ [µg·h/L]	2800 / 70.2 (777-8630)	6300 / 51.6 (1750-23800)	6230 / 48.9 (1750-23800)
t_{max} [a] [h]	2.97 (0.583-8.07)	2.93 (0.583-10.8)	2.17 (0.500-10.8)
Derived PK parameters			
R_ACmax	1.21 / 41.3 (0.612-2.38)	1.31 / 51.3 (0.167-3.33)	1.28 / 50.9 (0.167-3.33)
R_AAUC	1.41 / 32.4 (0.840-2.86)	1.68 / 52.0; n=56 (0.222-5.06)	1.65 / 49.9; n=78 (0.222-5.06)
R_{Ln}	1.09 / 21.4 (0.732-1.51)	1.26 / 52.2; n=54 (0.161-4.01)	1.23 / 50.8; n=74 (0.161-4.01)
Daily exposure [µg·h/L]	6000 / 71.9 (1620-19200)	13500 / 52.9 (3630-53000)	13300 / 50.2 (3630-53000)

BID= *bis in die*, 2 times daily; C1D1=Cycle 1 Day 1; C1D15=Cycle 1 Day 15; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; n=number of participants with an event; NCA= Non-compartmental PK analysis; PKS=Pharmacokinetic analysis set; TAB=Tablet; further PK abbreviations defined in list of abbreviations at the beginning of the document.
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
R_AAUC is calculated as $AUC_{(0-12)}$ at C1D15 / $AUC_{(0-12)}$ at C1D1
R_ACmax is calculated as C_{max} at C1D15 / C_{max} at C1D1.
R_{Ln} is calculated as $AUC_{(0-12)}$ at C1D15 / AUC at C1D1.
Daily exposure is $AUC_{(0-12)}$ multiplied by 2 for BID, calculation is based on values with full precision and the result was then rounded to 3 significant digits.
a: median (range)
Source: Table 8.4.2/1 and Listings 10.2.5

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 질량 균형(mass balance) 시험에서 건강한 성인 남성 피험자를 대상으로 약 3.7MBq의 [^{14}C]-세바버티닙으로 표지된 세바버티닙 40mg(용액 제형)을 경구 투여 시,
  - 40mg 세바버티닙 용액 단회 경구 투여 후 소변 및 대변에서 총 방사능의 전체 평균 회수율은 94.1%였음
  - 주요 제거 경로는 대변 배설이었으며, 평균 회수율은 83.6%(범위 80.3~87.0%)였음. 소변 배설의 평균 회수율은 10.4%(범위 9.0~11.8%) 이었음
  - 주성분은 경구 투여 후 빠르게 흡수되었으며, tmax 중앙값은 2.50h(범위 1.00-4.00h), 평균 반감기는 6.14h(범위 4.36-8.37h)로 관찰됨
  - 총 방사능의 tmax 중앙값은 4.00h(범위 2.00-4.02h), 평균 반감기는 11.6h(범위 8.78-14.7h)로 모체 대비 긴 시간 정량 가능하였음
- EGFR 및/또는 HER2에 돌연변이가 있는 진행성 NSCLC 환자(이전에 진행성 질환 치료를 위해 최소 한 번의

전신치료를 받고 내성 혹은 진행된 환자들)에서 임상시험 중 투여된 제형은 LSF(5mg/mL), 10mg tablet, 20mg tablet 세 가지로, 최종 허가신청은 10mg 정제가 선택됨(Study 21607).

- 각 제형별 PK 프로파일은 LFS와 20mg 정제 비교 시 정제의 상대 생체이용률이 높았으며 Cmax과 AUC(0-24) 비율은 각각 2.27, 1.55였다. 10mg 정제와 20mg 정제 비교 시, 두 제형의 상대 생체이용률 결과는 유사했으며, Cmax와 AUC(0-24) 비율은 각각 0.93, 1.05였다. tmax 및 반감기는 모든 제형에서 유사했다.(tmax 1-2h, 반감기 5-6h)
- 용량 증량 시험에서 40mg BID 용량에서 DLT가 3명이 발생(3/5)하였으며, 발생한 DLT는 Grade 3 구내염(1), Grade 3 구토(1), Grade 2 설사(1) 였다. MTD는 60mg TDD로 결정되었다.
- 모든 환자가 최소 1개의 TEAE를 경험한 적이 있으며, 용량 증량/보충 파트에서 20% 이상 나타난 TEAE는 설사(79.2%), 손발톱 주위염(32.5%), 피부 건조증(29.9%), 메스꺼움 및 식욕 감소(각각 27.3%), 여드름양 피부염(24.7%), 저칼륨혈증(23.4%), 발진 및 구토(22.1%), 구내염20.8%)이었음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

1) 연령

- 고령층의 용량 조절은 필요하지 않음.
  - 집단 PK 분석 시 포함된 연령 중앙값: 62세(18-91세)
  - 반복투여 시 연령에 따른 노출량 비교

Table 19-6: Summary statistics of $AUC_{24h,ss}$ after nominal dosing of 20 mg BID categorized by AGECAT

Age group (years)	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean to <65 years[a]
<65	199	12360	6542	27490	48.84	NA (NA-NA)
≥65	136	13800	6357	32020	52.42	1.116 (1.024-1.224)

[a] Only shown when n≥10, numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach

2) 성별

- 집단 PK 분석에서 성별은 세바버티닙의 PK에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않음

Table 19-8: Summary statistics of $AUC_{24h,ss}$ after nominal dosing of 20 mg BID categorized by sex

Sex	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean to female participants[a]
Female	215	12930	6162	29480	53.15	NA (NA-NA)
Male	120	12920	6594	27740	46.03	0.9976 (0.916-1.09)

[a] Only shown when n≥10, numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach

3) 인종

- 인종 분포 및 인종별 노출량 비교
  - 아시아인 비율이 가장 높으며, 다음은 백인이었음

Table 19-10: Summary statistics of $AUC_{24h,ss}$ after nominal dosing of 20 mg BID categorized by race

Race	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean to Asian participants[a]
Asian	216	13120	6578	30740	49.28	NA (NA-NA)
White	91	12840	6220	27600	52.86	0.9791 (0.8839-1.075)
Black or African American	9	9685	6264	14940	37.6	NA (NA-NA)
American Indian or Alaska Native	1	20310	20310	20310	NA	NA (NA-NA)
Not reported	18	12550	6164	28330	59.32	NA (NA-NA)

[a] Only shown when n≥10 and race is reported, numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach

- 아시아인 대 비아시아인
  - 집단 PK 분석 결과 아시아인과 비아시아인(백인)의 노출량은 유사함

Table 19-9: Summary statistics of $AUC_{24h,ss}$ after nominal dosing of 20 mg BID categorized by Asian vs non-Asian race

Race	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean to non-Asian participants[a]
Non-Asian	119	12570	6201	27490	53.03	NA (NA-NA)
Asian	216	13120	6578	30740	49.28	1.041 (0.9516-1.145)

[a] Only shown when n≥10, numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach

4) 신장애

- 배설의 대부분이 대변(83.6%)을 통해 이뤄지므로 신기능 장애에 대한 임상시험은 미수행
- 집단 PK 분석 결과
  - 중등증 신기능 환자 표본이 작긴하나(7.5%), 소변으로 배설되는 비율(약 10%) 및 경증/중등증 신기능 환자에서 노출값이 유사한 것으로 확인됨에 따라 용량 조절은 필요 없을 것으로 판단됨
- 이 약은 중증 신 기능 장애 환자 및 말기 신장애 환자에서 연구되지 않았음

Table 19-12: Summary statistics of $AUC_{24h,ss}$ after nominal dosing of 20 mg BID categorized by renal function

Renal function	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean to normal[a]
Normal (eGFR ≥90 mL/min)	164	12360	6309	27520	51.61	NA (NA-NA)
Mild impairment (60 ≤ eGFR < 90 mL/min)	146	13710	6838	30280	48.83	1.103 (1.01-1.217)
Moderate impairment (30 ≤ eGFR < 60 mL/min)	25	12290	6095	24660	51.81	0.9968 (0.8418-1.187)

5) 간장애

- 간기능 장애에 대한 임상시험은 미수행
- 집단 PK 분석 결과
  - 경증 간기능 장애 환자는 21.8% 포함되었으며, AUC는 13.4% 증가함을 보였음. 경증 간장애 환자는 노출값이 정상 기능 환자와 차이없음. 이 약의 약동학은 중등도 또는 중증 간장애 환자에서 연구되지 않았음

Table 19-13: Summary statistics of $AUC_{24h,ss}$ after nominal dosing of 20 mg BID categorized by hepatic function

Hepatic function	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio of geom. mean to normal[a]
Normal	262	12570	6423	27720	48.98	NA (NA-NA)
Mild impairment	73	14280	6698	37580	55.06	1.134 (1.018-1.263)

[a] Only shown when n≥10, numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach

6) 체중과 혈장 알부민

- 체중 및 혈장 알부민의 증감에 따른 변화가 있으나 용량 조절은 필요하지 않음(AUC 80~125% 이내)
  - 집단 PK 분석 시 포함된 체중 중앙값: 61.3kg(29.3-155kg)
  - 집단 PK 분석 시 혈장 알부민 중앙값: 4g/dL(2.5-5.1g/dL)
- CL/F 및 Vc/F 모두 알부민 분획 및/또는 체중의 증가에 따라 증가했다.
  - 체중 및 알부민 분획이 청소율 및 분포용적의 공변량으로 판단되나, 20% 범위 내에서 제한적인 변화만 유발됨에 따라 용량조절은 필요하지 않음

Table 8-8: Continuous covariate effects on model parameters in the refined popPK model

Parameter	Continuous covariate	Median, 5th and 95th percentile of covariate	Typical parameter value at		
			5th percentile (fold change)	Median	95th percentile (fold change)
Adjusted CL/F [L/h]	Albumin fraction (ALBF)	0.56, 0.47 – 0.64	2.5 (0.81)	3.09	3.64 (1.18)
	Body weight (BW0)	61, 44 – 87, kg	2.61 (0.84)	3.09	3.72 (1.2)
Adjusted VC/F [L]	Albumin fraction (ALBF)	0.56, 0.47 – 0.64	24.2 (0.81)	30	35.4 (1.18)
	Body weight (BW0)	61, 44 – 87, kg	25.4 (0.84)	30	36.1 (1.2)
Adjusted Q/F [L/h]	Albumin fraction (ALBF)	0.56, 0.47 – 0.64	0.512 (0.81)	0.634	0.746 (1.18)
	Body weight (BW0)	61, 44 – 87, kg	0.535 (0.84)	0.634	0.762 (1.2)
Adjusted VP/F [L]	Albumin fraction (ALBF)	0.56, 0.47 – 0.64	16.5 (0.81)	20.4	24 (1.18)
	Body weight (BW0)	61, 44 – 87, kg	17.2 (0.84)	20.4	24.5 (1.2)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

1) 식이

- 음식과의 동시 투여는 노출에 대해 임상적으로 유의미한 변화를 초래하지 않음
  - 공복 대비 저지방 식사는 AUC 16.1%, Cmax 27.8% 감소, 고지방 식사는 AUC 27.6%, Cmax 55.7% 감소를 보였으며, AUC가 약 25% 수준의 변동임에 따라, 식사 상태에 따른 영향은 크지 않을 것으로 판단됨

Table 5–7: Effect of food on the PK of BAY 2927088 and M1 using ANOVA (PKS1, N=21)

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
BAY 2927088	Low-fat / fasted	AUC	21	0.8390	[0.7620; 0.9238]	18.66
		C_{max}	21	0.7225	[0.6295; 0.8293]	26.96
	HFHC / fasted	AUC	21	0.7242	[0.6578; 0.7974]	18.66
		C_{max}	21	0.4432	[0.3861; 0.5087]	26.96
Exploratory analysis						
BAY 2927088	HFHC / low-fat	AUC	21	0.8631	[0.7839; 0.9504]	18.66
		C_{max}	21	0.6134	[0.5344; 0.7041]	26.96
M1	Low-fat / fasted	AUC	21	0.8224	[0.7479; 0.9044]	18.40
		C_{max}	21	0.7799	[0.7042; 0.8638]	19.82
	HFHC / fasted	AUC	21	0.6865	[0.6232; 0.7563]	18.40
		C_{max}	21	0.6136	[0.5540; 0.6796]	19.82
	HFHC / low-fat	AUC	21	0.8347	[0.7577; 0.9195]	18.40
		C_{max}	21	0.7867	[0.7103; 0.8713]	19.82

HFHC = high-fat, high-calorie

2) 흡연

- 집단 PK 분석
  - 현재 흡연 중인 환자군이 전체 중 2.4%로 참가자 수가 적지만 비흡연자 대비 이전에 흡연 이력이 있는 환자는 AUC가 5.1% 감소하여 유의미한 영향을 미치지 않음.
    다만, 현재 흡연 중인 환자군은 비흡연자 대비 약 25% 수준의 감소를 보이긴 하나, 표본수가 적어 효과를 단정짓기는 어려움

Table 19-14: Summary statistics of $AUC_{24h,ss}$ after nominal dosing of 20 mg BID categorized by smoking status

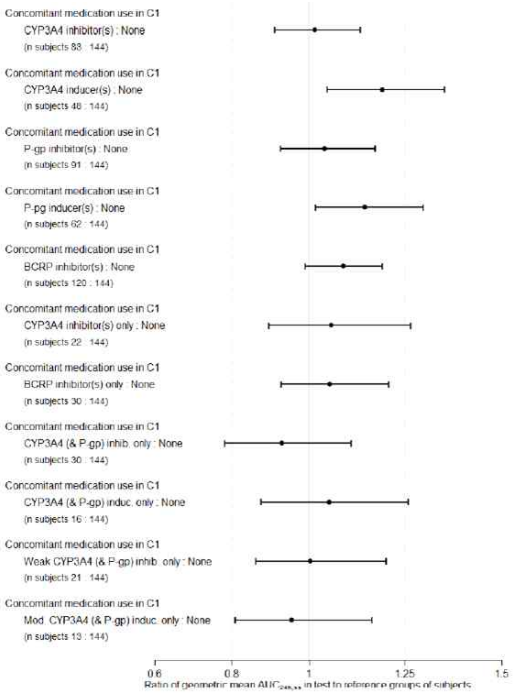
Smoking status	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio geom. mean to never[a]
Never	224	13230	6559	30290	50.61	NA (NA-NA)
Former	103	12540	5513	27520	51.66	0.9486 (0.8631-1.043)
Current	8	9966	8132	14640	23.53	NA (NA-NA)

[a] Only shown when n≥10, numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach

3) 약물-약물상호작용(DDI)

- 1상 임상시험들에서(Study 22250, 22251, 22252, 22253)
  - 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸과 병용투여 시 AUC 125%, Cmax 59.7% 증가하였으며,
  - 강력한 CYP3A4 유도제인 카르바마제핀과 병용투여 시 AUC 78.8%, Cmax 57.1% 감소하였음.
  - 민감한 CYP3A4 기질인 미다졸람의 노출도에 대해 단회 병용 투여 시 미다졸람의 AUC 및 Cmax는 각각 9.77%, 10.4% 증가하였으며, 세바버티닙 BID 다회투여 중 미다졸람 병용 시 AUC 및 Cmax는 각각 95.4%, 78.8% 증가하였음. 따라서 CYP3A4 기질과 병용투여 시 주의해야 함.
- 1상 임상시험들에서 수송체와 관련하여,
  - BCRP 기질인 로수바스타틴의 AUC 및 Cmax를 각각 24.9%, 36.7% 증가시켰음.
  - P-gp 기질인 다비가트란의 AUC를 39% 증가시켰으며, 다비가트란의 Cmax는 <5% 감소시켰음.
- 집단 PK 분석에서 약한/중등도 대사 효소 및 수송체 억제/유도제와의 병용에서 유의한 약물 상호작용은 발견되지 않음
  - 약한/중등도 CYP3A4 억제제와 병용 시(n=83) AUC가 1.6% 증가함
  - 약한/중등도 CYP3A4 유도제와 병용 시(n=48) AUC가 19% 증가함

- P-gp 억제제와 병용 시(n=91) AUC가 4.1% 증가함
- P-gp 유도제와 병용 시(n=62) AUC가 14.5% 증가함
- BCRP 억제제와 병용 시(n=120) AUC가 8.9% 증가함



The horizontal black bars indicate the 90% CI of the ratio (test to reference covariate categories) of geometric means of $AUC_{24h,ss}$.

Figure 8-5: Plot of geometric mean $AUC_{24h,ss}$ ratios for subgroups of subjects according to extrinsic covariates in FPKAS.

Table 19-15: Summary statistics of $AUC_{24h,ss}$ after nominal dosing of 20 mg BID categorized by concomitant medication use during Cycle 1

Concomitant medication use during Cycle 1	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio geom. mean to none
None (ref)	144	12450	6427	23390	48.62	NA (NA-NA)
Weak or moderate CYP3A4 inhibitor (group 1)	83	12640	6250	27520	50.8	1.016 (0.912-1.133)
Weak or moderate CYP3A4 inducer (group 1)	48	14860	7444	28580	49.86	1.19 (1.048-1.352)
P-gp inhibitor (group 1)	91	12990	5979	28580	58.71	1.041 (0.9271-1.172)
P-gp inducer (group 1)	62	14250	6850	35780	56.42	1.145 (1.018-1.297)
BCRP inhibitor (group 1)	120	13560	6593	27360	48.26	1.089 (0.9907-1.19)
BCRP inducer (group 1)	3	7846	4421	13550	71.47	NA (NA-NA)
Weak to moderate CYP3A4 inhibitor only (group 2A)	22	13110	6826	30320	47.43	1.058 (0.897-1.264)
Weak to moderate CYP3A4 inducer only (group 2B)	3	18710	13530	26770	39.32	NA (NA-NA)
P-gp inhibitor only (group 2A)	7	12430	6130	23830	63.28	NA (NA-NA)
P-gp inducer only (group 2B)	9	17710	7693	48930	84.88	NA (NA-NA)
BCRP inhibitor only (group 2A)	30	13080	6689	24750	41.04	1.054 (0.9278-1.207)
BCRP inducer only (group 2B)	1	14090	14090	14090	NA	NA (NA-NA)
CYP3A4 (& P-gp) inhibitors (group 3A)	30	11490	5177	27350	58.68	0.9305 (0.7828-1.11)
CYP3A4 (& P-gp) inducers (group 3B)	16	13030	7168	27530	43.6	1.053 (0.8764-

Table 19-15: Summary statistics of $AUC_{24h,ss}$ after nominal dosing of 20 mg BID categorized by concomitant medication use during Cycle 1

Concomitant medication use during Cycle 1	n	Geom. mean (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)	Geom. CV (%)	Ratio geom. mean to none
Weak CYP3A4 (& P-gp) inhibitors (group 4A)	21	12600	6808	23280	43.76	1.004 (0.8636-1.2)
Moderate CYP3A4 (& P-gp) inhibitors (group 4B)	4	13250	6744	28700	79.5	NA (NA-NA)
Weak CYP3A4 (& P-gp) inducers (group 5A)	2	18990	13750	26990	57.56	NA (NA-NA)
Moderate CYP3A4 (& P-gp) inducers (group 5B)	13	11980	7051	22070	40.7	0.9554 (0.809-1.164)

[a] Only shown when n≥10, numbers in brackets represent 90% CI, calculated using a bootstrap approach

4) 위산 억제제

- 위산 억제제 영향에 대한 평가 결과 (Study 22253),
  - 건강한 성인 대상 에소메프라졸(esomeprazole)과 병용 투여 시 평균 AUC와 Cmax는 각각 9.7%, 29.3% 감소하였고, tmax는 기존 2시간에서 4시간으로 지연됨.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 1개의 집단약동학 분석이 실시됨
- 21607(1/2상) 시험 포함
- pop-PK 분석에는 두 데이터셋이 포함되어 있으며, 하나는 예비 분석군(최종 분석의 약 85%)으로 2024.7.2. 데이터를 바탕으로 294명으로부터 5062개의 검체를 이용했으며, 최종 분석군은 2024.10.14. 데이터를 바탕으로 335명으로부터 5713개의 검체가 포함됨. PK 모델 개발은 NONMEM software를 통해 nonlinear mixed-effects modeling을 사용해 만들어졌음.
- 분석 목적은
  - 시험 21607에서 평가된 용량 범위에서 세바버티닙의 PK가 선형성인지(TDD 10~80mg)
  - 세바버티닙의 PK가 시간에 의존적인지

- 공변량 분석을 사용하여 PK 변동성에 대한 사전 정의된 공변량의 기여 평가

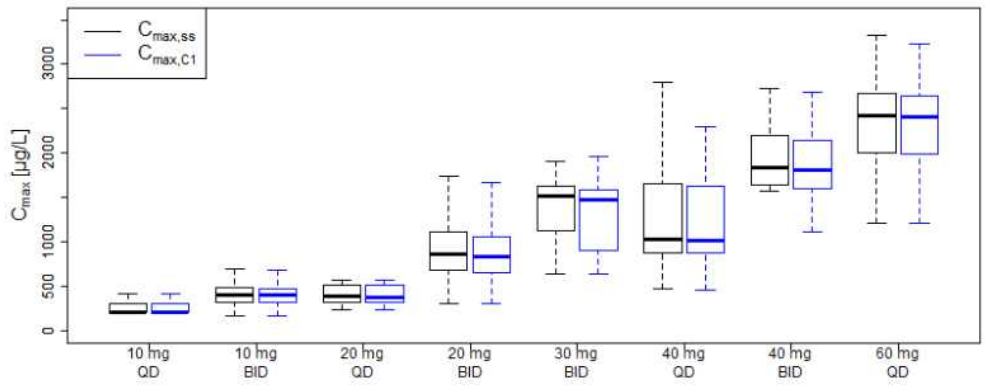
- 분석 결과

- (모델 개발) 두 개의 구획(two compartments)과 1차 흡수를 갖는 모델로 시작되었다. 예비 모델 개발 과정에서 투여 후 첫 두시간 동안의 데이터 변동성이 매우 크기 때문에 흡수를 광범위하게 조사했으며, 흡수는 다섯 개의 transit compartments로 가장 잘 설명되었음.
- (최종 Pop-PK 모델 파라미터 추정치) CL/F는 3.09(2.59% RSE)L/h 일 것으로, Vc/F는 30.0(2.13% RSE)L, Vp/F는 20.4(19.8% RSE)L일 것으로 추정되었음.
- (선형성) PK는 10mg-80mg의 TDD 범위에서 선형성인 것으로 나타났음.

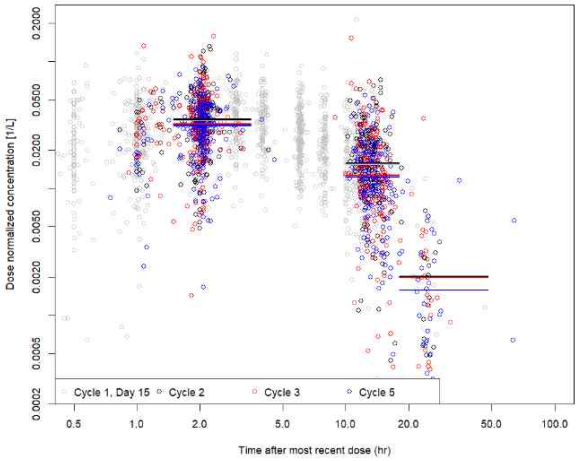
Table 19-2: Summary statistics of $AUC_{24h,ss}$ stratified by treatment

Treatment description	Daily dose	n	Geom. mean (h·µg/L)	Median (h·µg/L)	5th Percentile (h·µg/L)	95th Percentile (h·µg/L)
10mg LSF QD	10mg	4	2001	1655	1360	4030
10mg tablet BID	20mg	36	5724	5678	2830	14230
20mg LSF QD	20mg	6	3303	3015	2238	5501
20mg tablet BID	40mg	247	13130	12900	6587	27310
40mg LSF QD	40mg	8	10430	9607	4999	25900
40mg tablet QD	40mg	14	11680	10770	6149	27500
60mg tablet QD	60mg	5	19810	19150	10850	41420
30mg tablet BID	60mg	10	21400	22770	9302	51480
40mg tablet BID	80mg	5	28300	24800	22080	39410
Total		335	11710	12300	4304	27970

LSF; liquid service formulation, BID; twice daily, QD; once daily.

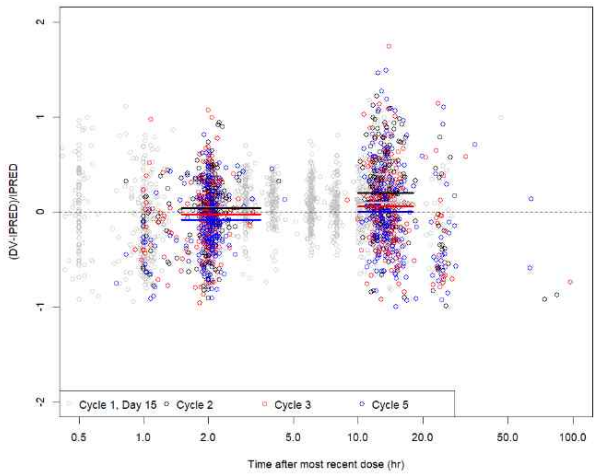


- (PK 시간 의존성) dose normalized 농도 데이터는 높은 변동성과 주기 간 큰 중복을 보여주는데, 중간 dose normalized 농도는 1~5주기 가장 최근 투약 구간 이후 비슷한 시간에 계산되었음. 1주기 15일 대비하여 5주기(~70일)의 Cmax(투약으로부터 2.5시간 뒤)농도와 Ctrough(투약으로부터 12시간 뒤)는 각각 10%와 20.1% 감소되었다.(Figure 13-5) 모델이 예측한 상대적 차이는 Cmax와 Ctrough가 각각 12.9%와 9.6%였다.(Figure 14-10) 관찰된 감소 수치가 생물학적 동등성 범위 이내이므로 임상적으로 관련이 있다고 간주되지 않음.



Bold horizontal lines show the median dose normalized concentration within each bin of time after most recent dose colored by cycle. Dose normalized concentration and time after most recent dose data are displayed on logarithmic axes. Only observations used in model development are displayed. Only data from patients with observations in Cycle 5 are considered.

Figure 13-5: Scatter plot of dose normalized quantified plasma concentration versus time after most recent dose (between 0.5 and 100 hours) for data within FPKAS colored by cycle number.



Bold horizontal lines show the median relative residual within each bin of time after most recent dose colored by cycle. Time after most recent dose data are displayed on a logarithmic axis. Only observations used in model development are displayed. Only data from patients with observations in Cycle 5 are considered.

Figure 14-10: Scatter plot of relative residuals versus time after most recent dose (between 0.5 and 100 hours) for data within FPKAS colored by cycle number.

- 공변량 분석은 내인성/외인성 PK 부분에 기재함

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- NSCLC 환자 대상 안전성·유효성 관련 임상시험은 2건으로, 이중 제1/2상 1건의 자료는 제출하였고, 활성 대조 제3상 임상시험 1건은 진행 중임.
- 허가신청 당시 study 21607으로 판매 승인된 국가는 없음. 이후 미국에서 조건부 허가 승인함.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 안전성·유효성 평가 : 제1/2상 임상시험 1건 (study 21607) ; FIH 시험
- Study 21607 용어 관련 (CTD 2.5 참조)

- 유효성 및 안전성 분석 모집단

D군 (일차 유효성 및 안전성)	HER2 활성화 돌연변이(ex20ins 포함)가 잠복한 진행성 NSCLC가 있고 이전에 전신 요법을 받았으나 HER2 ex20ins 표적요법을 받은 경험이 없는 시험대상자. 이전에 HER2 ex20ins 표적요법을 ≤2개월 동안 받았고 진행 병변 이외의 이유로 투여를 중단한 시험대상자도 적합함. 'HER2 ex20ins 표적요법'은 'HER2 활성화 돌연변이 표적요법'으로도 지칭.
E군 (지지적 유효성)	HER2 활성화 돌연변이(ex20ins 포함)가 잠복한 진행성 NSCLC가 있고 이전에 전신 요법을 받았으며 HER2 표적 ADC(예: 트라스투주맙 데룩스테칸)로 진행이 문서화된 시험대상자. HER2 ex20ins-TKI (예: 포지오티닙)를 사용한 이전 투여는 ≤2개월 동안 지속되었고 진행 병변 이외의 이유로 중단된 경우 외에는 제외되었음.
전체 시험 20mg BID (안전성)	세바버티닙을 20 mg BID 용량 수준으로 투여받은 모든 시험대상자 (모든 시험 부분, 즉 용량 증량, 보충, 확장 및 연장).

전체 시험 SAF (안전성)	세바버티닙을 어떤 용량 수준으로든 최소 1회 용량을 투여받은 모든 시험대상자 (모든 시험 부분).

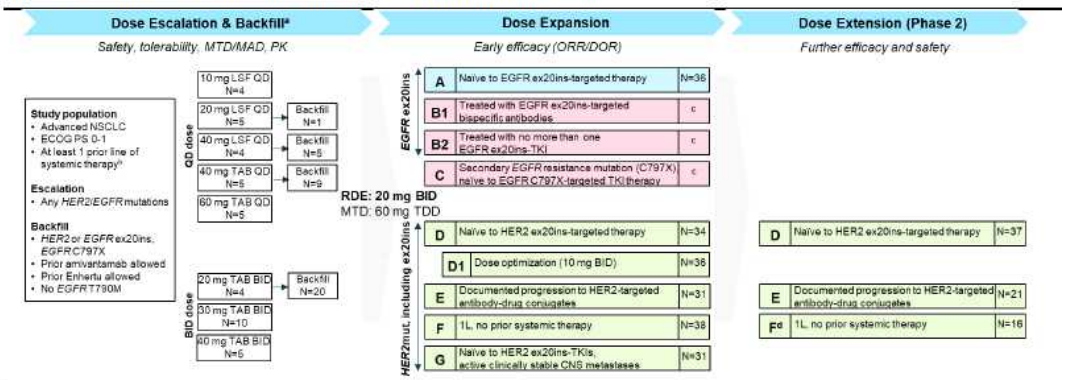
[Study 21607] HER2 및/또는 EGFR에 활성화 돌연변이가 잠복한 진행성 NSCLC 환자를 대상으로 한 비무작위배정, 공개, 단일군, 다기관, 제1/2상 시험

- 등록시작 2021.10.25., 데이터베이스 마감일 2024.10.14.
- SOHO-01 시험으로 지칭. 미국을 포함한 14개국/지역에서 수행되고 있음. 연장 부분(F군만) 등록 진행 중임.

- 시험목적
  - (일차 목적)
    · 증량, 보충 및 확장 파트 : 세바버티닙의 안전성 및 내약성 평가하고, MTD 또는 MAD를 규명하며, 약동학(PK) 특성 등을 분석
    · 연장 파트 : BICR에서 평가한 바에 따라 RECIST v1.1에 따른 확인된 ORR에 기반한 RP2D에서 세바버티닙의 유효성을 판단

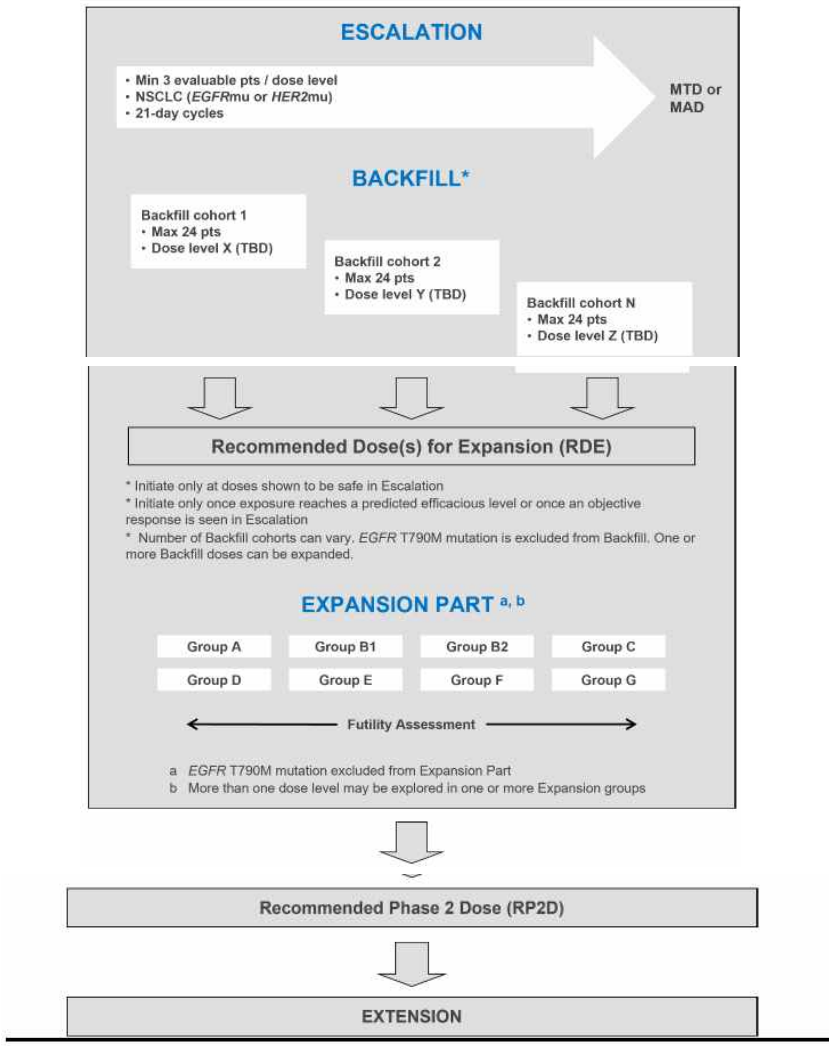
- 시험설계 및 주요 변경 : 시험 21607은 용량 증량, 보충, 용량 확장 및 투여 연장 부분으로 구성되며, 투여 연장 부분은 제2상에 해당함.
  - 세바버티닙이 HER2 및 EGFR의 돌연변이 형태의 억제제이므로 진행성 NSCLC가 있고 활성화 HER2 및/또는 EGFR 돌연변이가 문서화된 시험대상자로 제한하여 등록하였음.
  - 시험대상자의 활성화 돌연변이의 존재는 등록 전에 현지 실험실에서 종양 조직 또는 혈장에서 확인되었음. 시험대상자는 이전에 최소 1차의 전신 요법을 받았어야 함(F군 제외).
    ⇒ HER2 돌연변이 진단에 대한 1, 2차 보완자료에서 전체 시험대상자의 대부분이 NGS로 종양조직검체에서 진단하였고, 해당 품목에 대한 국내 임상 참여기관 모두 NGS를 이용하였음. 또한, 국내 대형병원에서의 HER2 돌연변이 진단 현황과 국외 동반진단기기가 국내에도 허가되어 있음. 종합적으로, 사용상의 주의사항_일반적주의 항에 HER2 돌연변이 검사 방법으로 NGS로 제한함.

Figure 1 21607 Study Design and status of the study at the time of database cut-off



1L=First-line; BID: *Bis in die*, twice daily; CNS=Central nervous system; DLT: Dose-limiting toxicity; DOR: Duration of response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal growth factor receptor; ex20ins=Exon 20 insertion; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; LSF: Liquid service formulation; MAD: Maximum administered dose; MTD: Maximum tolerated dose; NSCLC=Non-small cell lung cancer; ORR: Objective response rate; PK=Pharmacokinetics; PS=performance status; QD: Quaque die (once daily); RDE: Recommended dose(s) for Expansion; Tab: Tablets; TDD=Total daily dose; TKI: Tyrosine kinase inhibitor; US=United States
'N' represents the number of participants actually treated as of the database cut-off date.
a: Dose Escalation: Starting dose 10 mg QD with min. 3 DLT evaluable participants/dose level; Backfill: maximum 24 participants/cohort.
b: Except for Group F.
c: Development of Groups B1, B2 and C was deprioritized.
d: Dose Extension Group F was not open for enrollment in the US.

Figure 4–1: First-in-human study design



Abbreviations: *EGFR*mu = *EGFR* mutation; *HER2*mu = *HER2* mutation; MAD = Maximum administered dose; Max = Maximum; Min = Minimum; MTD = Maximum tolerated dose; NSCLC = Non-small cell lung cancer; pts = Participants; RDE = Recommended dose(s) for Expansion; RP2D = Recommended Phase 2 dose; TBD = To be determined

Note: See Figure 4–3 for a description of the groups in the Expansion part.

Figure 4–2: Dose escalation scheme

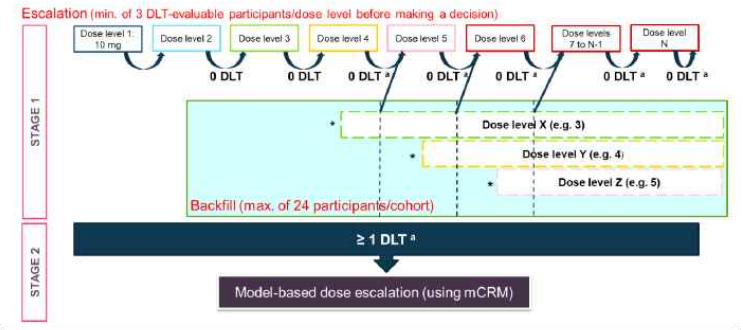
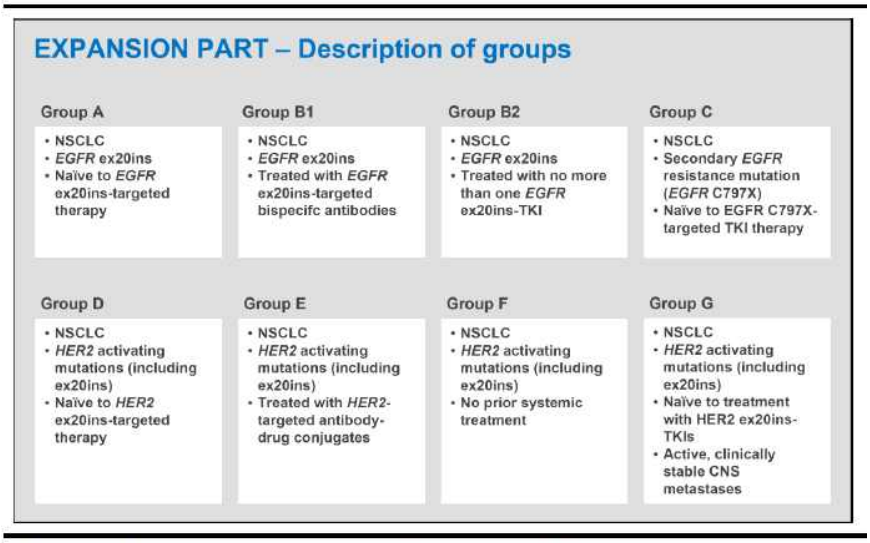


Figure 4–3: Dose Expansion groups*



Abbreviations: CNS = Central nervous system; ex20ins = Exon 20 insertion; NSCLC = Non-small cell lung cancer; TKI = Tyrosine kinase inhibitor
*One or more dose levels may be included in each Expansion group.

- 여러 확장군이 계획되었으나 B1, B2 및 C군의 개발은 우선순위가 낮아져 시험대상자가 등록되지 않았음. 확장 파트 개시에는 시차를 둔 접근법을 적용하였으며 새로 입수된 자료에 기반하여 A, D 및 E군을 우선 순위로 두었음. 세바버티닙의 용량 빛 용법의 최적화의 일부로 D군에 대한 적합성 기준을 충족하지만 10mg BID 정제 제형을 투여받은 시험대상자는 D1군으로 분류되었음.
- HER2 돌연변이 NSCLC 군의 추가 자료에서 항종양 활성의 실마리 정보*를 근거하여, 시험대상자(특히 D군 및 E군)에 대해 중점을 두기로 결정됨. 또한, F군 및 G군이 각각 임상시험계획서 변경 3개정과 6개정에서 추가되었음. * 문헌: Loong HHF, Daniele G, Yang TY, Leal TA, Goto K, Shinno Y, et al. 1320MO
- 보완자료에서 EGFRex20ins 변이 NSCLC 환자군에서 ex20ins 표적치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 임상시험 21607의 확장 그룹 A에서 치료받은 예비 결과(환자수=39명; 데이터 컷오프 날짜: 2024.2.19.)에서, 세바버티닙은 미미한(modest) 항종양 활성을 나타냄.
- 데이터마감일(2024.10.14.)은 일차 유효성 모집단에서 마지막으로 투여받은 시험대상자에 대한 최소 12주 추적 관찰 입수 가능성을 기준으로 결정됨. 이는 이 모집단에서 최소 2회의 베이스라인 이후 종양 평가의 입수 가능성에 해당함.

  '마감일 기준으로 총 357명의 시험대상자가 시험에서 투여를 받았으며, 용량 증량/보충 코호트에서 8가지 용량 수준으로 최소 1회 용량의 세바버티닙을 투여받은 시험대상자와 세바버티닙을 투여받은 확장(A군, D군, E군, F군, G군) 파트 및 연장(D군, E군, F군) 파트의 시험대상자가 포함됨.

  시험대상자는 RECIST v1.1에 따른 질병 진행, 허용할 수 없는 독성 또는 기타 참여 중단 기준이 충족될 때까지 계속 투여받도록 하였음.

  마감 시점에 용량 증량/보충 및 확장 부분의 등록은 완료됨. 연장 부분(F군만 해당)의 등록은 아직 진행 중이었음. 연장 F군은 미국에서 등록 개방되지 않았음.
- 허가 신청과 관련된 일차 유효성 및 안전성 모집단은 D군으로, 이전에 전신 요법을 받았으나 포지오티닙, 트라스투주맙 데룩스테칸과 같이 HER2 활성화 돌연변이를 표적으로 하는 요법(HER2 ex20ins 표적 요법이라고도 함)을 받은 경험이 없고, 20 mg BID로 세바버티닙을 투여 받은 HER2 활성화 돌연변이가 잠복한 진행성 NSCLC 환자로 구성됨.

- 세바버티닙(BAY 2927088)은 액상 제제 또는 코팅 정제로서 21일 주기(3주)로 연속투여됨.
  시험자가 평가한 RECIST v1.1에 따른 질병 진행, 허용할 수 없는 독성 또는 기타 중단 기준이 충족될 때까지 주기 사이에 투여 휴약 없이 세바버티닙을 투여함.

제품 라벨	BAY 2927088 **경구용 액제**	BAY 2927088 **정제**
제품명	경구용 액제 (1병은 즉시 사용하는 경구용 용액이 포함)	코팅용 정제 10 mg, 20 mg
제형	경구용 액제	즉시 방출 정제
농도	5 mg/mL	**10 mg** 및 20 mg 정제
투여경로	경구 투여	경구 투여
포장	유리병	HDPE 병

- ▸ 용량증량 (안전성, 내약성, PK, MTD/MAD)
  · 경구 용액: 10mg, 20mg 또는 40mg QD
  · 경구 정제: 40mg 또는 60mg QD 또는 20mg, 30mg 또는 40mg BID
- ▸ 보충 (RDE 식별 도움 제공)
  · 경구 용액: 20mg 또는 40mg QD
  · 경구 정제: 40mg QD 또는 20mg BID
- ▸ 용량 확장 (안전성 내약성, RDE에서의 PK 특성 분석, 예비 항종양 활성, PR2D 결정)
  · 경구 용액: 20mg 또는 40mg QD
  · 경구 정제: 40mg QD 또는 20mg BID
- ▸ 투여 연장 (제2상, PR2D 20mg BID에서 세바버티닙의 유효성 및 안전성)
  · 경구 정제: 20mg BID

- (투여 용량 조절) 임상시험계획서에서는 이상반응에 따른 상세 조절사항 설정되었음. 신청 허가사항에 대한 보완 이후 구체적인 이상반응 종류 및 그 중증도에 따른 용량 조절을 설정하였음.
- (평가 변수 및 평가 시점)
  - ▸ 유효성(종양 평가)은 처음 36주 동안 6주(±7일)마다 그리고 이후에는 9주(±7일)마다 평가함. 표준 영상(CT 또는 MRI 스캔)에 기반한 반응 및 진행 평가에 확립된 RECIST v1.1 기준을 사용했으며, BICR과 시험자가 모두 평가했음.
  - ▸ 일차 유효성 평가변수 : RECIST v1.1에 따라 BICR에서 평가한 ORR (D군 FAS)
    ORR은 최상의 전체 반응(BOR)으로 CR 또는 PR을 달성한 시험대상자의 비율로 정의됨.
    CR 및 PR은 최소 4주 간격으로 확인해야 한다는 요건을 두었음.
    * ORR은 종양 임상시험에서 표준 유효성 평가변수이며, 발암을 유발하는 돌연변이가 잠복한 NSCLC 환자 대상의 여러 다른 표적요법의 가속승인 시에도 사용되었음.
  - → 신청 허가사항에 ORR 및 DoR을 기반하여 입증됨을 추가함. 이 약의 유효성을 치료적 확증 임상시험에서 입증한 자료가 없음을 반영함.
  - ▸ 이차 유효성 평가변수 : D군에 대한 일차 분석시점에서 D군과 E군에 대한 모든 이차 평가변수 (DOR, PFS, DCR 및 OS)의 분석을 수행함
    · RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 ORR
    · BICR 및 시험자가 평가한 DCR, DOR 및 PFS

· OS

* 정의

- DCR : 시험약 첫 투여 후 최소 12주 동안 BOR이 CR, PR 또는 SD인 시험대상자의 비율
- DOR : PR 또는 CR이 첫 관찰된 시점부터 RECIST v1.1에 따라 평가된 질병 진행 날짜 또는 모든 원인으로 인한 사망(진행이 문서화되기 전에 사망이 발생한 경우)까지의 시간
- PFS : 시험약 시작일로부터 시험자 평가에 의해 질병 진행(방사선학적 평가)이 처음 문서화된 날짜 또는 모든 원인으로 인한 사망(진행이 문서화되기 전에 사망이 발생한 경우)까지의 시간
- OS : 시험약 시작 시점부터 모든 원인으로 인한 사망까지의 시간

▸ 기타 유효성 평가변수 : D군과 E군에 대해 BICR 및 시험자 평가에 의한 TTR 등

- TTR : 시험약 투여 시작부터 PR 또는 CR이 첫 관찰된 날짜까지의 시간

▸ 하위군 분석 : 유효성 평가변수 ORR 및 DOR 분석은 다음의 하위군에서 수행됨

인구통계(연령, 성별, 인종), 베이스라인 시점 ECOG PS, 지리 지역, 흡연 상태, 조직학(선암 예 또는 아니요, 편평 대 비편평), 이전 수술(폐절제술), 이전 전신 항암요법 횟수, 베이스라인 시점 뇌 전이 유무, 이전 백금, 이전 항-PD(L)1 치료 및 베이스라인 시점 HER2 TKD 돌연변이 상태.

- (분석군 등)

· 세바버티닙의 유효성은 HER2 활성화 돌연변이(ex20ins 포함)가 잠복한 다음 진행성 NSCLC 환자 모집단에서 통계분석 및 유효성 분석이 수행됨.

▸일차 유효성 모집단 D군(N=81) : 이전에 전신요법을 받았으나, HER2 활성화 돌연변이를 표적으로 하는 요법을 받은 경험이 없는 시험대상자가 포함됨. 이전 HER2 활성화 돌연변이 표적 요법을 ≤2개월 동안 받았고 진행 병변 이외의 이유로 투여를 중단한 시험대상자도 적합했음

▸지지적 유효성 자료 E군(N=55) : 이전에 전신요법을 받았으나, HER2 표적요법(ADC) 투여에도 진행이 문서화된 시험대상자 포함됨. HER2 ex20ins-TKI를 사용한 이전 투여는 ≤2개월 동안 지속되었고 진행 병변 이외의 이유로 투여를 중단된 경우 외에는 제외되었음

· 해당 모집단에는 세바버티닙을 20 mg BID로 투여받았고, D군 또는 E군에 대한 기준을 충족한 용량 증량/보충, 용량 확장 및 투여 연장 부분의 모든 시험대상자가 포함됨.

· D군 및 E군에서 유효성 분석은 FAS를 사용하였음. 20mg BID로 최소 1회 용량의 시험약을 투여받은 모든 시험대상자가 포함됨. (D군 81명, E군 55명)

· 민감도 분석: ORR에 대한 민감도 분석은 EFS를 사용하였음. 20mg BID로 최소 1회 용량의 시험약을 투여받고 베이스라인에서 측정 가능한 질병이 있었고, 최소 1회 베이스라인 이후 유효성 평가를 받았거나, 첫 번째 베이스라인 이후 유효성 평가 전에 임상적 질병진행(치료 실패)이 있는 모든 시험대상자가 포함됨. (D군 80명, E군 54명)

· 연장 파트보다 용량 증량/보충 및 용량 확장(DE/BF/확장) 파트에서 추적관찰 기간이 더 길었으므로 BICR 반응 평가에 기반한 유효성은 시험 파트별로 분석함.

- DE/BF/확장 파트 (D군 44명, E군 34명)
- 연장 파트 (D군 37명, E군 21명)

· 통계분석 결과에 대한 재분석(재현) 실시와 관련하여, 계획서에 명시된 유효성 평가변수를 기준으로 재분석을 실시하였으며, 재분석 결과가 결과보고서의 내용과 일치함을 확인하였음. 이를 통해 분석이 사전에 계획된 방법에 따라 적절히 수행되었는지를 검토하였음.

- 시험대상자 : 스크리닝 시점에 국소 진행성 NSCLC 환자로 definitive therapy에 적합하지 않거나 재발성 또는 전이성 NSCLC인 환자로 주요 선정기준 및 제외기준은 다음과 같음.

1) 주요 선정기준

모든 코호트	- ≥ 18세 남녀 - **조직학적 또는 세포학적으로 국소 진행성 NSCLC가 진단된, 스크리닝 시점에서 definifive therapy가 적합하지 않고, 재발성(recurrent) 또는 전이성 NSCLC(소세포 또는 혼합된 조직은 제외)** - 최소 1가지의 이전 전신 치료요법을 받은 이후 질환 진행(progression)이 진단된 자 (Group에 적합한 환자는 제외; **국소 진행성 또는 전이성 질환**에 대한 이전 전신요법을 받지 않아야 함) - **RECIST v1.1에 의해 측정 가능한 질환** - Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)-certified(United States [US] site) 또는 동등하게 인가된(outside of the US) local laboratory에서 평가하여 **활성화된 EGFR 및/또는 HER2 돌연변이가 문서화된 자.** 그러나 실험실적 수행이 CILA 또는 유사한 인증된 assay를 사용하지 않은 환자의 경우, 스폰서와 논의한 이후 포함시킬 수 있음. - **ECOG performance status 0 또는 1** - 최소 기대 여명이 12주인 환자 - **경구용 제제를 복용할 수 있고** 프로토콜을 따를 수 있는 환자 - 시험약을 최초 투여하기 이전에 7일 이내에 수행된 실험실 검사에서 평가된 **적절한 골수 기능** - 시험약을 최초 투여하기 이전에 7일 이내에 수행된 실험실 검사에서 평가된 **적절한 신장 기능** - 시험약을 최초 투여하기 이전에 7일 이내에 수행된 실험실 검사에서 평가된 **적절한 간 기능**
용량 증량	- 어떠한 EGFR 또는 **HER2 돌연변이**가 있는 NSCLC 환자
용량 보충	- EGFR ex20ins 돌연변이가 있고 EGFR ex20ins 표적 TKIs 투여 경험이 없거나(naïve), **HER2 활성화 돌연변이(ex20ins 포함)가 있고, HER2 ex20ins 표적 TKIs에 투여 경험이 없는 환자** 또는 - 이차 저항성 돌연변이(EGFR C797X or HER2 C805X mutations)로 EGFR C797X 표적 TKIs에 투여 경험이 없는 환자 또는 - EGFR L858R 또는 ex19del 돌연변이가 있고 어떠한 이유로든 EGFR 표적 치료에 대한 표준치료를 받을 수 없거나, 내약성이 없고, 적합하지 않거나, 거부하는 환자
용량 확장 투여 연장	- **Group A :** EGFR ex20ins 돌연변이가 있고 EGFR ex20ins 표적 치료제(예, mobocertinib, CLN-081, amivantamab, poziotinib) 투여 경험이 없는 환자. 이전에 EGFR ex20ins 표적 치료를 2개월 이하로 받았고, 진행성 질환이 아닌 다른 사유로 투여 중단한 자는 적합함. - Group B1 : EGFR ex20ins 돌연변이에 표적 이중 항체(예, amivantamab) 투여받았고 질환이 진행된 환자. 이전에 EGFR ex20ins 표적 TKIs를 투여받은 적이 있는 경우, 투여가 2개월 이하로 지속되었고 진행성 질환이 아닌 다른 사유로 투여 중단한 경우를 제외하고는 제외됨. - Group B2 : EGFR ex20ins 돌연변이에 표적 TKIs(예, mobocertinib, CLN-081, poziotinib)를 한 번만 투여받았고 질환 진행된 환자. - Group C : 이차성 EGFR 저항성 돌연변이 C797X와 EGFR C797X 표적 TKI therapy 투여 경험이 없는 환자. 이전에 EGFR C797X 표적 TKIs를 2 개월 이하로 투여하였고, 진행성 질환이 아닌 다른 사유로 투여를 중단한 자는 적합함. - **Group D :** **HER2 활성 돌연변이(ex20ins 포함)**가 있고, HER2 ex20ins 표적 치료제(예, poziotinib, trastuzumab deruxtecan) 투여 경험이 없는 환자. 이전에 HER2 ex20ins **표적 치료**를 2개월 이하로

	받았고, 진행성 질환이 아닌 다른 사유로 투여 중단한 자는 적합함. - **Group E :** **HER2 활성 돌연변이(ex20ins 포함)**가 있고, HER2 표적 항체-약물결합(ADCs 예; trastzumab deruxtecan) 투여받고 질환 진행이 진단된 환자. 이전에 HER2 ex20ins **표적 TKIs** (예; poziotinib) 투여받은 적이 있는 경우, 투여가 2개월 이하로 지속되었고 진행성 질환이 아닌 다른 사유로 투여 중단한 경우를 제외하고는 제외됨. - Group F : HER2 활성 돌연변이(ex20ins 포함)가 있고, 이전에 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대해 전신 항암 치료는 받지 않은 환자 ☞ 1차 치료제 - Group G : HER2 활성 돌연변이(ex20ins 포함)가 있고, 활성화된 임상적으로 안정적인 CNS 전이가 있고, 임상시험자의 판단에 따라 즉각적인 CNS-직접적 치료가 요구되지 않는 환자

- 주요 선정기준에 따른 시험대상자의 주요 질병 특성(조직학적 측면 등) 및 이전 치료 이력을 신청 허가사항(효능효과 등)에 반영하였음.

2) 주요 제외기준

모든 코호트	- **시험약의 최초 투여 전에 EGFR TKI를 8일 이하로 또는 말단 소실 반감기의 5배(둘 중 짧은 기간) 동안 투여 받은 자** - **위에서 설명한 EGFR TKI를 제외한 전신 항암 치료를 시험약의 첫 투여 이전에 14일 이하로 투여 받은 경우** - **시험약의 최초 투여 전에 방사선 치료, 정위 방사선 수술(stereotactic radiosurgery; SRS)와 완화 방사선(palliative radiation)을 14일 이하로 받은 자** - **시험약의 최초 투여 전에 면역치료요법을 28일 이하로 받은 자** - 불응성(Refractory) 구역 및 구토, 만성 위장관계 장애 또는 질환, 흡수 장애 증후군, 약물을 삼키지 못하는 경우 또는 이전에 명백한 위 절제/장 절제를 받은 자로서 세바버티닙의 충분한 흡수를 방해받는 경우 - 이전 항암 치료로부터 해소되지 않은 Grade ≥ 2의 어떠한 독성이 있는 경우. - **일차성 뇌 질환 또는 연수막(leptomeningeal) 질환 (증상성 또는 무증상성)의 이력이 있으며, 증상성 CNS 전이의 존재 또는 국소 치료(방사선 요법 또는 수술)가 필요한 CNS 전이**

- 참여상태 및 투여기간

1) 일차 유효성 평가 모집단 D군 (총 81명)

- 용량 증량/보충(10명), 용량 확장(34명) 및 투여 연장(37명)에서 포함됨.
- 데이터베이스 마감일 기준으로 세바버티닙 투여를 지속한 시험대상자는 50.6%(41명)임.
- 시험약 투여중단의 주요 원인은 방사선학적 평가로 진단된 진행 병변(37.0%; 18명)이었고, AE로 인한 중단은 4.9%(4명)이었음.
- 투여기간(투여 일시중지/지연 포함, 약물 세척 제외)의 중앙값 6.2개월로 0개월(0.8주)~최대 24개월 범위였음.

2) 지지적 유효성 평가 모집단 E군 (총 55명)

- 용량 증량/보충(3명), 용량 확장(31명) 및 투여 연장(21명)에서 포함됨.
- 데이터베이스 마감일 기준으로 세바버티닙 투여를 지속한 시험대상자는 45.5%(25명)임.
- 시험약 투여중단의 주요 원인은 방사선학적 평가로 진단된 진행 병변(32.7%; 18명)이었고, AE로 인한 중단은 1.8%(1명)이었음.
- 투여기간(상동)의 중앙값은 4.2개월로 0개월(1.8주) ~ 15개월 범위였음.

- 인구통계학적 특성 및 베이스라인 질병 특성 (데이터마감 2024.10.24.)

  : D군과 E군 시험대상자의 절반이상은 여성 및 아시아인으로 연령 중앙값은 60세~65세 범위임.

1) D군 특성 (n = 81) : 일차 유효성 모집단

- 연령 중앙값이 60.6세(29 – 82세)로 이중 67.9%는 65세 미만이었음. 대부분은 여성(61.7%)이었고, 아시아인(70.4%)이 가장 비율이 높았고, 백인은 총 22.2%였음.
- 가장 흔한 병력(D군 > 10%)는 고혈압(34.6%), 기침(24.7%), 빈혈(17.3%), 호흡곤란(13.6%)이었음.
- 베이스라인 암 특성은 D군에서 대부분 흡연력이 없고(61.7%), ECOG 수행능력상태 1점(61.7%)으로 이전에 뇌 전이가 없었으며(79.0%), NSCLC 선암 NOS로 분류(88.9%)되었고, IV기 질병(IV B 64.2%, IV A 27.2%)으로 진단됨.
- 모든 시험대상자는 HER2 활성화 돌연변이 있었음. 가장 흔한 돌연변이 유형은 HER2 Y772_A775dup(YVMA)이었음 (59.3%).
- 이전 항암요법으로 모든 시험대상자는 전신 항암요법을 받았음. 시험대상자의 대부분은 이전에 수술적 치료 시술을 받았으며, 절반 이상은 방사선 요법을 받지 않았음. 이전 전신 항암요법 차수는 1~8차 범위였고, 시험대상자에서 1차의 이전 전신요법은 56.8%에서, 최소 3차의 이전 요법은 약 23.5%가 받았음.
- 시험대상자의 96.3%는 이전 화학요법을 받았음. 대부분은 백금 기반 화학요법(93.8%)을 받았으며, 항-PD(L)-1 투여를 병용하거나(69.1%) 병용하지 않았음(24.7%).

  D군은 다른 이전 전신요법에 더하여 트라스투주맙 데룩스테칸을 투여받은 2명의 시험대상자를 제외하고 HER2 활성화 돌연변이 표적 요법을 받은 경험이 없었음.

  그러나, 이러한 시험대상자는 ≤2개월 동안 트라스투주맙 데룩스테칸을 투여받았고 진행 병변 이외의 이유로 투여했으므로, D군에 대한 적합성 기준을 충족하였음.

2) E군 특성 (n = 55명) : 지지적 유효성 모집단

- 연령 중앙값이 65.0세(35 – 91세)로 대부분은 여성(65.5%)이었고, 아시아인(58.2%)이 가장 비율이 높았고, 백인은 총 27.3%였음.
- 가장 흔한 병력(D군 > 10%)은 고혈압(29.1%), 기침(23.6%), 빈혈(21.8%), 호흡곤란(16.4%)이었음.
- 베이스라인 암 특성은 대부분 흡연력이 없고(63.6%), ECOG 수행능력상태 1점(72.7%)으로 이전에 뇌 전이가 없었으며(72.7%), NSCLC 선암 NOS로 분류(89.1%)되었고, IV기 질병(IV B 56.4%, IV A 29.1%)으로 진단됨.
- 모든 시험대상자는 HER2 활성화 돌연변이 있었음. 가장 흔한 돌연변이 유형은 HER2 Y772_A775dup(YVMA)이었음 (72.7%).
- 이전 항암요법으로 모든 시험대상자는 전신 항암요법을 받았음. 시험대상자의 대부분은 이전에 수술적 치료 시술을 받았으며, 절반 이상은 방사선 요법을 받지 않았음. 이전 전신 항암요법 차수는 1~8차 범위로 시험대상자의 47.3%는 3차 이상의 요법을 받았음.
- 대부분은 백금 기반 화학요법(78.2%)을 받았으며, 항-PD(L)1 투여를 병용하거나(56.4%) 병용하지 않았음(21.8%).
- 이전 항암요법으로 HER2 표적 ADC를 투여받음. 이때 총 74.5%가 트라스투누맙 데룩스테칸을 투여받았음. 이전에 트라스투누맙 데룩스테칸을 투여받은 경험이 없는 시험대상자의 25.5%는 다른 HER2 표적 ADC를 투여받았음.

인구통계학적 특성 (SAF)

	Group D	Group E (supportive)

	N=81 (100%)	N=55 (100%)
Sex, n (%)		
Female	50 (61.7%)	36 (65.5%)
Male	31 (38.3%)	19 (34.5%)
Race, n (%)		
Asian	57 (70.4%)	32 (58.2%
White	18 (22.2%)	15 (27.3%)
Black or African American	1 (1.2%)	4 (7.3%)
American Indian or Alaska native	0	0
Not reported	5 (6.2%)	4 (7.3%)
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	72 (88.9%)	50 (90.9%)
Hispanic or Latino	2 (2.5%)	1 (1.8%)
Not reported	7 (8.6%)	4 (7.3%)
Region, n (%)		
Asia	**57 (70.4%)**	**32 (58.2%)**
Western Europe and Israel	23 (28.4%)	13 (23.6%)
North America (US)	1 (1.2%)	10 (18.2%)
South America	0	0
Age, years		
n	81	55
Mean (SD)	58.8 (11.2)	63.3 (11.5)
Median	60.0	65.0
Min, Max	29, 82	35, 91
Age group, years		
< 18	0	0
18 - 64	55 (67.9%)	27 (49.1%)
65 - 84	26 (32.1%)	26 (47.3%)
≥ 85	0	2 (3.6%)
< 65	55 (67.9%)	27 (49.1%)
≥ 65	26 (32.1%)	28 (50.9%)

Max=Maximum; Min=Minimum; n=Number of participants within the category; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation; US=United States
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.1.3/2

베이스라인 암 특성 (SAF)

	Group D N=81 (100%)	Group E (supportive) N=55 (100%)
Smoking habits at informed consent, n (%)		
Never	50 (61.7%)	35 (63.6%)
Former	27 (33.3%)	19 (34.5%)
Current	4 (4.9%)	1 (1.8%)
Baseline value of ECOG Performance Status, n (%)		
0 - fully active	31 (38.3%)	15 (27.3%)
1- restricted active	50 (61.7%)	40 (72.7%)
Prior brain metastases at baseline, n (%) [a]		
No	64 (79.0%)	40 (72.7%)
Yes	17 (21.0%)	15 (27.3%)
Number of prior systemic anti-cancer therapy regimens, n (%)		
0	0	0
1	46 (56.8%)	13 (23.6%)
2	16 (19.8%)	16 (29.1%)
≥ 3	19 (23.5%)	26 (47.3%)
NSCLC histology, n (%) [b]		
Adenocarcinoma, NOS	72 (88.9%)	49 (89.1%)
Adenocarcinoma With Mixed Subtypes	3 (3.7%)	1 (1.8%)
Squamous Cell Carcinoma, NOS	3 (3.7%)	0
Bronchiolar Adenocarcinoma	2 (2.5%)	0
Squamous Cell Carcinoma, Small Cell, Nonkeratinizing	1 (1.2%)	0
Papillary Adenocarcinoma, NOS	0	1 (1.8%)

Acinar Cell Carcinoma	0	2 (3.6%)
Acinar Adenocarcinoma	0	1 (1.8%)
Missing	0	1 (1.8%)
Stage at study entry, n (%)		
Stage III A	0	1 (1.8%)
Stage III B	0	1 (1.8%)
Stage IV A	22 (27.2%)	16 (29.1%)
Stage IV B	52 (64.2%)	31 (56.4%)
Missing	7 (8.6%)	6 (10.9%)
HER2 genetic alterations, n (%)		
HER2 Y772_A775dup (YVMA)	48 (59.3%)	40 (72.7%)
HER2 point mutations	13 (16.0%)	5 (9.1%)
Other HER2 exon20ins	19 (23.5%)	9 (16.4%)
Not applicable [c]	1 (1.2%)	1 (1.8%)
Time since initial diagnosis, months [d]		
n	81	55
Mean (SD)	20.2 (19.6)	26.6 (19.3)
Median	13.2	21.8
Min, Max	2, 110	2, 103
Time since most recent progression/relapse to first administration of study treatment, months		
n	70	49
Mean (SD)	1.9 (2.3)	1.6 (2.2)
Median	1.2	0.9
Min, Max	0, 1.4	0, 1.4
Missing	11	6

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; ex20ins=exon 20 insertion; HER2=Human epidermal growth factor receptor 2; Max=Maximum; Min=Minimum; n=Number of participants within the category; N=Total number of participants; NOS=Not otherwise specified; NSCLC=Non-small cell lung cancer; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation

Note: Percentages are calculated including missing values.

a: Participants with brain metastases at baseline are participants with any target and/or non-target lesions having anatomical location being brain according to investigator assessment.

b: Histology - adenocarcinoma is defined as Acinar adenocarcinoma; Adenocarcinoma with mixed subtypes; Adenocarcinoma, NOS; Bronchiolar adenocarcinoma; Papillary adenocarcinoma, NOS, Solid adenocarcinoma with mucin formation per medical review.

c: Not applicable includes all patients that cannot be classified as HER2 Y772_A775dup, HER2 point mutations or Other HER2 ex20ins.

d: Missing day and/or month of initial diagnosis date is imputed as 1 and/or JAN.

Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.1.4/2

이전 항암요법 및 수술적 치료과정, 이전 백금 요법 및/또는 항-PD(L)1 치료

안전성 분석군	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	전체시험 20mg BID N=268 (100%)	전체시험 SAF N=357 (100%)
Any prior surgical therapeutic procedure, n (%)				
YES	78 (96.3%)	52 (94.5%)	251 (93.7%)	331 (92.7%)
No	3 (3.7%)	3 (5.5%)	17 (6.3%)	26 (7.3%)
Any prior radiotherapy, n (%)				
YES	35 (43.2%)	23 (41.8%)	94 (35.1%)	130 (36.4%)
No	46 (56.8%)	32 (58.2%)	174 (64.9%)	227 (63.6%)
Any prior systemic anti-cancer therapy, n (%)				
YES	**81 (100%)**	**55 (100%)**	208 (77.6%)	295 (82.6%)
No	0	0	60 (22.4%)	62 (17.4%)
Number of prior systemic cancer therapy regimens, n (%)				
0	0	0	60 (22.4%)	62 (17.4%)
1	46 (56.8%)	13 (23.6%)	93 (34.7%)	125 (35.0%)
2	16 (19.8%)	16 (29.1%)	46 (17.2%)	72 (20.2%)
≥ 3	19 (23.5%)	26 (47.3%)	69 (25.7%)	98 (27.5%)
Anti-cancer therapies				

안전성 분석군	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	전체시험 20mg BID N=268 (100%)	전체시험 SAF N=357 (100%)
Any prior platinum	76 (93.8%)	43 (78.2%)	183 (68.3%)	251 (70.3%)
Any prior anti-PD(L)1 treatment	58 (71.6%)	31 (56.4%)	134 (50.0%)	185 (51.8%)
Any prior platinum and no prior anti-PD(L)1 treatment	20 (24.7%)	12 (21.8%)	53 (19.8%)	73 (20.4%)
Any prior anti-PD(L)1 treatment and no prior platinum	2 (2.5%)	0	4 (1.5%)	7 (2.0%)
Any prior platinum and anti-PD(L)1 treatment	56 (69.1%)	31 (56.4%)	130 (48.5%)	178 (49.9%)
No prior platinum and no prior anti-PD(L)1 treatment	3 (3.7%)	12 (21.8%)	81 (30.2%)	99 (27.7%)
Use of prior EGFR ex20ins-targeted therapy, n (%)				
YES	3 (3.7%)	2 (3.6%)	7 (2.6%)	11 (3.1%)
No	**78 (96.3%)**	**53 (96.4%)**	261 (97.4%)	346 (96.9%)
Use of prior HER2 ex20ins-targeted therapy, n (%)				
YES	2 (2.5%)	**55 (100.0%)**	69 (25.7%)	78 (21.8%)
No	**79 (97.5%)**	0	199 (74.3%)	279 (78.2%)
Use of prior HER2 ex20ins-targeted TKI, n (%)				
YES	0	2 (3.6%)	4 (1.5%)	8 (2.2%)
No	**81 (100.0%)**	**53 (96.4%)**	264 (98.5%)	349 (97.8%)
Use of prior chemotherapy, n (%)				
YES	**78 (96.3%)**	**44 (80.0%)**	187 (69.8%)	258 (72.3%)
No	3 (3.7%)	11 (20.0%)	81 (30.2%)	99 (27.7%)
Use of prior trastuzumab deruxtecan, n (%)				
YES	2 (2.5%)	**41 (74.5%)**	51 (19.0%)	57 (16.0%)
No	**79 (97.5%)**	14 (25.5%)	217 (81.0%)	300 (84.0%)

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR=Epidermal growth factor receptor; ERBB2 (HER2)= Fuman epidermal growth factor receptor 2; ex20ins=Exon 20 insertion; NOS= Not otherwise specified; NSCLC=Non-small cell lung cancer; SAF=Safety analysis set

Note: Percentages are calculated including missing values.

a: Participants with brain metastases at baseline are participants with any target and/or non-target lesions having anatomical location being brain according to investigator assessment.

b: Not applicable includes all patients that cannot be classified as HER2 Y772_A775dup, HER2 point mutations or Other HER2 ex20ins.

c: Histology - adenocarcinoma is defined as Acinar adenocarcinoma; Adenocarcinoma with mixed subtypes; Adenocarcinoma, NOS; Bronchiolar adenocarcinoma; Papillary adenocarcinoma, NOS, Solid adenocarcinoma with mucin formation per medical review.

d: Missing day and/or month of initial diagnosis date is imputed as 1 and/or JAN.

- D군, E군, 전체 시험 20mg BID(268명) 및 전체 시험 SAF(357명)의 인구통계학적 특성, 병력 및 이전 전신요법 노출 프로파일은 유사하였음.

- 노출 정도

- 데이터베이스 마감일 기준으로 시험의 연장 부분에서 진행 중인 시험대상자의 투여 기간이 전반적으로 짧았기 때문에 D군 및 E군에서 투여한 전체 기간 중앙값(일시중지/지연은 포함하나 약물 wash out 제외)은 상대적으로 짧았음(각각 6.2개월과 4.2개월).

- D군 및 E군에서 투여 주기 수의 중앙값은 9.05 및 6.05 였음. D군은 대부분이 7주기 이상으로 투여받았음(74.1%).

- D군 및 E군에서 계획된 용량 중 투여된 용량의 백분율 중앙값은 > 95%이었음.

시험약 노출도 (SAF)

	Group D N=81 (100%)	Group E (supportive) N=55 (100%)
Time on treatment, months [a]		
Median (min, max)	6.2 (0, 24)	4.2 (0, 15)
Mean (SD)	7.9 (5.4)	5.2 (3.3)
Categories, n (%)		
≤1 months	2 (2.5%)	3 (5.5%)
> 1 to 3 month	8 (9.9%)	9 (16.4%)
> 3 to 6 month	22 (27.2%)	29 (52.7%)
> 6 to 9 month	30 (37.0%)	6 (10.9%)
> 9 to 12 month	3 (3.7%)	4 (7.3%)
> 12 to 15 month	1 (1.2%)	4 (7.3%)
> 15 month	15 (18.5%)	0
Number of cycles		
Median (min, max)	**9.05 (0.3, 35.3)**	6.05 (0.6, 21.4)
Mean (SD)	11.47 (7.87)	7.48 (4.83)
Categories, n (%)		
< 1	2 (2.5%)	2 (3.6%)
1-2	0	6 (10.9%)
3-4	9 (11.1%)	7 (12.7%)
5-6	10 (12.3%)	16 (29.1%)
7-9	32 (39.5%)	13 (23.6%)
> 9	28 (34.6%)	11 (20.0%)
Percent of the planned dose (20 mg BID)		
Median (min, max)	98.51 (18.5, 100.0)	95.22 (41.0, 100.5)
Mean (SD)	86.71 (20.38)	83.10 (20.66)
Actual dose per day, mg		
Median (min, max)	39.52	38.09
Mean (SD)	34.69 (8.16)	33.23 (8.26)

BID=Twice daily; Max=Maximum; Min=Minimum; N=Total number of participants; n=Number of participants within the category; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation.
a: Overall time including interruptions/delays while excluding washout.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.1.8/2, Table 8.1.8/4

- 추적관찰 기간 중앙값 (시험약 투여 시작~데이터베이스 마감일)

- 추적관찰 기간 중앙값은 D군 7.3개월(범위 1~24개월), E군 5.7개월(범위 2~15개월)이었음.

- D군과 E군 모두에서 DE/BF/확장 부분의 추적관찰 기간이 연장 부분의 추적관찰 기간보다 더 길었음.

	Group D			Group E (supportive)		
	DE/BF/Expansion	Extension	Total DE/BF/Expansion+Extension	DE/BF/Expansion	Extension	Total DE/BF/Expansion+Extension
N	44	37	81	34	21	55
Mean (SD)	13.7 (6.1)	6.5 (0.5)	10.4 (5.8)	8.9 (3.8)	4.5 (1.0)	7.2 (3.7)
Median	16.2	6.6	7.3	9.3	4.5	5.7
Min, Max	1, 24	5, 7	1, 2.4	2, 15	3, 7	2, 15
≤ 6 개월	6 (13.6%)	6 (16.2%)	12 (14.8%)*	9 (26.5%)	20 (95.2%)	29 (52.7%)*
> 6 to 12 개월	9 (20.5%)	31 (83.8%)	40 (49.4%)*	18 (52.9%)	1 (4.8%)	19 (34.5%)*
> 12 개월	29 (65.9%)	0	29 (35.8%)*	7 (20.6%)	0	7 (12.7%)*

DE/BF=Dose Escalation/Backfill; FAS=Full analysis set; Max=Maximum; Min=Minimum; N=Total number of participants; SD=Standard deviation
*Numbers calculated manually

Follow-up duration includes time from the start of study treatment to the end of the study. For participants who died, the death date was used as the date of end of study. For participants lost to follow-up or alive at the time of analysis, the last known alive date was used.

<이전 전신요법 경험이 있으며, HER2 ex20ins 표적 요법 투여 경험이 없는 대상자 : D군>

- 일차 유효성 평가 결과 (FAS)
  - 일차 유효성 모집단 D군(81명)에서 BICR에 의해 확인된 ORR은 60.5% (95%CI: [49.0, 71.2])였으며, 95% CI의 하한은 사전 정의된(SAP 2.0) 30% 한도를 초과함.
  - D군 FAS의 반응자 총 49명은 CR 1명(1.2%), PR 48명(59.3%)이 포함됨.
  - 용량증량/보충/용량확장(DE/BF/Expansion) 및 투여연장(Extension)에서 별도 분석 시,
    · DE/BF/Expansion(44명)의 BICR에 의해 확인된 ORR은 56.8% (95% CI: [41.0, 71.7])임.
    · Extension(37명)의 BICR에 의해 확인된 ORR은 64.9% (95% CI: [47.5, 79.8])임.
- 민감도 분석 (EFS)
  - 민감도 분석에 총 80명의 시험대상자가 EFS에 따라 평가되었음. 이는 FAS에서의 주요 ORR 분석 결과와 일관적인 경향을 나타내었음.
    · BICR에 의해 확인된 ORR : 61.3% (95%CI: [49.7, 71.9])
    · 시험자 평가에 의해 확인된 ORR: 60.5% (95%CI: [48.4, 70.8])

D군 (FAS)	BICR (눈가림된 독립적 중앙 리뷰)						(2차) 시험자	
	DE/BF/Expansion N=44		Extension N=37		Total N=81		Total N=81	
반응 평가	**n(%)**	**[95% CI]**	**n(%)**	**[95% CI]**	**n(%)**	**[95% CI]**	**n(%)**	**[95% CI]**
ORR[a]	**25 (56.8%)**	[41.0, 71.7]	**24 (64.9%)**	[47.5, 79.8]	**49 (60.5%)**	[49.0, 71.2]	48 **(59.3%)**	[47.8, 70.1]
DCR[b]	34 (77.3%)	[62.2, 88.5]	32 (86.5%)	[71.2, 95.5]	66 (81.5%)	[71.3, 89.2]	68 (84.0%)	[74.1. 91.2]
CR	1 (2.3%)		0		1 (1.2%)		1 (1.2%)	
PR	24 (54.5%)		24 (64.9%)		48 (59.3%)		47 (58.0%)	
SD	11 (25.0%)		11 (29.7%)		22 (27.2%)		22 (27.2%)	
PD	5 (11.4%)		2 (5.4%)		7 (8.6%)			
NE	3 (6.8%)		0		3 (3.7%)			
NA	0		0		0			
NA (ongoing)	0		0		0			
사건까지의 시간 평가	**Month**	**[95% CI]**	**Month**	**[95% CI]**	**Month**	**[95% CI]**	**Month**	**[95% CI]**
DOR 중앙값 (범위)[c]	9.2 (2.6–21.5*)	[5.2, A]	5.2 (1.3*–5.7)	[4.3, A]	6.8 (1.3*–21.5*)	[5.2, 15.0]	6.8 (1.4*–21.5*)	[5.2, A]
PFS 중앙값 (범위)	8.1 (0.0*–22.8*)	[6.5, 16.4]	6.6 (2.5–7.1)	[5.5, A]	7.1 (0.0*–22.8*)	[6.2, 14.7]	7.5 (0.0*–22.8*)	[6.6, 12.4]
TTR 중앙값 (범위)[c]	NA		NA		1.4 (1.1–4.2)	[1.3, 1.4]	1.3 (1.1–10.2)	[1.2, 1.4]
OS 중앙값 (범위)	NA		NA		A (0.9*–24.3*)	[15.4, A]	A (0.9*–24.3*)	[15.4, A]

데이터 마감일 2024.10.14.

A=Value cannot be estimated due to censored data; CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; NA=Not available; ORR=Objective response rate; OS=Overall survival; PFS=Progression-free survival; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=Stable disease; TTR=Time to response.

*: Censored observation

a: Participants with confirmed CR or PR.

b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.

c: Calculated for the subset of participants with confirmed CR or PR.
Notes:
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.
Response endpoints: Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
Time-to-event-endpoints: Median and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates. The 95% CIs for the median were calculated using a log-log transformation.
NE: Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
NA: Participants who have no post-baseline tumor assessment, but who discontinued due to a drug-related toxicity, death or progression by clinical judgment before disease was re-evaluated and were therefore considered evaluable (considered as non-responder).
NA (ongoing): Participants who have no post-baseline tumor assessment and are considered as 'ongoing'.

RECIST version 1.1.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.2.1/5, Table 8.2.1/6, Table 8.2.1/7, Table 8.2.1/8, Table 8.2.2/2, Table 8.2.2/3, Table 8.2.2/4, Table 8.2.2/5, Table 8.2.2/9, Table 8.2.2/10, Table 8.2.2/12, Table 8.2.2/13, Table 8.2.2/14, Table 8.2.2/15, and Table 8.2.2/17

- 데이터마감일이 더 연장된 분석결과에서도 D군 및 E군의 ORR이 유지되었음.

- 이차 유효성 평가 결과 (FAS)

1) 시험자 평가에 의해 확인된 ORR
- D군에서 시험자 평가에 의해 확인된 ORR은 59.3% (95% CI: [47.8, 70.1])이었음.
  이러한 반응자 중 CR 1명(1.2%), PR 47명(58.0%)이었음.
- 반응자 및 비반응자 평가에 대한 BICR이 평가와 시험자 평가 간 일관적이었음.

2) BICR 평가에 의한 DOR
- D군 FAS의 49명 반응자에서 카플란-마이어 추정치에 기반한 BICR 평가에 의한 DOR 중앙값(중도절단값 포함)은 6.8개월 (95%CI: [5.2, 15.0])이었고, 1.3 ~ 21.5개월 범위였음.
- DOR 추적관찰 기간 중앙값은 최초 방사선학적 반응으로부터 4.3개월(범위: 1~22개월)이었음.
- 49명의 반응자 중 기준 시간 이후 DOR이 관찰된 시험대상자의 비율
  : 6개월 이상(26.5%), 9개월 이상(20.4%) 및 12개월 이상(16.3%)
- 49명의 반응자 중 카플란-마이어 방법에 기반할 때, 최초 방사선학적 반응 후에 지속적으로 반응을 보이는 것으로 추정된 시험대상자 비율
  : 6개월 이상(55.8%), 9개월 이상(47.2%) 및 12개월 이상(42.5%)
- 반응자 중 29명(59.2%)는 중도절단되었고, 중도절단된 시험대상자 중 25명(86.2%)은 데이터 마감일 시점 또는 이전의 마지막 종양 평가일까지 문서화된 방사선학적 PD 또는 사망이 없었음. 데이터베이스 마감일(2024년 10월 14일) 기준으로 방사선학적 PD 또는 사망의 증거를 보이지 않은 반응자의 추적관찰이 더 길어 DOR 중앙값은 변경될 수 있음.
- 시험 부분별로 분석 시, DOR 중앙값은 연장 부분보다 DE/BF/확장 부분에서 더 길었음.
  · DE/BF/확장(N=44) : BICR에 의한 DOR 중앙값은 9.2개월(범위: 2.6~21.5개월, 중도절단값 포함)이었으며 최초 방사선학적 반응으로부터 추적관찰 기간 중앙값은 6.3개월 시점에 중도절단률은 48%였음.
  · 연장(N=37) : BICR에 의한 DOR 중앙값은 5.2개월(범위: 1.3~5.7개월, 중도절단값 포함)이었으며 최초 방사선학적 반응으로부터 추적관찰 기간 중앙값 4.1개월 시점에 중도절단률은 70.8%였음.

3) 시험자 평가에 의한 DOR
- D군에서 시험자 평가에 의한 DOR 중앙값은 FAS의 반응자 48명에서 6.8개월(범위: 1.4~21.5개월, 중도절단값 포함)이었음. 이는 반응에 대한 BICR 평가와 일치하였음.

4) DCR
- BICR에 의해 확인된 DCR: 81.5% (95% CI: [71.3, 89.2])

- 시험자 평가에 의해 확인된 DCR : 84.0% (95% CI: [74.1, 91.2])

5) PFS

- BICR에 의해 확인된 PFS 중앙값 : 7.1 개월 (95% CI: [6.5, 14.7])

  DE/BF/Expansion PFS 중앙값 : 8.1개월 (95% CI: [6.5, 16.4])

- 시험자 평가에 의해 확인된 PFS 중앙값 : 7.5 개월 (95% CI: [6.6, 12.4])

- PFS 사례는 주로 방사선학적 진행(PD가 없는 사망 아님)이었음.

6) OS : 데이터마감일 시점에서 충분한 자료가 아님. D군에서 OS 중앙값에 도달하지 못했음. 62명의 시험대상자 (76.5%)가 중도절단되었음. OS 범위(중도절단값 포함)는 0.9개월~24.3개월이었음.

- 기타 이차 평가변수 분석 결과

- TRR에 대한 탐색적 분석

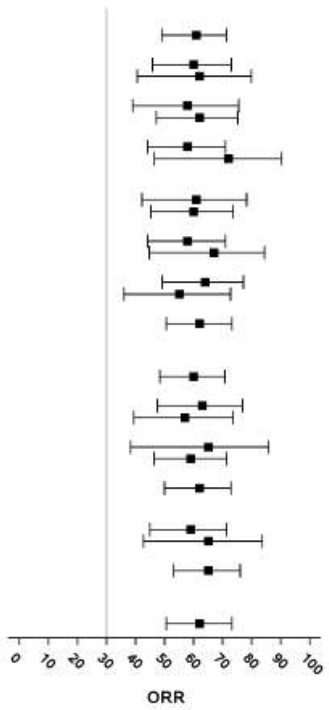
· D군에서 반응자(49명)의 TRR 중앙값은 BICR에 의해 1.4 개월 (95% CI: [1.3, 1.4])였고, 시험자 평가에 의해 1.3 개월 (95% CI: [1.2, 1.4]) 였음.

- 하위군 분석 (ORR)

- D군의 ORR 결과는 인구통계, 베이스라인 암 특성 및 이전 치료에 기반하여 사전 명시된 하위군 전체에서 일관적이었고 > 57%이었음.

Figure 4-1 Subgroup analysis of ORR by BICR in Study 21607 - Group D (FAS)

	#Participants (%)	#CR,PR	ORR(95% CI)
All participants			
Overall	81(100%)	49	60.5 (49, 71.2)
Age group			
<65	55(67.9%)	33	60.0 (45.9 , 73.0)
>=65	26(32.1%)	16	61.5 (40.6 , 79.8)
Sex			
M	31(38.3%)	18	58.1 (39.1 , 75.5)
F	50(61.7%)	31	62.0 (47.2 , 75.3)
Race			
Asian	57(70.4%)	33	57.9 (44.1 , 70.9)
White	18(22.2%)	13	72.2 (46.5 , 90.3)
Other	6(7.4%)	3	NC
ECOG PS at baseline			
0 - FULLY ACTIVE	31(38.3%)	19	61.3 (42.2 , 78.2)
1 - RESTRICTED ACTIVE	50(61.7%)	30	60.0 (45.2 , 73.6)
Geographical region			
Asia	57(70.4%)	33	57.9 (44.1 , 70.9)
Non-Asia	24(29.6%)	16	66.7 (44.7 , 84.4)
Smoking status			
Never	50(61.7%)	32	64.0 (49.2 , 77.1)
Former/Current	31(38.3%)	17	54.8 (36.0 , 72.7)
Histology adenocarcinoma			
Yes	77(95.1%)	48	62.3 (50.6 , 73.1)
No	4(4.9%)	1	NC
Prior surgery pneumonectomy			
Yes	1(1.2%)	1	NC
No	80(98.8%)	48	60.0 (48.4 , 70.8)
Number of prior systemic anti-cancer therapy			
<2	46(56.8%)	29	63.0 (47.5 , 76.8)
>=2	35(43.2%)	20	57.1 (39.4 , 73.7)
Brain metastases at baseline			
Yes	17(21%)	11	64.7 (38.3 , 85.8)
No	64(79%)	38	59.4 (46.4 , 71.5)
Prior platinum			
Yes	76(93.8%)	47	61.8 (50.0 , 72.8)
No	5(6.2%)	2	NC
Prior anti-PD(L)1 treatment			
Yes	58(71.6%)	34	58.6 (44.9 , 71.4)
No	23(28.4%)	15	65.2 (42.7 , 83.6)
HER2 TKD mutations status at baseline			
Yes	72(88.9%)	47	65.3 (53.1 , 76.1)
No	8(9.9%)	2	NC
Histology			
Squamous	4(4.9%)	1	NC
Non-squamous	77(95.1%)	48	62.3 (50.6 , 73.1)



BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; CR=Complete response; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FAS=Full analysis set; HER2=Human epidermal growth factor receptor 2; ORR=Objective response rate; PD(L)1=Programmed Death Ligand 1; PR=Partial response, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TKD=Tyrosine kinase domain.
95% CI by exact binomial calculation.
NC: Not calculable due to number of participants in subgroup <10% of total number of participants in respective group.
RECIST version 1.1
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Figure 8.2.1.1/1s1

• 표적 병변

- D군(FAS)에 대해 BICR에 의한 반응 평가에 기반한 표적 병변 크기의 베이스라인 대비 최상의 백분율 변화는 연령, 이전 치료 및 종양 유형과 관계없이 77명의 시험대상자(95.1%)에서 표적 병변 크기의 베이스라인 대비 감소가 관찰되었음(모듈 5.3.5.2, 보고서 B003047, 표 8.2.1/3s1). 2명(2.5%)은 약간의 증가를 나타내었음. 2명의 시험대상자는 베이스라인 후 전체 평가를 받지 않았으며 해당 도표에 표시되어 있지 않았음.

<이전 전신요법 경험이 있으며, HER2 표적 ADC로 진행이 문서화된 자: E군>

: 지지적 유효성 모집단 E군의 유효성 결과는 모집단 D군의 결과를 뒷받침함

FAS(55명), EFS(54명)

• ORR

- 추적관찰 기간 중앙값 5.7개월(범위: 2~15 개월)
- E군 FAS(55명)에서 BICR에 의해 확인된 ORR은 34.5% (95%CI: [22.2, 48.6]) 였음.
  이는 95% CI의 하한은 사전 정의된 20% 한도(SAP 2.0)을 초과함.
  BICR에 의한 반응자 19명 중에서 CR 3명(5.5%), PR 16명(29.1%)이었음.
- 민감도 분석(EFS, 54명)에서 BICR에 의한 ORR은 35.2% (95%CI: [22.2, 49.4])로 FAS군 ORR 분석 결과와 일관적임.
- 시험 부분별 ORR 분석에서는 유사한 결과가 나타났음.
  용량증량/보충/용량확장(DE/BF/Expansion) 및 투여연장(Extension)에서 별도 분석 시,
  · DE/BF/Expansion(34명)의 BICR에 의해 확인된 ORR은 35.3% (95% CI: [19.7, 53.5])임.
  · Extension(21명)의 BICR에 의해 확인된 ORR은 33.3% (95% CI: [14.6, 57.0])임
- 하위군 분석에서 사전명시된 인구통계, 베이스라인 암 특성 및 이전 요법에 따른 하위군에서도 ORR 측면에서 유리한 경향이 관찰됨.
- 이차 평가변수로 시험자 평가에 의해 확인된 ORR은 38.2% (95% CI: [25.4, 52.3])으로 BICR 평가에 의한 결과와 일관적이었음. 시험자 평가에 따른 반응자는 총 21명으로 모두 최상의 반응으로 PR 이었음.

• DOR

- 반응자 19명에서 카플란-마이어 추정치에 기반한 BICR에 의한 DOR 중앙값은 8.5 개월 (95% CI: [4.1, 추정불가]) 이었고, 범위는 1.0~13.2개월(중도절단값 포함)이었음.
- DOR 추적관찰 중앙값은 최초 방사선학적 반응으로부터 4.1개월(범위: 1~13개월)이었음.
- DE/BF/확장 및 연장 부분에 대한 별도 분석 시, DOR 중앙값은 추정 불가능 하였음.
  · 최초 방사선학적 반응으로부터 DOR 추적관찰 기간 중앙값 시점의 중도절단율
  DE/BF/확장 : 5.5개월 시점, 중도절단율 75%
  연장 : 2.6개월 시점, 중도절단율 85.7%
- DOR 기준 시간에 따라 반응자 19명 중 6개월 이상 26.3%(5명), 9개월 이상 15.8%(3명) 및 12개월 이상 5.3%(1명)이 관찰되었음.
- 반응자 중 15명(78.9%)이 중도절단되었고, 중도절단된 반응자 중 12명은 마지막 종양 평가까지 문서화된 방사선학적 PD 또는 사망이 없었음.
- 카플란-마이어 방법에 기반하여, 49명 반응자 중 82.5%(95% CI: [60.4, 100.0])은 최초 방사선학적 반응 후 DOR이 ≥ 6개월인 것으로 추정됨. 반응자의 49.5%는 9개월 시점에도 지속적으로 반응을 보이는 것으로 추정되었음.

- 시험자 평가에 의한 DOR 중앙값은 9.5개월이었음 (95% CI: [4.1, 추정불가]).

- PFS
  - E군 FAS에서 BICR에 의해 확인된 PFS 중앙값 : 5.4 개월 (95% CI: [4.1, 9.7])
  - 시험자 평가에 의해 확인된 PFS 중앙값 : 6.5 개월 (95% CI: [4.2, 10.7])
- OS : 데이터 마감일 시점에서 충분한 자료가 아님. E군에서 OS 중앙값은 12.9개월(95% CI: [11.1, 추정 불가])이었음. 41명의 시험대상자(74.5%)가 중도절단되었음. OS 범위(중도절단값 포함)는 1.9개월~14.9개월이었음.
- TTR (기타 사전 명시된 유효성 평가변수)
  - E군의 TTR 중앙값은 BICR에 의해 1.3개월(95% CI: [1.2, 1.3])이었고, 시험자평가에 의해 1.3개월(95% CI: [1.3, 1.4])이었음.

E군 (FAS)	BICR (눈가림된 독립적 중앙 리뷰)						시험자	
	DE/BF/Expansion N=34		Extension N=21		Total N=55		Total N=55	
반응 평가	**n(%)**	**[95% CI]**	**n(%)**	**[95% CI]**	**n(%)**	**[95% CI]**	**n(%)**	**[95% CI]**
ORR[a]	**12 (35.3%)**	[19.7, 53.5]	**7 (33.3%)**	[14.6, 57.0]	**19 (34.5%)**	[22.2, 48.6]	**21 (38.2%)**	[25.4, 52.3]
DCR[b]	21 (61.8%)	[43.6, 77.8]	17 (81.0%)	[58.1, 94.6]	38 (69.1%)	[55.2, 80.9]	35 (63.6%)	[49.6. 76.2]
CR	3 (8.8%)		0		3 (5.5%)		0	
PR	9 (26.5%)		7 (33.3%)		16 (29.1%)		21 (38.2%)	
SD	13 (38.2%)		12 (57.1%)		25 (45.5%)		22 (40.0%)	
PD	5 (14.7%)		2 (9.5%)		7 (12.7%)		9 (16.4%)	
NE	4 (11.8%)		0		4 (7.3%)		3 (5.5%)	
NA	0		0		0		0	
NA (ongoing)	0		0		0		0	
사건까지의 시간 평가	**Month**	**[95% CI]**	**Month**	**[95% CI]**	**Month**	**[95% CI]**	**Month**	**[95% CI]**
DOR 중앙값 (범위)[c]	A (1.0*–13.2*)	[4.1, A]	A (1.1*–4.2*)	[2.7, A]	8.5 (1.0*–13.2*)	[4.1, A]	9.5 (1.2*–13.2*)	[4.1, A]
PFS 중앙값 (범위)	5.3 (0.0*–14.5*)	[3.9, 8.1]	A (1.1–5.5*)	[4.1, A]	5.4 (0.0*–14.5*)	[4.1, 9.7]	6.5 (0.0*–14.5*)	[4.2, 10.7]
TTR 중앙값 (범위)[c]	NA		NA		1.3 (1.1–2.7)	[1.2, 1.3]	1.3 (1.1–5.5)	[1.3, 1.4]
OS 중앙값 (범위)	NA		NA		12.9 (1.9*–14.9*)	[11.1, A]	12.9 (1.9*–14.9*)	[11.1, A]

데이터 마감일 2024.10.14.

A=Value cannot be estimated due to censored data; CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; NA=Not available; ORR=Objective response rate; OS=Overall survival; PFS=Progression-free survival; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=Stable disease; TTR=Time to response.

*: Censored observation

a: Participants with confirmed CR or PR.

b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.

c: Calculated for the subset of participants with confirmed CR or PR.

Notes:

CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.

Response endpoints: Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.

Time-to-event-endpoints: Median and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates. The 95% CIs for the median were calculated using a log-log transformation.

NE: Requirement of CR/PR/SD/PD not met.

NA: Participants who have no post-baseline tumor assessment, but who discontinued due to a drug-related toxicity, death or progression by clinical judgment before disease was re-evaluated and were therefore considered evaluable (considered as non-responder).

NA (ongoing): Participants who have no post-baseline tumor assessment and are considered as 'ongoing'.

RECIST version 1.1.

Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.2.1/5, Table 8.2.1/6, Table 8.2.1/7, Table 8.2.1/8, Table 8.2.2/2, Table 8.2.2/3, Table 8.2.2/4, Table 8.2.2/5, Table 8.2.2/9, Table 8.2.2/10, Table 8.2.2/12, Table 8.2.2/13, Table 8.2.2/14, Table

8.2.2/15, and Table 8.2.2/17

- 표적 병변
  - E군 FAS의 시험대상자 55명 중 54명(98.2%)에 대해 최상의 변화를 밝혀낼 수 있었음. 8명(14.5%)를 제외한 모두에서 베이스라인 대비 표적 병변 크기 감소가 관찰되었으며, 4명의 시험대상자(7.3%)는 ≥70% 감소하였음.

<D군 및 E군의 주요 유효성 평가변수 비교표>

Table 3 - 11 Concordance-discordance between investigator assessment and BICR (FAS)

Investigator assessment, n (%)	Independent assessment (BICR), n (%)		
	Responder	Non-Responder	Total
Group D			
Responder	37 (45.7%)	11 (13.6%)	48 (59.3%)
Non-Responder	12 (14.8%)	21 (25.9%)	33 (40.7%)
Total	49 (60.5%)	32 (39.5%)	81 (100.0%)
Agreement rate			**58 (71.60%)**
Group E (supportive)			
Responder	13 (23.6%)	8 (14.5%)	21 (38.2%)
Non-Responder	6 (10.9%)	28 (50.9%)	34 (61.8%)
Total	19 (34.5%)	36 (65.5%)	55 (100.0%)
Agreement rate			**41 (74.55%)**

Table 3 - 13 DOR by BICR by study part (FAS)

	Group D			Group E (supportive)		
	DE/BF/Expansion	Extension	Total DE/BF/Expansion + Extension	DE/BF/Expansion	Extension	Total DE/BF/Expansion + Extension
N	25	24	49	12	7	19
Number (%) of participants with event	13 (52.0%)	7 (29.2%)	20 (40.8%)	3 (25.0%)	1 (14.3%)	4 (21.1%)
Death	1 (4.0%)	1 (4.2%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
First progression	12 (48.0%)	6 (25.0%)	18 (36.7%)	3 (25.0%)	1 (14.3%)	4 (21.1%)
Number (%) of participants censored	12 (48.0%)	17 (70.8%)	29 (59.2%)	9 (75.0%)	6 (85.7%)	15 (78.9%)
25th percentile [95% CI], months	4.8 [2.6, 6.8]	4.3 [2.7, A]	4.3 [3.6, 5.5]	6.9 [4.1, A]	2.7 [2.7, A]	6.9 [2.7, A]
Median [95% CI], months	**9.2 [5.2, A]**	**5.2 [4.3, A]**	**6.8 [5.2, 15.0]**	**A [4.1, A]**	**A [2.7, A]**	**8.5 [4.1, A]**
75th percentile [95% CI], months	A [13.5, A]	5.7 [5.2, A]	A [9.2, A]	A [6.9, A]	A [2.7, A]	A [6.9, A]
Range (including censored values), months	(2.6 - 21.5**)	(1.3** - 5.7)	(1.3** - 21.5**)	(1.0** - 13.2**)	(1.1** - 4.2**)	(1.0** - 13.2**)
Range (without censored values), months	(2.6 - 15.0)	(2.7 - 5.7)	(2.6 - 15.0)	(4.1 - 8.5)	(2.7 - 2.7)	(2.7 - 8.5)
DOR rate at Month 3 [95% CI]	0.920 [0.814, 1.000]	0.950 [0.854, 1.000]	0.934 [0.861, 1.000]	1.000 [1.000, 1.000]	0.667 [0.133, 1.000]	0.917 [0.760, 1.000]
Month 6 [95% CI]	0.648 [0.449, 0.846]	0.000 [A, A]	0.558 [0.382, 0.734]	0.889 [0.684, 1.000]	A [A, A]	0.825 [0.604, 1.000]
Month 9 [95% CI]	0.548 [0.337, 0.759]	0.000 [A, A]	0.472 [0.287, 0.657]	0.533 [0.132, 0.934]	A [A, A]	0.495 [0.117, 0.873]
Month 12 [95% CI]	0.493 [0.278, 0.708]	0.000 [A, A]	0.425 [0.237, 0.613]	0.533 [0.132, 0.934]	A [A, A]	0.495 [0.117, 0.873]

BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; DOR=Duration of response; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants
** censored observation
A: Value cannot be estimated due to censored data.
Median, percentile, timepoint DOR rate and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates.
The 95% CIs for the median and percentiles were calculated using a log-log transformation, and the 95% CIs for the timepoint DOR rate were calculated using a linear (identity) transformation.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Tables 8.2.2/3, 8.2.2/4 and 8.2.2/5

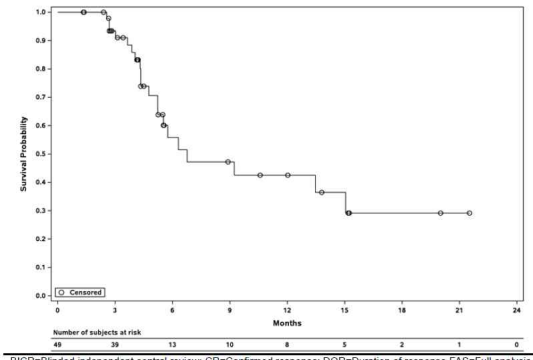
Table 3 - 14 DOR by investigator assessment (FAS)

	Group D	Group E (supportive)
N	48	21
Number (%) of participants with event	23 (47.9%)	6 (28.6%)
Death	0 (0.0%)	1 (4.8%)
First progression	23 (47.9%)	5 (23.8%)
Number (%) of participants censored	25 (52.1%)	15 (71.4%)
25th percentile [95% CI], months	4.2 [2.8, 5.3]	5.1 [2.8, 9.5]
Median [95% CI], months	**6.8 [5.2, A]**	**9.5 [4.1, A]**
75th percentile [95% CI], months	A [9.7, A]	A [7.1, A]
Range (including censored values), months	(1.4** - 21.5**)	(1.2** - 13.2**)
Range (without censored values), months	(2.7 - 12.2)	(2.8 - 9.5)
DOR rate at Month 3 [95% CI]	0.869 [0.772, 0.967]	0.938 [0.819, 1.000]
Month 6 [95% CI]	0.508 [0.345, 0.672]	0.671 [0.401, 0.941]
Month 9 [95% CI]	0.441 [0.274, 0.607]	0.559 [0.258, 0.861]
Month 12 [95% CI]	0.407 [0.240, 0.573]	0.419 [0.092, 0.747]

CI=Confidence interval; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants
** censored observation
A: Value cannot be estimated due to censored data.
Median, percentile, timepoint DOR rate and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates.
The 95% CIs for the median and percentiles were calculated using a log-log transformation, and the 95% CIs for the timepoint of DOR rate were calculated using a linear (identity) transformation.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Tables 8.2.2/2

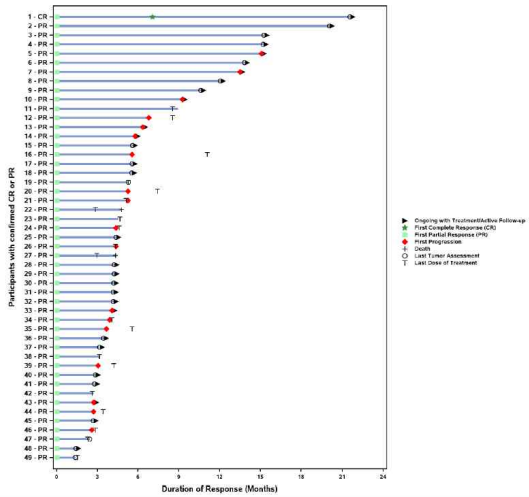
DOR_D DOR_E

Figure 3 – 1 Kaplan-Meier curve of DOR by BICR – Group D (FAS- subset of participants with confirmed PR or CR)



BICR=Blinded independent central review; CR=Confirmed response; DOR=Duration of response FAS=Full analysis set; PR=partial response
At-risk participants were calculated as at start of timepoint.
Source: Module 5.3.5.2. Report B003047. Figure 8.2.2/3

Figure 3 – 2 Swimmer plot for DOR by BICR – Group D (FAS – subset of participants with confirmed PR or CR)



BICR=Blinded independent central review; CR=Complete response; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; PR=Partial response
X-axis is provided as time in months since the first CR or PR.

D

Figure 3 – 5 Best percent change in the size of target lesions from baseline by BICR (FAS)

Group D

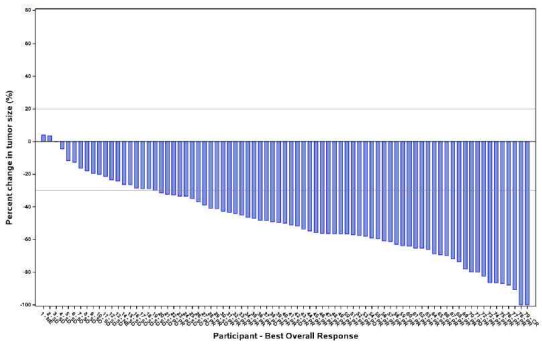
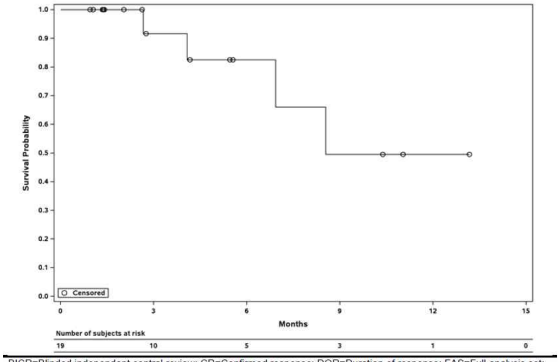
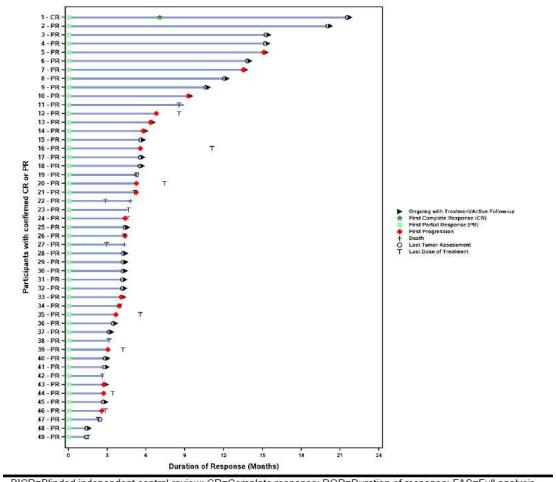


Figure 3 – 3 Kaplan-Meier curve of DOR by BICR – Group E (FAS- subset of participants with confirmed PR or CR)



BICR=Blinded independent central review; CR=Confirmed response; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; PR=partial response
At-risk participants were calculated as at start of timepoint.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Figure 8.2.2/3

Figure 3 – 4 Swimmer plot for DOR by BICR – Group E (FAS – subset of participants with confirmed PR or CR)



BICR=Blinded independent central review; CR=Complete response; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; PR=Partial response
X-axis is provided as time in months since the first CR or PR.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Figure 8.2.2/8

E

Group E

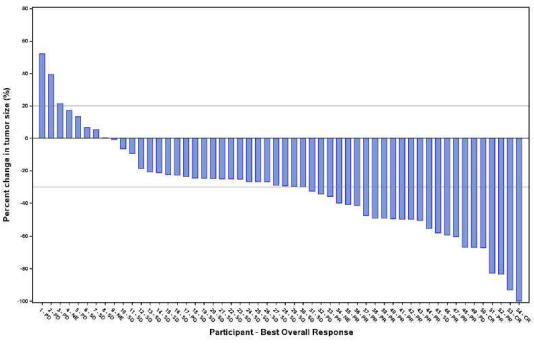


Table 3 - 15 PFS by BICR by study part (FAS)

	Group D			Group E (supportive)		
	DE/BF/Expansion N=44	Extension N=37	Total DE/BF/Expansion + Extension N=81	DE/BF/Expansion N=34	Extension N=21	Total DE/BF/Expansion + Extension N=55
Number (%) of participants with event	24 (54.5%)	14 (37.8%)	38 (46.9%)	20 (58.8%)	5 (23.8%)	25 (45.5%)
Death	5 (11.4%)	1 (2.7%)	6 (7.4%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
First progression	19 (43.2%)	13 (35.1%)	32 (39.5%)	18 (52.9%)	5 (23.8%)	23 (41.8%)
Number (%) of participants censored	20 (45.5%)	23 (62.2%)	43 (53.1%)	14 (41.2%)	16 (76.2%)	30 (54.5%)
25th percentile [95% CI], months	4.1 [2.5, 6.9]	5.3 [3.9, 6.6]	5.3 [3.2, 6.5]	2.8 [1.3, 4.0]	4.1 [1.1, A]	4.0 [2.6, 4.3]
Median [95% CI], months	**8.1 [6.5, 16.4]**	**6.6 [5.5, A]**	**7.1 [6.5, 14.7]**	**5.3 [3.9, 8.1]**	**A [4.1, A]**	**5.4 [4.1, 9.7]**
75th percentile [95% CI], months	20.7 [14.7, A]	7.1 [6.6, A]	20.7 [10.4, A]	A [5.5, A]	A [4.3, A]	A [8.1, A]
Range (including censored values), months	(0.0** - 22.8**)	(2.5 - 7.1)	(0.0** - 22.8**)	(0.0** - 14.5**)	(1.1 - 5.5**)	(0.0** - 14.5**)
Range (without censored values), months	(1.0 - 20.7)	(2.5 - 7.1)	(1.0 - 20.7)	(1.2 - 9.7)	(1.1 - 4.3)	(1.1 - 9.7)
PFS rate at Month 3 [95% CI]	0.814 [0.698, 0.930]	0.917 [0.828, 1.000]	0.862 [0.786, 0.938]	0.731 [0.570, 0.891]	0.852 [0.696, 1.000]	0.780 [0.664, 0.895]
Month 6 [95% CI]	0.682 [0.537, 0.826]	0.590 [0.381, 0.799]	0.654 [0.541, 0.767]	0.362 [0.182, 0.542]	A [A, A]	0.422 [0.256, 0.589]
Month 9 [95% CI]	0.492 [0.326, 0.658]	0.000 [A, A]	0.440 [0.296, 0.585]	0.316 [0.138, 0.495]	A [A, A]	0.370 [0.195, 0.544]
Month 12 [95% CI]	0.424 [0.256, 0.592]	0.000 [A, A]	0.379 [0.232, 0.527]	0.253 [0.073, 0.434]	A [A, A]	0.296 [0.105, 0.486]

BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants; PFS=Progression-free survival
** censored observation
A: Value cannot be estimated due to censored data.
Median, percentile, timepoint PFS rate and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates.
The 95% CIs for the median and percentiles were calculated using a log-log transformation, and the 95% CIs for the timepoint of PFS rate were calculated using a linear (identity) transformation.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Tables 8.2.2/13, 8.2.2/14 and 8.2.2/15

Table 3 - 16 PFS by investigator assessment (FAS)

	Group D N=81	Group E (supportive) N=55
Number (%) of participants with event	40 (49.4%)	25 (45.5%)
Death	2 (2.5%)	1 (1.8%)
First progression	38 (46.9%)	24 (43.6%)
Number (%) of participants censored	41 (50.6%)	30 (54.5%)
25th percentile [95% CI], months	4.3 [2.8, 5.7]	3.9 [2.2, 4.3]
Median [95% CI], months	**7.5 [6.6, 12.4]**	**6.5 [4.2, 10.7]**
75th percentile [95% CI], months	A [9.9, A]	A [8.2, A]
Range (including censored values), months	(0.0** - 22.8**)	(0.0** - 14.5**)
Range (without censored values), months	(0.5 - 13.4)	(1.1 - 10.7)
PFS rate at Month 3 [95% CI]	0.849 [0.770, 0.928]	0.762 [0.645, 0.880]
Month 6 [95% CI]	0.632 [0.517, 0.746]	0.544 [0.388, 0.699]
Month 9 [95% CI]	0.423 [0.287, 0.559]	0.341 [0.149, 0.532]
Month 12 [95% CI]	0.374 [0.237, 0.510]	0.255 [0.052, 0.459]

CI=Confidence interval; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants; PFS=Progression-free survival
** censored observation
A: Value cannot be estimated due to censored data.
Median, percentile, timepoint PFS rate and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates.
The 95% CIs for the median and percentiles were calculated using a log-log transformation, and the 95% CIs for the timepoint of PFS rate were calculated using a linear (identity) transformation.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Tables 8.2.2/12

Figure 3 - 6 Kaplan-Meier curves of PFS by BICR (FAS)

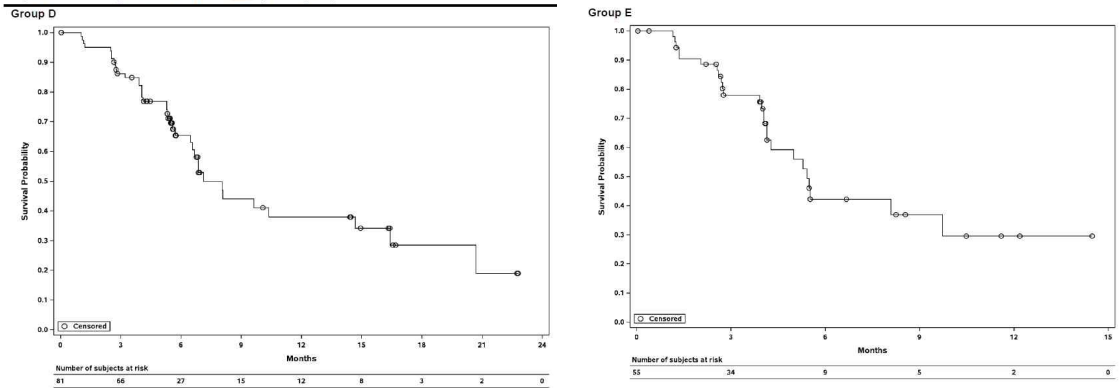


Table 3 - 17 OS (FAS)

	Group D N=81	Group E (supportive) N=55
Number (%) of participants with event	19 (23.5%)	14 (25.5%)
Number (%) of participants censored	62 (76.5%)	41 (74.5%)
25th percentile [95% CI]	11.9 [8.2, 16.6]	10.7 [5.4, 11.5]
Median [95% CI]	**A [15.4, A]**	**12.9 [11.1, A]**
75th percentile [95% CI]	A [A, A]	A [12.9, A]
Range (including censored values)	(0.9** - 24.3**)	(1.9 - 14.9**)
Range (without censored values)	(1.0 - 16.6)	(1.9 - 12.9)
OS rate at Month 3 [95% CI]	0.950 [0.902, 0.998]	0.945 [0.885, 1.000]
Month 6 [95% CI]	0.925 [0.867, 0.983]	0.826 [0.713, 0.939]
Month 9 [95% CI]	0.862 [0.773, 0.950]	0.794 [0.669, 0.919]
Month 12 [95% CI]	0.738 [0.612, 0.864]	0.570 [0.363, 0.777]

CI=Confidence interval; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants; OS=Overall survival
** censored observation
A: Value cannot be estimated due to censored data.
Median, percentile, timepoint OS rate and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates.
The 95% CIs for the median and percentiles were calculated using a log-log transformation, and the 95% CIs for the timepoint of OS rate were calculated using a linear (identity) transformation.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.2.2/17

- 이전에 받은 전신 요법과 그 횟수에 기반한 BICR에 의한 ORR 분석

  - 신청 효능효과가 이전에 전신요법을 받은 환자 대상임에 따라 이전에 받은 전신요법에 따른 유효성을 분석함.

  - D군은 이전에 받은 전신요법과 그 횟수와 관계없이 BICR에 의한 ORR 일관적인 수준임.

    · 이전에 < 2차의 전신항암요법을 받은 하위군(46명)의 ORR은 63.0%(95% CI: [47.5, 76.8])임.
    2가지 이상 요법을 받은 하위군(35명)의 ORR은 57.1%(95% CI: [39.4, 73.7])임.

    · 이전에 백금 치료를 받은 하위군(76명)의 ORR은 61.8%(95% CI: [50.0, 72.8])임.

    · 이전에 항-PD(L)1 치료를 받은 하위군(58명)의 ORR은 58.6%(95% CI: [44.9, 71.4])임.
    이전에 항-PD(L)1 치료를 받지 않은 하위군(23명)의 ORR은 65.2%(95% CI: [42.7, 83.6])임.

  - E군은 이전에 받은 전신요법과 그 횟수에 따른 BICR에 의한 ORR 수준 상이함.

    · 이전에 < 2차의 전신항암요법을 받은 하위군(13명)의 ORR은 53.8%(95% CI: [25.1, 80.8])임.
    2가지 이상 요법을 받은 하위군(42명)의 ORR은 28.6%(95% CI: [15.7, 44.6])임.

    · 이전에 백금 치료를 받은 하위군(43명)의 ORR은 30.2%(95% CI: [17.2, 46.1])임.

    · 이전에 항-PD(L)1 치료를 받은 하위군(31명)의 ORR은 22.6%(95% CI: [9.6, 41.1])임.
    이전에 항-PD(L)1 치료를 받지 않은 하위군(24명)의 ORR은 50.0%(95% CI: [29.1, 70.9])임.

Table 3 - 19 Summary of ORR by prior systemic anti-cancer therapy (BICR, FAS)

	Group D		Group E (supportive)	
	n/N (%)	[95% CI]	n/N (%)	[95% CI]
<2 prior systemic anti-cancer therapy regimens	29/46 (63.0%)	[47.5%, 76.8%]	7/13 (53.8%)	[25.1%, 80.8%]
≥2 prior systemic anticancer therapy regimens	20/35 (57.1%)	[39.4%, 73.7%]	12/42 (28.6%)	[15.7%, 44.6%]
Prior platinum	47/76 (61.8%)	[50.0%, 72.8%]	13/43 (30.2%)	[17.2%, 46.1%]
No prior platinum	2/5 (NC)	NC	6/12 (50.0%)	[21.1%, 78.9%]
Prior anti-PD(L)1 treatment	34/58 (58.6%)	[44.9%, 71.4%]	7/31 (22.6%)	[9.6%, 41.1%]
No prior anti-PD(L)1 treatment	15/23 (65.2%)	[42.7%, 83.6%]	12/24 (50.0%)	[29.1%, 70.9%]

BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; CR=Complete response; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants; n=Number of participants within category; ORR=Objective response rate; PD(L)1=Programmed death-ligand 1;; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RECIST version 1.1
ORR presented for the total population (DE/BF/Expansion + Extension).
Number (percentages) and 95% CIs for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
ORR: Participants with confirmed CR or PR.
NC: Not calculated due to number of participants in subgroup <10% of total number of participants in respective treatment group.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Tables 8.2.1.1/9, 8.2.1.1/11 and Table 8.2.1.1/12

⇒ 1차 보완 후 추가 제출 자료(CSR 및 분석)

- 최초 제출 보고서(데이터마감일 2024.10.14.) 보다 이후의 데이터마감일(2025.3.28.)의 중간 분석 CSR을 추가 제출하였음. 일차 유효성 분석결과(ORR)은 D군에서 64.2% 였고, E군에서 38.2%으로 최초 제출 보고서의 결과와 유사하였음.

Table 5–1 Duration of follow-up (months) – Groups D and E (FAS)

	Group D		Group E	
	Results as of 14 OCT 2024	Updated results as of 28 MAR 2025	Results as of 14 OCT 2024	Updated results as of 28 MAR 2025
N	81	**81**	55	**55**
Mean (SD)	10.4 (5.8)	**14.3 (6.7)**	7.2 (3.7)	**10.5 (4.7)**
Median	7.3	**12.2**	5.7	**10.7**
Min, Max	1, 24	**1, 30**	2, 15	**2, 20**
≤6 months	12 (14.8%)*	**8 (9.9%)**	29 (52.7%)*	**10 (18.2%)**
>6 to 12 months	40 (49.4%)*	**27 (33.3%)**	19 (34.5%)*	**26 (47.3%)**
>12 months	29 (35.8%)*	**46 (56.8%)**	7 (12.7%)*	**19 (34.5%)**

FAS=Full analysis set; Max=Maximum; Min=Minimum; N=Number of participants; SD=Standard deviation
* Numbers calculated manually
Follow-up duration includes time from the start of study treatment to the to the end of the study or the database cut-off date, whichever comes earlier.
For participants who died, the death date was used as the date of end of study. For participants lost to follow-up or alive at the time of analysis, the last known alive date was used.
Source 14 OCT 2024: Report B003047, Tables 8.1.1/9, 8.1.1/1s1 and 8.1.1/2s1
Source 28 MAR 2025: Table 8.1.1/3

Table 5–2 ORR and DCR by BICR – Group D (FAS)

Best overall response (RECIST 1.1)	Results as of 14 OCT 2024 N=81	Updated results as of 28 MAR 2025 N=81
ORR, n (%) [a]	49 (60.5%)	**52 (64.2%)**
[95% CI]	[49.0%, 71.2%]	**[52.8%, 74.6%]**
DCR, n (%) [b]	66 (81.5%)	**66 (81.5%)**
[95% CI]	[71.3%, 89.2%]	**[71.3%, 89.2%]**
CR	1 (1.2%)	**2 (2.5%)**
PR	48 (59.3%)	**50 (61.7%)**
SD	22 (27.2%)	**20 (24.7%)**
PD	7 (8.6%)	**6 (7.4%)**
NE	3 (3.7%)	**3 (3.7%)**
NA	0	**0**

BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants within the category; NA=Not available; NE=Not evaluable; ORR=Objective response rate; PD=Progressive disease; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=Stable disease
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.
Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
NE: Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
NA: Participants who have no post-baseline tumor assessment, but who discontinued due to a drug-related toxicity, death or progression by clinical judgment before disease was re-evaluated and were therefore considered evaluable (considered as non-responder).
a: Participants with confirmed CR or PR.
b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
Source 14 OCT 2024: Report B003047, Table 8.2.1/6
Source 28 MAR 2025: Table 8.2.1/4

Table 5–3 ORR and DCR by BICR – Group E (FAS)

Best overall response (RECIST 1.1)	Results as of 14 OCT 2024 N=55	Updated results as of 28 MAR 2025 N=55
ORR, n (%) [a]	19 (34.5%)	**21 (38.2%)**
[95% CI]	[22.2%, 48.6%]	**[25.4%, 52.3%]**
DCR, n (%) [b]	38 (69.1%)	**39 (70.9%)**
[95% CI]	[55.2%, 80.9%]	**[57.1%, 82.4%]**
CR	3 (5.5%)	**3 (5.5%)**
PR	16 (29.1%)	**18 (32.7%)**
SD	25 (45.5%)	**23 (41.8%)**
PD	7 (12.7%)	**7 (12.7%)**
NE	4 (7.3%)	**4 (7.3%)**
NA	0	**0**

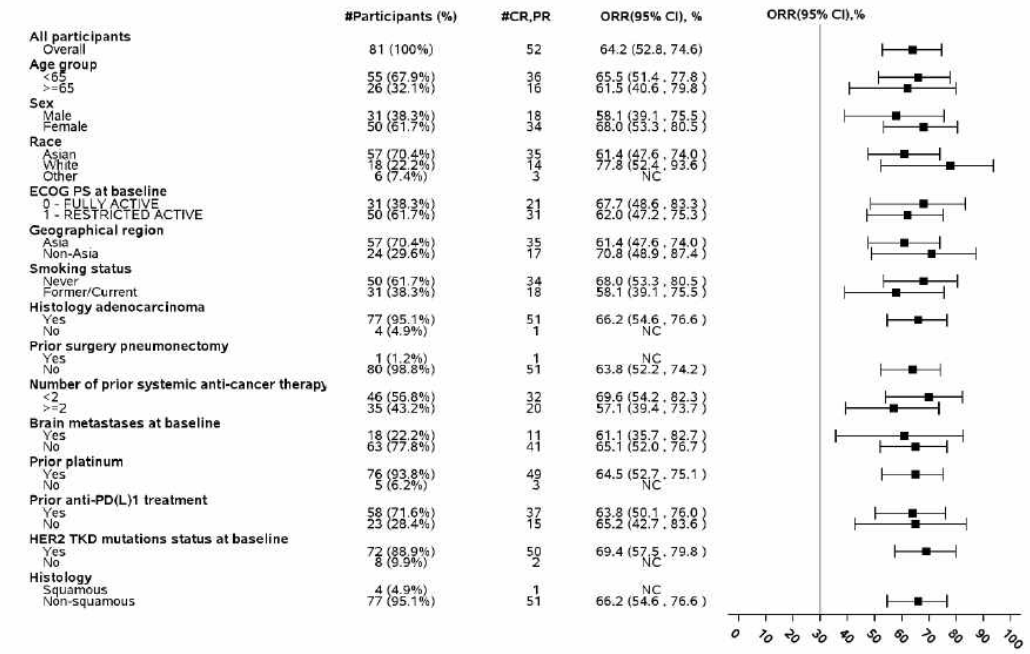
BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants within the category; NA=Not available; NE=Not evaluable, ORR=Objective response rate; PD=Progressive disease; PR=Partial response, RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD=Stable disease
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.
Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
NE: Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
NA: Participants who have no post-baseline tumor assessment, but who discontinued due to a drug-related toxicity, death or progression by clinical judgment before disease was re-evaluated and were therefore considered evaluable (considered as non-responder).
a: Participants with confirmed CR or PR.
b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
Source 14 OCT 2024: Report B003047, Table 8.2.1/6
Source 28 MAR 2025: Table 8.2.1/4

Table 5–4 ORR and DCR by investigator assessment – Groups D and E, as of 28 MAR 2025 (FAS)

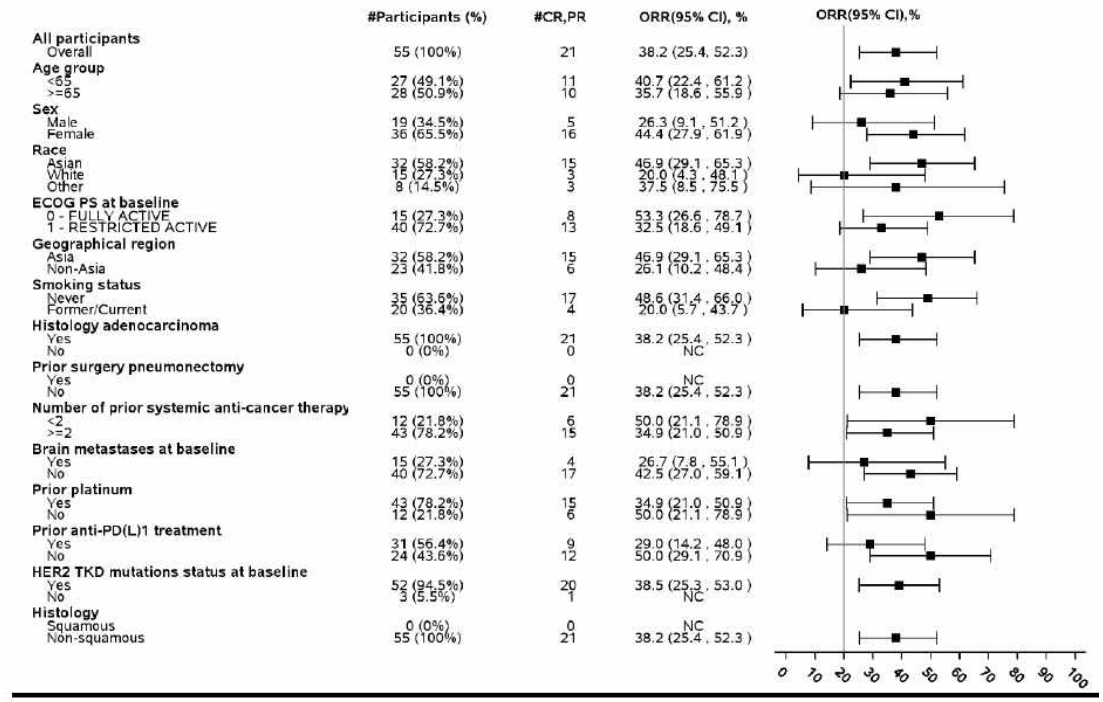
Best overall response (RECIST 1.1)	Group D N=81	Group E N=55
ORR, n (%) [a] [95% CI]	**51 (63.0%)** [51.5%, 73.4%]	**21 (38.2%)** [25.4%, 52.3%]
DCR, n (%) [b] [95% CI]	68 (84.0%) [74.1%, 91.2%]	36 (65.5%) [51.4%, 77.8%]
CR	1 (1.2%)	0
PR	50 (61.7%)	21 (38.2%)
SD	19 (23.5%)	22 (40.0%)
PD	10 (12.3%)	9 (16.4%)
NE	1 (1.2%)	3 (5.5%)
NA	0	0

Figure 5–1 Subgroup analysis of ORR by BICR, as of 28 MAR 2025 (FAS)

Group D



Group E



- 시험대상자의 대부분을 차지하는 TKD 돌연변이면서, 비편평 NSCLC 환자 대상 유효성 분석 자료를 추가제출함. 해당 인구통계학적 특성은 최초 분석군에서의 인구통계학적 특성과 유사한 경향임.

Table 8.1.1 / 1ir6: Group D and E (TKD mutations and non-squamous): Duration of follow-up (full analysis set)

	D - 20mg BID N=70 (100%)	E - 20mg BID N=52 (100%)	Total N=122 (100%)
Follow-up duration (months)			
n	70	52	122
Mean (SD)	14.5 (6.9)	10.8 (4.6)	12.9 (6.3)
Median	12.2	10.9	11.9
Min, Max	1, 30	2, 20	1, 30
<= 6 months	7 (10.0%)	8 (15.4%)	15 (12.3%)
> 6 to 12 months	22 (31.4%)	25 (48.1%)	47 (38.5%)
> 12 months	41 (58.6%)	19 (36.5%)	60 (49.2%)

Follow-up duration includes time from the start of study treatment to the end of the study.
For participants who died, the death date was used as the date of end of study (EOS). For participants lost to follow-up or alive at the time of analysis, the last known alive date was used.
Bayer: /var/swan/root/bhc/2927088/21607/stat/query61/prod/pgms/t_14_1_1_fup_dur.sas 09SEP2025 12:31
End of table

Table 8.1.6 / 2ir6: Group D and E (TKD mutations and non-squamous): Prior platinum and/or immunotherapy: Summary (safety analysis set)

Number of Participants with	D - 20mg BID N=70 (100%)	E - 20mg BID N=52 (100%)	Total N=122 (100%)
Any prior platinum	66 (94.3%)	40 (76.9%)	106 (86.9%)
Any prior immunotherapy	50 (71.4%)	29 (55.8%)	79 (64.8%)
Any prior platinum and no prior immunotherapy	18 (25.7%)	11 (21.2%)	29 (23.8%)
Any prior immunotherapy and no prior platinum	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
Any prior platinum and immunotherapy	48 (68.6%)	29 (55.8%)	77 (63.1%)
No prior platinum and no prior immunotherapy	2 (2.9%)	12 (23.1%)	14 (11.5%)

Bayer: /var/swan/root/bhc/2927088/21607/stat/query61/prod/pgms/t_14_1_6_1_adcm_plat_imm.sas 09SEP2025 12:30
End of table

Table 8.2.1 / 1ir6: Group D and E (TKD mutations and non-squamous): Response with respect to RECIST by BICR - Confirmed (full analysis set)

	D - 20mg BID		E - 20mg BID	
	N=70 (100%)	[95% CI]	N=52 (100%)	[95% CI]
Best overall response RECIST				
Complete response (CR)	2 (2.9%)		3 (5.8%)	
Partial response (PR)	48 (68.6%)		17 (32.7%)	
Stable disease (SD)	13 (18.6%)		23 (44.2%)	
Progressive disease (PD)	4 (5.7%)		5 (9.6%)	
Not evaluable (NE)	3 (4.3%)		4 (7.7%)	
Not available (NA)	0		0	
Objective response rate (ORR) a)	50 (71.4%)	[59.4%, 81.6%]	20 (38.5%)	[25.3%, 53.0%]
Disease control rate (DCR) b)	59 (84.3%)	[73.6%, 91.9%]	38 (73.1%)	[59.0%, 84.4%]

RECIST version 1.1. CR = Complete response, DCR = Disease control rate, NA = Not available, NE = Not Evaluable, ORR = Objective response rate, PD = Progressive disease, PR = Partial response, SD = Stable disease.
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR. Number (percentages) and 95% confidence intervals (CI) for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
Not evaluable (NE): Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
Not available (NA): Participants who have no post-baseline tumor assessment, but who discontinued due to a drug-related toxicity, death or progression by clinical judgment before disease was re-evaluated and were therefore considered evaluable (considered as non-responder).
a) ORR: Participants with confirmed CR or PR.
b) DCR: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
Bayer: /var/swan/root/bhc/2927088/21607/stat/query61/prod/pgms/t_14_2_1_adrs_recist.sas 09SEP2025 12:31
End of table

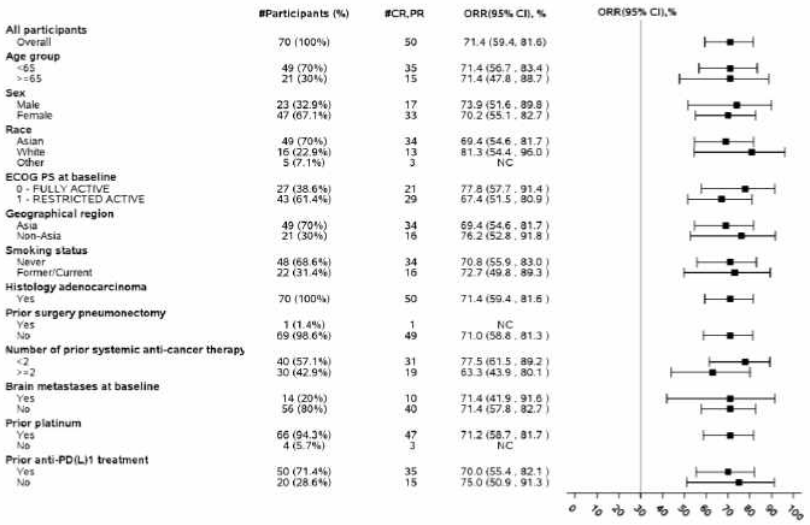
Table 8.2.2 / 2ir6: Group D and E (TKD mutations and non-squamous): Summary of observed proportion of participants with duration of response by BICR beyond landmark time (full analysis set - subset of participants with confirmed PR or CR as of 28Mar2025)

	D - 20mg BID N=50 (100%)	E - 20mg BID N=20 (100%)
Observed duration of response (months)		
Participants with observed DOR >= 6 months(a), n (%)	27 (54.0%)	12 (60.0%)
Participants with observed DOR >= 9 months(a), n (%)	13 (26.0%)	6 (30.0%)
Participants with observed DOR >= 12 months(a), n (%)	9 (18.0%)	2 (10.0%)

Duration of response includes time in months from the start of first radiological response to the progressive disease or death or last tumor assessment date, whichever comes earliest.
(a): observed proportion of participants with duration of response beyond landmark time.
Bayer: /var/swan/root/bhc/2927088/21607/stat/query61/prod/pgms/t_14_2_2_tte_dorldmark28.sas 09SEP2025 12:31
End of table

Figure 8.2.1.1 / 1ir6: Group D and E (TKD mutations and non-squamous): Forest Plot for response with respect to RECIST by BICR for subgroup analysis - Confirmed (full analysis set)

Treatment group: D - 20mg BID

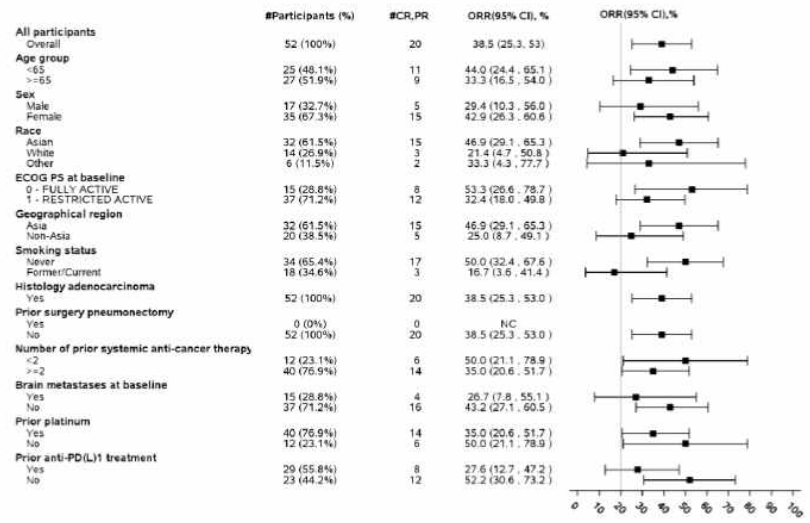


CR = Complete Response, PR= Partial Response, 95% CI by exact binomial calculation.
NC: not calculable due to number of participants in subgroup <10% of total number of participants in respective treatment group.

Bayer: /var/swan/root/bhc/2927088/21607/stat/query61/prod/pgms/f_14_2_2_adrs_recist_forest.sas 09SEP2025 12:31

Figure 8.2.1.1 / 1ir6: Group D and E (TKD mutations and non-squamous): Forest Plot for response with respect to RECIST by BICR for subgroup analysis - Confirmed (full analysis set) (cont.)

Treatment group: E - 20mg BID



CR = Complete Response, PR= Partial Response, 95% CI by exact binomial calculation.
NC: not calculable due to number of participants in subgroup <10% of total number of participants in respective treatment group.

Bayer: /var/swan/root/bhc/2927088/21607/stat/query61/prod/pgms/f_14_2_2_adrs_recist_forest.sas 09SEP2025 12:31

- 안전성 모집단 및 평가 개요

1) 세바버티닙에 대한 비임상 안전성 평가로서 랫드와 원숭이 대상의 반복투여독성시험, 유전독성, 광독성 및 배태자 발생에 대한 시험을 수행하였음.

- 세바버티닙을 투여한 랫드 및 원숭이 모두에서 명확한 위장관 독성 징후를 나타내었음. 원숭이에서 주요 증상은 체중감소를 동반한 심한 설사였으며, 조직병리학 측면에서 위장관(특히 장)에서 상피 위축과 같은 형태학적 변화가 관찰되었음.
- 거의 모든 영향은 투여 중단 후 가역적이었음
- 시험관내 및 생체내 유전독성 검사 표준 패널을 실시한 결과 유전 독성 위험의 증거는 밝혀지지 않았음.
- 시험관내에서 세바버티닙의 광독성 가능성이 나타나지 않았음.
- 랫드 배태자 발생 시험(2건; GLP)에서 태아 기형이나 유해한 변이는 관찰되지 않았음. 랫드 시험을 보완하기 위한 인간 줄기세포(iPS)를 사용한 ReproTracker 분석을 수행하여 잠재적 발생 독성을 평가 시, 기형유발성의 명백한 증거가 나타남.
- 시험관 내에서 세바버티닙의 임상적으로 관련된 비결합 혈장 농도에서 hERG 칼륨 채널을 억제하였음. 생체내에서 원격 측정된 개에게 세바버티닙 20mg BID에서 사람 노출의 약 12배(항정상태에서 비결합 Cmax에 상대적으로) 투여 시, 심장 심실재분극(QTc 간격 연장) 지연이 관찰됨.

2) 신청 적응증을 뒷받침하는 사람에서의 안전성 분석은 21607 임상시험 자료를 기반함.

- 모든 안전성 분석은 SAF를 이용하여 수행됨. 데이터베이스 마감일 기준으로 총 357명의 시험대상자가 안전성 분석에 포함되었음.
- 3 가지 안전성 분석 모집단에 대한 안전성 자료 분석됨.

: 용량증량/보충/용량확장/투여연장 부분에서 세바버티닙을 투여받는 시험대상자 포함됨.

① D군 – 일차 안전성 모집단 (N=81)

HER2 활성화 돌연변이가 잠복하고 이전에 전신 요법을 받았으나 HER2 활성화 돌연변이를 표적으로 하는 요법을 받은 경험이 없으며 20 mg BID로 세바버티닙을 투여받은 진행성 NSCLC 시험대상자.

② 전체 시험 20 mg BID (N=268)

시험 21607에서 20 mg BID(RP2D 용량)으로 세바버티닙을 최소 1회 용량 투여받은 모든 시험대상자 (D군의 시험대상자 포함).

③ 전체 시험 SAF (N=357)

시험 21607에서 세바버티닙을 어떤 용량 수준으로든 최소 1회 용량을 투여받은 모든 시험대상자.

- 임상약리 시험(완료)에서 세바버티닙을 투여받은 89명의 건강한 시험대상자에서의 안전성 분석함.

⇒ 보완 이후 최종적으로 D군 및 E군을 통합한 안전성 분석자료를 제출하였으며, 이를 이상반응 항에 반영함.

3) 안전성 모집단의 특성 : 안전성 모집단별로 베이스라인 특성 프로파일 유사함.

- 일차 모집단인 D군 (N=81)의 인구통계 특성 및 베이스라인 특성: 상단 참조

이전 전신요법에 더하여 이전에 트라스투주맙 데룩스테칸을 투여받은 시험대상자는 2명으로 2개월 미만 동안 투여받았고 진행 병변 이외의 이유로 치료를 중단했으므로 D군에 대한 적합성 기준을 충족하였음.

- 전체 시험 20mg BID 모집단 (N=268)의 인구통계 특성 및 베이스라인 암 특성은 일차 모집단 D군과 유사하였음.
  · 전체 시험 20mg BID 모집단의 인구통계 특성을 분석 시,
  연령 중앙값은 62.0세(범위: 18-91세)였고, 그 중 65세 미만은 57.1%를 차지함. 대부분은 여성(64.9%)과 아시아인(66.8%)이었음. 그외 백인 24.3%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 2.2%의 비율로 구성됨.
  · 전체 시험 20mg BID 모집단의 베이스라인 암 특성을 분석 시,
  대부분은 흡연력 없음(66.8%), ECOG 수행능력상태 1점(66.8%), 뇌 전이 없음(71.6%), 질환 진행단계가 IV기(IV B 54.1%, IV A 33.6%) 였음.
  · 전체 시험 20mg BID 모집단의 이전 치료경험을 분석 시,
  대부분은 이전 전신 항암요법 받은 이력이 있으며(77.6%), 이전 요법의 차수는 0~10차 범위임. 이전에 전신 요법을 받지 않은 시험대상자는 F군에 대부분 포함되었음.
  시험대상자의 총 68.3%는 항-PD(L)1 투여를 병용하거나(48.5%), 병용하지 않고(19.8%) 이전에 백금 기반 화학요법을 받았음.
- 전체 시험 SAF(N=357)의 인구통계 특성을 분석 시, D군 및 전체시험 20mg BID의 인구통계학적 특성 유사함.
  연령 중앙값은 62.0세(범위: 18-91세)였고, 그 중 65세 미만은 58.0%(207명)를 차지함.
  대부분은 여성(64.4%)과 아시아인(64.4%)이었음. 그외 백인, 흑인 또는 아프리카계 미국인 순서로 구성됨.
  · 전체 시험 SAF 모집단의 베이스라인 암 특성을 분석 시,
  대부분은 흡연력 없음(66.9%), ECOG 수행능력상태 1점(66.7%), 뇌 전이 없음(72.8%), 질환 진행단계가 IV기(IV B 56.3%, IV A 32.8%) 였음.
  · 전체 시험 SAF 모집단의 이전 치료경험을 분석 시,
  대부분은 이전 전신 항암요법 받은 이력이 있으며(82.6%), 이전 요법의 차수는 0~10차 범위였음. 이전 방사선요법은 안전성 모집단 전체에서 36.4%였음.
  시험대상자의 총 70.3%는 항-PD(L)1 투여를 병용하거나(19.9%), 병용하지 않고(20.4%) 이전에 백금 기반 화학요법을 받았음.

Table 1–5 Baseline cancer characteristics in Study 21607 (SAF)

	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%)	Whole Study SAF N=357 (100%)
Smoking habits at informed consent, n (%)			
Never	50 (61.7%)	179 (66.8%)	239 (66.9%)
Former	27 (33.3%)	81 (30.2%)	110 (30.8%)
Current	4 (4.9%)	8 (3.0%)	8 (2.2%)
Baseline value of ECOG Performance Status, n (%)			
0 - fully active	31 (38.3%)	89 (33.2%)	119 (33.3%)
1 - restricted active	50 (61.7%)	179 (66.8%)	238 (66.7%)
Prior brain metastases at baseline, n (%)[a]			
Yes	17 (21.0%)	76 (28.4%)	97 (27.2%)
No	64 (79.0%)	192 (71.6%)	260 (72.8%)
Number of prior systemic anti-cancer therapy regimens, n (%)			
0	0	60 (22.4%)	62 (17.4%)
1	46 (56.8%)	93 (34.7%)	125 (35.0%)
2	16 (19.8%)	46 (17.2%)	72 (20.2%)
≥3	19 (23.5%)	69 (25.7%)	98 (27.5%)
Use of prior chemotherapy, n (%)			
Yes	78 (96.3%)	187 (69.8%)	258 (72.3%)
No	3 (3.7%)	81 (30.2%)	99 (27.7%)

Stage at study entry, n (%)			
Stage II B	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Stage III A	0	3 (1.1%)	6 (1.7%)
Stage III B	0	5 (1.9%)	5 (1.4%)
Stage IV A	22 (27.2%)	90 (33.6%)	117 (32.8%)
Stage IV B	52 (64.2%)	145 (54.1%)	201 (56.3%)
Missing	7 (8.6%)	24 (9.0%)	27 (7.6%)
Time since initial diagnosis, months [b]			
n	81	268	357
Mean (SD)	20.2 (19.6)	21.3 (27.4)	24.2 (28.4)
Median	13.2	12.5	15.2
Min, Max	2, 110	0, 248	0, 248
Time since most recent progression/relapse to first administration of study treatment, months			
n	70	197	272
Mean (SD)	1.9 (2.3)	2.0 (3.1)	2.0 (3.2)
Median	1.2	1.1	1.2
Min, Max	0, 14	0, 27	0, 30
Missing	11	71	85

BID=Twice daily; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Max=Maximum; Min=Minimum; n=Number of participants within the category; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation
Note: Percentages are calculated, including missing values.
a: Participants with brain metastases at baseline are participants with any target and/or non-target lesions having anatomical location being brain according to Investigator assessment.
b: Missing day and/or month of initial diagnosis date is imputed as 1 and/or JAN.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.1.4/2

Table 1–6 Medical history findings occurring in ≥10% of participants in any safety population in Study 21607 (SAF)

Preferred term	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Any medical history finding	**79 (97.5%)**	**257 (95.9%)**	**344 (96.4%)**
Hypertension	28 (34.6%)	87 (32.5%)	110 (30.8%)
Cough	20 (24.7%)	60 (22.4%)	89 (24.9%)
Anaemia	14 (17.3%)	33 (12.3%)	46 (12.9%)
Dyspnoea	11 (13.6%)	36 (13.4%)	52 (14.6%)
Blood lactate dehydrogenase increased	10 (12.3%)	19 (7.1%)	28 (7.8%)
Insomnia	8 (9.9%)	29 (10.8%)	36 (10.1%)
Hyperlipidaemia	7 (8.6%)	28 (10.4%)	42 (11.8%)
Cataract	6 (7.4%)	35 (13.1%)	41 (11.5%)
Constipation	7 (8.6%)	25 (9.3%)	36 (10.1%)

BID=Twice daily; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=Number of participants with an event; ; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set.
The participant is counted only once within a preferred term.
MedDRA version 27.1
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.1.5/2

Table 1–7 Prior anti-cancer therapy and surgical therapeutic procedures in Study 21607 (SAF)

Prior therapy/procedure	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Any prior systemic anti-cancer therapy	81 (100.0%)	208 (77.6%)	295 (82.6%)
Any prior surgical therapeutic procedure	78 (96.3%)	251 (93.7%)	331 (92.7%)
Any prior radiotherapy	35 (43.2%)	94 (35.1%)	130 (36.4%)

BID=Twice daily; n=Number of participants with an event; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.1.6/2

Table 1–8 Prior platinum and/or anti-PD(L)1 treatment in Study 21607 (SAF)

Number of participants, n (%)	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Any prior platinum	76 (93.8%)	183 (68.3%)	251 (70.3%)
Any prior anti-PD(L)1 treatment	58 (71.6%)	134 (50.0%)	185 (51.8%)
Any prior platinum and no prior anti-PD(L)1 treatment	20 (24.7%)	53 (19.8%)	73 (20.4%)
Any prior anti-PD(L)1 treatment and no prior platinum	2 (2.5%)	4 (1.5%)	7 (2.0%)
Any prior platinum and anti-PD(L)1 treatment	56 (69.1%)	130 (48.5%)	178 (49.9%)
No prior platinum and anti-PD(L)1 treatment	3 (3.7%)	81 (30.2%)	99 (27.7%)

BID=Twice daily; n=Number of participants with an event; N=Total number of participants; PD(L)1=Programmed Death Ligand 1; SAF=Safety analysis set.
Source: Module 5.3.5.2. Report B003047. Table 8.1.6/9

- 병용 방사선요법 및 약물

· 치료/완화 목적으로 시험기간 동안 방사선 요법이 허용되었으나, 대부분의 시험대상자(안전성 모집단 전체에서 약 97%)는 이 약과 동시에 방사선 요법을 받지 않았음.

· 병용약물은 3가지 안전성 모집단에서 일관적이었음. 대부분의 시험대상자(>98%)가 병용약물을 복용하였음. D군에서 가장 흔하게(>50%) 복용한 병용약물은 ATC 분류에 따라 안과제(82.7%), 지사제, 장 항염증제/항감염제(81.5%), 구강제제(67.9%), 코르티코스테로이드, 피부과 제제(65.4%), 전신용 항균제(65.4%), 산 관련 장애 약물(64.2%), 진통제(61.7%), 비강 제제(56.8%), 혈관보호제(53.1%), 피부과용 항생제 및 화학요법제(51.9%) 였음.

4) 안전성 모집단의 노출 정도

- 21607 시험에서 세바버티닙의 투여 최대 기간은 24 개월이었음.
- 세바버티닙의 투여기간 중앙값은 일차 모집단 D군에서 6.2 개월, 전체 시험 20mg BID 모집단에서 4.8 개월이었고, 전체 시험의 SAF에서는 5.0 개월이었음.
- D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 일일 용량 중앙값은 39 mg 초과였고, 전체 시험 SAF에서 일일 용량 중앙값은 38.4mg 이었음. 안전성 모집단 전체에서 실제 투여된 용량의 백분율 중앙값은 계획된 용량의 98% 이상이었음.

Exposure in Study 21607 (SAF)	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%)	Whole Study SAF N=357 (100%)
Median time on treatment, months (min, max)[a]	6.2 (0, 24)	4.8 (0, 24)	5.0 (0, 24)
Categories, n(%)			
≤ 1 month	2 (2.5%)	17 (6.3%)	22 (6.2%)
> 1 to 3 months	8 (9.9%)	58 (21.6%)	85 (23.8%)
> 3 to 6 months	22 (27.2%)	99 (36.9%)	115 (32.2%)
> 6 to 9 months	30 (37.0%)	54 (20.1%)	65 (18.2%)
> 9 to 12 months	3 (3.7%)	9 (3.4%)	30 (8.4%)
> 12 to 15 months	1 (1.2%)	11 (4.1%)	17 (4.8%)
> 15 months	15 (18.5%)	20 (7.5%)	23 (6.4%)
Median number of cylcle (min, max)	9.05 (0.3, 35.4)	7.00 (0.1, 35.4)	7.24 (0.1, 35.4)
Median actual dose per day, mg (min, max)	39.52 (7.4, 40.0)	39.23 (7.4, 40.0)	38.40 (7.4, 80.0)
Median % of the planned dose (min, max)	98.51 (18.5, 100.0)	98.06 (18.5, 100.5)	99.09 (18.5, 101.8)

5) 투여 후 발생 이상사례

- 전반적으로 TEAE 프로파일은 세 가지 안전성 모집단 전체에 일관적 경향을 나타냄.
- 거의 모든 시험대상자(D군 100%, 전체시험 20mg BID 99.3% 및 전체시험 SAF 99.2%)가 시험기간 동안 최소 1건의 TEAE를 나타냄.
- 시험대상자 대부분은(D군 96.3%, 전체시험 20mg BID 95.9% 및 전체시험 SAF 94.1%) 시험자가 시험약과 관련 있다고 간주한 최소 1 건의 TEAE를 나타냄.
- 이상사례 중증도는 CTCAE v5.0을 이용하여 분류하였고, 관찰된 가장 나쁜 등급으로 제시됨. 시험대상자의 약 절반에서 1등급 또는 2등급이 가장 나쁜 TEAE 중증도 등급이었음(1등급 11.1~14.0%, 2등급 37.0%~41.4%). 3등급 TEAE 발생률 36.1%~42.0%은 2등급과 유사하였음. 4등급 TEAE 발생률은 2.2~2.5%(3%미만)였으며, 질병진행으로 인한 사망을 포함한 5등급(fatal) TEAE의 발생률은 6.0~7.4%이었음.
- 시험약 관련 TEAE는 약 60% 내외는 중증도가 1등급 또는 2등급이었음. 이때, 1등급은 19.8%~23.2%였으며, 2등급은 38.3%~45.1%이었음. 시험약 관련 TEAE의 3등급 발생률은 26.3%~37.0%으로 2등급과 유사한 비율이었고, 4등급 발생률은 1.1~1.2%(1.5% 미만)였음. 전체 시험 모집단(SAF)에서 1건의 시험약 관련 5등급 TEAE가 보고되었음.
- 안전성 모집단의 대부분은 용량 조절에 해당하였고, 용량 감량으로 이어진 TEAE 발생률은 24.7%~27.2%였고, 투여 중단/지연으로 이어진 TEAE 발생률은 42.2%~43.2%이었음. 안전성 모집단 전체의 시험대상자 < 5%에서 TEAE로 인한 시험약 영구 중단이 요구됨.

Number of participants (%) with:	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%)	Whole Study SAF N=357 (100%)
Any TEAE [a]	**81 (100.0%)**	**266 (99.3%)**	**354 (99.2%)**
Worst Grade 1	9 (11.1%)	35 (13.1%)	50 (14.0%)
Grade 2	30 (37.0%)	111 (41.4%)	140 (39.2%)
Grade 3	34 (42.0%)	98 (36.6%)	129 (36.1%)
Grade 4	2 (2.5%)	6 (2.2%)	9 (2.5%)
Grade 5 (fatal) [b]	6 (7.4%)	16 (6.0%)	26 (7.3%)
TESAE	26 (32.1%)	72 (26.9%)	110 (30.8%)
TEAE leading to dose reduction	20 (24.7%)	73 (27.2%)	95 (26.6%)
TEAE leading to dose interruption/delay	35 (43.2%)	113 (42.2%)	154 (43.1%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	4 (4.9%)	6 (2.2%)	9 (2.5%)
Any study drug-related TEAE [a]	**78 (96.3%)**	**257 (95.9%)**	**336 (94.1%)**
Worst Grade 1	16 (19.8%)	56 (20.9%)	83 (23.2%)
Grade 2	31 (38.3%)	121 (45.1%)	154 (43.1%)
Grade 3	30 (37.0%)	76 (28.4%)	94 (26.3%)
Grade 4	1 (1.2%)	3 (1.1%)	4 (1.1%)
Grade 5 (fatal)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
TESAE	11 (13.6%)	28 (10.4%)	33 (9.2%)
TEAE leading to dose reduction	19 (23.5%)	70 (26.1%)	92 (25.8%)
TEAE leading to dose interruption/delay	25 (30.9%)	88 (32.8%)	114 (31.9%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	4 (4.9%)	6 (2.2%)	8 (2.2%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
a: Any TEAE also includes participants with grade not available for all TEAEs.
b. Includes also Grade 5 disease progression.
CTCAE version 5.0.
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.1/2

① 흔한 TEAE

▸ 가장 흔한 TEAE 및 시험약 관련 TEAE

· 시험 21607에서 가장 흔하게 보고된 TEAE 및 시험약 관련 TEAE는 위장관 독성(설사, 오심, 구토, 구내염) 또는 피부 관련 독성(발진, 손발톱주위염, 피부 건조, 가려움증)이었음. 이는 HER2/EGFR TKI의 계열 독성과 일치했음.

· 전반적으로 흔한 TEAE 및 시험약 관련 TEAE는 세 가지 안전성 모집단 전체에서 일관적인 경향을 나타냄.

· 세 가지 안전성 모집단 전체에서 설사와 발진이 가장 흔하게 관찰되었고, 세 가지 안전성 모집단 전체에서 4등급 이상 사례는 보고되지 않았음. 대부분은 투여 초기 주기(1~3개월)에 관찰됨.

- 설사는 D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단의 각각 84.0% 및 85.8%에서 보고됨.
- 발진은 D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단의 각각 50.6% 및 45.1%에서 보고됨.

· 시험자가 시험약과 관련있는 것으로 간주한 TEAE(≥ 20%)는 D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 설사, 발진, 손발톱주위염 및 구내염이었음.

- 설사는 D군에서 시험기간 동안 설사 TEAE를 경험한 모든 시험대상자(84.0%)에서 시험자에 의해 시험약과 관련있는 것으로 평가됨. 전체 시험 20 mg 모집단에서는 시험대상자의 84.3%에서 시험약과 관련있는 것으로 간주됨.
- 발진은 D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단 시험대상자의 각각 49.4% 및 44.0%에서 시험자에 의해 시험약과 관련 있는 것으로 간주되었음.

· 전반적으로 가장 흔한 시험약 관련 TEAE는 중증도가 1등급 또는 2등급이었고, 가역적이었고, 표준 치료로 관리 가능하였음.

Table 5-4 TEAEs (any grade) occurring in ≥10% of participants in Study 21607 (SAF)

	Group D[a] 20 mg BID N=81 (100%)				Whole Study[a] 20 mg BID N=268 (100%)				Whole Study SAF N=357 (100%)			
Preferred term	Any grade	Grade 3	Grade 4	Drug-related	Any grade	Grade 3	Grade 4	Drug-related	Any grade	Grade 3	Grade 4	Drug-related
Diarrhoea	68 (84.0%)	19 (23.5%)	0	68 (84.0%)	230 (85.8%)	39 (14.6%)	0	226 (84.3%)	293 (82.1%)	53 (14.8%)	0	285 (79.8%)
Rash	41 (50.6%)	0	0	40 (49.4%)	121 (45.1%)	3 (1.1%)	0	118 (44.0%)	141 (39.5%)	3 (0.8%)	0	136 (38.1%)
Paronychia	22 (27.2%)	0	0	20 (24.7%)	61 (22.8%)	1 (0.4%)	0	58 (21.6%)	82 (23.0%)	1 (0.3%)	0	76 (21.3%)
Hypokalaemia	21 (25.9%)	9 (11.1%)	0	13 (16.0%)	72 (26.9%)	21 (7.8%)	3 (1.1%)	48 (17.9%)	86 (24.1%)	26 (7.3%)	5 (1.4%)	56 (15.7%)
Weight decreased	20 (24.7%)	1 (1.2%)	0	14 (17.3%)	43 (16.0%)	2 (0.7%)	0	30 (11.2%)	53 (14.8%)	3 (0.8%)	0	37 (10.4%)
Anaemia	19 (23.5%)	1 (1.2%)	0	11 (13.6%)	46 (17.2%)	4 (1.5%)	0	31 (11.6%)	67 (18.8%)	6 (1.7%)	0	40 (11.2%)
Aspartate aminotransferase increased	16 (19.8%)	2 (2.5%)	0	13 (16.0%)	39 (14.6%)	4 (1.5%)	0	33 (12.3%)	50 (14.0%)	4 (1.1%)	0	41 (11.5%)
Dry skin	16 (19.8%)	0	0	14 (17.3%)	47 (17.5%)	0	0	41 (15.3%)	66 (18.5%)	0	0	60 (16.8%)
Nausea	16 (19.8%)	2 (2.5%)	0	15 (18.5%)	53 (19.8%)	6 (2.2%)	0	48 (17.9%)	73 (20.4%)	7 (2.0%)	0	58 (16.2%)
Vomiting	16 (19.8%)	3 (3.7%)	0	13 (16.0%)	51 (19.0%)	9 (3.4%)	0	41 (15.3%)	69 (19.3%)	12 (3.4%)	0	53 (14.8%)
Alanine aminotransferase increased	15 (18.5%)	2 (2.5%)	0	12 (14.8%)	39 (14.6%)	5 (1.9%)	0	34 (12.7%)	49 (13.7%)	7 (2.0%)	0	44 (12.3%)
Decreased appetite	15 (18.5%)	3 (3.7%)	0	12 (14.8%)	46 (17.2%)	6 (2.2%)	0	39 (14.6%)	63 (17.6%)	7 (2.0%)	0	49 (13.7%)
Stomatitis	15 (18.5%)	1 (1.2%)	0	15 (18.5%)	57 (21.3%)	2 (0.7%)	0	54 (20.1%)	71 (19.9%)	3 (0.8%)	0	67 (18.8%)
Pruritus	14 (17.3%)	2 (2.5%)	0	13 (16.0%)	32 (11.9%)	2 (0.7%)	0	30 (11.2%)	48 (13.4%)	3 (0.8%)	0	41 (11.5%)
Amylase increased	13 (16.0%)	0	0	12 (14.8%)	37 (13.8%)	2 (0.7%)	0	32 (11.9%)	53 (14.8%)	3 (0.8%)	0	43 (12.0%)
Blood creatinine increased	12 (14.8%)	1 (1.2%)	0	8 (9.9%)	34 (12.7%)	1 (0.4%)	0	25 (9.3%)	46 (12.9%)	2 (0.6%)	0	31 (8.7%)
Lipase increased	12 (14.8%)	1 (1.2%)	0	8 (9.9%)	38 (14.2%)	2 (0.7%)	0	32 (11.9%)	46 (12.9%)	2 (0.6%)	0	39 (10.9%)
Dermatitis acneiform	10 (12.3%)	0	0	10 (12.3%)	28 (10.4%)	0	0	27 (10.1%)	41 (11.5%)	0	0	40 (11.2%)
Pyrexia	9 (11.1%)	0	0	2 (2.5%)	20 (7.5%)	0	0	5 (1.9%)	26 (7.3%)	0	0	5 (1.4%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event.

a: Sorted by preferred term incidences in Group D. The cut-off applies to TEAEs that occurred in ≥10% of participants either in Group D or in the Whole Study 20 mg BID population.

This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of an adverse event, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.

MedDRA version 27.1, CTCAE version 5.0.

Source: Module 5.3.5.3, Report B003047, Table 8.3.1.1/4 and Table 8.3.1.2/4

Table 2–2 TEAEs (any grade) occurring in ≥10% of participants[a] in Study 21607 (SAF)

Preferred term	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)			Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)			Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any TEAE	**81 (100.0%)**	**34 (42.0%)**	**2 (2.5%)**	**266 (99.3%)**	**98 (36.6%)**	**6 (2.2%)**	**354 (99.2%)**	**129 (36.1%)**	**9 (2.5%)**
Diarrhoea	68 (84.0%)	19 (23.5%)	0	230 (85.8%)	39 (14.6%)	0	293 (82.1%)	53 (14.8%)	0
Rash	41 (50.6%)	0	0	121 (45.1%)	3 (1.1%)	0	141 (39.5%)	3 (0.8%)	0
Paronychia	22 (27.2%)	0	0	61 (22.8%)	1 (0.4%)	0	82 (23.0%)	1 (0.3%)	0
Hypokalaemia	21 (25.9%)	9 (11.1%)	0	72 (26.9%)	21 (7.8%)	3 (1.1%)	86 (24.1%)	26 (7.3%)	5 (1.4%)
Weight decreased	20 (24.7%)	1 (1.2%)	0	43 (16.0%)	2 (0.7%)	0	53 (14.8%)	3 (0.8%)	0
Anaemia	19 (23.5%)	1 (1.2%)	0	46 (17.2%)	4 (1.5%)	0	67 (18.8%)	6 (1.7%)	0
Aspartate aminotransferase increased	16 (19.8%)	2 (2.5%)	0	39 (14.6%)	4 (1.5%)	0	50 (14.0%)	4 (1.1%)	0
Dry skin	16 (19.8%)	0	0	47 (17.5%)	0	0	66 (18.5%)	0	0
Nausea	16 (19.8%)	2 (2.5%)	0	53 (19.8%)	6 (2.2%)	0	73 (20.4%)	7 (2.0%)	0
Vomiting	16 (19.8%)	3 (3.7%)	0	51 (19.0%)	9 (3.4%)	0	69 (19.3%)	12 (3.4%)	0
Alanine aminotransferase increased	15 (18.5%)	2 (2.5%)	0	39 (14.6%)	5 (1.9%)	0	49 (13.7%)	7 (2.0%)	0
Decreased appetite	15 (18.5%)	3 (3.7%)	0	46 (17.2%)	6 (2.2%)	0	63 (17.6%)	7 (2.0%)	0
Stomatitis	15 (18.5%)	1 (1.2%)	0	57 (21.3%)	2 (0.7%)	0	71 (19.9%)	3 (0.8%)	0
Pruritus	14 (17.3%)	2 (2.5%)	0	32 (11.9%)	2 (0.7%)	0	48 (13.4%)	3 (0.8%)	0
Amylase increased	13 (16.0%)	0	0	37 (13.8%)	2 (0.7%)	0	53 (14.8%)	3 (0.8%)	0
Blood creatinine increased	12 (14.8%)	1 (1.2%)	0	34 (12.7%)	1 (0.4%)	0	46 (12.9%)	2 (0.6%)	0
Lipase increased	12 (14.8%)	1 (1.2%)	0	38 (14.2%)	2 (0.7%)	0	46 (12.9%)	2 (0.6%)	0
Dermatitis acneiform	10 (12.3%)	0	0	28 (10.4%)	0	0	41 (11.5%)	0	0
Pyrexia	9 (11.1%)	0	0	20 (7.5%)	0	0	26 (7.3%)	0	0

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of a TEAE, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.
Sorted by preferred term incidences in Group D.
a: The cut-off applies to TEAEs that occurred in ≥10% of participants either in Group D or in the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.1/4 and Table 8.3.1.1/6

Table 2–3 Study drug-related TEAEs (any grade) occurring in ≥5% of participants[a] in Study 21607 (SAF)

Preferred term	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)			Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)			Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any study drug-related TEAE	**78 (96.3%)**	**30 (37.0%)**	**1 (1.2%)**	**257 (95.9%)**	**76 (28.4%)**	**3 (1.1%)**	**336 (94.1%)**	**94 (26.3%)**	**4 (1.1%)**
Diarrhoea	68 (84.0%)	19 (23.5%)	0	226 (84.3%)	38 (14.2%)	0	285 (79.8%)	50 (14.0%)	0
Rash	40 (49.4%)	0	0	118 (44.0%)	3 (1.1%)	0	136 (38.1%)	3 (0.8%)	0
Paronychia	20 (24.7%)	0	0	58 (21.6%)	1 (0.4%)	0	76 (21.3%)	1 (0.3%)	0
Nausea	15 (18.5%)	2 (2.5%)	0	48 (17.9%)	6 (2.2%)	0	58 (16.2%)	7 (2.0%)	0
Stomatitis	15 (18.5%)	1 (1.2%)	0	54 (20.1%)	2 (0.7%)	0	67 (18.8%)	3 (0.8%)	0
Dry skin	14 (17.3%)	0	0	41 (15.3%)	0	0	60 (16.8%)	0	0
Weight decreased	14 (17.3%)	0	0	30 (11.2%)	0	0	37 (10.4%)	1 (0.3%)	0
Aspartate aminotransferase increased	13 (16.0%)	1 (1.2%)	0	33 (12.3%)	3 (1.1%)	0	41 (11.5%)	3 (0.8%)	0
Hypokalaemia	13 (16.0%)	4 (4.9%)	0	48 (17.9%)	14 (5.2%)	2 (0.7%)	56 (15.7%)	18 (5.0%)	3 (0.8%)
Pruritus	13 (16.0%)	2 (2.5%)	0	30 (11.2%)	2 (0.7%)	0	41 (11.5%)	3 (0.8%)	0
Vomiting	13 (16.0%)	3 (3.7%)	0	41 (15.3%)	8 (3.0%)	0	53 (14.8%)	9 (2.5%)	0
Alanine aminotransferase increased	12 (14.8%)	1 (1.2%)	0	34 (12.7%)	4 (1.5%)	0	44 (12.3%)	5 (1.4%)	0
Amylase increased	12 (14.8%)	0	0	32 (11.9%)	2 (0.7%)	0	43 (12.0%)	3 (0.8%)	0
Decreased appetite	12 (14.8%)	3 (3.7%)	0	39 (14.6%)	6 (2.2%)	0	49 (13.7%)	7 (2.0%)	0
Anaemia	11 (13.6%)	1 (1.2%)	0	31 (11.6%)	2 (0.7%)	0	40 (11.2%)	3 (0.8%)	0
Dermatitis acneiform	10 (12.3%)	0	0	27 (10.1%)	0	0	40 (11.2%)	0	0
Lipase increased	8 (9.9%)	0	0	32 (11.9%)	1 (0.4%)	0	39 (10.9%)	1 (0.3%)	0
Blood creatinine increased	8 (9.9%)	1 (1.2%)	0	25 (9.3%)	1 (0.4%)	0	31 (8.7%)	1 (0.3%)	0
Mouth ulceration	5 (6.2%)	0	0	19 (7.1%)	0	0	23 (6.4%)	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	5 (6.2%)	0	0	10 (3.7%)	0	0	12 (3.4%)	0	0
Fatigue	4 (4.9%)	0	0	17 (6.3%)	0	0	26 (7.3%)	0	0
Dysgeusia	3 (3.7%)	0	0	15 (5.6%)	0	0	18 (5.0%)	0	0

BID=Twice daily; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of a TEAE, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.
Sorted by PT incidences in Group D.
a: The cut-off applies to TEAEs that occurred in ≥5% of participants either in Group D or in the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.2/2 and Table 8.3.1.2/4

▸ 가장 흔한 3등급 및 4등급 TEAE (시험약 관련 포함)

(3 등급)

· 가장 나쁜 등급으로 3등급인 TEAE 발생률은 36.1%~42.0%로 안전성 모집단 간 일관적임.

· 이러한 3등급 TEAE의 대다수는 시험자에 의해 시험약과 관련 있는 것으로 간주함.

· 가장 흔한 3등급 TEAE(≥ 5%)는 설사와 저칼륨혈증이었음.

D군 : 설사 19명(23.5%), 저칼륨혈증 9명(22.1%)

전체 시험 20mg BID군 : 설사 39명(14.6%), 저칼륨혈증 21명(7.8%)

(4 등급)

· 가장 나쁜 등급으로 4등급인 TEAE 발생률은 2.2%~2.5%로 모집단별로 유사한 범위임.

· D군에서 4등급 TEAE는 십이지장궤양, 호흡곤란 및 저칼슘혈증에서 각 1명(1.2%)이 보고됨. 이 중 호흡곤란(4등급)은 시험약과 관련있는 것으로 간주되었음(1.2%).

· 전체 시험 20mg BID 군에서 1% 를 초과하여 발생한 유일한 4등급 TEAE는 저칼륨혈증(3명; 1.1%)이었음. 4등급 TEAE에서 3명(1.1%)이 시험약과 관련있는 것으로 간주되었고, 이는 호흡곤란 1명(D군), 저칼륨혈증 2명이 포함됨.

Table 2–4 Worst Grade 3 TEAEs occurring in ≥1% of participants[a] in Study 21607 (SAF)

Preferred term	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Diarrhoea	19 (23.5%)	39 (14.6%)	53 (14.8%)
Hypokalaemia	9 (11.1%)	21 (7.8%)	26 (7.3%)
Vomiting	3 (3.7%)	9 (3.4%)	12 (3.4%)
Decreased appetite	3 (3.7%)	6 (2.2%)	7 (2.0%)
Pericardial effusion	2 (2.5%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Nausea	2 (2.5%)	6 (2.2%)	7 (2.0%)
Hepatic function abnormal	2 (2.5%)	3 (1.1%)	3 (0.8%)
Pneumonia	2 (2.5%)	7 (2.6%)	13 (3.6%)
Urinary tract infection	2 (2.5%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Alanine aminotransferase increased	2 (2.5%)	5 (1.9%)	7 (2.0%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (2.5%)	4 (1.5%)	4 (1.1%)
Pruritus	2 (2.5%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Anaemia	1 (1.2%)	4 (1.5%)	6 (1.7%)
Arrhythmia	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Atrioventricular block complete	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Pericardial effusion malignant	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Pericarditis	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Sinus tachycardia	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Blindness unilateral	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Corneal epithelial microcysts	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Visual acuity reduced	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Duodenitis	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Enterocolitis	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Oral cavity fistula	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Stomatitis	1 (1.2%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Malaise	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Conjunctivitis viral	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Gastric infection	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Gastroenteritis	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Vascular device infection	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Femur fracture	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Blood creatinine increased	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (1.2%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Lipase increased	1 (1.2%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Lymphocyte count decreased	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Platelet count decreased	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Weight decreased	1 (1.2%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Hyperglycaemia	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
Hypoalbuminaemia	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Hypophosphataemia	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)

Non-small cell lung cancer metastatic	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Cerebrovascular accident	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
Syncope	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Pleural effusion	1 (1.2%)	2 (0.7%)	5 (1.4%)
Pulmonary embolism	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
Acute kidney injury	0	3 (1.1%)	4 (1.1%)
Rash	0	3 (1.1%)	3 (0.8%)
Hypertension	0	3 (1.1%)	4 (1.1%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical dictionary for regulatory activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of a TEAE, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.
Sorted by preferred term incidences in Group D.
a: The cut-off applies to TEAEs that occurred in ≥1% of participants in either Group D or the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.1/4

Table 2–5 Worst Grade 4 TEAEs in Study 21607 (SAF)

Preferred term	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Duodenal ulcer perforation	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Dyspnoea	1 (1.2%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Hypocalcaemia	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Hypokalaemia	0	3 (1.1%)	5 (1.4%)
Depression	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Hypertransaminasaemia	0	0	1 (0.3%)
Pneumonitis	0	0	1 (0.3%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of a TEAE, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.
Sorted by preferred term incidences in Group D.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.1/4

② 사망 및 중대한 TEAE

▸ 사망

· 전체 시험 SAF 모집단의 25.2%(90명/357명)가 데이터베이스 마감일 기준으로 사망함.
대부분의 사망(65명; 18.2%)은 최종 세바버티닙 투여 후 > 30일 시점에 발생함.
사망의 가장 흔한 주요 원인은 진행 병변이었음(69명; 19.3%).

· D군의 23.5%(19명/81명)이 데이터베이스 마감일 기준으로 사망함.
투여 중 또는 시험약 최종 투여 후 30일 이내 사망은 6명(7.4%)에서 보고됨.
모든 사망의 주요 원인은 모두 진행 병변이었음.

· 전체 시험 20mg BID 모집단의 21.6%(58명/268명)이 데이터베이스 마감일 기준으로 사망함. 투여 중 또는 시험약 최종 투여 후 30일 이내 사망은 15명(5.6%)에서 보고됨.
사망의 주요 원인은 진행 병변 12건(4.5%)과 AE 3건(1.1%)이었음.

▸ 5등급 (fatal)TEAE

· 전체 시험 SAF 모집단의 7.3%(26명/357명)에서 데이터베이스 마감일 기준으로 치명적인 TEAE가 보고됨.
전체 시험에서 > 1명에서 발생한 5등급 TEAE는 질병 진행 13명(3.6%)과 호흡곤란과 호흡부전 3명(0.8%)

으로 각각 보고됨.

· D군의 7.4%(6명/81명)이 데이터베이스 마감일 기준으로 5등급 TEAE 경험함. 이는 질병 진행 5명(6.2%)과 전반적인 신체 건강 악화 1명(1.2%)이 포함됨.

· 전체 시험 20mg BID 모집단의 6.0%(16명/268명)이 데이터베이스 마감일 기준으로 5등급 TEAE 경험함. 2명 이상에서 나타난 5등급 TEAE는 질병 진행(3.4%)과 호흡곤란(0.7%)이었음.

· 전체 시험 20mg BID 모집단(F군)에서 심폐정지를 경험한 1명*은 시험약과 관련 있는 것으로 간주되었음. 그 외 모든 5등급 TEAE는 시험자에 의해 시험약과 관련 없는 것으로 평가됨.

* 연령 [redacted]: BMI가 낮고(18.4 kg/m^2) 시험약을 시작하기 약 5개월 전부터 식욕부진, 지속적인 저혈압 및 심실상빈맥(세바버티닙 투여 개시 7일 후 회복됨) 이력이 있음. 제38일부터 시작된 2등급 구토, 장폐색, 저칼륨혈증 및 1등급 폐렴, 고중성지방혈증, 고혈당증, 혈중 빌리루빈 증가, 심실상빈맥, 설사 TEAE를 보고했음. 제42일에 세바버티닙 중단을 초래한 3등급 신부전이 발생했는데, 초음파 소캔에서 시험대상자에게 양측 신장의 비정상적인 미만성 병변이 있는 것으로 밝혀졌음. 시험대상자는 제44일에 입원하여 의학적 치료와 불완전 혈액투석을 받았으나, 전반적 상태가 악화되었고, 제45일에 심폐정지로 인해 자택에서 사망했음. 시험대상자의 심폐정지 위험은 기저의 진행성 폐암, 폐기종, 관상동맥 석회화, 동성빈맥 및 좌전 섬유속 차단에 의해 높아짐. 시험대상자의 상태는 신부전, 폐렴 악화 및 병용 약물(예: 목시플록사신, 벤질페니실린, 인슐린)에 의해 더욱 악화됨.

Table 2–7 Grade 5 TEAEs in Study 21607 (SAF)

Preferred term	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Any fatal TEAE	**6 (7.4%)**	**16 (6.0%)[a]**	**26 (7.3%)[a]**
Disease progression	5 (6.2%)	9 (3.4%)	13 (3.6%)
General physical health deterioration	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Dyspnoea	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Respiratory failure	0	1 (0.4%)	3 (0.8%)
Cardio-respiratory arrest	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Pulmonary embolism	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Multiple organ dysfunction syndrome	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Pneumonia	0	0	1 (0.3%)
Brain herniation	0	0	1 (0.3%)
Death	0	0	1 (0.3%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event

a: For 1 participant (PID 21607540060011), the start date of the Grade 5 TEAE (occurring within 30 days from the last dose) was partial and it was included in the analysis of TEAEs (Module 5.3.5.2, Report B003047, Listing 10.2.7/1). However, the death date was 1 day after the database cut-off date, and therefore, this death is not included in the overview of deaths (Table 2–6).

Sorted by preferred term incidences in Group D.

MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0

Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.1/4

▸ 중대한 TEAE

· 전체 시험 SAF 모집단의 30.8%(110명/357명)에서 최소 한 건의 TESAE가 보고되었음. 시험자에 의한 시험약과 관련 있다고 간주된 TESAE는 9.2% 였음.

· D군의 32.1%(26명/81명)에서 최소 한 건의 TESAE를 경험하였고, >2.5%의 시험대상자에서 보고된 TESAE는 설사 및 질병 진행 각각 6.2% (5명)였음. D군의 13.6%에서 시험약과 관련있는 것으로 평가됨. ≥2명의 시험대상자에서 보고된 시험약 관련 TESAE에는 설사, 오심, 간 기능 이상이 포함됨.

· 전체 시험 20mg BID 모집단의 26.9%(명/268명)에서 최소 한 건의 TESAE를 경험하였고, >2.5%에서 보고

된 TESAE는 설사(3.7%), 질병 진행(3.4%), 폐렴(3.0%) 및 구토(2.6%)였음. 해당 모집단의 10.4%에서 시험약과 관련있는 것으로 평가됨. ≥2명의 시험대상자에서 보고된 약물 관련 TESAE에는 설사, 구토, 오심, 간 기능 이상, 식욕 감소 및 폐렴이 포함되었음.

· 설사는 가장 흔한 시험약 관련 TESAE였으며, D군 및 전체 시험 20mg BID 모집단에서 설사 TESAE를 경험한 모든 시험대상자는 시험약과 관련 있는 것으로 평가됨.

· TESAE를 경험한 시험대상자의 약 3분의 2(D군 22.2% 및 전체 시험 20 mg BID 모집단 18.3%)는 (가장 나쁜 등급으로) 3등급이었고, 4 등급 TESAE는 1.2% 및 1.1%에서 발생했음. 치명적 결과(5등급 사례)가 있는 TESAE는 각각 7.4% 및 6.0%에서 발생했음.

Table 2–9 Treatment-emergent serious study-drug related adverse events in Study 21607 (SAF)

Preferred term	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=352 (100%) n (%)
Any study drug-related TESAE	11 (13.6%)	28 (10.4%)	33 (9.2%)
Diarrhoea	5 (6.2%)	10 (3.7%)	12 (3.4%)
Nausea	2 (2.5%)	3 (1.1%)	4 (1.1%)
Hepatic function abnormal	2 (2.5%)	3 (1.1%)	3 (0.8%)
Vomiting	1 (1.2%)	5 (1.9%)	6 (1.7%)
Pneumonia	1 (1.2%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Arrhythmia	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Atrioventricular block complete	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Sinus tachycardia	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Duodenitis	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Dyspnoea	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Decreased appetite	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Anaemia	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Atrial fibrillation	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Cardio-respiratory arrest	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Duodenal ulcer	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Gastric ulcer	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Dehydration	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Epilepsy	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Renal failure	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Interstitial lung disease	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Rash	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event

This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of an adverse event, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.

Sorted by preferred term incidences in Group D.

MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0

Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.2.2/6

③ 기타 유의한 TEAE

▸ 시험약 영구 중단을 초래한 TEAE

· 전체 시험 SAF 모집단에서 2.5%(9명)가 시험약 영구 중단을 초래한 TEAE를 경험함.

· D군에서 4.9%(4명)가 시험약 영구 중단을 초래한 TEAE를 경험함. 각막 상피 미세낭종과 시력 감소를 경험(1명), 호흡곤란(1명), 심전도 QT 연장(1명) 및 간 기능 이상(1명)

· 전체 시험 20mg BID 모집단에서 2.2%(6명)가 시험약 영구 중단을 초래한 TEAE를 경험함. D군에서 보고된 TEAE 외에 신부전(1명) 및 사지 통증 사례(1명)가 시험약 영구중단 초래 TEAE로 보고됨.

· D군 및 전체 시험 20mg BID 모집단의 시험약의 영구 투약 중단을 초래한 모든 TEAE는 시험약과 관련 있는 것으로 평가됨. 안전성 모집단 전체에서 투여 중단을 초래한 어떠한 사례도 >1명의 시험대상자에게 발생하지 않았음.

Table 2–10 TEAEs leading to permanent treatment discontinuation of study drug in Study 21607 (SAF)

Preferred term	Worst CTCAE grade	Study drug-related (Yes/No)	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Any	**Any**		**4 (4.9%)**	**6 (2.2%)**	**9 (2.5%)**
Corneal epithelial microcysts	Grade 3	Yes	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Dyspnoea	Grade 3	Yes	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Electrocardiogram QT prolonged	Grade 3	Yes	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Visual acuity reduced	Grade 1	Yes	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Hepatic function abnormal	Grade 1	Yes	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Renal failure	Grade 3	Yes	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Pain in extremity	Grade 2	Yes	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Alanine aminotransferase increased	Grade 2	Yes	0	0	1 (0.3%)
Metastases to meninges	Grade 2	No	0	0	1 (0.3%)
Pneumonitis	Grade 1	Yes	0	0	1 (0.3%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of a TEAE, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.
Sorted by preferred term incidences in Group D.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.1/14 and Table 8.3.1.2/12

▸ 용량 감량을 초래한 TEAE

· 전체 시험 SAF 모집단에서 TEAE로 인해 최소 1회 용량감량이 필요한 시험대상자는 26.6%(95명/357명)이었음. 그중 가장 높은 비율은 설사(11.5%)였음.

· D군에서 TEAE로 인해 최소 1회 용량감량이 필요한 시험대상자는 24.7% 였음. 용량 감량을 초래한 가장 흔한 TEAE(>2%)는 설사(11.1%, 9명), 간 기능 이상(2.5%, 2명), ALT 증가(2.5%, 2명), AST 증가(2.5%, 2명) 및 바이러스성 결막염(2.5%, 2명)이었음. 바이러스성 결막염 사례를 제외한 모두는 시험약과 관련있는 것으로 간주됨. 그 외 저칼륨혈증, 위염, 구역, 식욕 감소, 체중 감소 및 구토는 각 1명(1.2%) 보고됨.

· 전체 시험 20mg BID 모집단(용량 감량 초래 TEAE 27.2%)에서 용량감량을 초래한 가장 흔한 TEAE(>2%)는 설사(11.1%, 31명) 및 ALT 증가(2.6%, 7명)였으며, 모두 시험약과 관련있는 것으로 간주됨. 그 외 저칼륨혈증, 위염 및 구역이 각각 1.9%(5명)이 보고됨.

Table 2–11 TEAEs leading to dose reduction occurring in ≥2 participants[a] in Study 21607 (SAF)

Preferred term	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Any	**20 (24.7%)**	**73 (27.2%)**	**95 (26.6%)**
Diarrhoea	9 (11.1%)	31 (11.6%)	41 (11.5%)
Hepatic function abnormal	2 (2.5%)	3 (1.1%)	3 (0.8%)
Conjunctivitis viral	2 (2.5%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Alanine aminotransferase increased	2 (2.5%)	7 (2.6%)	9 (2.5%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (2.5%)	3 (1.1%)	4 (1.1%)
Hypokalaemia	1 (1.2%)	5 (1.9%)	8 (2.2%)
Stomatitis	1 (1.2%)	5 (1.9%)	6 (1.7%)
Nausea	1 (1.2%)	5 (1.9%)	5 (1.4%)
Decreased appetite	1 (1.2%)	3 (1.1%)	4 (1.1%)
Weight decreased	1 (1.2%)	3 (1.1%)	3 (0.8%)
Vomiting	1 (1.2%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Rash	0	3 (1.1%)	4 (1.1%)
Paronychia	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of a TEAE, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.
Sorted by preferred term incidences in Group D.
a: Cut-off ≥2 participants applies to the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.1/10

▸ 투여 일시중지/지연을 초래한 TEAE

· 전체 시험 SAF 모집단에서 투여 일시중지/지연이 필요한 TEAE의 전체 발생률은 43.1% (154명/357명)으로

모든 안전성 모집단 전반적으로 유사한 범위(42.2%~43.2%)였음.

· D군에서 투여 일시중지/지연을 초래한 가장 흔한 TEAE(>5%)는 설사(16.0%, 13명) 및 저칼륨혈증(8.6%, 7명)이었음. 그 외 구역, 구토 및 폐렴이 각각 3.7%(3명)로 나타났고, 병감(권태; malaise), 간 기능 이상, ALT 증가, AST 증가, COVID-19, 식욕 감소 및 소양증이 각각 2.5%(2명)에서 보고됨.

D군에서 투여 일시중지/지연을 초래한 TEAE 중, 설사는 모두 시험약과 관련 있고, 저칼륨혈증은 4.9%에서 시험약과 관련 있는 것으로 간주됨.

· 전체 시험 20mg BID 모집단에서 투여 일시중지/지연을 초래한 가장 흔한 TEAE(>5%)는 설사(15.3%, 41명) 및 저칼륨혈증(6.3%, 17명)이었으며, 그외 구역(4.9%, 13명), 구토(3.7%, 10명), 식욕감소(3.4%, 9명), ALT 증가(2.2%, 6명), 위염(2.2%, 6명), AST 증가(1.9% 5명) 등의 순으로 나타남.

시험약과 관련 있는 사례는 설사 14.6% 및 저칼륨혈증 4.5%로 평가됨.

Table 2–12 TEAEs leading to dose interruption/delay occurring in ≥2 participants[a] in Study 21607 (SAF)

Preferred term	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Any	**35 (43.2%)**	**113 (42.2%)**	**154 (43.1%)**
Diarrhoea	13 (16.0%)	41 (15.3%)	55 (15.4%)
Hypokalaemia	7 (8.6%)	17 (6.3%)	21 (5.9%)
Nausea	3 (3.7%)	13 (4.9%)	14 (3.9%)
Vomiting	3 (3.7%)	10 (3.7%)	14 (3.9%)
Pneumonia	3 (3.7%)	7 (2.6%)	11 (3.1%)
Malaise	2 (2.5%)	4 (1.5%)	4 (1.1%)
Hepatic function abnormal	2 (2.5%)	3 (1.1%)	3 (0.8%)
COVID-19	2 (2.5%)	4 (1.5%)	10 (2.8%)
Alanine aminotransferase increased	2 (2.5%)	6 (2.2%)	8 (2.2%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (2.5%)	5 (1.9%)	5 (1.4%)
Decreased appetite	2 (2.5%)	9 (3.4%)	12 (3.4%)
Pruritus	2 (2.5%)	3 (1.1%)	4 (1.1%)
Dysphagia	1 (1.2%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Stomatitis	1 (1.2%)	6 (2.2%)	6 (1.7%)
Pyrexia	1 (1.2%)	4 (1.5%)	6 (1.7%)
Paronychia	1 (1.2%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Amylase increased	1 (1.2%)	3 (1.1%)	4 (1.1%)
Lipase increased	1 (1.2%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Weight decreased	1 (1.2%)	3 (1.1%)	3 (0.8%)
Dyspnoea	1 (1.2%)	5 (1.9%)	7 (2.0%)
Rash	0	5 (1.9%)	7 (2.0%)
Duodenal ulcer	0	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Influenza	0	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Blood bilirubin increased	0	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Blood creatinine increased	0	2 (0.7%)	4 (1.1%)
Platelet count decreased	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Metastases to meninges	0	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Seizure	0	2 (0.7%)	4 (1.1%)
Acute kidney injury	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)

BID=Twice daily; COVID-19= Coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event

This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of a TEAE, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.

Sorted by preferred term incidences in Group D.

a: Cut-off ≥2 participants applies to the Whole Study 20 mg BID population.

MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0

Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.1/12

④ TEAE 하위군 분석

- D군에서 하위군의 시험대상자 수가 적었고, 시험설계에서 대조군이 없으므로 하위군 분석 결과의 해석의 제한점이 있음.

- D군 하위군 분석에서 > 10% 포인트 차이를 나타낸 결과는 전체 시험 20mg BID 모집단에 대해 요약함.

▸ 연령 (65세 미만 153명/ 65세 이상 115명)

· 전체 시험 20mg BID 모집단에서 투여 일시중지/지연을 초래한 TEAE 발생율은 65세 미만(34.6%), 65세 이상(52.2%) 분류 시 연령에 따라 증가하는 경향을 나타냄.

▸ 성별 (남성 94명/여성 174명)

· 전체 시험 20mg BID 모집단에서 용량 감량을 초래한 TEAE는 남성(20.2%) 대비 여성(31.0%)에서 더 높게 관찰됨. 투여 일시중지/지연에서도 남성(35.1%) 대비 여성(46.0%)에서 더 높게 관찰됨.

▸ 지리적 지역 (아시아 177명/비아시아 91명)

· 전체 시험 20mg BID에서 투여 일시중지/지연을 초래한 TEAE는 아시아 지역 출신(32.6%)보다 비아시아 지역 출신(53.8%)에서 더 높은 발생율을 나타냄

▸ 인종 (아시아인 179명/백인 65명)

· 전체 시험 20mg BID에서 투여 일시중지/지연을 초래한 TEAE는 아시아인(36.6%)보다 백인(61.5%)에서 더 높은 발생율을 나타냄. 다만, 백인 시험대상자 수 하위군 크기가 제한적임.

· 또한, 아시아인 보다 백인에서 3등급 TEAE (34.1% vs 47.7%) 및 TESAE (25.1% vs 35.4%)의 발생률이 각각 더 높았음.

6) 약리학적 계열의 AE 특성 측면

- 세바버티닙은 통상적으로 위장관 독성, 피부 독성, ILD, 안구 독성 및 심장 독성과 관련된 HER2/EGFR TKI 계열에 속함. 잠재적 계열 독성(표2-13)을 각각 분석하기 위해 다음의 검색 기준을 적용하였음.

Table 2–13 Special topic TEAE definitions

Grouped term	MedDRA search criteria for special topics
Gastrointestinal toxicities	PT: Diarrhea PT: Nausea PT: Vomiting
Stomatitis	HLT: Stomatitis and ulceration
Rash	MLG: Rash + MLG: Skin erythema + PT: Dermatitis + PT: Dermatitis acneiform + PT: Acne
Paronychia	PT: Paronychia + PT: Nail infection + PT: Nail bed infection + HLT: Nail and nail bed conditions (excluded: infections and infestations)
Interstitial lung disease / pneumonitis	SMQ: Interstitial lung disease (narrow search)
Ocular toxicity	SOC: Eye disorders
Cardiac toxicities	SOC: Cardiac disorders

HLT=High-level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; MLG=MedDRA labeling grouping; PT=Preferred term; SAP=Statistical analysis plan; SMQ=Standardized MedDRA query; SOC=System organ class; TEAE=Treatment-emergent adverse event

MLGs are pre-defined, customized MedDRA queries created and centrally maintained by Bayer internal coding experts. The specific terms used for searches for MLG Rash included PTs butterfly rash, drug eruption, fixed eruption, heliotrope rash, mucocutaneous rash, nodular rash, rash, rash erythematous, rash follicular, rash macular, rash maculo-papular, rash maculo-vesicular, rash morbilliform, rash papular, rash papulosquamous, rash pruritic, rash pustular, rash rubelliform, rash scarlatiniform, rash vesicular, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, and MLG skin erythema included PT erythema.

SAP v. 2.0, Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 6–2 in Section 10.1.9

① 위장관 독성: 시험 21607에서 위장관 장애는 안전성 모집단 전체에서 가장 흔하게 보고된 사례였음. D군에서 88.9%였고, 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 90.7%였음. SOC 내에서 주로 발생한 PT는 설사 다음으로 오심, 구토 및 구내염이었음. 안전성 모집단 전반적으로 가장 나쁜 등급이 3등급이 가장 흔한 TEAE 였음. 참고

로, 불응성 오심, 구토 및 만성 위장관 질환이 있는 시험대상자는 세바버티닙 임상시험 참여에서 제외되었음. 첫 번째 무른 대변 후 지사제(예: 로페라미드)를 사용하여 조기에 설사를 치료하는 것이 권고되었음.

⇒ 이 약의 위장관 독성 발생률 및 중증도를 고려하여 설사가 있는 환자에 대한 신중투여를 설정하였음.

▸ 설사

· (문헌) HER2/EGFR TKI와 관련하여 잘 알려진 독성임. 발생률은 제제 및 투여량에 따라 다르며, 환자의 >95%에서 빈번하게 나타날 수 있음. 설사는 대부분 wild type EGFR 억제로 인해 발생하는 장 상피세포 손상 및 염증에 기인하며, EGFR/HER2 억제는 장 내강으로 과도한 염화물 전위를 초래하여 분비성 설사를 일으키는 것으로 알려짐.

· (비임상) 랫드 및 원숭이의 반복투여독성시험에서 모두 설사를 포함한 위장관 독성이 관찰되었고, 2주 회복 기간 후 가역적이었음.

· (임상) 설사는 시험 21607에서 가장 흔한 TEAE로 안전성 모집단 전체 > 80% 발생함(D군, 전체 시험 20 mg BID 모집단 및 전체 시험 SAF 시험대상자의 각각 84.0%, 85.8% 및 82.1%).

D군에서 설사가 보고된 시험대상자(84.0%) 사례는 시험약과 관련 있는 것으로 간주됨.

3가지 안전성 모집단 전체에서 설사의 발생률과 중증도 프로파일은 일관적인 경향임. 대다수의 설사(약 50%)는 중증도가 1등급 또는 2등급이었음. 설사는 3등급의 가장 흔한 TEAE 였으며(D군 23.5%, 전체 시험 20mg BID 14.6%), 4등급 설사는 보고되지 않았음.

설사는 D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 각각 시험약 일시중지/지연(16.0% 및 15.3%) 또는 시험약 용량 감량(11.1% 및 11.6%)을 초래한 가장 흔한 TEAE 였음.

D군의 6.2%와 전체 시험 20 mg BID 모집단의 3.7%에서 중대한 설사 사례가 보고됨. 설사로 인한 영구 중단은 필요하지 않았음.

시험약 투여 시작부터 첫 번째 설사 TEAE까지의 시간 중앙값은 D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 4일(범위: 1일~6.2개월)이었음. 첫 번째 설사 TEAE의 회복까지의 시간 중앙값은 D군에서 4.9개월(범위: 1일~5.9개월)이었고, 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 3.6개월(범위: 1일~16.7개월)이었음.

D군(83.8%) 및 전체 시험 20 mg BID 모집단(74.8%)에서 설사 TEAE가 있는 대다수의 시험대상자는 항설사제(주로 로페라마이드)를 세바버티닙과 병용하여 투여받았음.

Table 2–14 Overview of diarrhea (PT) TEAEs in Study 21607 (SAF)

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Any diarrhea TEAE (PT)	**68 (84.0%)**	**230 (85.8%)**	**293 (82.1%)**
Worst grade Grade 1	21 (25.9%)	104 (38.8%)	135 (37.8%)
Grade 2	28 (34.6%)	87 (32.5%)	105 (29.4%)
Grade 3	19 (23.5%)	39 (14.6%)	53 (14.8%)
Grade 4	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0
Grade 1 or 2	49 (60.5%)	191 (71.3%)	240 (67.2%)
Grade 3 or 4	19 (23.5%)	39 (14.6%)	53 (14.8%)
TESAE	5 (6.2%)	10 (3.7%)	13 (3.6%)
TEAE leading to dose reduction	9 (11.1%)	31 (11.6%)	41 (11.5%)
TEAE leading to dose interruption/delay	13 (16.0%)	41 (15.3%)	55 (15.4%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0
Any drug-related diarrhea TEAE (PT)	**68 (84.0%)**	**226 (84.3%)**	**285 (79.8%)**
Worst grade Grade 1 or 2	49 (60.5%)	188 (70.1%)	235 (65.8%)
Grade 3 or 4	19 (23.5%)	38 (14.2%)	50 (14.0%)
TESAE	5 (6.2%)	10 (3.7%)	12 (3.4%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event

MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0

Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.4/2s1

▸ 오심 및 구토

· 오심 및 구토의 발생률과 중증도는 안전성 모집단 전체에서 일관적인 경향이었음.

· D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단의 시험대상자의 약 20%에서 발생하였음.

· 오심 및 구토 TEAE는 대부분의 사례가 중증도 1등급 또는 2등급이었고, 시험약과 관련있는 것으로 간주됨.

· 오심 TESAE는 D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 각각 2.5% 및 1.1%로 발생하였으며, 모두 시험약과 관련있는 것으로 평가됨. 오심 TEAE로 인한 시험약 투여 중단은 없었으며, 용량 감량한 사례는 D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 각각 1.2% 및 1.9% 였고, 투여 일지중지/지연은 각각 3.7% 및 4.9%에서 발생함.

· 구토 TESAE는 D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 각각 2.5% 및 2.6%로 발생하였으며, 시험약과 관련있는 사례는 각각의 1.2% 및 1.9%에서 보고됨. 구토 TEAE로 인한 시험약 투여 중단은 없었으며, 용량 감량한 사례는 D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 각각 1.2% 및 0.7% 였고, 투여 일지중지/지연은 모두 3.7%로 발생함.

▸ 구내염 (stomatitis)

· 구내염은 EGFR TKI의 흔하게 알려진 위험이며, 안전성 모집단 전체에서 세바버티닙 투여의 흔한 TEAE임.

· 구내염의 발생률과 중증도는 3가지 안전성 모집단 전체에서 일관적이 경향이었음. 구내염 및 궤양 형성을 HLT를 이용하여 시험 21607에서 구내염을 평가함.

· D군(25.9%)과 전체 시험 20 mg BID 모집단(29.1%)에서 구내염이 발생하였고, 대다수의 사례는 중증도가 1등급 또는 2등급이었으며 시험약과 관련 있는 것으로 평가됨.

· 구내염으로 인한 TESAE는 없었고, 구내염으로 인한 영구 투여중단은 없었음. 또한, 구내염으로 인한 용량 감량 및 투여 일시중지/지연 발생은 흔하지 않았음 (두 모집단에서 1.2~2.2%).

(결론)

- 이러한 위장관 TEAE는 HER2/EGFR TKI 계열의 독성과 일치하였고, 내약성이 양호하였고 관리 가능했음. 표준 지지요법(지사제, 항구토제) 사용으로 TEAE 관리 가능했음.
- 위장관 독성이 HER2/EGFR TKI와 관련 있고, 안전성 모집단 전체에서 흔하게 보고되어 임상적 연관성이 있는 ADR로서 설사, 구내염, 오심 및 구토 사례가 포함됨.
- 설사는 세바버티닙의 중요한 위험으로 식별되었음.

② 피부 관련 독성:

발진 및 손발톱주위염을 포함한 피부 관련 독성은 EGFR TKI의 알려진 독성임. 시험 21607에는 특정한 피부과적 제외 기준이 포함되지 않았음. 또한, 시험기간 동안 어떠한 등급으로든 피부반응이 있을 경우 피부과적 치료를 시작해야 했고, 시험기간 동안 시험대상자는 햇빛으로부터 보호 조치를 따르도록 권장되었음.

시험 21607에서 SOC 피부 및 피하 조직 장애 내 TEAE는 D군의 85.2%와 전체 시험 20 mg BID 모집단의 75.7%에서 보고되었음. 발진 및 손발톱주위염은 안전성 모집단 전체에서 가장 흔하게 보고된 TEAE에 속함.

▸ 발진 (Rash)

· 비임상 랫드 반복투여독성시험에서 세바버티닙의 표피에 미치는 가역적인 작용 기전 관련 퇴행적 (degenerative) 영향이 관찰되었음.

· 임상시험에서 PT 발진은 안전성 모집단 전체에서 두 번째로 많이 보고된 TEAE였음. D군에서 50.6%, 전체 시험 20mg BID 45.1%, 전체 시험 SAF 39.5%로 발생했음.

· 그룹 용어 발진 평가는 MLG 발진 및 MLG 홍반과 PT인 피부염, 여드름양 피부염 및 여드름을 조합하여 데이터베이스 검색하였음. 발진 사례(그룹 용어)는 D군, 전체 시험 20 mg BID 모집단 및 전체 시험 SAF에서 각각 71.6%, 62.7% 및 58.3%로 발생함.

· 발진 사례의 대부분은 중증도가 1등급 또는 2등급이었고, 시험약과 관련 있는 것으로 평가됨. 가장 나쁜 등급이 3등급인 발진은 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 1.1%에서 발생했고, D군에서는 3등급 사례가 없었음. 4등급 발진 사례는 보고되지 않았음.

· 발진 TESAE 사례는 D군은 없었고, 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 1명(0.4%)이 경험하였음.

· 발진으로 인한 영구 중단한 사례는 모든 안전성 모집단에서 없었음. 또한, 발진으로 인한 용량 감량 또는 투여 일시중지/지연은 D군에서는 없었으며, 전체 20mg BID에서 3% 미만이었음(각각 1.9% 및 2.2%).

▸ 손발톱주위염 (Paronychia)

· 임상시험에서 PT 손발톱주위염은 안전성 모집단 전체에서 가장 많이 보고된 TESAE 중 하나로 D군, 전체 시험 20mg BID 및 전체 시험 SAF에서 각각 27.2%, 22.8% 및 23% 발생했음.
손발톱주위염 TEAE 발생률과 중증도는 세 가지 안잔성 모집단 전체에서 일관적임.

· 그룹 용어 손발톱주위염에 대한 분석은 PT인 손발톱주위염, 손발톱 감염, 손발톱바닥 감염 및 HLT 손발톱 및 손발톱바닥 상태(감염 및 기생충 감염 제외)를 포함한 그룹 용어 검색으로 수행하였음. D군, 전체 시험 20 mg BID 모집단 및 전체 시험 SAF에서 각각 35.8%, 28.0% 및 28.3%로 보고됨.

· 손발톱주위염 사례의 대부분은 중증도가 1등급 또는 2등급이었고, 시험약과 관련 있는 것으로 평가됨. 가장 나쁜 등급이 3등급 손발톱주위염은 D군에서는 없었고, 전체 시험 20 mg BID 모집단과 전체 시험 SAF에서 1명(0.4%)으로 보고되었고, 시험약과 관련 있는 것으로 간주됨. 4등급 및 5등급 손발톱주위염 사례는 모든 안전성 분석군에서 보고되지 않았음.

· 손발톱주위염 TESAE 사례 및 영구 중단한 사례는 모든 안전성 분석군에서 없었음.
손발톱주위염으로 인한 용량 감량 또는 투여 일시중지/지연은 거의 없었음(D군 1.2%, 전체 20mg BID 0.7% 및 전체 기간 SAF 0.8%).

(결론)

- 세바버티닙 투여 시의 피부 관련 독성은 EGFR TKI의 알려진 독성이며, 표준 지지치료로 관리가 가능했음.
- 이러한 피부 관련 TEAE가 안전성 모집단 전체에서 흔하게 보고되어 발진, 손발톱주위염, 피부 건조, 가려움증, 탈모 및 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군 사례는 임상적으로 연관성이 있는 ADR로 간주됨.
- 최종적으로 D군 및 E군의 통합 안전성 분석을 근거하여 이상반응을 재설정함.

③ 기타 특별항목

▸ 간질성 폐질환(ILD; interstitial lung disease)/폐염증(pneumonitis)

· 간질성 폐질환(ILD)은 일부 EGFR/HER2 TKI와 관련된 알려져 있고 잠재적으로 중대한 이상사례임. ILD의 발생률, 중증도 및 위험 인자는 특정 TKI, 환자 집단 및 기저 폐 상태에 따라 다름

· 세바버티닙의 전임상 독성학 시험에서 폐독성은 관찰되지 않았음.

· 폐염증/ILD, 약인성 폐염증/ILD, 스테로이드 치료가 필요한 방사선 폐염증의 과거력 또는 임상적으로 활성화된 ILD의 근거가 있는 환자는 세바버티닙에 시험 참여에서 제외되었음. 새로운 또는 악화되는 폐 증상(즉, 호흡곤란, 기침, 발열, 저산소혈증)이 있거나 ILD를 시사하는 방사선학적 이상이 관찰된 경우, 시험약 투여의 일시중지가 권장되었으며 감염, 알레르기, 심인성 부종 또는 폐출혈 등 다른 원인을 배제하기 위한 종합 진단 검사가 권장되었음. 호흡기 증상의 다른 원인이 배제된 확증적 고해상도 CT 스캔이 있는 상태에서, ILD 진단을 고려할 수 있으며 시험약 투여를 영구적으로 중단해야 했음.

· 임상시험에서 간질성 폐질환/폐염증에 대한 분석을 위해 간질성 폐질환에 대한 SMQ 검색을 실시하였음.

D군에서 간질성 폐질환 또는 폐염증이 보고되지 않았음. 1등급 폐 불투명 및 2등급 방사선 폐염증이 각각 1명의 시험대상자에서 보고되었으나 시험약과 관련 없음.

전체 시험 20 mg BID 모집단에서 중대한 시험약 관련 3등급 간질성폐질환(A군: EGFR 돌연변이)이 0.4%(1명)에서 보고됨.

전체 시험 SAF에서 시험약 관련 1등급 폐염증과 중대하고 시험약과 관련 없는 4등급 폐렴 1건이 보고되었음.

· 간질성 폐질환/폐염증 TESAE 사례는 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 1명 보고됨.

· 간질성 폐질환/폐염증으로 인한 용량 감량는 전체 안전성 모집단에서 보고된 사례가없었고, 투여 일시중지/지연은 D군 1.2%(1명), 전체 20mg BID 0.7%(1명) 및 전체 기간 SAF 0.3%(1명)으로 보고됨. 또한, 영구 중단을 초래한 사례는 전체 시험 SAF에만 0.3%(1명) 보고됨.

· 이용가능한 자료에 근거 시, 간질성 폐질환/폐염증은 세바버티닙의 위험으로 간주되지 않았음.

Table 2–21 Overview of ILD/pneumonitis (grouped term) TEAEs in Study 21607 (SAF)

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Any ILD/pneumonitis TEAE (grouped term)	**2 (2.5%)**	**3 (1.1%)**	**5 (1.4%)**
Worst grade Grade 1	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
Grade 2	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Grade 3	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Grade 4	0	0	1 (0.3%)
Grade 5 (death)	0	0	0
Grade 1 or 2	2 (2.5%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Grade 3 or 4	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
TESAE	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
TEAE leading to dose reduction	0	0	0
TEAE leading to dose interruption/delay	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	1 (0.3%)
Any drug-related ILD/pneumonitis TEAE (grouped term)	**0**	**1 (0.4%)**	**2 (0.6%)**
Worst grade Grade 1 or 2	0	0	1 (0.3%)
Grade 3 or 4	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
TESAE	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD=Interstitial lung disease; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set; SMQ=Standardized MedDRA query; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event

ILD/pneumonitis: SMQ Interstitial lung disease (narrow search, category 2A)

MedDRA v. 27.1; CTCAE v. 5.0

Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.4/8s1

▸ 안구 독성

· 안구 독성은 HER2/EGFR TKI의 계열 독성으로 간주됨. 2주 랫드 시험에서 저용량 수준의 세바버티닙에서 최소 및 재현 불가능한 안구 독성이 관찰되었음. 랫드 대상 13주 독성시험의 안과 검사에서 최고 용량 10mg/kg/일까지 시험물질 관련 소견이 밝혀지지 않았음.

· 시험 21607에서 시험대상자들은 안구 독성에 대해 면밀히 모니터링 받았음. 세극등 검사를 포함한 종합 안과검사는 스크리닝 시와 투여기간 중 임상적으로 필요한 경우 및 시험 종료 시 실시하였음.

· 눈 장애 SOC 분석 시, 눈 장애 TEAE 발생율과 중증도는 안전성 모집단 전체에서 일관적인 경향임.

· 안구 독성 TEAE는 D군*의 18.5%, 전체 시험 20mg BID 모집단의 13.1%에서 보고됨.
가장 많이 보고된 안구 TEAE는 안구건조로 D군에서 4.9%, 전체 시험 20mg BID 모집단에서 5.6%로 보고됨.
* D군 : 안구건조(4.9%), 백내장(2.5%), 안구건조증(2.5%)

· 시험약과 관련 있는 것으로 간주된 안구 독성 TEAE는 D군의 9.9%(8명), 전체 시험 20mg BID 모집단의 8.6%(23명), 전체 시험 SAF 8.1%(29명)에서 보고됨.

· 안구 독성의 중증도는 1등급(10.4~12.3%), 2등급(2.2%~4.9%) 및 3등급(0.4~1.2%)으로 4등급 및 5등급 사례는 없었음. TESAE는 D군과 전체 시험 20mg BID 모집단에서는 없었고, 전체 시험 SAF에서 0.6%(2명)이 있었음. 시험약 관련 안구 TEAE의 중증도는 모든 안전성 모집단에서 1등급 또는 2등급이 약 8% 내외였고, 3~4등급은 1명으로 2% 미만임.

· 안구 독성으로 인한 용량 감량는 D군 2.5%(2명), 전체 시험 20mg BID 모집단 0.7%(2명)이었고, 전체 시험 SAF에서 0.6%(2명)이었음. 투여 일시중지/지연은 D군 1.2%(1명), 전체 20mg BID 0.4%(1명) 및 전체 기간 SAF 0.8%(3명)으로 3% 미만이었음.

· 안구 독성으로 인한 시험약 영구 중단은 D군에서 1.2%(1명)* 보고되었으며, 동일 건이 전체 시험 20mg BID 모집단 0.4%(1명), 전체 시험 SAF 0.3%(1명)에 포함됨.
* D군 시험약 영구중단 사례: 3등급 TEAE(각막 상피 미세낭종)
- 60대 후반 환자(1명), ECOG 0, BMI 23.0 kg/m2,
세바버티닙 20 mg BID(확장), 2023.5.23.(cycle 1)~2023.12.14.(cycle 10)
- 제11일째에 1등급 바이러스성 결막염을 경험했고 제21일에 회복되었음. 제24일에 또다른 1등급 바이러스성 결막염을 경험했는데, 제37일에 3등급으로 악화되었고, 이때 용량감량하였음. 제79일에 해소되었음. 제108일에 2등급 편측 실명(오른쪽 눈, 각막의 미세낭종으로 인함)이 보고되었으며, 제122일에 3등급으로 악화되어 용량 감량을 초래했고 제162일에 회복되었음. 이 시점까지 보고된 안구 사례는 시험자에 의해 세바버티닙과 관련이 없는 것으로 평가되었음.
- 제122일에 1등급 안구 독성(왼쪽 눈)이 보고되었는데, 이는 세바버티닙과 관련 있는 것으로 평가되었고, 제136일에 회복되었음.
- 제206일에 시험약 관련 3등급 각막 상피 미세낭종과 함께 3등급 시력 감소(오른쪽 눈)가 보고되었는데, 시험약과 관련 있는 것으로 평가됨. 이는 세바버티닙 중단을 초래하였고 제241일차에 회복되었음. 세바버티닙 마지막 투여 후 35일 시점인 제241일에 추가적인 표재성 각막병증(superficial keratopathy)이 보고되었으며, 약 5개월 후에 회복되었음.

▸ 심장 독성

· 항 HER2 요법 사용 시 LVEF 감소가 관찰되었음.
세바버티닙의 비임상 독성시험에서 생체내에서 원격 측정된 개에게, 세바버티닙을 20 mg BID에서 인간 노출의 약 12배(항정상태에서 비결합 Cmax에 상대적으로)로 투여했을 때 심장 심실 재분극(QTc 간격 연장) 지연이 관찰되었음.

· 시험 21607에서 안정 시 QTcF가 > 450 ms이거나 뉴욕심장학회 기능적 분류에 따라 >2등급의 울혈성 심부전 과거력이 있거나 치료를 필요로 하는 중대한 심장 부정맥이 있거나 박동, 전도 또는 형태의 임상적으로

중요한 이상이 있는 시험대상자는 시험에서 제외되었음. 베이스라인 및 12주마다 LVEF 평가(심초음파)를 시험기간 동안 실시하였고, ECG 모니터링도 빈번히 수행하였음.

· 고품질 3회 심전도(ECG) 자료를 기반한 시간 일치 혈장 농도와 베이스라인 보정 QTcF(ΔQTcF) 간의 연관성 분석에서 세바버티닙 혈장농도가 증가함에 따라 ΔQTcF의 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 나타남. QTcF 간격의 베이스라인 대비 평균 변화는 10 ms보다 훨씬 낮았고 예측된 ΔQTcF의 90% CI의 상한은 권장 TDD의 최대 2배 용량에서 ΔQTcF 20 ms의 규제 검토사항 임계값보다 낮게 유지되었음.

· 별도의 농도-QTc(F) 분석, 심장 전문의 평가 및 관련 심장 간격(PR, QRS, RR 및 QT)의 중심 경향 분석에 기반할 때, ECG에서 관찰된 바에 따라 세바버티닙 투여로 인한 심혈관 사례 위험은 낮은 것으로 간주됨.

· 심전도 QT 연장 (SOC 임상조사) TEAE는 D군의 2.5%(2명; 1등급, 3등급 각 1명), 전체 시험 20mg BID 모집단의 2.2%(6명; 1등급 4명 및 3등급 2명) 및 전체 시험 SAF 2.2%(8명; 1등급 5명, 3등급 3명)에서 보고됨. 이는 모두 시험약과 관련 있는 것으로 간주되었고, 모두 중대한 것으로 간주되지 않았음.

· D군 시험대상자 1명*에서 심전도 QT 연장 3등급 TEAE로 인해 시험약 투여 중단 사례있었음.

* 40대 중반 환자(1명) : 3등급 심전도 QTc 연장 (CSR report body-2, p3625)

- BMI 21.7 kg/m2, 경색 병력 있음.
  20 mg BID(연장), 투여기간 2024.3.26.(Cycle 1)~2024.7.8.(Cycle 5)
- 세바버티닙 투여 개시 후 제8일에 3등급 심전도 QTc 연장을 경험하여 세바버티닙 용량 감량을 초래했음. 이 사례는 7일 이내에 회복되었음. 제106일에 심전도 QTc 연장의 후속 에피소드가 발생하여, 세바버티닙 중단을 초래했음. 시험대상자는 같은 날 이 TEAE에서 회복되었음. 시험대상자의 진행 중인 경색 및 설사의 의학적 질환과 함께 지사제와 로페라미드 병용 투여는 QTc 연장의 위험인자였음. 시험자는 ECG QTc 연장의 두 에피소드가 세바버티닙과 관련 있다고 간주함.

· 심장 장애 SOC를 이용해 심장 독성을 분석 시, 심장 장애 TEAE 발생율과 중증도는 안전성 모집단 전체에서 일관적인 경향임.

· 심장 TEAE는 D군 9.9%(8명), 전체 시험 20mg BID 모집단의 7.8%(21명), 전체 시험 SAF에서 8.1%(29명) 보고됨. 시험약 관련 심장 독성 TEAE는 대략 절반의 비율로 보고됨(D군 4.9%(4명), 전체시험 20mg BID 모집단 4.1%(11명) 및 전체시험 SAF 4.2%(15명)).
시험대상자의 >2%에서 발생한 심장 독성은 D군에서 심낭삼출(3.7%) 및 심실상 주기외수축(2.5%)이 있었고, 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 심실상 주기외수축(2.2%)이 있었음

· 심장장애 중증도 측면에서 D군은 대부분 3등급(7.4%)이며, 4등급 및 5등급은 없었음. 전체 시험 20mg BID 모집단은 대부분 1등급 또는 2등급(5.2%; 14명)이었고, 3등급 2.2%(6명)이고 5등급 심폐정지 1명(0.4%, 시험약 관련됨)이 있었음. 전체 시험 SAF에서도 1등급(5.2%) 또는 2등급(5.9%) 발생률이 비슷하였음. 4등급 사례는 없었음.

· 심장장애 TESAE는 D군 7.4%(6명)에서 보고되었고, 모두 가장 나쁜 등급이 3등급임
: 완전 방실차단 1명(약물 관련 있음), 부정맥과 동성빈맥이 모두 있는 시험대상자가 1명(모두 약물 관련 있음), 심낭삼출 2명(관련 없음), 악성 심낭삼출 1명(관련 없음), 심낭염 1명(관련 없음)이 보고됨.

· 심장 독성으로 인한 용량 감량은 모든 안전성 분석군에서 2명(D군 2.5%)이었음. 투여 일시중지/지연은 D군 3.7%(3명), 전체 시험 20mg BID 모집단 1.9%(5명) 및 전체 시험 SAF에서 2.0%(7명)이었음. 심장장애

TEAE로 인한 시험약 영구 중단은 없었음.

· 심장 독성이 HER2 TKI 계열 독성이며, 세바버티닙 투여 시 보고된 심장 부정맥(설사로 인한 복합적 요인 영향) TEAE는 임상적으로 관련있는 ADR로 간주됨.

Table 2–23 Overview of cardiac disorders (SOC) TEAEs in Study 21607 (SAF)

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Any cardiac toxicity TEAE (SOC)	**8 (9.9%)**	**21 (7.8%)**	**29 (8.1%)**
Worst grade Grade 1	2 (2.5%)	11 (4.1%)	16 (4.5%)
Grade 2	0	3 (1.1%)	5 (1.4%)
Grade 3	6 (7.4%)	6 (2.2%)	7 (2.0%)
Grade 4	0	0	0
Grade 5 (death)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Grade 1 or 2	2 (2.5%)	14 (5.2%)	21 (5.9%)
Grade 3 or 4	6 (7.4%)	6 (2.2%)	7 (2.0%)
TESAE	6 (7.4%)	9 (3.4%)	11 (3.1%)
TEAE leading to dose reduction	2 (2.5%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
TEAE leading to dose interruption/delay	3 (3.7%)	5 (1.9%)	7 (2.0%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0
Any drug-related cardiac toxicity TEAE (SOC)	**4 (4.9%)**	**11 (4.1%)**	**15 (4.2%)**
Worst grade Grade 1 or 2	2 (2.5%)	8 (3.0%)	12 (3.4%)
Grade 3 or 4	2 (2.5%)	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Grade 5	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
TESAE	2 (2.5%)	4 (1.5%)	4 (1.1%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; SOC=System organ class; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
Cardiac toxicities: SOC Cardiac disorders
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.4/10s1

⇒ 항-HER2 TKI 치료에 심부정맥 또는 LVEF가 알려져있으며, 세바버티닙의 임상시험의 제외기준 및 심부정맥이 흔하게 발생함을 고려 시, 신청 허가사항에 이상반응 발생 가능성 및 주의사항을 사용상주의사항 및 위해성관리계획에 반영함

▸ (기관계 대분류 또는 증후군별 이상반응) 전체적으로, SOC별 TEAE의 프로파일은 3가지 안전성 모집단 전체에서 일관되었음. TEAE는 안전성 모집단 전체에서 위장관 장애, 피부 및 피하 조직 장애, 임상조사, 감염 및 기생충 감염, 대사 및 영양 장애 SOC 내에서 시험대상자의 ≥50%에서 보고되었음.

Table 2–24 Treatment-emergent adverse events by MedDRA SOC in Study 21607 (SAF)

SOC	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
All SOCs	**81 (100.0%)**	**266 (99.3%)**	**354 (99.2%)**
Gastrointestinal disorders	72 (88.9%)	243 (90.7%)	314 (88.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	69 (85.2%)	203 (75.7%)	261 (73.1%)
Investigations	49 (60.5%)	144 (53.7%)	191 (53.5%)
Infections and infestations	46 (56.8%)	134 (50.0%)	181 (50.7%)
Metabolism and nutrition disorders	41 (50.6%)	144 (53.7%)	188 (52.7%)
General disorders and administration site conditions	34 (42.0%)	100 (37.3%)	139 (38.9%)

Blood and lymphatic system disorders	22 (27.2%)	55 (20.5%)	81 (22.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (25.9%)	65 (24.3%)	101 (28.3%)
Nervous system disorders	18 (22.2%)	54 (20.1%)	76 (21.3%)
Eye disorders	15 (18.5%)	35 (13.1%)	49 (13.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (16.0%)	46 (17.2%)	66 (18.5%)
Renal and urinary disorders	8 (9.9%)	34 (12.7%)	46 (12.9%)
Cardiac disorders	8 (9.9%)	21 (7.8%)	29 (8.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (7.4%)	11 (4.1%)	14 (3.9%)
Vascular disorders	5 (6.2%)	21 (7.8%)	28 (7.8%)
Hepatobiliary disorders	4 (4.9%)	10 (3.7%)	12 (3.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	4 (4.9%)	9 (3.4%)	13 (3.6%)
Ear and labyrinth disorders	3 (3.7%)	8 (3.0%)	9 (2.5%)
Psychiatric disorders	2 (2.5%)	12 (4.5%)	19 (5.3%)
Endocrine disorders	2 (2.5%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Reproductive system and breast disorders	2 (2.5%)	8 (3.0%)	9 (2.5%)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Immune system disorders	0	4 (1.5%)	5 (1.4%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; SOC=System organ class

This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of a TEAE, the participant is counted only once within a system organ class. Participants may have more than one entry.

MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0

Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.1.1/4

⇒ 전반적으로 HER2/EGFR TKI의 계열 독성으로 간주되는 이상반응 발생 시 처리 방법 등 중요한 기본적인 주의사항을 사용상주의사항 및 위해성관리계획에 반영하였음.

7) 임상실험실 평가 (CTCAE v. 5.0 등급 평가)

① 실험실 이상

- 투여 후 베이스라인 대비 악화된 실험실 이상은 대부분의 가장 나쁜 등급은 1등급 또는 2등급으로 악화됨.
- D군에서 베이스라인 이후 악화된 가장 흔한(베이스라인 수치와 투여 후 발생기간 동안의 수치가 최소 하나 입수된 시험대상자의 > 40%) 실험실 이상은 리파아제 증가(51.3%), 빈혈(46.3%), AST 증가(46.3%), ALT 증가(41.3%), 저칼륨혈증(41.3%)였음. 그 외 20% 이상 나타난 사례는 크레아티닌 증가(32.5%), 고혈당증(32.5%), 혈청 아밀라아제 증가(32.1%), 림프구 수 감소(31.1%), 알칼리성 인산분해효소 증가(26.3%), 저나트륨혈증(26.3%), 백혈구 감소(21.5%)로 나타남.
- D군에서 3등급으로 악화가 관찰된 소견은 리파아제 증가(12.8%), 저칼륨혈증(10.0%), 림프구 수 감소(6.6%), AST 증가(5.0%), ALT 증가(5.0%), 빈혈(1.3%), 고혈당(1.3%), 혈청 아밀라아제 증가(1.3%), 백혈구 감소(1.3%)였음. 4등급으로 실험실 수치 악화는 없었음.
- 전체 시험 20mg BID 모집단 결과는 D군과 유사하였음. 베이스라인 이후 악화된 20% 이상 보고된 실험실 이상은 저칼륨혈증(42.6%), 빈혈(41.9%), 리파아제 증가(39.9%), 고혈당증(35.7%), AST 증가(35.5%), ALT 증가(34.7%), 혈청 아밀라아제 증가(31.7%), 크레아티닌 증가(29.1%), 림프구 수 감소(25.4%), 저나트륨혈증(24.2%), 알칼리성 인산분해효소 증가(21.5%)이었음.
- 전체 시험 20mg BID 모집단에서 3등급으로 악화는 저칼륨혈증(10.9%), 리파아제 증가(9.1%), 림프구 수 감소(4.9%), ALT 증가(2.3%), AST 증가(2.3%), 혈청 아밀라아제 증가(2.3%), 빈혈(1.5%), 고칼륨혈증(0.8%), 호중구 수 감소(0.5%), 림프구 수 증가(0.5%), 고혈당증(0.4%), 백혈구 감소(0.4%), 크레아티닌 증가(0.4%)로 관찰되었음. 4등급으로 악화된 실험실 이상은 저칼륨혈증(0.8%), 리파아제 증가(0.8%), 혈청 아밀라아제 증가(0.8%), 호중구 수 감소(0.5%), 크레아티닌 증가(0.4%) 였음.

Table 3–1 Laboratory abnormalities worsening from baseline in Study 21607 (SAF)

Laboratory category CTCAE term	Worst CTCAE grade [a]	Group D 20 mg BID	Whole Study 20 mg BID	Whole Study SAF
General chemistry				
Lipase increased	N [b]	78 (100%)	263 (100.0%)	352 (100.0%)
	All categories	40 (51.3%)	105 (39.9%)	142 (40.3%)
	Grade 3 (>2.0 - 5.0 x ULN)	10 (12.8%)	24 (9.1%)	37 (10.5%)
	Grade 4 (>5.0 x ULN)	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
Aspartate aminotransferase increased	N [b]	80 (100.0%)	265 (100.0%)	354 (100.0%)
	All grades	37 (46.3%)	94 (35.5%)	114 (32.2%)
	Grade 3	4 (5.0%)	6 (2.3%)	8 (2.3%)
	Grade 4	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	N [b]	80 (100.0%)	265 (100.0%)	354 (100.0%)
	All grades	33 (41.3%)	92 (34.7%)	116 (32.8%)
	Grade 3	4 (5.0%)	6 (2.3%)	8 (2.3%)
	Grade 4	0	0	0
Hypokalemia	N [b]	80 (100.0%)	265 (100.0%)	354 (100.0%)
	All categories	33 (41.3%)	113 (42.6%)	136 (38.4%)
	Grade 3 (<3.0 - 2.5 mmol/L)	8 (10.0%)	29 (10.9%)	34 (9.6%)
	Grade 4	0	2 (0.8%)	4 (1.1%)
Creatinine increased	N [b]	80 (100.0%)	265 (100.0%)	354 (100.0%)
	All grades	26 (32.5%)	77 (29.1%)	105 (29.7%)
	Grade 3	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
	Grade 4	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Hyperglycemia	N [b]	77 (100.0%)	258 (100.0%)	345 (100.0%)
	All grades	25 (32.5%)	92 (35.7%)	128 (37.1%)
	Grade 3	1 (1.3%)	1 (0.4%)	3 (0.9%)
	Grade 4	0	0	0
Serum amylase increased	N [b]	78 (100%)	262 (100%)	351 (100%)
	All categories	25 (32.1%)	83 (31.7%)	111 (31.6%)
	Grade 3 (>2.0 - 5.0 x ULN)	1 (1.3%)	6 (2.3%)	8 (2.3%)
	Grade 4 (>5.0 x ULN)	0	2 (0.8%)	4 (1.1%)
Alkaline phosphatase increased	N [b]	80 (100.0%)	265 (100.0%)	354 (100.0%)
	All grades	21 (26.3%)	57 (21.5%)	81 (22.9%)
	Grade 3	0	0	0
	Grade 4	0	0	0
Hyponatremia	N [b]	80 (100.0%)	265 (100.0%)	354 (100.0%)
	All categories	21 (26.3%)	64 (24.2%)	85 (24.0%)
	Grade 3 (<125 - 120 mmol/L)	0	0	1 (0.3%)
	Grade 4	0	0	0
Blood bilirubin increased	N [b]	80 (100.0%)	264 (100.0%)	353 (100.0%)
	All grades	10 (12.5%)	31 (11.7%)	39 (11.0%)
	Grade 3	0	0	1 (0.3%)
	Grade 4	0	0	0
Hypoglycemia	N [b]	80 (100.0%)	265 (100.0%)	354 (100.0%)
	All grades	9 (11.3%)	17 (6.4%)	27 (7.6%)
	Grade 3	0	0	0
	Grade 4	0	0	0
Hyperkalemia	N [b]	80 (100.0%)	265 (100.0%)	354 (100.0%)
	All grades	8 (10.0%)	28 (10.6%)	44 (12.4%)
	Grade 3	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
	Grade 4	0	0	0
Hypernatremia	N [b]	80 (100.0%)	265 (100.0%)	354 (100.0%)
	All grades	6 (7.5%)	11 (4.2%)	13 (3.7%)
	Grade 3	0	0	0
	Grade 4	0	0	0

	grade			
Hematology				
Anemia	N [b]	80 (100.0%)	265 (100.0%)	354 (100.0%)
	All grades	37 (46.3%)	111 (41.9%)	145 (41.0%)
	Grade 3	1 (1.3%)	4 (1.5%)	7 (2.0%)
	Grade 4	0	0	0
Lymphocyte count decreased	N [b]	61 (100.0%)	205 (100.0%)	285 (100.0%)
	All grades	19 (31.1%)	52 (25.4%)	82 (28.8%)
	Grade 3	4 (6.6%)	10 (4.9%)	16 (5.6%)
	Grade 4	0	0	0
White blood cell decreased	N [b]	79 (100.0%)	262 (100.0%)	351 (100.0%)
	All grades	17 (21.5%)	42 (16.0%)	60 (17.1%)
	Grade 3	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
	Grade 4	0	0	0
Neutrophil count decreased	N [b]	65 (100.0%)	214 (100.0%)	297 (100.0%)
	All grades	9 (13.8%)	25 (11.7%)	36 (12.1%)
	Grade 3	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	Grade 4	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Platelet count decreased	N [b]	79 (100.0%)	262 (100.0%)	351 (100.0%)
	All grades	6 (7.6%)	29 (11.1%)	38 (10.8%)
	Grade 3	0	0	0
	Grade 4	0	0	0
Lymphocyte count increased	N [b]	61 (100.0%)	205 (100.0%)	285 (100.0%)
	All grades	2 (3.3%)	5 (2.4%)	5 (1.8%)
	Grade 3	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
	Grade 4	0	0	0
Hemoglobin increased	N [b]	80 (100.0%)	265 (100.0%)	354 (100.0%)
	All grades	1 (1.3%)	7 (2.6%)	8 (2.3%)
	Grade 3	0	0	0
	Grade 4	0	0	0
Leukocytosis	N [b]	79 (100.0%)	262 (100.0%)	351 (100.0%)
	All grades	0	0	0
	Grade 3	0	0	0
	Grade 4	0	0	0

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=Safety analysis set; ULN=Upper limit of normal

All laboratory data collected after the start of the first dose up to 30 days after the last administration of sevabertinib were considered in this table.

a: Grading was based on CTCAE v. 5.0 using only numeric values. The worst grade during treatment-emergent period is reported, if worsening from baseline. Hyperglycemia was graded based on CTCAE v. 4.03 numeric values. For hypokalemia, hyponatremia, lipase increased, and serum amylase increased, worsening from baseline categories were obtained from the grade definitions in CTCAE v. 5.0 but are based on laboratory measurements only. For the corresponding results using CTCAE v. 5.0, see Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.4.3/8.

b: Denominator, which includes participants with a baseline and at least one non-missing value during treatment-emergent period for the laboratory test, including scheduled and unscheduled visits.

Ordered based on decreasing incidence of "All grades" in Group D.

Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.4.3/6 and Table 8.3.4.3/1s1

② 간 기능

- 간 효소 이상, 잠재적 Hy의 법칙 증례 및 잠재적 약인성 간 손상 증례를 검토하여 간독성을 평가하였음.
- 간 기능 검사 수치(ALT, AST, ALP 및 혈중 빌리루빈)은 투여 중 가장 흔하게 가장 나쁜 등급으로서 1등급으로 악화됨. 4등급으로의 악화는 없었음. 투여 중 평균 실험실 수치에서 주목할 만한 변화는 없었음.

  : D군 및 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 베이스라인 대비

  - ALT 수치 증가:

    1등급: 각각 시험대상자 33.8% 및 27.9%.

    2등급: 2.5% 및 4.5%.

    3등급: 5.0% 및 2.3%.

  - AST 수치 증가:

    1등급: 각각 시험대상자 40.0% 및 32.1%.

    2등급: 1.3% 및 1.1%.

    3등급: 5.0% 및 2.3%.

- ALP 수치 증가: (3등급 또는 4등급 악화없음)

  1등급: 각각 시험대상자 21.3% 및 17.4%.

  2등급: 5.0% 및 4.2%.

- 빌리루빈 수치 증가: (전체 SAF에서 1명 3등급 악화있음)

  1등급: 각각 시험대상자 10.9% 및 9.5%.

  2등급: 2.5% 및 2.3%.

- TEAE ALT 증가는 D군 18.5%와 전체 시험 20 mg BID 모집단의 14.6%에서 보고됨.

  TEAE AST 증가는 D군 19.8%와 전체 시험 20mg BID 모집단 14.6%에서 보고됨.

  TEAE ALP 증가는 D군 4.9%와 전체 시험 20mg BID 모집단 5.6%에서 보고됨.

  TEAE 혈중 빌리루빈 증가는 D군 4.9%와 전체 시험 20mg BID 모집단 5.2% 보고됨.

- 가장 나쁜 등급으로 3등급 AST 증가 및 ALT 증가는 D군에서 각각 2.5%(2명), 전체 시험 20mg BID 모집단에서 각각 1.5%(4명) 및 1.9%(5명)에서 보고됨. 4등급 TEAE는 보고되지 않았음. 3등급 이상의 ALP 증가 및 빌리루빈 증가 TEAE 및 TESAE는 D군 또는 전체 시험 20mg BID 모집단에서 보고되지 않았음.

- 모든 안전성 모집단에서 AST 증가, ALP 증가 또는 빌리루빈 증가로 인해 시험약 중단을 초래한 TESAE 또는 TEAE는 없었음.

  (ALT) D군에서 ALT 증가 TESAE는 없었으나, 전체 시험 20mg BID 모집단에서 시험약 관련 3등급 TESAE 로 ALT 증가 1건이 보고되었음.

  D군 및 전체 시험 20mg BID 모집단에서 ALT 증가 TEAE로 인한 시험약 영구 중단 사례 없었음. 전체 시험 SAF에서 시험약 영구 중단 1건(0.3%) 있음.

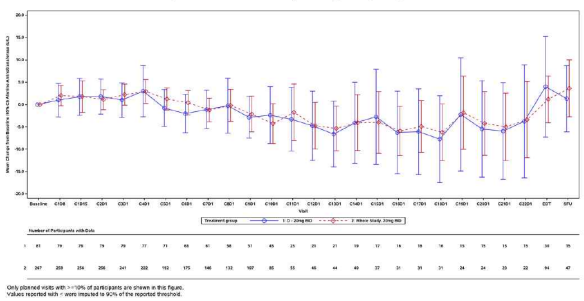
  * 전체 시험 SAF(10mg BID 용량)에서 2등급 ALT 증가로 인해 투여 중단.

  D군에서 2.5%(2명), 전체 시험 20mg BID 모집단 1.1%(3명)에서 시험약 관련 3등급 간 기능 이상이 TESAE로 보고되었음.

- 1명의 시험대상자(두 모집단에 포함)가 간 기능 이상으로 인해 시험약 투여를 영구중단하였음.

- Hy의 법칙의 증례는 식별되지 않았음. 전체 시험 20 mg BID 모집단에서 1명(DE/BF 부분의 20 mg BID TAB 군)와 DE/BF 부분의 40 mg QD LSF 용량 수준 군에서 1명 등의 2명의 시험대상자가 빌리루빈 및 ALT/AST에 대한 Hy의 법칙의 생화학적 기준을 충족했음. 이러한 증례는 실험실 이상에 대한 대체 원인을 포함하여 임상적 맥락에서 추가 평가되었음. 시험대상자가 빌리루빈 및 ALT/AST에 대한 실험실 기준을 충족했지만 이는 Hy의 법칙의 확실한 증례는 아니었음.

Figure 3–1 Mean change over time in ALT (U/L) in serum or plasma – Group D and Whole Study 20 mg BID (SAF)



ALT=Alanine aminotransferase; BID=Twice daily; CXDX=Cycle X, Day X; SAF=Safety analysis set

Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Figure 8.3.4.1/31.

Figure 3–2 Mean change over time in AST (U/L) in serum or plasma – Group D and Whole Study 20 mg BID (SAF)

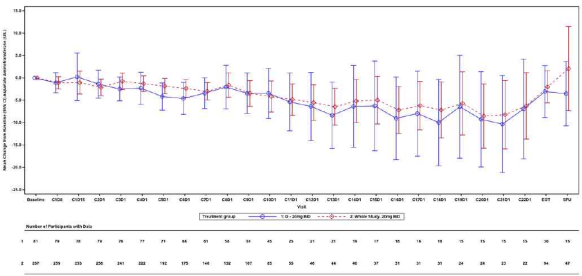


Figure 3–3 Mean change over time in ALP (U/L) in serum or plasma – Group D and Whole Study 20 mg BID (SAF)

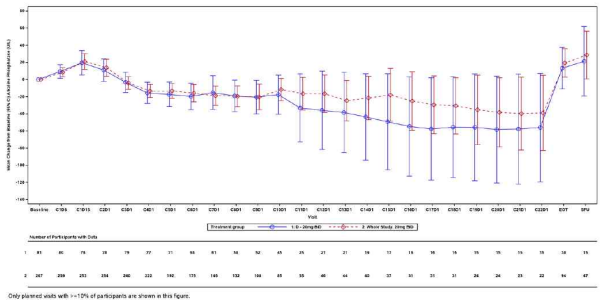


Figure 3–4 Mean change over time in bilirubin (mg/dL) in serum or plasma – Group D and Whole Study 20 mg BID (SAF)

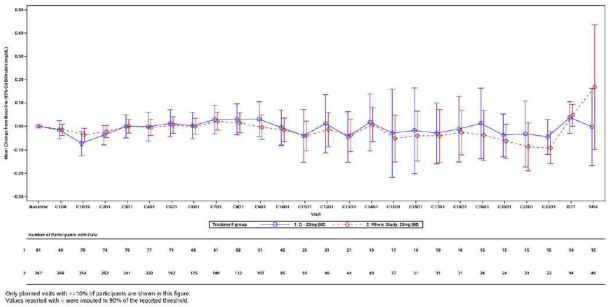


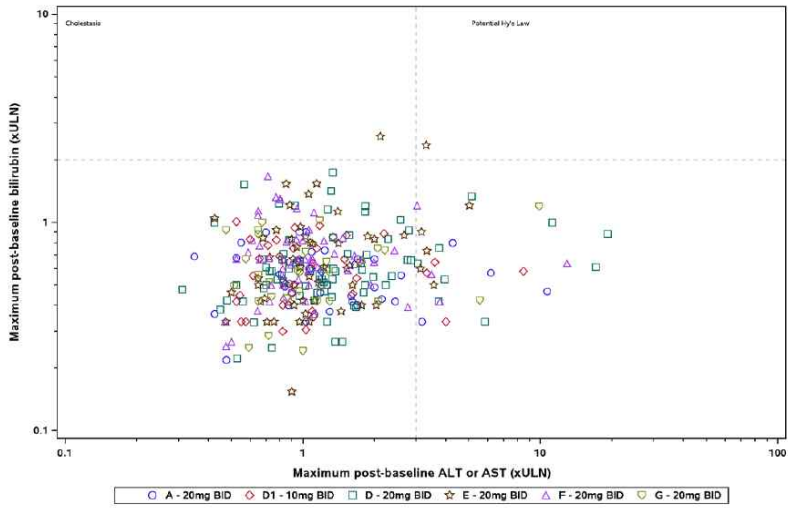
Table 3–2 Potential hepatocellular and cholestatic drug-induced liver injury in Study 21607 (SAF)

	Quadrant number (%) of participants	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%)	Whole Study SAF N=357 (100%)
Hepatocellular	Potential Hy's Law (right upper): total bilirubin ≥2 x ULN and AST or ALT ≥3 x ULN	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
	Cholestasis (left upper): total bilirubin ≥2 x ULN and AST or ALT <3 x ULN	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
	Temple's Corollary (right lower): total bilirubin <2 x ULN and AST or ALT ≥3 x ULN	9 (11.1%)	24 (9.0%)	31 (8.7%)
Cholestatic	Right upper: total bilirubin ≥2 x ULN and ALP ≥2 x ULN	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
	Left upper: total bilirubin ≥2 x ULN and ALP <2 x ULN	0	0	1 (0.3%)
	Right lower: total bilirubin <2 x ULN and ALP ≥2 x ULN	15 (18.5%)	44 (16.4%)	55 (15.4%)

ALT=Alanine aminotransferase; ALP=Alkaline phosphatase; AST=Aspartate aminotransferase; BID=Twice daily; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; ULN=Upper limit of normal

Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Table 8.3.4.3/10

Figure 3–6 Hepatocellular drug-induced liver injury screening plot – Expansion/Extension in Study 21607 (SAF)



ALT=Alanine aminotransferase, AST=Aspartate aminotransferase, ALP=Alkaline phosphatase, BID=Twice daily, SAF=Safety analysis set, ULN=upper limit of normal

Each data point represents a participant in the treatment-emergent period.

A potential Hy's law case was defined as having any post-baseline total bilirubin equal to or exceeding 2 x ULN within 30 days after a post-baseline ALT or AST equal to or exceeding 3 x ULN, and concurrent ALP <2 x ULN in treatment-emergent period. All participants with at least one post-baseline ALT or AST and bilirubin in treatment-emergent period are included.

Source: Module 5.3.5.2, Report B003047, Figure 8.3.4.3/2

③ 활력징후 및 심장 기능

- 전체 시험 SAF에서 활력징후 측면에서 안전성과 관련된 임상적으로 의미있는 소견은 없었음.

- ECG 매개변수에서 임상적으로 의미있는 소견이나 베이스라인 대비 변화는 관찰되지 않았음.
- 별도의 농도-QTc(F) 분석에 기반하여, 권장 TDD의 최대 2배까지의 용량으로 세바버티닙을 경구 투여한 후 환자에서 베이스라인 대비 평균 QTcF 간격의 큰 변화(>20ms)는 발견되지 않았음. (보고서 B003828)
- 심장 전문의 평가 및 관련 심장 간격(PR, QRS, RR 및 QT)의 중심 경향 분석에 기반할 때, ECG에서 관찰된 바에 따라 세바버티닙 투여로 인한 심혈관 사례 위험은 낮은 것으로 간주됨.
- 심초음파에서는 심장 기능 수치의 임상적으로 의미 있는 변화가 밝혀지지 않았음.
  평균 LVEF의 변화는 작았으며, 안전성 추적관찰 방문 시 베이스라인 대비 최소한의 변화가 관찰됨. LVEF 수치는 모든 3가지 안전성 모집단 전체에서 유사했음.
- 전체 시험 SAF에서 심장 기능은 베이스라인과 전체 시험 동안 대체로 "정상 또는 정상 변이"로 해석되었으며, 일부 시험대상자는 "비정상, 임상적으로 유의하지 않음"이었고, 소수는 "비정상, 임상적으로 유의함"이었음. (심장 독성 파트 참고)

8) AE와 용량, 투여 용법 및 투여 기간의 관계

① 용량 및 투여 용법

- 시험 21607의 용량 증량/보충 파트에서 세바버티닙의 높은 용량(60mg QD, 30mg BID 또는 40mg BID)에서 3등급 이상의 TEAE, TESAE 및 용량 조절을 초래하는 TEAE의 발생율이 더 높았음. 이러한 코호트 전체에서 DLT는 6명에서 6건이 관찰되었으며 모두 정제 제형을 투여하였음.
- 세바버티닙의 MTD 모집단에 적합한 시험대상자로부터 수집한 DLT가 관찰된 비율에 기반하여, 세바버티닙의 MTD는 60 mg TDD(총 일일 용량)으로 결정됨.
- 세바버티닙 노출과 설사 및 발진에 대한 그 영향을 분석하였음. 모든 등급의 설사, 3등급 이상의 설사, 모든 등급의 발진 및 TEAE로 인한 용량 조절에 대한 노출-반응 분석에서 총 일일 용량이 40 mg 초과 투여 시 노출에서 더 높은 발생률을 나타냄. 총 일일 용량 40mg 초과 투여는 총 일일 용량 40mg 이하 투여에 비해 내약성이 현저히 낮음.

② 투여 기간

- 시험 21607의 안전성 자료에 근거 시, 설사 및 발진과 같은 TEAE는 투여의 초기 주기, 즉 제 1~3개월 동안 발생했음. 시험약 투여 시작부터 첫 번째 설사 TEAE까지의 시간 중앙값은 D군 및 전체 시험 20mg BID 모집단에서 4일(1일 ~6.2개월)이었음.

9) 장기 안전성 : 이용 가능한 임상시험 데이터는 세바버티닙의 장기 안전성에 대한 결론을 내리기에 제한적임.

10) 세바버티닙의 약물이상반응(ADR) 평가

- 업체는 ADR 평가를 위한 모든 안전성 자료가 대조군이 없는 공개, 단일군, 제1/2상 시험 21607에서 나온 것이 때문에 모든 AE를 검토했음. 1명 또는 2명의 시험대상자만 경험한 AE는 사례가 중증이거나, 표적 계열과 관련이 있거나, 임상적으로 관련 있거나, 용량 조절을 초래하지 않는 한 유용한 정보를 주는 것으로 간주되지 않았음.
- 개별 PT 및 그룹 AE 용어는 50%가 시험자에 의해 세바버티닙과 최소한 관련 있을 가능성이 있다고 보고된

경우(ADR 생성에 대한 회사 내부 지침에 따름) ADR로 평가함.

세바버티닙의 작용기전 및 계열 효과에 기반한 생물학적 타당성도 ADR 결정에 고려됨.

- 시험 21607의 일차 안전성 모집단인 D군에서 판단된 모든 ADR의 빈도는 시험자가 평가한 시험약과의 관련성과 관계없이 보고된 모든 TEAE가 포함됨.

  * 가장 빈번하게 관찰된 ADR (> 20%)는 설사, 발진, 손발톱주위염, 구내염, 저칼륨혈증, 체중 감소, 빈혈 및 피부건조였음.

시험 21607의 D군에서 ADR 빈도

System Organ Class (MedDRA v. 27.1) *	Group D N=81 (100%) 모든 등급 (%)	3 등급 (%)	4등급 (%)
Gastrointestinal disorders (위장관 장애)			
Diarrhoea (설사)	68 (84.0%)	19 (23.5%)	0
Stomatitis [a] (구내염)	27 (33.3%)	1 (1.2%)	0
Nausea (구역)	16 (19.8%)	2 (2.5%)	0
Vomiting (구토)	16 (19.8%)	3 (3.7%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders (피부 및 피하 조직 장애)			
Rash [c] (발진)	61 (75.3%)	0	0
Paronychia [d] (손발톱주위염)	29 (35.8%)	0	0
Dry skin [e] (건성 피부)	18 (22.2%)	0	0
Pruritus (소양증)	14 (17.3%)	2 (2.5%)	0
Alopecia (탈모)	5 (6.2%)	0	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군)	5 (6.2%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders (대사 및 영양 장애)			
Hypokalaemia (저칼륨 혈증)	21 (25.9%)	9 (11.1%)	0
Decreased appetite (식욕 감소)	15 (18.5%)	3 (3.7%)	0
Investigations (임상 검사)			
Weight decreased (체중 감소)	20 (24.7%)	1 (1.2%)	0
Aspartate aminotransferase increased (아스파르트산 아미노 전이 효소 증가)	16 (19.8%)	2 (2.5%)	0
Alanine aminotransferase increased (알라닌 아미노 전이 효소 증가)	15 (18.5%)	2 (2.5%)	0
Amylase increased (아밀라아제 증가)	13 (16.0%)	0	0
Lipase increased (리파아제 증가)	12 (14.8%)	1 (1.2%)	0
Blood creatinine increased (혈액 크레아티닌 증가)	12 (14.8%)	1 (1.2%)	0
Blood and lymphatic system disorders (혈액 및 림프계 장애)	19 (23.5%)	1 (1.2%)	0
Anaemia (빈혈)			
General disorders and administration site conditions (전신 장애 및 투여 부위 상태)			
Fatigue [f] (체중 감소)	9 (11.1%)	0	0
Eye disorders (눈 장애)			
Ocular toxicity [g] (안구 독성)	8 (9.9%)	1 (1.2%)	0
Cardiac disorders (심장 장애)			
Cardiac arrhythmia [h] (심장 부정맥)	6 (7.4%)	3 (3.7%)	0

ADR=Adverse drug reaction; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants, NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

* Graded per NCI-CTCAE version 5.0.

a: Stomatitis includes cheilitis, mouth ulceration, mucosal inflammation, stomatitis.

b: Abdominal pain includes abdominal distention, abdominal pain, abdominal pain upper.

c: Rash includes acne, acne varioliformis, dermatitis acneiform, eczema, erythema, folliculitis, rash, rash erythematous, rash maculopapular, rash pruritic, skin exfoliation.

d: Paronychia includes ingrowing nail, nail disorder, onycholysis, paronychia.

e: Dry skin includes dry skin, xeroderma.

f: Fatigue includes asthenia, fatigue.

g: Ocular toxicity includes blindness unilateral, corneal epithelial microcysts, dry eye, ocular toxicity, visual acuity reduced, visual impairment, xerophthalmia.

h: Cardiac arrhythmia includes arrhythmia, atrioventricular block complete, electrocardiogram QT prolonged, sinus bradycardia,

sinus tachycardia, supraventricular extrasystoles, supraventricular tachycardia, tachycardia.
Source: Module 1.14.1.5, ADR justification document

- 시험 21607의 D군에서 관찰된 실험실 검사 이상 요약표는 아래와 같음.

  참고로, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소, 저혈당증, 고칼륨혈증 및 고나트륨혈증은 빈도가 낮았고 ≥3등급 사례가 보고되지 않았기 때문에 ADR 표에 포함되기에 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었음.

시험 21607의 D군에서 보고된 실험실 이상

Laboratory parameter (in % of samples investigated)	Group D N=81 (100%)		
	모든 등급 [b] (%)	3 등급 (%)	4등급 (%)
Hematology (혈액학)			
Anemia (빈혈)	37 (46.3%)	1 (1.3%)	0
Lymphocyte count decreased (림프구 수 감소)	13 (31.1%)	4 (6.6%)	0
White blood cell decreased (백혈구 감소)	17 (21.5%)	1 (1.3%)	0
Chemistry (화학)			
Lipase increased (리파아제 증가)	40 (51.3%)	10 (12.8%)	0
Aspartate aminotransferase increased (아스파르트산 아미노 전이 효소 증가)	37 (46.3%)	4 (5.0%)	0
Alanine aminotransferase increased (알라닌 아미노 전이 효소 증가)	33 (41.3%)	4 (5.0%)	0
Hypokalemia (저칼륨혈증)	33 (41.3%)	8 (10.0%)	0
Hyperglycemia [c] (고혈당증)	25 (32.5%)	1 (1.3%)	0
Creatinine increased (크레아티닌 증가)	26 (32.5%)	0	0
Serum amylase increased (혈청 아밀라제 증가)	25 (32.1%)	1 (1.3%)	0
Alkaline phosphatase increased (알칼리 인산 분해 효소 증가)	21 (26.3%)	0	0
Hyponatremia (저나트륨혈증)	21 (26.3%)	0	0
Blood bilirubin increased (저삼투질 농도 및/또는 저나트륨혈증)	10 (12.5%)	0	0
Investigations (임상 검사)			
Weight decreased (체중 감소)	20 (24.7%)	1 (1.2%)	0
Aspartate aminotransferase increased (아스파르트산 아미노 전이 효소 증가)	16 (19.8%)	2 (2.5%)	0
Alanine aminotransferase increased (알라닌 아미노 전이 효소 증가)	15 (18.5%)	2 (2.5%)	0
Amylase increased (아밀라아제 증가)	13 (16.0%)	0	0
Lipase increased (리파아제 증가)	12 (14.8%)	1 (1.2%)	0
Blood creatinine increased (혈액 크레아티닌 증가)	12 (14.8%)	1 (1.2%)	0

N=Total number of participants; NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.
a: The denominator used to calculate the rate varied from 61 to 80 based on the number of participants with a baseline value and at least one post-treatment value.
b: Graded per NCI-CTCAE version 5.0 using only numeric values.
c: Graded per NCI-CTCAE version 4.03 using only numeric values.
Source: Module 1.14.1.5, ADR justification document

11) 세바버티닙의 이상반응을 조절 방안

- 시험 21607의 자료에 기반하여 전체적인 TEAE는 가역적이었고, 모니터링할 수 있었으며, 투여 일시중지/지연 및 용량 감량과 표준 치료를 이용해 관리 가능하였음.

  TEAE로 인해 시험약 투여 중단한 시험대상자는 매우 적었음.

- 가장 많이 보고된 TEAE는 '설사' 이며 대체로 투여 첫 주 이내에 발생함.

  치료하지 않은 경우, 설사가 악화될 수 있고 탈수 및 전해질 불균형을 초래할 수 있음.

  설사 또는 배변 빈도 증가의 첫 징후가 나타나면 지사제(예; 로페라미드)를 복용하고 수분 및 전해질 섭취를 늘리도록 권고해야 함.

- 설사의 중등도를 기반하여 세바버티닙 요법의 일시 중지, 용량 감량, 영구 중단이 필요할 수 있음.

- 이상반응 관리를 위한 권장 용량 감량을 설정하였고, 10mg QD 투여에 내약성이 없는 시험대상자는 세바버티닙 투여를 영구중단 해야함.
- 용법용량 용량조절에서 각 이상반응별 조절 방법을 이 약의 안전성 프로파일 및 임상시험계획서 내 용량 조절 등을 근거하여 설정하였음.

12) 특수 집단 및 상황에서 안전성:

① 내인성 요인 (연령, 성별, 인종, 체중, 신장 또는 간 장애)

▸ 연령

- 18세 미만 안전성 유효성 미확립됨.
- 시험 21607에서 65세 이상 연령은 충분한 수의 시험대상자가 포함되지 않았음. TEAE 하위군 분석에서 투여 일시중지/지연을 초래한 TEAE 발생률은 연령에 따라 증가하는 경향이 있으나, 대조군이 없고 하위군 크기가 작아 제한점이 있음.
- 집단 PK 분석에서 연령이 세바버티닙 노출[AUC(0-24)ss]에 유의한 영향은 없는 것으로 보이며, 노출-반응 분석에서 안전성(모든 등급 설사 발생률)이 65세 이상 또는 65세 미만 시험대상자에서 유사하였음. 이에 65세 이상 환자에서 용량 조절 필요하지 않음으로 설정함.

▸ 성별

- 시험 21607에서 남성 대비 여성 시험대상자에서 용량 조절을 초래한 TEAE 발생율이 더 높았음. 대조군이 없고 하위군 크기가 작아 제한점이 있음.
- 세바버티닙 노출은 여성 및 남성에서 유사했음. 노출-반응 분석에서 성별에 따른 설사 발생률(모든 등급)에서 임상적으로 유의한 차이 없었음.

▸ 인종/지리 지역

- 하위군 분석 시 용량감량, 투여 일시중지/지연을 초래한 TEAE는 아시아인 대비 백인 시험대상자에서 발생률이 더 높게 나타남. 대조군이 없고 하위군 크기가 작아 제한점이 있음.
- 집단 PK 분석에는 아시아인과 백인 간 노출 비교 시, 노출이 유사하였음. 모든 등급의 설사 발생률이 노출이 높은 사분위수에서 유사하였지만 노출이 가장 낮은 사분위수에서 발생률은 아시아 집단에서 더 낮았음.
- 지리 지역은 세바버티닙 노출에 유의한 영향을 미치지 않았음. 모든 등급의 설사 발생률은 아시아, 북미, 유럽 및 이스라엘에서 유사했음. 아시아인 시험대상자 하위군에서 모든 등급의 설사 발생률은 중국 이외 지역과 비교해 중국 지역에서 더 낮았고 아시아 이외 지역과 비교해 아시아 지역에서 더 낮았음. 반면, 일본 출신 시험대상자는 일본 이외 지역과 비교해 모든 등급의 설사 발생률이 더 높게 관찰되었음.

▸ 체중

- 체중은 세바버티닙 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음. 모든 등급의 설사 발생률은 체중 사분위수에서 유사하였음.

▸ 신장 장애

- 경증 또는 중등도 신장 장애가 있는 시험대상자에서의 세바버티닙 노출은 정상 신 기능의 시험대상자와 비교 시 유사하였음.
- 중증 신장 장애 환자 대상의 연구는 미수행.

* eGFR : 경증(60-89mL/분), 중등도(30-59 mL/분), 중증(<30mL/분) / 정상(≥90mL/분)

- 신장 기능군 간에 모든 등급의 설사 발생률은 유사했음.
- 세바버티닙은 주로 대변으로 배설되며, 소변으로 배설되는 양은 최소이므로 신장 장애가 세바버티닙의 PK에는 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨. 신장 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 간주됨.

▸ 간 장애

- 세바버티닙 노출에 경증 간 장애는 임상적으로 유의한 영향은 미치지 않은 것으로 나타남. 모든 등급의 설사 발생률은 경증 간 장애 시험대상자와 정상 간 기능인 시험대상자 간에 유사하였음. 따라서, 경증 간 장애가 있는 환자에서 용량 조절 불필요함.
- 세바버티닙 PK는 중등도 또는 중증 간 장애 환자에서 연구되지 않았음. 따라서 이러한 중등증 및 중증 간 장애 환자군에 대한 사용은 권장되지 않음.

② 외인성 요인 (흡연 상태, 상호작용)

▸ 흡연 상태

- 이전 흡연자에서 세바버티닙 노출은 흡연한 적이 없는 시험대상자와 통계적으로 다르지 않았음. 모든 등급의 설사 발생률은 흡연 상태군 간에 유사했음.

▸ 상호작용 (상세사항 DDI 파트 참조)

- 세바버티닙이 다른 의약품에 미치는 영향

· P-gp 기질 (시험22252): 세바버티닙 투여로 인해 다비가트란 AUC가 40% 증가함.
세바버티닙과 병용 투여 시, P-gp 기질의 혈장 농도가 증가할 수 있으므로 좁은 치료범위를 가진 치료제(디곡신 포함)의 권장사항을 따라야 함.

· BPCR 기질 (시험22252): 세바버티닙 투여로 인해 로수바스타틴 AUC가 25% 증가함.
세바버티닙과 병용 투여 시, BCRP 기질의 혈장 농도가 증가할 수 있으므로 민감한 BCRP 기질(메토트렉세이트 및 아토르바스타틴 포함)의 권장사항을 따라야 함.

· CYP3A4 기질 (시험22251): 세바버티닙 투여로 인해 CYP3A4 기질 혈장 농도가 증가할 수 있으므로, 세바버티닙과 병용투여 시 좁은 치료 범위를 가진 민감한 CYP3A4 기질(알펜타닐, 사이클로스포린, 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스 또는 타크로리무스 포함)의 권장사항을 따라야 함.

· CYP1A1 기질 : 임상에서의 평가자료는 없음.
시험관내에서 세바버티닙의 임상적으로 관련있는 농도에서 CYP1A1의 강력한 억제제임. 이는 세바버티닙 병용투여시 CYP1A1 기질의 혈장 농도가 증가할 수 있음을 나타내므로 이러한 기질(리오시구앗, 그라니세트론)의 권장사항을 따라야 함.

· CYP2C8 기질 : 임상에서의 평가자료는 없음.
시험관내에서 세바버티닙의 임상적으로 관련있는 농도에서 CYP2C8의 약한 억제제임.이러한 소견의 임상적 관련성은 알려져 있지 않음.

· MATE1 / MATE2K 기질 : 임상에서의 평가자료는 없음.
시험관내에서 세바버티닙의 임상적으로 관련있는 농도에서 MATE1 및 MATE2K의 약한 억제제임. 이러한

소견의 임상적 관련성은 알려져 있지 않음. 이는 세바버티닙의 병용 투여가 이러한 수송체의 기질에 대한 신장 청소율에 영향을 미칠 수 있다는 것을 나타냄. 따라서 세바버티닙과 병용 투여 시 이러한 기질(메트포르민, 시스플라틴을 포함)의 권장사항을 따라야 함.

- 다른 의약품이 세바버티닙에 미치는 영향

· CYP3A4 억제제 (시험22250):

- 강력한 CYP3A4 및 P-gp 억제제인 이트라코나졸과 병용투여 시, 세바버티닙 노출이 유의하게 증가함.
- 세바버티닙을 사용한 요법 중에 강력한 CYP3A4 억제제(클래리스로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 코비시스타트, 로피나비르/리토나비르, 사퀴나비르/리토나비르 및 자몽 또는 자몽 주스를 포함) 병용 사용은 권장하지 않음.

  병용투여를 피할 수 없는 경우, 세바버티닙의 총 일일 용량을 감량해야 함. 총 일일 용량 10 mg(10 mg 정제 1개 1일 1회)를 복용하는 환자의 경우, 강력한 CPY3A4 억제제 투여가 완료될 때까지 세바버티닙 투여를 일시 보류해야 함. CYP3A4 억제제 투여 중단 후 3~5 소실 반감기가 지나면, 억제제 투여 시작 전에 복용했던 용량으로 세바버티닙을 재개해야 함.
- 중등도 CYP3A4 억제제의 병용 사용에 대한 임상 자료는 제한적임. 중등도 CYP3A4 억제제의 병용 사용은 세바버티닙 노출을 증가시킬 수 있으므로, 환자의 이상반응을 면밀히 모니터링하는 것이 권장됨.
- 집단 PK 분석에서 약한 CYP3A4(및 P-gp) 억제제의 병용 사용이 세바버티닙 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났음. 세바버티닙을 임상적으로 관련있는 약물-약물 상호작용 없이 약한 CYP3A4 억제제와 병용 투여할 수 있음을 나타냄.
- P-gp 및 BCRP 억제제: 세바버티닙은 시험관내 P-gp 및 BCRP의 기질임. 세바버티닙의 높은 투과성과 제한된 미변화 배설로 인해 P-gp 또는 BCRP 억제제와의 임상적으로 관련 있는 상호작용은 예상되지 않음.

· CYP3A4 유도제

- 강력한 CYP3A4(및 P-gp) 유도제인 카르바마제핀을 세바버티닙과 함께 반복 투여했을 때 세바버티닙 노출이 감소했음. 집단 PK 분석에서 중등도 CYP3A4(및/또는 P-gp) 유도제 병용 사용이 세바버티닙 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 나타남.

  세바버티닙을 사용한 요법 중 강력한 CYP3A4 유도제(카르바마제핀, 페니토인, 리파부틴, 리팜피신, 세인트존스워트를 포함)의 사용은 권장되지 않음. CYP3A4를 유도할 가능성이 없거나 낮은 대체 병용 의약품의 선택을 고려해야 함.
- 집단 PK 분석에서 중등도 CYP3A4(및 P-gp) 유도제의 병용 사용은 영향을 미치지 않는 것으로 나타났음. 세바버티닙을 중등도 CYP3A4 유도제와 병용 투여할 때 세바버티닙 용량 조절은 필요하지 않음.
- 약한 CYP3A4 유도제 사용에 대한 자료는 세바버티닙 노출에 미치는 영향을 평가하기에 제한적임. 임상 자료에서 중등도 CYP3A4 유도제를 사용하지 않은 환자 대비 사용한 시험대상자에서 노출이 유사하게 나타났으므로 약한 CYP3A4 유도제 병용 사용이 세바버티닙의 노출, 안전성 및 유효성에 임상적으로 관련있는 영향이 없을 것으로 예상됨. 세바버티닙을 약한 CYP3A4 유도제와 병용 투여할 때 세바버티닙 용량 조절은 필요하지 않음.

· 에소메프라졸(산 환원제)

- 세바버티닙은 강한 pH 의존적 용해도를 나타내는 친유성 염기임. 세바버티닙은 산성 조건에서 양성자화된 양이온으로 약간 용해성이 있으며 반면에 유리 염기는 중성 pH에서 거의 불용성임. 양성자 펌프 억제제인 에소메프라졸은 20 mg 세바버티닙 투여 후 세바버티닙 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았음. 이에, 세바버티닙을 산 환원제(예: 양성자 펌프 억제제, H2-수용체 길항제 및 국소 작용 제산제)와 병용 투여할 수 있음을 나타냄.

13) 생식능, 임신 및 수유 및 가임여성

① 생식능 : 세바버티닙의 사람의 생식 능력에 대한 영향에 관한 자료는 없음.

② 임신 : 세바버티닙의 임신부 사용에 관한 자료는 없음.

- 세바버티닙의 비임상시험에서 생식 독성에 관한 충분한 정보는 없음.
- HER2 및/또는 EGFR 신호 전달의 결핍은 동물에서 배태자 발생 장애, 배아 치사 및 출생 후 사망을 초래하는 것으로 나타났음. 작용 기전 및 동물 모델에서의 소견을 근거하여 세바버티닙은 임신 중 투여 시 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있음.
- 임산부에 대한 세바버티닙의 치료상의 이점이 태아에 대한 잠재적 위험보다 더 크다고 판단되지 않는 한 임신 중에 투여해서는 안됨. 임신 중에 세바버티닙을 투여하거나 세바버티닙을 투여하는 동안 임신 여성 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 함.

③ 수유 : 사람 모유에서의 세바버티닙 및 그 대사체의 존재에 대한 자료는 없음.

- 비임상시험 랫드에서 세바버티닙 또는 그 대사체는 유즙으로 분비됨.
- 수유받는 소아에 대한 위험을 배재할 수 없으므로, 수유부는 세바버티닙을 사용하는 동안 및 최종 투여 후 1주일 동안에는 모유 수유를 중단해야 함.

④ 가임여성

- 비임상시험에서 유전독성 가능성에 대한 징후는 없음.
- 가임 여성 환자 및 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자 대상으로 세바버티닙이 태아에 유해한 영향을 미칠 수 있음을 알려야 함.
- 가임여성에게 세바버티닙 투여 전 임신 상태를 확인해야 함. 가임여성은 이 약을 투여하는 동안 임신을 피하고, 세바버티닙 투여 중 및 투여 후 1주일 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 함.
- 가임여성 파트너가 있는 남성 환자도 임신을 방지하기 위해 세바버티닙 투여 중 및 투여 후 1주일 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 함.

  남성 환자가 임신한 여성 파트너가 있는 경우, 임신한 여성에게 정액 전달을 통한 태아의 세바버티닙에 대한 노출은 태아 발달에 영향을 미칠 수 있으므로 남성 환자는 세바버티닙 투여 중 및 투여 완료 후 1주일 동안 콘돔 사용 필요함.

14) 과량투여, 의존성, 반동 및 남용으로 인한 반응

- 임상 연구한 세바버티닙의 최고 용량은 40mg BID(총 일일 용량 80mg)으로, 이 용량에서 관찰된 DLT는 구내염, 구토 및 설사 였음.

- 세바버티닙 과량 투여에 대한 특별한 해독제는 없음. 과량 투여 시 환자를 면밀히 모니터링 하고, 징후와 증상에 따라 적절한 지지요법을 고려해야 함.
- 세바버티닙의 약물 남용 및 의존성에 대한 별도 시험은 수행되지 않았음. 약물 남용 및 의존 가능성에 대한 자료는 입수되지 않았음.

15) 기타 (운전이나 기계 조작능력 등)
- 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미친다는 증거는 없음.
- 세바버티닙의 운전 또는 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대한 별도 시험은 수행되지 않았음.

⇒ 기존 제출 자료, 1, 2차 보완제출자료(CSR 및 분석자료)에서 D군 및 E군 간 안전성 프로파일은 유사하였으며, 전체 시험 20mg BID 및 전체 SAF도 유사한 경향임. 이상반응은 D군 및 E군의 통합 분석 결과를 근거함.

Table 8.3.1.1 / 1ir5: Escalation/Backfill/Expansion/Extension Group D and E: Overview of treatment-emergent adverse events (safety analysis set)

	D - 20mg BID N=81 (100%)	E - 20mg BID N=55 (100%)	D + E - 20mg BID N=136 (100%)
Number (%) of participants			
Any AE	81 (100.0%)	55 (100.0%)	136 (100.0%)
Worst grade Grade 1	9 (11.1%)	6 (10.9%)	15 (11.0%)
Grade 2	30 (37.0%)	24 (43.6%)	54 (39.7%)
Grade 3	34 (42.0%)	21 (38.2%)	55 (40.4%)
Grade 4	2 (2.5%)	1 (1.8%)	3 (2.2%)
Grade 5 (death)	6 (7.4%)	3 (5.5%)	9 (6.6%)
Grade 1 or 2	39 (48.1%)	30 (54.5%)	69 (50.7%)
Grade 3 or 4	36 (44.4%)	22 (40.0%)	58 (42.6%)
Grade 3, 4 or 5	42 (51.9%)	25 (45.5%)	67 (49.3%)
Serious	26 (32.1%)	16 (29.1%)	42 (30.9%)
Leading to dose modification [a]	40 (49.4%)	35 (63.6%)	75 (55.1%)
Leading to dose reductions	20 (24.7%)	18 (32.7%)	38 (27.9%)
Leading to dose interruptions/delays	35 (43.2%)	28 (50.9%)	63 (46.3%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	4 (4.9%)	1 (1.8%)	5 (3.7%)
SAE leading to dose modification [a]	16 (19.8%)	13 (23.6%)	29 (21.3%)
SAE leading to dose reductions	3 (3.7%)	3 (5.5%)	6 (4.4%)
SAE leading to dose interruptions/delays	14 (17.3%)	11 (20.0%)	25 (18.4%)
SAE leading to permanent discontinuation of study drug	2 (2.5%)	0	2 (1.5%)
Related to protocol-required procedure	0	3 (5.5%)	3 (2.2%)
Any drug-related AE	78 (96.3%)	54 (98.2%)	132 (97.1%)
Worst grade Grade 1	16 (19.8%)	10 (18.2%)	26 (19.1%)
Grade 2	31 (38.3%)	30 (54.5%)	61 (44.9%)
Grade 3	30 (37.0%)	14 (25.5%)	44 (32.4%)
Grade 4	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)
Grade 5 (death)	0	0	0
Grade 1 or 2	47 (58.0%)	40 (72.7%)	87 (64.0%)
Grade 3 or 4	31 (38.3%)	14 (25.5%)	45 (33.1%)
Grade 3, 4 or 5	31 (38.3%)	14 (25.5%)	45 (33.1%)
Serious	11 (13.6%)	4 (7.3%)	15 (11.0%)
Leading to dose modification [a]	30 (37.0%)	29 (52.7%)	59 (43.4%)
Leading to dose reductions	19 (23.5%)	17 (30.9%)	36 (26.5%)
Leading to dose interruptions/delays	25 (30.9%)	23 (41.8%)	48 (35.3%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	4 (4.9%)	1 (1.8%)	5 (3.7%)
SAE leading to dose modification [a]	9 (11.1%)	4 (7.3%)	13 (9.6%)
SAE leading to dose reductions	2 (2.5%)	2 (3.6%)	4 (2.9%)
SAE leading to dose interruptions/delays	8 (9.9%)	2 (3.6%)	10 (7.4%)

SAE leading to permanent discontinuation of study drug	2 (2.5%)	0	2 (1.5%)

'Any AE' also includes participants with grade not available for all treatment-emergent adverse events.
Table contains deaths only if due to a treatment-emergent AE. For a full picture of deaths, safety table (e.g. Overview of deaths) and efficacy overall survival-related tables (e.g. Overall survival - participant listing) are to be taken.
CTCAE Version 5
[a] Modifications include delays, interruptions and reductions.
Bayer: /var/swan/root/bhc/2927088/21607/stat/query55/prod/pgms/t_14_3_1_adae_overview.sas 29JUL2025 9:28
End of table

Table 8.3.1.1 / 3ir5: Escalation/Backfill/Expansion/Extension Group D and E: Treatment-emergent adverse events in decreasing order of incidence rate by MedDRA PT (safety analysis set)

Preferred Term	D - 20mg BID N=81 (100%)	E - 20mg BID N=55 (100%)	D + E - 20mg BID N=136 (100%)
Any	81 (100.0%)	55 (100.0%)	136 (100.0%)
Diarrhoea	68 (84.0%)	50 (90.9%)	118 (86.8%)
Rash	41 (50.6%)	23 (41.8%)	64 (47.1%)
Hypokalaemia	21 (25.9%)	25 (45.5%)	46 (33.8%)
Paronychia	22 (27.2%)	12 (21.8%)	34 (25.0%)
Nausea	16 (19.8%)	12 (21.8%)	28 (20.6%)
Anaemia	19 (23.5%)	8 (14.5%)	27 (19.9%)
Weight decreased	20 (24.7%)	6 (10.9%)	26 (19.1%)
Decreased appetite	15 (18.5%)	10 (18.2%)	25 (18.4%)
Dry skin	16 (19.8%)	9 (16.4%)	25 (18.4%)
Amylase increased	13 (16.0%)	11 (20.0%)	24 (17.6%)
Aspartate aminotransferase increased	16 (19.8%)	7 (12.7%)	23 (16.9%)
Lipase increased	12 (14.8%)	11 (20.0%)	23 (16.9%)
Alanine aminotransferase increased	15 (18.5%)	7 (12.7%)	22 (16.2%)
Stomatitis	15 (18.5%)	6 (10.9%)	21 (15.4%)
Vomiting	16 (19.8%)	4 (7.3%)	20 (14.7%)
Pruritus	14 (17.3%)	5 (9.1%)	19 (14.0%)
Dermatitis acneiform	10 (12.3%)	6 (10.9%)	16 (11.8%)
Blood creatinine increased	12 (14.8%)	2 (3.6%)	14 (10.3%)
Dyspnoea	6 (7.4%)	6 (10.9%)	12 (8.8%)
Hypomagnesaemia	5 (6.2%)	7 (12.7%)	12 (8.8%)
Fatigue	6 (7.4%)	5 (9.1%)	11 (8.1%)
Muscle spasms	7 (8.6%)	4 (7.3%)	11 (8.1%)
Pyrexia	9 (11.1%)	2 (3.6%)	11 (8.1%)
Hypoalbuminaemia	5 (6.2%)	5 (9.1%)	10 (7.4%)
Blood bilirubin increased	4 (4.9%)	5 (9.1%)	9 (6.6%)
Hyponatraemia	5 (6.2%)	4 (7.3%)	9 (6.6%)
Mouth ulceration	6 (7.4%)	3 (5.5%)	9 (6.6%)
Oedema peripheral	5 (6.2%)	4 (7.3%)	9 (6.6%)
Pneumonia	3 (3.7%)	6 (10.9%)	9 (6.6%)
Arthralgia	6 (7.4%)	2 (3.6%)	8 (5.9%)
Blood alkaline phosphatase increased	4 (4.9%)	4 (7.3%)	8 (5.9%)
Dry eye	4 (4.9%)	4 (7.3%)	8 (5.9%)
Dysgeusia	3 (3.7%)	5 (9.1%)	8 (5.9%)
Hypocalcaemia	5 (6.2%)	3 (5.5%)	8 (5.9%)
Mucosal inflammation	5 (6.2%)	3 (5.5%)	8 (5.9%)
Nail disorder	4 (4.9%)	4 (7.3%)	8 (5.9%)
Abdominal pain	6 (7.4%)	1 (1.8%)	7 (5.1%)
Asthenia	3 (3.7%)	4 (7.3%)	7 (5.1%)

(이하 생략)

- 임상시험 결론
  - 시험 21607(SOHO-1)의 대부분 시험대상자는 아시아 및 서유럽에서 등록되었음. 시험대상자의 대부분은 아시아인(64.4%)으로 여성, 비흡연자, 선암 환자였음. 베이스라인 암 특성은 HER2 돌연변이가 잠복한 진행성 NSCLC 환자이며 대다수의 시험대상자는 항-PD(L)1 투여를 병용하거나 병용하지 않고 백금 기반 화학요법을 받았음.

- 일차 유효성 평가변수인 BICR이 확인한 ORR은 D군(n=81)에서 통계가설을 충족하였음. 베이스라인 특성 및 이전 요법에 기반한 유효성 하위군 분석에서 하위군 간 ORR 결과는 현저한 차이는 없었음. 노출-반응 분석에서 돌연변이 상태가 ORR에 유의한 영향을 미친 것으로 나타남. HER2 ex20ins 돌연변이가 있는 시험대상자(N=217)는 그 중에서도 EGFR 고전형 돌연변이 및 EGFR ex20ins를 포함한 다른 돌연변이가 있는 시험대상자(N=109)와 비교해 약 3~4배 높은 ORR을 보였음.

  백금 기반 화학 요법을 포함하여 최소 1개 이상의 전신 치료요법을 받은 후 국소진행성 또는 전이성으로 확인된 HER2 돌연변이 비소세포폐암 환자 D군(81명) 및 E군(55명)에서 BICR에 의해 확인된 ORR은 각각 60.5% 및 34.5%이었고, 각 신뢰구간 하한값은 사전 정의된 기준(각각 30% 및 20%)을 초과하여 유효성을 확인하였음. 이 중 매우 높은 비율을 차지하는 HER2 TKD 활성화 돌연변이 및 조직학적 비편평성을 반영한 D군(70명) 및 E군(52명)에서 BICR이 평가한 ORR은 각각 71.4%(95% CI: 59.4, 81.6) 및 38.5%(95% CI: 25.3, 53.0)으로 유효성이 확인됨. 이를 기반한 효능·효과 설정은 적절한 것으로 판단됨.
- 세바버티닙의 시험 21607의 안전성 결과는 인구통계 하위군 전체에서 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않았음. 투여 일시중지/지연을 초래한 TEAE과 같이 관찰된 일부 차이가 전체 시험 20 mg BID 안전성 모집단에서 아시아인 시험대상자와 비교해 비아시아인 시험대상자에서 더 높은 발생률을 보이는 것은 대조군이 없고 하위군이 크기가 수치상 비교할 만하지 않으므로 결과를 주의해서 해석해야 함. 시험 21607의 집단 PK 자료에서는 세바버티닙 노출이 연령, 성별, 인종 또는 지리 지역과 같은 인구통계 요인의 영향을 받지 않는 것으로 나타났음. 전체적으로, 세바버티닙은 20 mg BID에서 내약성이 양호하였고, 보고된 TEAE는 일반적으로 가역적이었고, 모니터링 가능했으며, 표준 치료로 관리 가능했음. 그 결과 TEAE로 인해 시험약 투여를 중단한 시험대상자는 매우 적었음(20 mg BID 용량을 투여받은 시험대상자의 2.2%).

  D군에서 가장 흔하게 보고된 약물이상반응(>20%)은 설사, 발진, 손발톱주위염, 구내염, 저칼륨혈증, 체중감소, 빈혈 및 피부건조였음. 3등급 약물이상반응(>2%)은 주로 설사, 저칼륨혈증, 구토, 식욕감소, 심장부정맥, 구역, ALT 증가, AST 증가 및 소양증이었음. E군 및 전체시험 모집단에서도 유사한 안전성 결과를 나타냈으며, 기존 EGFR/HER2 TKI에서 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음. 이 약의 투여 일시중지, 용량 감량 또는 중단으로 관리가 가능함에 따라, 이 약의 내약성 및 안전성은 인정 가능함. 이 약의 이상반응은 D+E군의 통합분석 결과를 반영하였음.
- 이 약의 국내 조건부 승인은 진행 중인 무작위배정, 활성 대조, 제3상 시험의 HER2 활성화 돌연변이가 있는 NSCLC 환자의 다양한 인구집단을 대상으로 세바버티닙에 대한 안전성 및 안전성을 근거함.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 제3상 확증적 임상시험 진행 중임. 허뉴오정의 품목허가와 관련하여 조건부허가 신청 조건
  - 국내 임상시험 승인 이력 있음.
- 다른 고형암 대상의 2상 임상시험 및 중등도 간장애 환자에 대한 임상시험계획임.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 짐단약동학 파트 참조

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 적응증인 HER2 활성화 돌연변이가 잠복한 진행성 NSCLC 성인 환자에 대한 공개, 단일군 1/2상 임상시험(시험 21607)에서 세바버티닙의 유효성을 확인하였음.
  - 세바버티닙 20 mg BID 용량 투여 시 이전에 전신 요법을 받았으나 HER2 ex20ins 표적 요법 투여경험이 없는 HER2 활성화 돌연변이가 있는 진행성 NSCLC 환자(D군)에서 BICR에 의한 ORR은 사전 설정된 통계 검정을 충족시켰으며, 사전 명시된 하위군에서 일관적인 결과를 나타내었음.
  - D군의 다른 이차 평가변수 분석결과(시험자 평가에 의한 ORR, BICR 및 시험자가 평가한 DOR, DCR 및 PFS 포함)는 일차 평가변수 분석과 일관적인 경향을 나타내어 일차 분석결과를 뒷받침함. BICR 평가와 시험자 평가 간의 ORR은 일관적이었음.
  - E군의 자료는 이전에 전신요법을 받았고, HER2 표적 ADC 요법으로 진행한 시험대상자 모집단에서 D군의 결과를 뒷받침함.
- 신청 적응증에 대한 1/2상 시험은 대조군이 없는 임상시험 설계이므로, 세바버티닙의 신청 적응증에 대한 치료적 확증적 임상시험 자료 제출 필요함. 중앙약사심의위원회 결과, 조건부 허가 타당함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 21607을 기반하여 D군, 전체 시험 20mg BID 및 전체 시험 SAF의 안전성 분석모집단으로 안전성 분석이 수행되었음. 1, 2차 보완이후 D군 및 E군의 이상반응, 실험실 이상의 통합분석을 근거로 허가사항 설정하였음.
  - 이상사례, 중대한 이상사례, 중증 이상사례 발생률은 안전성 분석군 간 유사하였으며, 전반적으로 환자의 내인성 및 외인성 요인에 큰 영향을 받지 않았음.
    주요 이상사례로로서 설사 및 발진 등이 보고되었음. 이와 비교하여 안독성, 심부정맥의 경우 빈도는 상대적으로 낮으나 중증도, 투여중단사례 및 중대성을 고려하여 일반적 주의사항에 반영됨. 심부정맥의 경우 위해성관리계획의 중요한 잠재적 위해성으로 설정함.
  - 이 약의 이상반응은 EGFR/HER2 억제제 계열의 이상반응 프로파일에서 알려진 사항으로, 투여 용량 조절 및 표준지지요법으로 관리 가능하였음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 질병 및 현재 요법
  - HER2 활성화 돌연변이가 있는 NSCLC는 의학적 요구가 높은 드물고 독특한 NSCLC 하위군으로, 이러한 환자는 부분적으로 효과적인 표적 요법이 부족하기 때문에 예후가 불량함(OS 중앙값은 진단 시점으로부터 1.6~1.9년).

- 종양에 HER2 돌연변이가 잠복한 NSCLC 환자의 치료를 위한 표준 치료 옵션은 특정 돌연변이가 없는 NSCLC 환자에게 사용된 요법과 동일함. ADC 트라스투주맙 데룩스테칸은 종양에 활성화 HER2 돌연변이가 있고 이전에 전신 요법을 받은 절제 불가능 또는 전이성 NSCLC 성인 환자의 치료를 위해 승인된 유일한 표적 치료제임.
- HER2 활성화 돌연변이가 있는 성인 NSCLC 환자의 중대한 상태와 제한된 치료 옵션에 대한 미충족 의학적 요구가 있음.

• 유익성

- 제1/2상 시험 21607에서 D군에 적합한 세바버티닙 20 mg BID 투여 시험대상자 81명에서 종양에 HER2 활성화 돌연변이가 잠복하고 이전에 전신 요법을 받았지만 HER2 활성화 돌연변이를 표적으로 하는 요법을 받은 경험이 없는 진행성 NSCLC 환자가 포함됨. 이러한 환자 집단에서 지속적인 반응이 관찰됨.
  20 mg BID로 세바버티닙 투여 시 ORR(확인된 CR+PR)이 BICR에 의해 60.5%(95% CI: [49.0, 71.2])이고, 시험자 평가에 기반해 59.3%(95% CI: [47.8, 70.1])였는데, 이는 강력한 항종양 활성과 BICR 평가와 시험자 평가 간의 일관성을 나타냄. BICR에 의한 DOR 중앙값은 6.8개월(범위: 1.3~21.5개월)이었으며, 반응자의 26.5%는 최초 방사선학적 반응 후 관찰된 DOR이 ≥6개월이었음. 일부 시험대상자에서 최초 방사선학적 반응으로부터 DOR에 대한 추적관찰 기간은 제한적이었으며(범위: 1~22개월) 모든 반응에 대한 가능성을 포착하기에 충분히 길지 않았을 수 있음. 중도절단률은 59.2%였으며, 중도절단된 시험대상자의 대다수는 데이터베이스 마감일 또는 이전의 마지막 종양 평가일까지 문서화된 방사선학적 PD 또는 사망이 없었음. 시험자 평가에 의한 DOR 중앙값은 6.8개월(범위: 1.4~21.5개월)이었는데, 이는 BICR 평가와 일치했음.
- 세바버티닙은 경구 투여용 정제로 제공되는 항암제로 환자 복용 편의성이 있음. 식이영향 시험에서는 고지방 식사 조건과 저지방 식사 조건 간에 PK에서 임상적으로 유의미한 차이가 나타나지 않았으므로, 세바버티닙은 지방 함량과 관계없이 음식과 함께 투여할 수 있음.
- 세바버티닙은 평가된 용량범위 전체에서 QTc 간격에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았음.
- 다만, 중추적 시험 21607은 ORR을 일차 평가변수로 하는 비무작위배정, 공개, 단일군, FiH 시험이다. 단일군 시험의 한계는 알려진 및 알려지지 않은 환자 선택 편향 가능성과 대조군이 없다는 점이 한계점임. HER2 돌연변이가 잠복한 NSCLC 환자에서 세바버티닙의 임상적 이익을 추가로 입증하기 위해, 1차 환경에서 무작위배정, 활성 대조, 제3상 임상시험(시험 22615)이 PFS를 일차 평가변수로 하고 OS를 주요 이차 평가변수로 하여 현재 진행 중임.

• 위해성

- 가장 흔한 TEAE 및 시험약 관련 TEAE는 위장관 독성(설사, 오심, 구토, 구내염) 또는 피부 관련 독성(발진, 손발톱주위염, 피부 건조, 가려움증)이었으며, HER2/EGFR TKI의 계열 독성과 일관적이었으며, 사용상주의사항에 반영되어 있음. 간질성폐질환, 심부정맥 및 안구독성에 대한 주의사항이 추가되었음.
- 이 약에서 임상시험 자료는 없으나, HER2/EGFR TKI 계열에서의 중요한 잠재적 위험인 세바버티닙 관련 배태자 독성을 고려해야 함. 가임여성/남성 및 임신부에게 주의 안내 필요함.
- 상호작용 측면에서 세바버티닙이 CYP3A4의 기질인 것으로 나타났으며 강력한 CYP3A4 유도제 및 CYP3A4 억제제와 병용 투여는 권장되지 않음. 강력한 CYP3A4 억제제의 병용 투여를 피할 수 없는 경우, 세바버티닙

의 현재 총 일일 용량을 감량해야 함. 세바버티닙은 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 투여 시 노출이 증가할 수 있으므로 환자의 이상반응을 면밀히 모니터링하는 것이 권장됨.

- 세바버티닙에 대한 장기 안전성 입증되지 않았음. 데이터베이스 마감일 기준으로, 안전성 모집단 전체에서 세바버티닙 투여 최대 기간은 24개월이었음. 투여기간 중앙값은 일차 안전성 모집단에서 6.2개월이었고, RP2D 용량을 투여받은 시험대상자에서는 4.8개월이었음. 이 시험은 진행 중이며, 추가 안전성 자료가 계속 수집되고 있음.
- 세바버티닙은 자가투여할 수 있는 경구 제제로 이상반응에 따른 용량 조절/중단에 대한 충분한 설명이 필요하며 의료진의 주기적인 모니터링이 필요함.

• 유익성-위해성에 대한 고찰

- 유효성 측면에서 세바버티닙은 HER2 활성화 돌연변이가 있는 이전에 전신 요법을 받은 NSCLC 환자의 치료에서 BICR에 의해 확인된 ORR 60.5%을 나타냄. 임상시험 간 비교가 임상시험 간 있을 수 있는 차이(설계, 수행, 반응 평가 기간, 시험 모집단)로 인해 어렵기는 하지만, ORR은 표적 적응증에 대한 2차 환경에서 현재 표준 요법에 대해 관찰된 반응보다 더 높아서, 이용 가능한 요법보다 잠재적인 이점을 제공함.
  추적관찰 기간이 더 긴 시험대상자의 DE/BF/확장 부분에서 BICR에 의한 DOR 중앙값 9.2개월(범위 2.6개월~21.5개월)은 투여 효과의 지속성에 대한 가능성을 나타냄.
- 제1/2상 시험에서 세바버티닙이 일반적으로 20 mg BID에서 내약성이 양호하였음. 가장 흔한 시험약 관련 TEAE는 중증도에서 가장 나쁜 등급으로 대부분 1등급 또는 2등급이었으며, 가역적이었고, 모니터링 가능했으며, 표준 치료로 관리 가능했음. 설사는 세바버티닙의 중요한 위험으로 간주됨.
- 기존의 트라스투주맙데룩스테칸은 정맥 내로 투여되는 반면, 세바버티닙은 경구투여 정제로서 주입 요법을 대체하여 투여경로 측면에서 편의성을 제공함.
- 다만, 주요 임상시험이 1/2상 대조군이 없음에 따른 유효성 확증에 대한 한계점이 있음.
  따라서, HER2 돌연변이가 잠복한 NSCLC 환자에 대한 세바버티닙의 확증적 치료 효과를 확인할 필요 있음.

6.6. 가교자료

• 의약품 등의 품목허가심사규정 제7조제6호가목[별표 6]<별첨 1>에 따라 희귀의약품은 가교자료 제출 면제에 해당함. 참고로, 신청 적응증의 지역적 유병율 특성 및 유효성 평가한 21607 시험의 인구학적 특성 중 인종에서 일관적으로 아시아인이 가장 높은 비율을 차지함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 세바버티닙은 HER2 또는 EGFR 돌연변이로 인해 활성화된 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 FIH 1/2상 임상시험에서 HER2 돌연변이 대상 환자군에서의 ORR 평가를 통해 유효성을 입증하고자 하였음.
HER2 돌연변이 비소폐포폐암 환자군(D군, E군)의 대부분은 HER2 엑손 20 삽입 돌연변이를 가졌고, 조직 유형은 선암이었음. 또한 시험환자 대부분은 치료요법으로 거의 대부분 백금기반 화학요법 투여했었고, 면역요법 항 PD(L)-1 제제를 사용하거나 하지않은 환자들이었음. 다만, D군은 HER2 ex20ins 표적 치료제 투여경험이 없었고, E군은 HER2 표적 ADC 치료 경험이 있는 환자군이었음.
일차 유효성 분석군인 D군에서 BICR이 평가한 ORR은 사전 정의된 통계 가설을 입증하였고, 하위군 분석에서도

일관적인 경향을 나타냄. 지지적 유효성 분석군 E군에서도 통계 갖설은 입증하였음.

안전성 모집단 별 이상반응 및 실험실 검사 이상 프로파일은 일관적인 경향을 나타냄. 위장관장애(설사, 구역, 구토 등) 및 피부 독성(발진, 손발톱주위염) 등 EGFR/HER2 억제 계열의 제제에서 알려진 이상반응이 관찰되었으며, 치명적인 간질성 폐질환의 발현율은 상대적으로 낮았음.

신청 허가사항에 안전성 프로파일에 근거하여 용법용량 내 이상반응 관리를 위한 용량조절이 상세히 설정하였으며, 사용상주의사항에서도 신중투여 및 일반적 주의가 적절히 설정됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 미국 HYRNUO(sebavertinib) tablets for oral use, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., 2025.11.19.

HYRNUO is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have HER2 (ERBB2) tyrosine kinase domain (TKD) activating mutations, as detected by an FDA-approved test, and who have received a prior systemic therapy. This indication is approved under accelerated approval based on objective response rate (ORR) and duration of response (DOR). Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 엔허투주 100mg(트라스투주맙데룩스테칸), 한국 다이이찌산쿄(주), 허가일자 2022.9.19.

	기허가 품목	신청 품목
제품명	엔허투주100mg (트라스투주맙데룩스테칸)	허뉴오정10밀리그램 (세바버티닙)
업소명	한국다이이찌산쿄(주)	바이엘코리아(주)
효능효과	종양에 활성화된 HER2(ERBB2)돌연변이가 있고 이전에 백금 기반 화학요법을 포함한 전신 요법을 받은 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응율 및 반응기간에 근거하였으며 이 약의 유효성을 치료적 확증 시험에서 입증한 자료는 없다.	HER2(ERBB2) 티로신 키나제 도메인(TKD) 활성화 돌연변이가 있으며 이전에 전신 요법을 받은 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응율 및 반응기간에 근거하였으며 이 약의 유효성을 치료적 확증 시험에서 입증한 자료는 없다.
용법용량	- HER2 돌연변이 상태 확인 - 전처치 후 정맥 내 주입 - 매 3주 1회(21일 주기) 5.4 mg/kg.	- HER2 돌연변이 상태 확인 - 경구 투여 - 1일 2회, 1회 20mg, 일일 용량 40mg

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	바이엘코리아(주)	허가일	2026.4.20.
제품명	허뉴오정10밀리그램 (세바버티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver 1.2, 2026.03.03.
주성분 및 함량	세바버티닙10밀리그램		
효능·효과	종양에 활성화 HER2(ERBB2) 티로신 키나제 도메인(TKD) 활성화 돌연변이가 있으며 이전에 전신 요법을 받은 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응율 및 반응기간에 근거하였으며 이 약의 유효성을 치료적 확증 임상시험에서 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 설사	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 ・ 국내 허가 후 안전성 연구 (관찰연구)	- 첨부문서 - 환자용 교육자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 배태자 독성	일반적인 의약품감시 활동 추가적인 의약품감시 활동 : 허가 후 안전성 연구	- 첨부문서 - 환자용 교육자료
- 심부정맥	일반적인 의약품감시 활동 추가적인 의약품감시 활동 : 허가 후 안전성 연구	- 첨부문서 - 환자용 교육자료
3. 중요한 부족정보		
- 중등증 및 중증 간 기능 장애를 가진 환자에서의 사용	일반적인 의약품감시 활동	- 일반적인 위해성완화조치 : 첨부문서
- 장기 안전성	일반적인 의약품감시 활동	- 해당 없음

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)