

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2024.4.30.	접수번호		20240088557															
변경신청사항		신약전환(희귀해제) - 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경																		
신청인 (회사명)		(주)한국얀센																		
제품명		리브리반트주(아미반타맙)																		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아미반타맙																		
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반		☒ 전문 ☐ 일반															
제형/함량		용액주사제 1 바이알(7.0밀리리터) 중 아미반타맙 350 밀리그램																		
기허 가사 항	허가일자	2022.02.15.																		
	효능·효과	백금 기반 화학요법 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료																		
	용법·용량	이 약은 항암제 사용 경험이 있는 의사의 감독하에 투여되어야 한다. 주입관련 반응 발생시 관리를 위하여, 주입 전 처치 약물을 투여한다 (아래 ‘주입 전 처치 약물’ 참조). 이 약 투여를 시작하기 전에, 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법에 의하여 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이상태를 확인한다. 용량 - 18세 이상 성인 이 약의 권장용량은 아래 표 1과 같다. 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여한다. 표 1. 이 약의 권장용량 <table border="1"> <thead> <tr> <th>투여시작시 환자의 체중*</th> <th>권장 용량</th> <th>이 약 바이알(350mg/7mL) 수</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>80 kg 미만</td> <td>1050 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>80 kg 이상</td> <td>1400 mg</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> *이후 체중 변화가 있더라도 용량 변경은 필요하지 않다. 이 약의 투여일정은 아래 표 2와 같다. 표 2. 이 약의 투여일정 <table border="1"> <thead> <tr> <th>주</th> <th>투여일정</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>제1,2,3,4주</td> <td>주 1회 (총 4회 용량) • 제1주-제1일과 제2일에 분할투여 • 제2,3,4주-제1일에 투여</td> </tr> <tr> <td>제5주부터</td> <td>제5주부터 2주마다 1회 투여</td> </tr> </tbody> </table> 1) 주입 전 처치 약물 이 약을 주입하기 전에 항상 항히스타민제와 해열제를 투여한다. 제 1주 제 1, 2일에는 글루코코르티코이드를 투여해야 하며, 이후 주입 시에는 필요에 따라 투여한다. 표 3. 전처치 약물				투여시작시 환자의 체중*	권장 용량	이 약 바이알(350mg/7mL) 수	80 kg 미만	1050 mg	3	80 kg 이상	1400 mg	4	주	투여일정	제1,2,3,4주	주 1회 (총 4회 용량) • 제1주-제1일과 제2일에 분할투여 • 제2,3,4주-제1일에 투여	제5주부터	제5주부터 2주마다 1회 투여
		투여시작시 환자의 체중*	권장 용량	이 약 바이알(350mg/7mL) 수																
		80 kg 미만	1050 mg	3																
80 kg 이상		1400 mg	4																	
주	투여일정																			
제1,2,3,4주	주 1회 (총 4회 용량) • 제1주-제1일과 제2일에 분할투여 • 제2,3,4주-제1일에 투여																			
제5주부터	제5주부터 2주마다 1회 투여																			

약물	용량	투여경로	전처치 약물 투여시점
항히스타민제*	디펜히드라민(25~50mg) 또는 이와 동등한 약	정맥	이 약 투여 전 15~30분
		경구	이 약 투여 전 30~60분
해열제*	아세트아미노펜 (650~1,000mg)	정맥	이 약 투여 전 15~30분
		경구	이 약 투여 전 30~60분
글루코코르티코이드†	덱사메타손(10mg) 또는 메틸프레드니솔론(40mg) 또는 이와 동등한 약	정맥	이 약 투여 전 45~60분

*이 약 투여 시 항상 필요하다.

†이 약 처음 투여 시(제1주 제1일, 제2일) 필요하고, 이후 투여시에는 선택적이다.

2) 주입속도

표 4에 제시된 주입속도에 따라 이 약을 정맥 내 투여한다. 첫 투여시 주입관련반응이 잘 발생하므로, 주입관련반응 발생시 약물 노출을 최소화하기 위하여 제1주와 제2주에는 말초 정맥을 통한 주입을 고려한다. 이후에는 중심 정맥을 통해서 주입할 수 있다. 주입관련반응 시 주입시간을 연장할 수 있도록, 첫 용량은 가능한한 투여 직전에 희석하는 것이 권장된다.

표 4. 이 약 주입속도

1050mg 용량			
주	용량 (250 mL 주입 백 당)	초반 주입속도	후반 주입속도 [†]
제1주 (용량 분할 주입)			
제1주 제1일	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
제1주 제2일	700 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
제2주	1050 mg	85 mL/hr	
제3주	1050 mg	125 mL/hr	
제4주	1050 mg	125 mL/hr	
이후 주*	1050 mg	125 mL/hr	
1400mg 용량			
주	용량 (250 mL 주입 백 당)	초반 주입속도	후반 주입속도
제1주 (용량 분할 주입)			
제1주 제1일	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
제1주 제2일	1050 mg	35 mL/hr	50 mL/hr
제2주	1400 mg	65 mL/hr	
제3주	1400 mg	85 mL/hr	
제4주	1400 mg	125 mL/hr	
이후 주*	1400 mg	125 mL/hr	

*제5주부터는 매2주마다 투여한다.

†처음 주입 시작 2시간까지 주입관련반응이 없는 경우 초반 주입속도를 후반 주입속도로 증가시킨다.

투여 누락

이 약의 계획된 투여가 놓쳐진 경우 가능한 한 빨리 이 약을 투여하고, 이후 투여 간격을 유지하면서 투여일정을 조정한다.

용량 조절

이상반응 시 표 5와 같이 이 약의 용량을 감소시키는 것이 권장된다.

표 5. 이상반응 시 이 약 용량조절

투여시작시 체중	최초 용량	첫번째 용량조절	두번째 용량조절	세번째 용량조절
80 kg 미만	1050 mg	700 mg	350 mg	투여 중단
80 kg 이상	1400 mg	1050 mg	700 mg	

이상반응 시 표 6과 같이 이 약의 투여를 조절하는 것이 권장된다.

표 6. 이상반응 시 권장되는 이 약의 투여 조절

이상반응	중증도	투여 조절
주입 관련 반응	1 또는 2등급	• 주입관련반응이 의심되면 이 약 주입을 중단하고, 반응의 증상이 해소될 때까지 환자를 관찰한다. • 반응이 나타난 시점의 주입속도의 50%로 이 약 주입을 재개한다. • 이후 30분 동안 추가적인 증상이 나타나지 않으면, 주입속도를 증가시킬 수 있다 (표 4 참고). • 이후투여 시에는 전처치 약물에 글루코코르티코이드를 포함시킨다 (표 3 참고).
	3등급	• 이 약 주입을 중단하고 보조처치약물을 투여한다. 반응의 증상이 해소될 때까지 환자를 관찰한다. • 반응이 나타난 시점의 주입속도의 50%로 이 약 주입을 재개한다. • 주입 후 30분동안 추가적인 증상이 나타나지 않으면, 주입속도를 증가시킬 수 있다 (표 4 참고). • 이후 투여 시에는 전처치 약물에 글루코코르티코이드를 포함시킨다 (표 3 참고). 3등급 반응이 재발하면 이 약 투여를 영구 중단한다.
	4등급	• 이약 투여를 영구 중단한다.
간질성 폐질환 / 폐염증	모든 등급	• 간질성 폐질환(ILD)/폐염증이 의심되면 이 약을 투여하지 않는다. • 간질성 폐질환/폐염증이 확인되면 이 약 투여를 영구 중단한다.
피부 이상반응 (여드름양 피부염, 소양증, 건성피부 포함)	2등급	• 보조처치 관리를 시작한다. • 2주 후 재평가한다. 발진이 개선되지 않는다면 용량 감소를 고려한다.
	3등급	• 이 약을 투여하지 말고 보조처치 관리를 시작한다. • 2등급 이하로 회복되면 이 약 투여를 감소된 용량으로 재개한다. • 2주 이내 개선이 없으면 이 약 투여를 영구 중단한다.
	4등급	• 이 약 투여를 영구 중단한다.
	중증의 수포, 물집, 박리가	• 이 약 투여를 영구 중단한다.

			있는 피부상태 (독성 표피 괴 사 용해(TEN) 포함)		
		그 외 이상 반응	3등급	• 1등급 이하 또는 기저상태로 회복될 때까지 이 약을 투 여하지 않는다. • 1주 이내 회복되면 이 약 투여를 동일 용량으로 재개한 다. • 1주 이후 4주 이내 회복되면 이 약 용량을 감소하여 투 여를 재개한다. • 4주 이내 회복되지 않으면 이 약 투여를 영구 중단한다.	
			4등급	• 1등급 이하 또는 기저상태로 회복될 때까지 이 약을 투 여하지 않는다. • 4주 이내 회복되면 이 약 용량을 감소하여 투여를 재개 한다. • 4주 이내 회복되지 않으면 이 약 투여를 영구 중단한다. • 4등급 반응이 재발하면 이 약 투여를 영구 중단한다.	
		특수 환자군 1) 신장에 환자: 경증 또는 중등도의 신장에 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애환자에 대해서는 자료가 없다. 2) 간장에 환자: 경증의 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도 및 중증의 간장애 환자에 대해서는 자료가 없다.			
변경 허가 사항	변경허가일자	2025.01.09.			
	효능·효과	붙임 참조			
	용법·용량	붙임 참조			
	사용상의 주의사항	붙임 참조			
	허가조건	붙임 참조			
국외 허가현황		구 분	효능·효과	유럽 EMA	미국 FDA
		최초허가	①	2022.02.01.	2021.05.21.
		변경허가	②	2024.06.27.	2024.03.01.
			③	2024.08.23.	2024.09.19.
			④	2024.12.20.	2024.08.19.
허가부서		바이오허가TF		허가담당자	김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서		(안유) 유전자재조합의약품과 (위해성관리계획)바이오의약품질관 리과		심사담당자	(안유) 전설희 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장 (위해성관리계획) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		해당없음		GMP 담당자	해당없음

* 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 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

백금 기반 화학요법 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자에서의 단독요법

표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 1차 치료로서 카보플라틴 및 페메트렉시드와의 병용요법

이전에 EGFR TKI를 포함하여 치료받은 적이 있는 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 진행성 비소세포폐암 성인 환자에서의 카보플라틴 및 페메트렉시드와의 병용요법

표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 1차 치료로서 레이저티닙과의 병용요법

○ 용법·용량

이 약은 항암제 사용 경험이 있는 의사의 감독하에 투여되어야 한다.

주입관련 반응 발생시 관리를 위하여, 주입 전 처치 약물을 투여한다 (아래 ‘주입 전 처치 약물’ 참조). 희석한 이 약을 표4 및 5의 주입 속도에 따라 정맥주사로 투여하고, 첫 투여 시 용량은 제1주 제1일과 제2일에 분할 주입으로 투여한다.

이 약 투여를 시작하기 전에, 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법에 의하여 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손, 엑손 21(L858R) 치환, 또는 엑손 20 삽입 변이상태를 확인한다.

용량 - 18세 이상 성인

매 3주 간격

카보플라틴 및 페메트렉시드와 병용 시 이 약의 권장용량은 아래 표 1과 같다. (주입 속도 - 표 4 참조)

표 1. 이 약의 권장용량 및 3주 간격 투여일정

투여시작시 환자 의 체중 ^a	권장 용량	투여일정	이 약 바이알 (350mg/7mL) 수
80 kg 미만	1400 mg	제 1 주부터 제 4 주까지 주 1 회 (총 4 회 용량) • 제 1 주-제 1 일과 제 2 일에 분할투여 • 제 2, 3, 4 주-제 1 일에 투여	4
	1750 mg	제 7 주부터 3 주마다 1 회 투여	5
80 kg 이상	1750 mg	제 1 주부터 제 4 주까지 주 1 회 (총 4 회 용량) • 제 1 주-제 1 일과 제 2 일에 분할투여 • 제 2, 3, 4 주-제 1 일에 투여	5
	2100 mg	제 7 주부터 3 주마다 1 회 투여	6

^a이후 체중 변화가 있더라도 용량 변경은 필요하지 않다.

카보플라틴 및 페메트렉시드와 병용 시, 이 약은 카보플라틴 및 페메트렉시드 다음 순서로 투여해야 한다: 페메트렉시드, 카보플라틴 그리고 이후에 이 약. 카보플라틴 및 페메트렉시드의 용량 지침은 사용상의주의사항 12. 전문가를 위한 정보 3) 임상 시험 항과 해당 약제의 처방정보를 참고한다.

매 2주 간격

이 약의 단독요법 또는 레이저티닙과의 병용 시에 권장용량은 아래 표 2와 같다. (주입 속도 - 표 5 참조)

표 2. 이 약의 권장용량 및 2주 간격 투여일정

투여시작시 환자 의 체중 ^a	권장 용량	투여일정	이 약 바이알 (350mg/7mL) 수
80 kg 미만	1050 mg	제 1 주부터 제 4 주까지 주 1 회 (총 4 회 용량) • 제 1 주-제 1 일과 제 2 일에 분할투여 • 제 2, 3, 4 주-제 1 일에 투여	3
		제 5 주부터 2 주마다 1 회 투여	
80 kg 이상	1400 mg	제 1 주부터 제 4 주까지 주 1 회 (총 4 회 용량) • 제 1 주-제 1 일과 제 2 일에 분할투여	4

		• 제 2, 3, 4 주-제 1 일에 투여	
		제5주부터 2주마다 1회 투여	

^a이후 체중 변화가 있더라도 용량 변경은 필요하지 않다.

레이저티닙과 병용하는 경우, 같은 날에 투여 시 이 약은 레이저티닙 투여 이후에 투여해야 한다. 레이저티닙의 용량 지침은 사용상의주의사항 12. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 항과 해당 약제의 처방 정보를 참고한다.

치료기간

질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여한다.

1) 주입 전 처치 약물

이 약을 주입하기 전에 항상 항히스타민제와 해열제를 투여한다. 제 1주 제 1, 2일에는 글루코코르티코이드를 투여해야 하며, 이후 주입 시에는 필요에 따라 투여한다.

표 3: 전처치 약물

약물	용량	투여경로	전처치 약물 투여시점
항히스타민제*	디펜히드라민(25~50mg) 또는 이와 동등한 약	정맥	이 약 투여 전 15~30분
		경구	이 약 투여 전 30~60분
해열제*	아세트아미노펜(650~1,000mg)	정맥	이 약 투여 전 15~30분
		경구	이 약 투여 전 30~60분
글루코코르티코이드 [†]	덱사메타손(20mg) 또는 이와 동등한 약	정맥	이 약 투여 전 60~120분
글루코코르티코이드 [‡]	덱사메타손(10mg) 또는 이와 동등한 약	정맥	이 약 투여 전 45~60분

*이 약 투여 시 항상 필요하다.

[†]이 약 처음 투여 시(제1주 제1일) 필요하다.

[‡]이 약 두번째 투여 시(제1주 제2일) 필요하다; 이후 투여시에는 선택적이다.

2) 주입속도

표 4에 제시된 주입속도에 따라 매 3주 간격으로 이 약을 정맥 내 투여하고 표 5에 제시된 주입속도에 따라 매 2주 간격으로 이 약을 정맥 투여한다.

첫 투여시 주입관련반응이 잘 발생하므로, 주입관련반응 발생시 약물 노출을 최소화하기 위하여 제1주와 제2주에는 말초 정맥을 통한 주입을 고려한다. 이후에는 중심 정맥을 통해서 주입할 수 있다. 주입관련반응 시 주입시간을 연장할 수 있도록, 첫 용량은 가능한한 투여 직전에 희석하는 것이 권장된다.

표 4. 매 3주 간격 투여 시 이 약 주입속도

체중 80 kg 미만			
주	용량 (250 mL 주입백당)	초반 주입속도	후반 주입속도 [†]
제1주 (용량 분할 주입)			
제1주 제1일	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
제1주 제2일	1050 mg	33 mL/hr	50 mL/hr
제2주	1400 mg	65 mL/hr	
제3주	1400 mg	85 mL/hr	
제4주	1400 mg	125 mL/hr	
이후 주*	1750 mg	125 mL/hr	
체중 80 kg 이상			
주	용량 (250 mL 주입백당)	초반 주입속도	후반 주입속도
제1주 (용량 분할 주입)			
제1주 제1일	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
제1주 제2일	1400 mg	25 mL/hr	50 mL/hr
제2주	1750 mg	65 mL/hr	
제3주	1750 mg	85 mL/hr	
제4주	1750 mg	125 mL/hr	
이후 주*	2100 mg	125 mL/hr	

* 제7주부터는 매 3주마다 투여한다.

[†] 처음 주입 시작 2시간까지 주입관련반응이 없는 경우 초반 주입속도를 후반 주입속도로 증가시킨다.

표 5. 매 2주 간격 투여 시 이 약 주입속도

체중 80 kg 미만			
주	용량 (250 mL 주입백당)	초반 주입속도	후반 주입속도 [†]
제1주 (용량 분할 주입)			
제1주 제1일	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
제1주 제2일	700 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
제2주	1050 mg	85 mL/hr	
제3주	1050 mg	125 mL/hr	
제4주	1050 mg	125 mL/hr	
이후 주*	1050 mg	125 mL/hr	

체중 80 kg 이상			
주	용량 (250 mL 주입백당)	초반 주입속도	후반 주입속도
제1주 (용량 분할 주입)			
제1주 제1일	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
제1주 제2일	1050 mg	35 mL/hr	50 mL/hr
제2주	1400 mg	65 mL/hr	
제3주	1400 mg	85 mL/hr	
제4주	1400 mg	125 mL/hr	
이후 주*	1400 mg	125 mL/hr	

*제5주부터는 매2주마다 투여한다.

†처음 주입 시작 2시간까지 주입관련반응이 없는 경우 초반 주입속도를 후반 주입속도로 증가시킨다.

투여 누락

이 약의 계획된 투여가 놓쳐진 경우 가능한 한 빨리 이 약을 투여하고, 이후 투여간격을 유지하면서 투여일정을 조정한다.

용량 조절

이상반응(표 7 참고) 시 표 6과 같이 이 약의 용량을 감소시키는 것이 권장된다.

표 6. 이상반응 시 이 약 용량조절

이상반응 발생 용량	첫번째 용량조절	두번째 용량조절	세번째 용량조절
1050 mg	700 mg	350 mg	투여 중단
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

이상반응 시 표 7과 같이 이 약의 투여를 조절하는 것이 권장된다.

표 7. 이상반응 시 권장되는 이 약의 투여 조절

이상반응	중증도	투여 조절
주입관련반응	1 또는 2등급	- 주입관련반응이 의심되면 이 약 주입을 중단하고, 반응의 증상이 해소될 때까지 환자를 관찰한다. - 반응이 나타난 시점의 주입속도의 50%로 이 약 주입을 재개한다. - 이후 30분 동안 추가적인 증상이 나타나지 않으면, 주입속도를 증가시킬 수 있다 (표 4, 5 참고).

		이후 투여 시에는 전처치 약물에 글루코코르티코이드를 포함시킨다 (표 3 참고).
	3등급	- 이 약 주입을 중단하고 보조처치약물을 투여한다. 반응의 증상이 해소될 때까지 환자를 관찰한다. - 반응이 나타난 시점의 주입속도의 50%로 이 약 주입을 재개한다. - 주입 후 30분동안 추가적인 증상이 나타나지 않으면, 주입속도를 증가시킬 수 있다 (표 4, 5 참고). - 이후 투여 시에는 전처치 약물에 글루코코르티코이드를 포함시킨다 (표 3 참고). 3등급 반응이 재발하면 이 약 투여를 영구 중단한다.
	4등급	이 약 투여를 영구 중단한다.
간질성 폐질환 / 폐염증	모든 등급	- 간질성 폐질환(ILD)/폐염증이 의심되면 이 약을 투여하지 않는다. - 간질성 폐질환/폐염증이 확인되면 이 약 투여를 영구 중단한다.
정맥 혈전색전증 (레이저티닙과 병용 시 해당)	2 또는 3등급	이 약 및 레이저티닙을 투여하지 않는다. 임상적으로 지시된 대로 항응고제 치료를 투여한다. 항응고제 치료를 시작한 후에는 의료진의 재량에 따라 이 약과 레이저티닙을 동일한 용량으로 계속해서 사용할 수 있다.
	4등급 또는 항응고제 치료에도 불구하고 재발한 2 또는 3등급	레이저티닙을 중단하고 이 약은 영구 중단한다. 임상적으로 지시된 대로 항응고제 치료를 투여한다. 항응고제 치료를 시작한 후에는 의료진의 재량에 따라 레이저티닙을 동일한 용량으로 계속해서 사용할 수 있다.
피부 이상반응 (여드름양 피부염, 소양증, 건성피부 포함)	1 또는 2등급	보조처치 관리를 시작한다. 2주 후 재평가한다. 발진이 개선되지 않는다면 용량 감소를 고려한다.
	2등급	- 보조처치 관리를 시작한다. 2주 후 재평가한다. 발진이 개선되지 않는다면 용량 감소를 고려한다.
	3등급	이 약을 투여하지 말고 보조처치 관리를

		시작한다. 2등급 이하로 회복되면 이 약 투여를 감소된 용량으로 재개한다. 2주 이내 개선이 없으면 이 약 투여를 영구 중단한다.
	4등급	이 약 투여를 영구 중단한다.
	중증의 수포, 물집, 박리가 있는 피부상대 (독성 표피 괴사 용해 (TEN) 포함)	이 약 투여를 영구 중단한다.
그 외 이상반응	3등급	1등급 이하 또는 기저상태로 회복될 때까지 이 약을 투여하지 않는다. 1주 이내 회복되면 이 약 투여를 동일 용량으로 재개한다. 1주 이후 4주 이내 회복되면 이 약 용량을 감소하여 투여를 재개한다. 4주 이내 회복되지 않으면 이 약 투여를 영구 중단한다.
	4등급	1등급 이하 또는 기저상태로 회복될 때까지 이 약을 투여하지 않는다. 4주 이내 회복되면 이 약 용량을 감소하여 투여를 재개한다. 4주 이내 회복되지 않으면 이 약 투여를 영구 중단한다. 4등급 반응이 재발하면 이 약 투여를 영구 중단한다.

특수 환자군

- 1) 신장애 환자: 경증 또는 중증도의 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에 대해서는 자료가 없다.
- 2) 간장애 환자: 경증의 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증도 및 중증의 간장애 환자에 대해서는 자료가 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 주입관련반응: 주입관련반응이 의심되면 주입을 중단한다. 중증도에 따라 주입속도를 감소시키거나 이 약 투여를 영구 중단한다 (5. 일반적주의 참고).

- 2) 간질성 폐질환/폐염증: 간질성 폐질환/폐염증을 나타내는 증상이 새로 나타나거나 악화되는지 환자를 관찰한다. 간질성 폐질환/폐염증이 의심되면 이 약의 투여를 즉각 중단하고, 간질성 폐질환/폐염증으로 확인되면 이 약 투여를 영구 중단한다 (5. 일반적주의 참고).
- 3) 레이저티닙과 병용투여 시 발생하는 정맥 혈전색전증 사례: 치료 첫 4개월 동안은 예방적 항응고요법이 권장된다. 정맥 혈전색전증의 징후와 증상을 모니터링하고 의학적으로 적절하게 치료하도록 한다. 중증도에 따라 이 약과 레이저티닙을 중단하도록 한다. 항응고제 치료를 시작한 후에는 의료진의 재량에 따라 이 약과 레이저티닙을 동일한 용량으로 재개하도록 한다. 항응고제 치료에도 불구하고 재발하는 정맥 혈전색전증의 경우 이 약을 영구적으로 중단하고 레이저티닙은 지속한다. (5. 일반적주의 참고).
- 4) 피부이상반응: 이 약은 독성 표피 괴사 용해와 여드름양 피부염을 포함한 심각한 발진을 유발할 수 있다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중지하거나, 용량을 감소시키거나 영구 중단한다(5. 일반적주의 참고).
- 5) 안 독성: 눈 증상이 환자에게 나타나면 빠르게 안과 진료를 의뢰한다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시중지하거나, 용량을 감소시키거나 영구 중단한다 (5. 일반적주의 참고).
- 6) 배아-태아 독성: 이 약은 태아에게 해를 유발할 수 있다. 가임기 여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험을 알리고 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다 (5. 일반적주의 참고).

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 자.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

간질성 폐질환/폐염증의 발병 위험인자를 가지고 있는 환자(약물 유발성 간질성 폐질환, 방사선 폐염증 등)

4. 이상반응

이 약과 레이저티닙을 병용하는 경우

다음의 안전성 정보는 MARIPOSA 연구에서 이 약과 레이저티닙 병용요법에 노출된 EGFR 엑손19 결손 또는 엑손21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 421명으로부터 얻어진 것이다. 환자들은 레이저티닙 240mg을 1일 1회 경구로 병용 투여 받으며 이 약은 처음 4주 동안 1050mg (체중 80kg 미만인 경우) 또는 1400mg (체중 80kg 이상인 경우) 주1회 정맥 투여받았고, 이후 5주차부터는 2주 마다 투여 받았으며, 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 지속했다. 이 약과 레이저티닙을 병용투여한 421명의 환자 중 73%는 6개월 이상 노출되었고, 59%는 1년 넘게 노출되었다. 가장 흔한 이상반응(20% 이상)은 발진, 손발톱 독성, 주입관련반응, 부종, 근골격 통증, 구내염, 정맥 혈전색전증, 지각 이상, 피로, 설사, 변비, 코로나19, 건성 피부, 출혈, 식욕 감소, 소양증, 오심 및 안 독성이었다. 가장 흔한(2% 이상) 3 또는 4등급 실험실 검사 이상으로는 알부민 감소, 알라닌 아미노전이효소 증가, 나트륨 감소, 헤모글로빈 감소, 아스파르트산 아미노전이효소

증가, 감마 글루타밀 전이효소 증가 그리고 마그네슘 증가가 있었다.

이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용투여하는 경우

다음의 안전성 정보는 다음 두 연구에서 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용요법에 노출된 281명으로부터 얻어진 것이다.

- MARIPOSA-2 연구의 오시머티닙 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 EGFR 엑손19 결손 또는 엑손21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 130명
- PAPILLON 연구의 이전에 치료받은 적 없는 EGFR 엑손20 삽입 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 151명

환자들은 처음 4주 동안은 이 약 1400mg (체중 80kg 미만인 경우) 또는 1750mg (체중 80kg 이상인 경우)을 주1회 정맥 투여받았고, 이후 7주차부터는 3주마다 1750mg (체중이 80kg 미만인 경우) 또는 2100mg (체중이 80kg 이상인 경우)의 용량을 투여 받았으며, 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 지속하였고, 카보플라틴 AUC5는 3주마다 1회씩 최대 12주 동안, 페메트렉시드는 500 mg/m²을 3주마다 1회씩 병용투여 받았으며, 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 지속했다. 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드를 병용투여한 281명의 환자 중 65%는 6개월 이상 노출되었고, 24%는 1년 넘게 노출되었다. 이 안전성 환자집단에서 가장 흔한(20% 이상) 이상반응은 발진, 손발톱 독성, 주입 관련반응, 피로, 오심, 구내염, 변비, 부종, 식욕 감소, 근골격 통증, 구토, 그리고 코로나19였다. 가장 흔한(2% 이상) 3 또는 4등급 실험실 검사 이상으로는 중성구 감소, 백혈구 감소, 혈소판 감소, 헤모글로빈 감소, 칼륨 감소, 나트륨 감소, 알라닌 아미노전이효소 증가, 감마 글루타밀 전이효소 증가, 그리고 알부민 감소가 있었다.

이 약을 단독투여하는 경우

다음의 안전성 정보는 CHRYSALIS 연구에서 이 약 단일요법(체중 80kg 미만의 경우 1050mg, 체중 80kg 이상의 경우 1400mg를 처음 4주간은 주1회, 이후에는 2주에 1회 투여)에 노출된 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 302명으로부터 얻어진 것이다. 이 약을 투여받은 302명의 환자 중, 36%는 6개월 이상, 12%는 1년 넘게 이 약에 노출되었다. 이 안전성 환자집단에서, 가장 흔한(20% 이상) 이상반응은 발진, 주입관련반응, 손발톱주위염, 근골격 통증, 호흡 곤란, 오심, 부종, 기침, 피로, 구내염, 변비, 구토, 소양증이었다. 가장 흔한(2% 이상) 3, 4등급 실험실 검사 이상으로는 림프구 감소, 인산 감소, 알부민 감소, 혈당 증가, 감마-글루타밀 전이효소 증가, 나트륨 감소, 칼륨 감소, 알칼리 인산분해효소 증가가 있었다.

엑손19 결손 또는 엑손21(L858R) 치환 변이된 비소세포폐암1차 치료

아래에 기술된 안전성 자료는 이전에 치료받지 않은 EGFR 엑손19 결손 또는 엑손21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 421명을 대상으로 한 MARIPOSA 시험에서 이 약과 레이저티닙 병용투여 노출을 반영한다. 환자들은 레이저티닙 240mg을 1일 1회 경구로 병용투여 받으면서 이 약은 4주 동안 매주 1회 1050mg (80kg 미

만 환자의 경우) 또는 1400mg (80kg 이상 환자의 경우) 정맥투여 받았고, 이후 5주차부터는 2주마다 투여 받았다. 이 약과 레이저티닙을 병용 투여받은 421명의 환자 중 73%는 이 약에 6개월 이상 노출되었고 59%는 1년 넘게 이 약에 노출되었다.

이 약과 레이저티닙을 병용투여 받은 환자들의 연령 중앙값은 64세(범위: 25~88세)였으며, 64%는 여성이었고, 59%가 아시아인, 38%가 백인, 1.7%가 아메리카 원주민 또는 알래스카 원주민, 0.7%가 흑인 또는 아프리카계 미국인, 1%가 인종 불명이거나 다른 인종, 13%가 히스패닉 또는 라틴계였으며, 67%가 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태 1, 33%가 ECOG 수행 상태 0 이었고, 60%가 EGFR 엑손19 결손이 있었고, 40%가 EGFR 엑손21(L858R) 치환 돌연변이가 있었다.

중대한 이상반응은 이 약과 레이저티닙을 병용 투여받은 환자의 49%에서 발생했다. 환자의 2% 이상에서 발생한 중대한 이상반응에는 정맥 혈전색전증 (11%), 폐렴(4%), 발진과 간질성 폐질환/폐염증 (각각 2.9%), 코로나19 (2.4%) 그리고 흉막 삼출과 주입관련반응 (각각 2.1%) 이 포함되었다. 이 약과 레이저티닙을 병용투여 받은 환자들에서 생명에 치명적인 이상반응은 7%에서 발생했으며, 달리 명시되지 않은 사망(1.2%), 패혈증 및 호흡부전(각각 1%), 폐렴, 심근경색 및 급사(각각 0.7%), 뇌경색, 폐 색전증 및 코로나19 (각각 0.5%) 그리고 간질성 폐질환/폐염증, 급성 호흡 곤란 증후군 및 심폐 정지(각각 0.2%)로 인해 발생했다.

이상반응으로 이 약을 영구 중단한 환자는 34%였다. 환자의 1% 이상에서 이 약의 영구 중단을 초래한 이상반응으로는 발진, 주입관련반응, 손발톱 독성, 정맥 혈전색전증, 간질성 폐질환/폐염증, 폐렴, 부종, 저알부민혈증, 피로, 지각 이상 그리고 호흡 곤란이 있었다.

이상반응으로 이 약을 투여 중단한 환자는 88%였다. 환자의 5% 이상에서 투여 중단을 초래한 이상반응으로는 주입관련반응, 발진, 손발톱 독성, 코로나19, 정맥 혈전색전증, 알라닌 아미노전이효소 증가, 부종 그리고 저알부민혈증이 있었다.

이상반응으로 이 약의 용량을 감소한 환자는 46%였다. 환자의 5% 이상에서 용량 감소를 초래한 이상반응으로는 발진 및 손발톱 독성이 있었다.

가장 흔한(20% 이상) 이상반응은 발진, 손발톱 독성, 주입관련반응, 근골격 통증, 구내염, 부종, 정맥 혈전색전증, 지각 이상, 피로, 설사, 변비, 코로나19, 출혈, 건성 피부, 식욕 감소, 소양증 및 오심이었다. 가장 흔한(2% 이상) 3 또는 4등급 실험실 검사 이상은 알부민 감소, 나트륨 감소, 알라닌 아미노전이효소 증가, 칼륨 감소, 헤모글로빈 감소, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 감마 글루타밀 전이효소 증가 및 마그네슘 증가였다.

표 8에MARIPOSA 연구에서의 이상반응(10% 이상)을 요약하였다.

표 8. MARIPOSA 연구에서 엑손19 결손 또는 엑손21(L858R) 치환 변이된 비소세포폐암 환자의 이상 반응($\geq 10\%$)

이상반응 ¹	이약과레이저티닙병용 (N=421)		오시머티닙 (N=428)	
기관계분류 이상반응	모든 등급(%)	3, 4등급(%)	모든 등급(%)	3, 4등급(%)
피부및피하조직장애				
발진*	86	26	48	1.2
손발톱독성*	71	11	34	0.7
건성피부*	25	1	18	0.2

소양증	24	0.5	17	0.2
손상, 중독및시술합병증				
주입관련반응 ⁺	63	6	0	0
근골격계및결합조직장애				
근골격통증	47	2.1	39	1.9
각종위장관장애				
구내염 [*]	43	2.4	27	0.5
설사 [*]	31	2.6	45	0.9
변비	29	0	13	0
오심	21	1.2	14	0.2
구토	12	0.5	5	0
복통 [*]	11	0	10	0
치핵	10	0.2	2.1	0.2
전신장애및투여부위상태				
부종 [*]	43	2.6	8	0
피로 [*]	32	3.8	20	1.9
발열	12	0	9	0
각종혈관장애				
정맥혈전색전증 ^{*a}	36	11	8	2.8
출혈 [*]	25	1	13	1.2
각종신경계장애				
지각이상 [*]	35	1.7	10	0.2
어지러움 [*]	14	0	10	0
두통 [*]	13	0.2	13	0
감염및기생충감염				
코로나19	26	1.7	24	1.4
결막염	11	0.2	1.6	0
대사및영양장애				
식욕감소	24	1	18	1.4
호흡기, 흉곽및종격장애				
기침	19	0	23	0
호흡곤란	14	1.7	17	3.5
각종눈장애				
기타눈장애 [*]	16	0.7	7	0
각종정신장애				
불면증	10	0	11	0

* 그룹화된 용어

+ 이 약에만 해당

이 약과 레이저티닙 병용투여를 받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 관련 있는 이상반응은 간질성 폐질환/폐염증(3.1%)이다.

표 9에 MARIPOSA 연구에서 나타난 실험실 검사 이상을 요약하였다.

표 9. MARIPOSA 연구에서 이전에 치료받지 않은 EGFR 엑손19 결손 또는 엑손21 (L858R) 치환 변이된 비소세포폐암 환자에서 베이스라인보다 악화된 실험실 검사 이상(≥ 20%)*

실험실 검사 이상 [*]	이 약과 레이저티닙 병용 (N=421)		오시머티닙 (N=428)	
	모든 등급(%)	3, 4등급(%)	모든 등급(%)	3, 4등급(%)

화학 검사				
알부민 감소	89	8	22	0.2
알라닌 아미노 전이효소 증가	65	7	29	2.6
아스파르트산 아미노 전이효소 증가	52	3.8	36	1.9
알칼리 인산 분해 효소 증가	45	0.5	15	0.5
칼슘 감소(보정)	41	1.4	27	0.7
감마-글루타밀 전이효소 증가	39	2.6	24	1.9
나트륨 감소	38	7	35	5
칼륨 감소	30	5	15	1.2
크레아티닌 증가	26	0.7	35	0.7
마그네슘 감소	25	0.7	10	0.2
마그네슘 증가	12	2.6	20	4.8
혈액학 검사				
혈소판 감소	52	0.7	57	1.4
헤모글로빈 감소	47	3.8	56	1.9
백혈구 감소	38	1.0	66	0.7
중성구 감소	15	1.4	33	1.4

*특정 실험실 시험에 대한 베이스라인 값과 최소 하나의 치료 후 값이 있는 환자 수를 비율을 계산하는 데에 분모로 사용하였다.

이전에 치료받은 적이 있는 EGFR 엑손19 결손 또는 엑손21 (L858R) 치환 변이된 비소세포 폐암

아래에 기술된 안전성 자료는 MARIPOSA-2 시험에서 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드의 병용투여 노출을 반영한다. 적합한 환자들은 오시머티닙 치료 중 또는 치료 후에 질병이 진행된EGFR 엑손19 결손 또는 엑손21 (L858R) 치환 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암을 앓고 있었다. 무증상이거나 이전에 치료받고 안정적인 두 개 내 전이가 있는 환자가 적합했다. 환자들은 4주 동안 이 약 1400mg (체중 80kg 미만인 경우) 또는 1750mg (체중 80kg 이상인 경우)을 주1회 정맥 투여 받았고, 이후 7주차부터는 3주마다 1750mg (체중이 80kg 미만인 경우) 또는 2100mg (체중이 80kg 이상인 경우)의 용량을 투여 받았으며, 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 지속하였고 카보플라틴 AUC5는 3주마다 1회씩 최대 12주 동안, 페메트렉시드는 500 mg/m²을 3주마다 1회씩 병용 투여 받았으며, 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 지속했다. 이 약을 투여한 환자 중(n=130) 52%는 6개월 이상 노출되었고, 7%는 1년 넘게 노출되었다. 치료 기간 중앙값은 6.3개월(범위 0~14.7개월)이었다.

연령 중앙값은 62세(범위: 36~84세)였으며, 62%는 여성이었고, 48%가 아시아인, 46%가 백인, 2.3%가 흑인 또는 아프리카계 미국인, 1.5%가 인종 미보고, 1.5%가 인종 불명, 0.8%가 알래스카 원주민, 7%가 히스패닉 또는 라틴계였으며, 87%는 베이스라인 체중이 80kg 미만이었다.

아래 표 10에 기술된 이상반응은 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용(N=130) 치료기간 중앙값 6.3개월 (범위: 0~14.7개월)의 노출 또는 카보플라틴 및 페메트렉시드(N=243) 치료

기간 중앙값 3.7개월 (범위: 0~15.9개월)의 노출을 반영한다.

이 약과 카보플라틴 및 폐메트렉시드를 병용투여 받은 환자의 32%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 환자의 2% 이상에서 발생한 중대한 이상반응으로는 호흡 곤란(3.1%), 혈소판 감소증(3.1%), 패혈증(2.3%), 그리고 폐색전증(2.3%)이 포함되었다. 이 약과 카보플라틴 및 폐메트렉시드를 병용투여 받은 환자의 2.3%에서 생명에 치명적인 이상반응이 발생했고, 호흡곤란, 패혈증 및 심실세동(각각 0.8%)이 포함되었다.

환자의 11%가 이상반응으로 인해 이 약을 영구적으로 중단하였다. 환자의 5% 이상에서 치료중단으로 이어진 가장 빈번한 이상반응은 주입관련반응이었다.

환자의 60%가 이상반응으로 인해 이 약의 투여를 중단하였다. 환자의 52%에서 주입 중단이 필요한 주입관련 반응이 발생했다. 환자의 5% 이상에서 투여 중단이 필요한 이상반응에는 주입관련반응, 발진 및 피로가 포함되어 있다.

환자의 17%는 이상반응으로 인해 이 약의 용량을 감소하였다. 환자의 2% 이상에서 용량 감소를 초래한 이상반응으로는 발진이 있었다.

가장흔한이상반응(20% 이상)은 발진, 주입관련반응, 피로, 손발톱독성, 오심, 변비, 부종, 구내염, 식욕감소, 근골격통증, 구토 및 코로나19였다.

표 10. MARIPOSA-2 연구에서 이 약과 카보플라틴 및 폐메트렉시드를 병용투여 받은, 이전에 치료받은 적이 있는 엑손19 결손 또는 엑손21 (L858R) 치환 변이된 비소세포폐암 환자에서 발생한 이상반응(>10%)

기관계분류 이상반응	이약+ 카보플라틴+ 폐메트렉시드 (N=130)		카보플라틴+ 폐메트렉시드 (N=243)	
	모든 등급(%)	3, 4등급(%)	모든 등급(%)	3, 4등급(%)
피부및피하조직장애				
발진*	72	11	12	0
손발톱독성*	45	2.3	0.4	0
소양증	15	0	7.0	0
건성피부*	15	0	2.5	0
전신장애및투여부위상태				
주입관련반응	59	5.4	0.4	0
피로*	51	3.8	35	3.7
부종*	36	1.5	11	0.4
발열	12	0	10	0
각종위장관장애				
오심	45	0.8	37	0.8
변비	39	0.8	30	0
구내염*	35	2.3	11	0
구토	25	0.8	17	0.4
설사	15	1.5	7	0.8
근골격및결합조직장애				
근골격통증*	30	3.1	19	0.8
대사및영양장애				
식욕감소	31	0	21	1.2
감염및기생충감염				
코로나19	21	1.5	10	0

각종혈관장애				
출혈*	14	0.8	4.9	0
각종눈장애				
안독성*	17	0	3.7	0
호흡기, 흉곽및종격장애				
기침*	14	0	16	0.4
호흡곤란*	13	1.5	8	1.2

* 그룹화된 용어

이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용투여 받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 관련 있는 이상반응은 복통, 치핵, 어지러움, 시각 장애, 장첩모증, 각막염, 그리고 간질성 폐질환을 포함한다.

표11에 MARIPOSA-2 연구에서 나타난 실험실 검사 이상을 요약하였다.

표 11. MARIPOSA-2 연구에서 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드를 병용투여 받은, 이전에 치료받은 적이 있는 엑손19 결손 또는 엑손 21 (L858R) 치환 변이된 비소세포폐암 환자에서 베이스라인보다 악화된 실험실 검사 이상(≥20%)

실험실검사 이상*	이 약+ 카보플라틴+ 페메트렉시드 (N=130)		카보플라틴+ 페메트렉시드 (N=243)	
	모든 등급(%)	3, 4등급(%)	모든 등급(%)	3, 4등급(%)
혈액학검사				
백혈구감소	91	42	85	19
중성구감소	74	49	64	25
혈소판감소	74	17	58	9
헤모글로빈감소	71	12	77	9
림프구감소	69	28	58	18
화학검사				
알부민감소	73	3.8	26	0.4
나트륨감소	49	11	30	6
아스파르트산아미노 전이효소증가	47	0.8	52	0.9
알칼리인산분해 효소 증가	42	0	29	0.4
알라닌아미노전이효 소증가	39	3.9	56	6
마그네슘감소	38	0.8	17	0.4
칼륨감소	37	11	12	3.4
감마-글루타밀전이 효소증가	30	3.1	41	1.3
칼슘감소(보정)	25	0	11	0.9

엑손 20 삽입 변이 비소세포폐암 1차 치료

아래에 기술된 안전성 자료는 EGFR 엑손 20 삽입변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 151명을 대상으로 한 PAPILLON 시험에서 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드의 병용투여 노출을 반영한다. 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드를 병용 투여한 환자의 노출 중앙값은 9.7개월 (범위: 0.0~26.9개월)이었다. 카보플라틴과 페메트렉시드만 투

여반은 환자의 노출 중앙값은 6.7개월(범위 0.0~25.3)이었다.

연령 중앙값은 61세(범위: 27~86세)였으며, 56%는 여성이었고, 64%가 아시아인, 32%가 백인, 1.3%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었고, 1.3%는 인종이 보고되지 않았는데, 89%는 히스패닉이나 라틴계가 아니었고, 86%는 베이스라인 체중이 80kg 미만이었다.

중대한 이상반응은 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드를 병용 투여한 환자의 37%에서 발생했다. 환자의 2% 이상에서 발생한 중대한 이상반응에는 발진, 폐렴, 간질성 폐질환, 폐 색전증, 구토 및 코로나19가 포함되었다. 생명에 치명적인 이상반응은 7명(4.6%)의 환자에서 폐렴, 뇌혈관 사고, 심폐 정지, 코로나19, 패혈증 및 별도로 명시되지 않은 사망으로 인해 발생했다.

환자의 11%가 이상반응으로 인해 이 약을 영구적으로 중단하였다. 환자의 1% 이상에서 이 약의 영구 중단을 초래한 이상반응으로는 간질성 폐질환, 발진이 있었다.

환자의 64%가 이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시 중단하였다. 주입 중단이 필요한 주입관련반응이 환자의 38%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 투여 중단을 초래한 이상반응으로는 발진, 손발톱 독성이 있었다.

환자의 36%가 이상반응으로 인해 이 약의 용량을 감소하였다. 환자의 5% 이상에서 용량 감소를 초래한 이상반응으로는 발진과 손발톱 독성이 있었다.

가장 흔한(20% 이상) 이상반응은 발진, 손발톱 독성, 구내염, 주입관련반응, 피로, 부종, 변비, 식욕 감소, 오심, 코로나19, 설사, 구토였다. 가장 흔한(2% 이상) 3, 4등급 실험실 검사 이상은 알부민 감소, 알라닌 아미노전이효소 증가, 감마-글루타밀 전이효소 증가, 나트륨 감소, 칼륨 감소, 마그네슘 감소, 그리고 백혈구, 헤모글로빈, 중성구, 혈소판, 림프구 감소였다.

표 12에 PAPILLON 연구에서의 이상반응을 요약하였다.

표 12. PAPILLON 연구에서 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드를 병용투여 받은, 엑손 20 삽입 변이가 있는 전이성 비소세포폐암 환자에서 발생한 이상반응(≥10%)

이상반응*	이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용 (n=151)		카보플라틴 및 페메트렉시드 (n=155)	
	모든 등급(%)	3, 4등급(%)	모든 등급(%)	3, 4등급(%)
피부 및 피하조직 장애				
발진 ⁺	90	19	19	0
손발톱 독성 ⁺	62	7	3	0
건성 피부 ⁺	17	0	6	0
각종 위장관 장애				
구내염 ⁺	43	4	11	0
변비	40	0	30	0.7
오심	36	0.7	42	0
구토	21	3.3	19	0.7
설사	21	3	13	1.3
치핵	12	1	1.3	0
복통 ⁺	11	0.7	8	0
전신장애 및 투여부위 상태				
주입관련반응	42	1.3	1.3	0
피로 ⁺	42	6	45	3.9

부종 ⁺	40	1.3	19	0
발열 ⁺	17	0	6	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	36	2.6	28	1.3
감염 및 기생충 감염				
코로나19	24	2	14	0.6
폐렴 ⁺	13	5	6	1.9
각종 혈관 장애				
출혈 ⁺	18	0.7	11	1.9
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침 ⁺	17	0	16	0
호흡곤란 ⁺	11	1.3	16	3.2
검사				
체중 감소	14	0.7	8	0
각종 신경계 장애				
어지러움 ⁺	11	0	12	0
정신계 장애				
불면증	11	0	13	0

* CTCAE 버전5.0 사용하여 이상반응 등급 판정.

† 그룹화된 용어

이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용투여 받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 관련 있는 이상반응은 폐 색전증, 심부 정맥 혈전증, 피부 궤양, 결막염, 간질성 폐질환/폐염증을 포함한다.

표13에 PAPILLON 연구에서 나타난 실험실 검사 이상을 요약하였다.

표 13. PAPILLON 연구에서 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드를 병용투여 받은, 엑손 20 삽입 변이가 있는 전이성 비소세포폐암 환자에서 베이스라인보다 악화된 실험실 검사 이상 (≥20%)

실험실 검사 이상*	이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용 [†]		카보플라틴 및 페메트렉시드 [‡]	
	모든 등급(%)	3, 4등급(%)	모든 등급(%)	3, 4등급(%)
혈액학 검사				
백혈구 감소	89	17	76	10
헤모글로빈 감소	79	11	85	13
중성구 감소	76	36	61	23
혈소판 감소	70	10	54	12
림프구 감소	61	11	49	13
화학 검사				
알부민 감소	87	7	34	1
아스파르트산 아미노 전이효소 증가	60	1	61	1
알라닌 아미노 전이효소 증가	57	4	54	1
나트륨 감소	55	7	39	4
알칼리 인산 분해효소 증가	51	1	28	0
칼륨 감소	44	11	17	1
마그네슘 감소	39	2	30	1

감마-글루타밀 전이효소 증가	38	4	43	4
칼슘 감소(보정)	27	1	18	1

* CTCAE 버전5.0 사용하여 이상반응 등급 판정.

† 비율 계산을 위한 분모는, 베이스라인 수치 및 적어도 하나 이상의 치료 후 수치가 있는 환자 수에 따라 113에서 150까지 다양했다.

‡ 비율 계산을 위한 분모는, 베이스라인 수치 및 적어도 하나 이상의 치료 후 수치가 있는 환자 수에 따라 119에서 154까지 다양했다.

이전에 치료받은 적이 있는 엑손 20 삽입 변이 비소세포폐암

아래 기술된 안전성 자료는 이 약 권장용량에 대한, EGFR 엑손 20 삽입변이가 있고 백금 기반 화학요법 치료 중 또는 이후에 질병이 진행된 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 129명을 대상으로 한 CHRYSALIS 시험에서의 노출을 반영한다. 이 약을 투여받은 환자 중 44%는 6개월 이상, 12%는 1년 이상 이 약에 노출되었다.

연령 중앙값은 62세(범위: 36~84세)였으며, 61%가 여성이었고, 55%가 아시아인, 35%가 백인, 2.3%가 흑인이었으며, 82%가 베이스라인에서의 체중 80kg 미만이었다.

이 약을 투여받은 환자의 30%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. 환자 2% 이상에서 발생한 중대한 이상반응은 폐 색전증, 폐염증/간질성 폐질환, 호흡곤란, 근골격 통증, 폐렴, 근육 쇠약을 포함하였다. 생명에 치명적인 이상반응으로는 폐렴이 2명(1.5%)에서 발생하였고 급사가 1명(0.8%)에서 발생하였다.

환자의 11%가 이상반응으로 인해 이 약을 영구적으로 중단하였다. 환자의 1% 이상에서 이 약의 영구 중단을 초래한 이상반응으로는 폐렴, 주입관련반응, 폐염증/간질성 폐질환, 호흡곤란, 흉막 삼출, 발진이 있었다.

환자의 78%가 이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시 중단하였다. 투여 중단이 필요한 주입관련반응이 환자의 59%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 투여 중단을 초래한 이상반응으로는 호흡곤란, 오심, 발진, 구토, 피로, 설사가 있었다.

환자의 15%가 이상반응으로 인해 이 약의 용량을 감소하였다. 환자의 2% 이상에서 용량 감소를 초래한 이상반응으로는 발진과 손발톱주위염이 있었다.

가장 흔한(20% 이상) 이상반응은 발진, 주입관련반응, 손발톱주위염, 근골격 통증, 호흡곤란, 오심, 피로, 부종, 구내염, 기침, 변비, 구토였다. 가장 흔한(2% 이상) 3, 4등급 실험실 검사 이상은 림프구 감소, 알부민 감소, 인산 감소, 칼륨 감소, 혈당 증가, 알칼리 인산분해효소 증가, 감마-글루타밀 전이효소 증가, 나트륨 감소였다.

Chrysalis 연구에서의 이상반응은 다음 표로 요약된다.

표 14. Chrysalis 연구에서 이 약을 투여받은, 백금 기반 화학요법 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 엑손 20 삽입 변이 비소세포폐암 환자에서 발생한 이상반응(≥10%)

이상반응	이 약*(N=129)	
	모든 등급(%)	3, 4등급(%)
피부 및 피하조직 장애		
발진 [†]	84	3.9

소양증	18	0
건성 피부	14	0
전신장애 및 투여부위 상태		
주입관련반응	64	3.1
피로 [†]	33	2.3
부종 [†]	27	0.8
발열	13	0
감염 및 기생충 감염		
손발톱주위염	50	3.1
폐렴 [†]	10	0.8
근골격계 및 결합조직 장애		
근골격 통증 [†]	47	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
호흡곤란 [†]	37	2.3
기침 [†]	25	0
각종 위장관 장애		
오심	36	0
구내염 [†]	26	0.8
변비	23	0
구토	22	0
설사	16	3.1
복통 [*]	11	0.8
각종 혈관 장애		
출혈 [†]	19	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	15	0
각종 신경계 장애		
말초신경병증 [†]	13	0
어지러움	12	0.8
두통 [†]	10	0.8

*CTCAE 버전4.03 사용하여 이상반응 등급 판정.

[†] 그룹화된 용어

이 약을 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생하였으나 임상적으로 관련 있는 이상반응으로
는 안독성, 간질성폐질환/폐염증, 독성 표피 괴사 용해가 있었다.

아래 표는 CHRYSALIS 연구에서 나타난 실험실 검사 이상을 보여준다.

**표 15. Chrysalis 연구에서 이 약을 투여 받은, 백금 기반 화학요법 치료 중 또는 치료 이후
에 질병이 진행된 액손 20 삽입 변이 비소세포폐암 환자에서 베이스라인보다 악화된 실험
실 검사 이상(≥20%)**

실험실 검사 이상	이 약*(N=129)	
	모든 등급(%)	3, 4등급(%)
화학 검사		
알부민 감소	79	8
혈당 증가	56	4
알칼리 인산 분해효소 증가	53	4.8
크레아티닌 증가	46	0
알라닌 아미노 전이효소 증가	38	1.6
인산 감소	33	8
아스파르트산 아미노 전이효소 증가	33	0

마그네슘 감소	27	0
감마-글루타밀 전이효소 증가	27	4
나트륨 감소	27	4
칼륨 감소	26	6
혈액학 검사		
림프구 감소	36	8

*비용 계산을 위한 분모는, 베이스라인 수치 및 적어도 하나 이상의 치료 후 수치가 있는 환자 수인 126이었다.

■ 간질성 폐질환

다른 EGFR 저해제와 마찬가지로, 간질성 폐질환 또는 간질성 폐질환 유사 이상반응이 이 약 사용 시 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) EGFR 변이 상태 검사

국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료제로서 이 약의 사용을 고려할 때, 숙련된 실험실에서 EGFR 변이 양성 상태 (1차 치료: 엑손 20 삽입, 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이, 2차 치료: 엑손 20 삽입 변이)를 확인하는 것이 중요하다.

CHRYSLIS (2차 치료), PAPILLON (1차 치료)에서는 EGFR 엑손 20 삽입 변이 양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, 해당 지역에서 사용가능한 검사법(중합효소 연쇄반응 시험법(PCR) 또는 차세대 염기서열 분석법(NGS))을 사용하였다.

CHRYSLIS에서는 시험대상자의 40%는 중합효소 연쇄반응 시험법으로, 47%는 차세대 염기서열분석법으로 검사 및 선별되었다. PAPILLON에서는 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이 상태를 확인하기 위해 전체 308명의 환자에서의 종양 조직(92.2%) 및/또는 혈장(7.8%) 샘플을 지역 내에서 검사하였고 차세대 염기서열분석법(55.5%) 및/또는 중합효소 연쇄반응 시험법(44.5%)을 사용하였다. 이 중 221명의 참여자를 대상으로 Oncomine™ Dx Target Test와 Guardant360® CDx를 사용한 종양 확인 검사를 시행하였다. 한국에서 등록된 환자는 23명이었고, 이 중 70%(16명)는 중합효소 연쇄반응 시험법, 30%(7명)는 차세대 염기서열 분석법으로 등록되었다. 한국에서 사용된 지역 검사법에는 에이치엘비파나진(주)의 Panamutyper, (주)젠큐릭스의 GenesWell™ ddEGFR Mutation Test, 에이치엘비파나진(주)의 PNAClamp™ Mutation Detection Kit, 로슈진단(주)의 Cobas® EGFR Mutation Test, 써모피셔사이언티픽솔루션스유한회사의 QuantStudio™ Real-Time PCR, Guardant Health, Inc.의 Guardant360®, Illumina, Inc.의 TruSight Oncology 500, 써모피셔사이언티픽솔루션스유한회사의 Oncomine™ Dx Target Test가 포함되었다.

MARIPOSA (1차 치료)에서는 EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이 양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, 해당 지역에서 사용가능한 검사법(중합효소 연쇄반응 시험법 또는 차세대 염기서열 분석법)을 사용하였다.

MARIPOSA에서 검체는 지역 검사를 통해 확인된 EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 돌연변이 중 하나를 가지고 있어야 했다. MARIPOSA 임상시험에 등록한 환자군은 지역 검사 결과에 따라 EGFR 돌연변이가 확인된 1074명의 참여자로 구성되어 있다. 이 중

871명의 환자를 대상으로 Cobas® EGFR Mutation Test v2와 Guardant360® CDx를 사용한 중앙 확인 검사를 시행하였다. 한국에서는 지역 검사법을 통해 164명의 환자가 등록하였으며, 2명의 환자는 차세대 염기서열분석법을 사용한 검사 결과를 가지고 있었고, 이를 제외한 환자들은 모두 중합효소 연쇄반응 시험법으로 검사되었다. 한국에서 사용된 지역 검사법에는 에이치엘비파나진(주)의 Panamutyper, 쿼아젠코리아(유)의 theascreen® EGFR RGQ PCR kit, 로슈진단(주)의 Cobas® EGFR Mutation Test, (주)젠큐릭스의 GenesWell™ ddEGFR Mutation Test, Illumina, Inc.의 TruSight Oncology 500이 포함되었다.

2) 주입관련반응

이 약은 주입관련반응을 유발할 수 있다. 주입관련반응의 징후와 증상은 호흡곤란, 홍조, 발열, 오한, 오심, 흉부 불편감, 저혈압, 구토를 포함한다. 주입관련반응 발생까지의 시간 중앙값은 약 1시간이다.

이 약과 레이저티넵을 병용하는 경우

이 약을 레이저티넵과 병용하면 주입 관련 반응을 일으킬 수 있다. MARIPOSA에서 주입관련반응은 5%의 3등급과 1%의 4등급을 포함하여 이 약과 레이저티넵을 병용하여 치료받은 환자의 63%에서 발생했다. 주입관련반응으로 인한 투여 변경 발생률은 54%였으며, 환자의 0.7%가 이 약의 용량을 감소시켰다. 주입관련반응으로 인해 이 약과 레이저티넵을 병용투여한 환자의 4.5%가 이 약을 영구적으로 중단했다.

이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용투여하는 경우

통합 안전성 집단에서, 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드를 병용투여한 환자의 50%에서 3등급(3.2%) 이상반응을 포함하여 주입관련반응이 발생했다. 주입관련반응으로 인한 투여 변경 발생률은 46%였고, 환자의 2.8%는 이 약을 영구적으로 중단했다.

이 약을 단독투여하는 경우

CHRYSLIS에서 주입관련반응은 단일제로서 이 약을 투여받은 환자의 66%에서 발생하였다. 제1주 제1일에서는 65%의 환자가 주입관련반응을 경험한 반면, 주입관련반응은 제2일에 3.4%, 제2주에 0.4%, 이후 주입시 누적 1.1%의 빈도로 나타났다. 보고된 주입관련반응 중 97%는 1, 2등급이었으며, 3등급은 2.2%, 4등급은 0.4%이었다. 발생 시간의 중앙값은 주입 시작 후 1시간 (0.1~18 시간)이었다. 주입관련반응으로 인해 환자의 62%가 주입을 변경(용량 및 주입속도를 조절)하였고, 1.3%는 주입관련반응 때문에 이 약의 투여를 영구 중단하였다.

항히스타민제, 해열제, 글루코코르티코이드를 미리 처치하고 이 약을 주입하도록 한다 (용법용량 참고). 주입관련반응의 위험을 줄이기 위해 제1주와 제2주에는 이 약을 말초 라인을 통해 주입한다 (용법용량 참고).

심폐소생 약물 및 기기를 사용 가능한 환경에서 이 약 주입 동안 주입관련반응의 징후 및 증상이 없는지 환자를 관찰한다. 주입관련반응이 의심되면 주입을 중단한다. 중증도에 따라 주입 속도를 감소시키거나 이 약 투여를 영구 중단한다 (용법용량 참고).

3) 간질성 폐질환/폐염증

이 약은 중대하고 치명적인 간질성 폐질환/폐염증을 유발할 수 있다.

이 약과 레이저티넵을 병용하는 경우

MARIPOSA에서 간질성 폐질환/폐염증은 1%의 3등급과 0.2%의 4등급을 포함하여 이 약과

레이저티닙을 병용하여 치료받은 환자의 3.1%에서 발생했다. 간질성 폐질환/폐염증의 치명적인 사례가 1건 발생했으며, 환자의 2.9%가 간질성 폐질환/폐염증으로 인해 이 약과 레이저티닙을 영구적으로 중단했다.

이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용투여하는 경우

통합 안전성 집단에서 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드를 병용투여한 환자의 2.1%에서 간질성 폐질환/폐염증이 발생했고 1.8%의 환자는 3등급 간질성 폐질환/폐염증을 경험했다. 환자의 2.1%는 간질성 폐질환/폐염증으로 이 약을 중단했다.

이 약을 단독투여하는 경우

CHRYSLIS에서 간질성 폐질환/폐염증은 단일제로서 이 약을 투여받은 환자의 3.3%에서 발생하였고, 0.7%는 3등급의 간질성 폐질환/폐염증을 경험하였다 (4. 이상사례 참고). 환자 3명(1%)은 간질성 폐질환/폐염증 때문에 이 약 투여를 영구적으로 중단하였다.

간질성 폐질환/폐염증을 나타내는 증상(예: 호흡곤란, 기침, 발열)이 새로 나타나거나 악화되는지 환자를 관찰한다. 간질성 폐질환/폐염증이 의심되면 이 약의 투여를 즉각 중단하고, 간질성 폐질환/폐염증으로 확인되면 이 약 투여를 영구 중단한다 (용법용량 참고).

4) 이 약과 레이저티닙을 함께 사용하는 경우 발생하는 정맥 혈전색전증

이 약과 레이저티닙을 병용하면 심부정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 중대하고 치명적인 정맥 혈전색전증 사건이 발생할 수 있다. 이러한 사례의 대부분은 치료 첫 4개월 동안 발생했다.

MARIPOSA에서 정맥 혈전색전증은 이 약과 레이저티닙을 병용투여한 환자의 36%에서 발생했고, 10%의 3등급 그리고 0.5%의 4등급 환자가 포함되었다. 연구 중 정맥 혈전색전증은 항응고제 치료를 받는 동안 1.2%의 환자(n=5)에서 발생했다. 치명적인 사례가 2건(0.5%) 있었고, 환자의 9%는 정맥 혈전색전증으로 인해 이 약을 중단했고, 1%는 이 약의 용량을 줄였으며, 3.1%는 이 약을 영구 중단했다. 정맥 혈전색전증 발병까지 걸린 시간 중앙값은 84일(범위: 6~777일)이었다. 치료 첫 4개월 동안은 예방적 항응고제를 투여하도록 한다. 비타민K 길항제의 사용은 권장되지 않는다. 정맥 혈전색전증의 징후와 증상을 모니터링하고 의학적으로 적절히 치료하도록 한다.

중증도에 따라 이 약과 레이저티닙을 중단하도록 한다. 항응고제 치료를 시작한 후 의료 제공자의 재량에 따라 이 약과 레이저티닙을 동일한 용량으로 재개하도록 한다. 항응고제 치료에도 불구하고 정맥 혈전색전증이 재발하는 경우, 이 약을 영구적으로 중단하도록 한다. 의료 제공자의 재량에 따라 동일 용량 레이저티닙으로 치료를 지속할 수 있다. 권장되는 레이저티닙 용량 조정에 대해서는 레이저티닙 처방정보를 확인하도록 한다.

5) 피부 이상반응

이 약은 독성표피괴사용해 및 여드름양 피부염을 포함한 심각한 발진, 소양증, 건성 피부를 유발할 수 있다.

이 약과 레이저티닙을 병용하는 경우

MARIPOSA에서 발진은 26%의 3등급을 포함하여 이 약과 레이저티닙을 병용하여 치료받은 환자의 86%에서 발생했다. 발진이 나타나기까지 시간의 중앙값은 14일이었다(범위: 1~556일). 발진으로 인해 환자의 37%가 이 약의 투여를 중단했고, 환자의 23%는 이 약의 용량을

감소시켰으며, 환자의 5%는 이 약을 영구적으로 중단했다.

이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용투여하는 경우

통합 안전성 집단에서 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드를 병용투여한 환자의 82%에서 발진이 발생하였고, 환자의 15%에서는 3등급 발진이 발생하였다. 발진으로 인해 환자의 14%는 용량을 감소시켰고, 2.5%는 이 약을 영구적으로 중단했으며, 3.1%는 페메트렉시드를 중단했다.

이 약을 단독투여하는 경우

CHRYSLIS에서 단일제로서 이 약을 투여받은 환자의 74%에서 발진이 발생하였고, 환자의 3.3%에서는 3등급 발진이 발생하였다. 발진 발병 시간의 중앙값은 14일(1~276일)이었다. 발진으로 인해 환자의 5%가 용량을 감소시켰고, 0.7%는 발진 때문에 이 약의 투여를 영구 중단하였다.

단일제로서 이 약을 투여받은 환자 1명(0.3%)에서 독성 표피 괴사 용해가 발생하였다.

환자에게 이 약 투여 도중 및 이후 2개월간은 직사광선 노출을 피하고 보호복 및 광범위 UVA/UVB 자외선차단제를 사용하며 무알콜(예. 이소프로판올 무함유, 에탄올 무함유) 피부 연화크림을 건조 부위에 바르도록 권고한다.

이 약으로 치료를 시작할 때는 피부과적 이상 반응 위험을 줄이기 위해 무알콜(예. 이소프로판올 무함유, 에탄올 무함유) 연화크림을 바르도록 한다. 피부과적 이상 반응 위험을 줄이기 위해 예방적 조치(예. 경구 항생제 사용)를 고려해야 한다. 피부반응이 발생하면, 국소 코르티코스테로이드와 국소 및/또는 경구 항생제 투여를 시작한다. 3등급 반응에는 경구 스테로이드를 추가하고 피부과 상담을 고려한다. 환자가 중증의 발진, 비정형 양상이나 분포를 보이거나 2주내 개선되지 않으면 즉시 피부과 진료를 의뢰한다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중지하거나, 용량을 감소시키거나 영구 중단한다.

6) 안 독성

이 약은 각막염, 안검염, 눈 건조 증상, 결막 발적, 시야 흐림, 시각 장애, 눈 가려움, 눈 소양증, 포도막염을 포함하는 안 독성을 유발할 수 있다. 눈 증상이 있는 환자는 즉시 안과전문의에게 의뢰한다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시중지하거나, 용량을 감소시키거나 영구중단한다.

이 약과 레이저티닙을 병용하는 경우

MARIPOSA에서 안 독성은 0.7%의 3 또는 4등급을 포함하여 이 약과 레이저티닙을 병용하여 치료받은 환자의 16%에서 발생했다. 중증도에 따라 이 약을 투여 중단, 용량 감소 또는 영구 중단하고 레이저티닙은 지속한다.

이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용투여하는 경우

통합 안전성 집단에서 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드를 병용투여한 환자의 16%에서 안 독성이 발생하였다. 모든 사례는 1 또는 2등급이었다.

이 약을 단독투여하는 경우

CHRYSLIS에서 이 약을 투여받은 환자의 0.7%에 각막염이, 0.3%에 포도막염이 발생하였다. 모든 사례는 1, 2등급이었다.

새로운 또는 악화된 눈 증상이 있는 환자는 즉시 안과 전문의에게 의뢰한다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중지하거나, 용량을 감소시키거나 영구 중단한다.

7) 배아-태아 독성

작용기전 및 동물모델로부터의 연구결과에 근거하였을 때, 임신부에게 투여 시 이 약은 태아에게 해를 유발할 수 있다. 임신한 동물에게 다른 EGFR 저해제를 투여하였을 때 배태아 발달 장애, 배아 치사, 유산 발생률이 증가하였다. 가임기 여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험을 알리고 이 약 투여 도중 및 마지막 투여로부터 3개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 이 약의 안전성을 평가한 자료는 없다. 임신한 동물에게 다른 EGFR 및 MET 저해제를 투여하였을 때 배아 태아 발달 장애, 배아 치사, 유산의 발생이 증가하였다. 따라서, 작용기전 및 동물모델에서의 결과를 근거로, 이 약은 임신한 여성에서 투여시 태아에게 해가 될 수 있다.

임부에 대한 투여 이익이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하는 경우 외에는 이 약을 임신 중에 사용하여서는 안 된다. 이 약 투여 중 환자가 임신하는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험을 환자에게 알려야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람 및 동물의 모유로 분비되는지, 모유 생성에 영향을 미치는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 모유 수유를 받은 영아에게 심각한 이상반응을 초래할 가능성이 있으므로, 이 약 투여 도중 및 마지막 투여 후 3개월 간 수유하지 않을 것을 권장한다.

3) 피임

임부에게 투여시 이 약은 태아에게 해가 될 수 있으므로, 가임기 여성은 이 약 투여 도중 및 마지막 투여 후 3개월 간 효과적인 피임법을 사용하도록 권장된다. 남성 환자는 이 약 투여 도중 및 마지막 투여 후 3개월 간 효과적인 피임법(예. 콘돔)을 사용해야 하며 정자를 기증하거나 보관하면 안 된다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여

1) 증상 및 징후

이 약 과량투여에 대한 정보는 알려져 있지 않다.

2) 과량투여 시 처치

이 약 과량투여에 대한 특별한 해독제는 알려져 있지 않다. 과량투여 발생시 이 약 투여를 중단하고, 임상적인 독성이 감소 또는 해결될 때까지 일반적인 보조요법을 시행한다.

10. 적용상의 주의

1) 투여준비

이 약 용액은 의료전문가가 무균 조작하여 정맥주입용으로 희석 및 준비되어야 한다.

(1) 환자의 투여시작시 체중을 근거로 이 약의 필요용량 및 필요한 바이알 수를 결정한다 (‘용량’ 참조). 이 약의 각 바이알은 아미반타말 350mg을 함유한다.

(2) 이 약 용액이 무색에서 연한 노란색인지 확인한다. 변색되었거나 육안으로 입자가 보이면 사용하지 않는다.

(3) 5% 덱스트로스(포도당) 용액 또는 0.9% 염화나트륨 용액 250 mL 주입백에서 투입할 이 약의 부피만큼 용액을 취하여 버린다 (예: 이 약 한 바이알 당 주입백에서 용액 7mL를 제거한다). 주입백 재질은 염화폴리비닐(PVC), 폴리프로필렌(PP), 폴리에틸렌(PE), 혼합 폴리올레핀(PP+PE) 중 하나이어야 한다.

(4) 각 바이알에서 이 약 7mL를 취하여 주입백에 넣는다. 주입액의 최종 부피는 250mL이어야 한다. 충분한 채취 용량을 보장하기 위하여 각 바이알은 0.5mL의 추가 용량(overflow)을 포함한다. 바이알에 남은 미사용분은 폐기한다.

(5) 용액을 혼합하기 위하여 주입백을 부드럽게 뒤집는다. 흔들지 않는다.

(6) 투여 전, 희석 용액을 육안으로 관찰한다. 변색이 있거나 육안으로 입자가 보이면 사용하지 않는다.

(7) 희석 용액은 상온(15~25℃) 및 실내조명 조건에서 10시간 이내(주입시간 포함)에 투여되어야 한다.

2) 투여

(1) 투여 전, 희석액 (5% 포도당 용액 또는 0.9% 염화나트륨 용액)으로 주입 세트를 준비한다.

(2) 유량 조절기와 인라인(in-line) 무균, 무발열성, 저단백질 PES 필터(0.2μm)를 끼운 주입세트를 이용하여 희석 용액을 정맥 내 투여한다. 투여 세트의 재질은 폴리우레탄(PU), 폴리부타디엔(PBD), PVC, PP, PE 중 하나이어야 한다.

(3) 같은 정맥라인을 통하여 이 약과 다른 제제를 동시에 주입하지 않는다.

(4) 이 제품은 일회투여용이다. 미사용분은 관련 규정에 따라 폐기한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 이 약의 개봉 및 희석 방법이 미생물 오염 위험을 배제할 수 없다면 즉시 사용해야 한다. 이 약을 냉장고에서 꺼내 가능한 즉시 희석한 후에는 상온(15~25℃)에서 주입시간 포함 10시간 이내에 투여한다.

3) 빛으로부터 보호를 위해 원 포장상태로 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 특성

아미반타맵은 활성 및 저항성 EGFR 변이와 MET 변이 및 증폭을 보이는 종양세포를 표적 하도록 면역세포를 지시하는, 저-푸코스(fucose), 완전 인간유래 IgG1 기반 EGFR-MET 이중 특이적 항체이다. 아미반타맵은 EGFR과 MET의 세포 외 도메인에 결합한다.

비임상시험을 통해 아미반타맵은 엑손 19 결손, L858R 대체, 엑손 20 삽입 변이와 같이 일차적으로 EGFR 활성화 변이를 가진 종양에, 이차적으로 T790M, C797S 같은 EGFR 저항성 변이 종양에, 그리고 MET 경로 활성화로 인하여 EGFR 저해에 대한 저항성을 가진 종양에 활성을 가지는 것으로 나타났다. 아미반타맵은 리간드 결합을 차단하고 EGFR과 MET의 분해를 향상시킴으로써 EGFR과 MET 신호기능을 방해하며, 이로 인해 종양의 성장과 진행을 방지한다. 종양세포 표면에 EGFR과 MET이 존재하면 자연살해세포나 대식세포 같은 면역 반응기 세포의 표적이 될 수 있다.

2) 약동학적 특성

이 약의 단독요법 자료에 따르면, 아미반타맵의 AUC_{1week} 는 350mg~1750mg 범위에서 용량 비례적으로 증가한다.

이 약의 집단 약동학에 따르면, 권장되는 3주 요법 및 2주 요법 모두에서 13주차에 이 약의 항정상태 농도에 도달하였으며, 전신 축적은 1.9배였다.

(1) 분포

이 약을 권장용량 투여하였을 때, 집단 약동학 지표로부터 예측한 아미반타맵 분포용적 평균은 5.34 ± 1.81 L이었다.

(2) 배설

선형 청소율과 최종 반감기의 기하 평균(% 변동계수)은 각각 0.266 L/day (30.4%) 및 13.7일 (31.9%)이었다.

(3) 특수집단에 대한 정보

- 17세 이하 소아 : 소아 환자에 대한 아미반타맵의 약동학은 연구되지 않았다.
- 65세 이상 고령자 : 연령(21~88세)에 따른 아미반타맵의 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 관찰되지 않았다.
- 신장애 : 경증($60 \leq CrCl < 90$ mL/min) 및 중등도($29 \leq CrCl < 60$ mL/min) 또는 중증($15 \leq CrCl < 29$ mL/min) 신장애가 아미반타맵의 약동학에 미치는 임상적으로 의미있는 영향은 관찰되지 않았다. 중증 신장애 환자에 대한 데이터는 제한적이지만(n=1), 이들 환자에게 용량 조절이 필요하다는 증거는 없다. 말기 신장 질환($CrCl < 15$ mL/min) 환자에 대한 데이터는 없다.
- 간장애 : 아미반타맵과 같이 IgG1에 기반하는 분자는 간에서 대사되지 않으므로, 간기능 변화가 아미반타맵 배설에 영향을 미칠 가능성은 낮다. 경증[(총 빌리루빈 $\leq$ ULN 및 AST $>$ ULN) 또는 (ULN $<$ 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN 및 모든 AST)] 또는 중등도(총 빌리루빈이 ULN의 1.5~3배 및 모든 AST) 간장애가 아미반타맵의 약동학에 미치는 임상적으로 의미있는

영향은 관찰되지 않았다. 중등도 간 장애가 있는 환자에 대한 데이터는 제한적이다(n=1). 그러나 이러한 환자들에게 용량 조절이 필요하다는 증거는 없다. 중증 간 장애(총 빌리루빈 > 3×ULN 및 모든 AST) 환자에 대한 데이터는 없다.

- 성별 : 아미반타맵 청소율은 여성에 비해 남성에서 24% 높았다. 그러나 성별에 따라 임상적으로 의미있는 아미반타맵의 약동학 차이는 관찰되지 않았다.

- 체중 : 아미반타맵의 중심 분포용적과 청소율은 체중이 증가함에 따라 증가한다. 이 약을 권장용량 투여하였을 때, 즉 80kg 미만 환자에게는 1050mg을 투여하고 80kg 이상 환자에게는 1400mg을 투여하였을 때, 아미반타맵 노출은 유사하였다.

3) 임상시험

이전에 치료받지 않은 비소세포폐암

이전에 치료받지 않은 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이가 있는 비소세포폐암 환자

NSC3001(PAPILLON) 연구는 지역 시험법을 통해 EGFR 엑손 20 삽입 변이를 가진 것으로 확인된 치료 경험이 없는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용요법을 단독 화학요법(카보플라틴 및 페메트렉시드)과 비교하는 무작위, 라벨 공개, 다기관 3상 임상시험이다. Guardant360® 동반진단의료기기를 사용하여 후향적으로 209/308 (67.9%)명의 환자의 혈장 샘플을 테스트하여 EGFR 엑손 20 삽입 변이가 있는 155/209 (74.2%)명의 샘플을 식별했다. 50/209(23.9%) 샘플에는 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이가 확인되지 않았다. 나머지 4/209 (1.9%)명의 샘플은 잘못된 테스트 결과를 보였다.

EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이 상태를 확인하기 위해 전체 308명의 환자에서의 종양 조직 (92.2%) 및/또는 혈장 (7.8%) 샘플을 지역 내에서 검사하였고 차세대 염기서열분석법(55.5%) 및/또는 중합효소 연쇄반응 시험법(44.5%)을 사용하였다.

스크리닝 시 뇌 전이가 있는 환자는 확실하게 치료 받아 임상적으로 안정적이고 무증상이며, 무작위 배정 전 최소 2주 동안 코르티코스테로이드 치료가 없었던 경우 참여할 수 있었다. ILD 병력, 약물 유발 ILD, 스테로이드 치료가 필요한 방사선 폐염증 또는 임상적으로 활성인 ILD의 증거가 있는 환자는 임상 연구에서 제외되었다.

이 약은 4주 동안 매주 1회 1,400 mg (체중 80 kg 미만인 경우) 또는 1,750 mg (체중 80 kg 이상인 경우) 정맥 투여된 다음, 제7주차부터는 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 매 3주마다 1,750 mg (체중 80 kg 미만인 경우) 또는 2,100 mg (체중 80 kg 이상인 경우)을 정맥 투여되었다. 카보플라틴은 1분당 5mg/mL의 농도-시간 곡선 하 면적 (AUC 5)으로 3주마다, 최대 12주 동안 정맥 투여되었다. 페메트렉시드는 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 매 3주마다 500 mg/m² 씩 정맥 투여되었다. 무작위 배정은 ECOG 수행 상태, 이전의 뇌 전이 및 이전 EGFR TKI 사용 여부에 따라 계층화되었다. 질병의 진행이 확인된 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용 투여군에 무작위 배정된 피험자는 이 약 단독요법을 받기 위해 교차하는 것이 허용되었다.

총 308명의 피험자가 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용 투여군 (N=153) 또는 카보플라틴과 페메트렉시드 병용 투여군 (N=155)으로 무작위(1:1) 배정되었다. 연령 중앙값은 62

세 (범위: 27~92세)였으며, 대상자의 39%가 65세 이상이었다. 58%는 여성이었고, 61%는 아시아인이었으며, 36%는 백인이었다. 베이스라인에서 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태는 0 (35%) 또는 1 (65%)이었고 58%는 담배를 피운 적이 없었다. 23%는 뇌 전이 병력이 있었고 84%는 초기 진단 당시 4기였던 것으로 확인되었다.

이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용 투여군은 카보플라틴 및 페메트렉시드 병용 투여군에 비해 무진행 생존 기간(PFS)에서 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며, 위험비는 0.40 (95% CI: 0.30, 0.53; $p<0.0001$)으로, 환자의 질병 진행 또는 사망 위험이 61% 감소했다. 1차 분석 당시 전체 생존율은 이 약 투여군에서의 유리한 생존 이점을 암시하는 강한 경향성을 보여줬는데, 카보플라틴과 페메트렉시드 병용 투여에 무작위 배정되었던 환자 중 65명(42%)이 이 약 단독요법으로 전환하여 투여 받았다.

3001 연구의 유효성 결과는 표 16, 그림 1에 요약되어 있다.

표 16. 3001 연구의 유효성 결과

	이 약 + 카보플라틴 + 페메트렉시드 (N=151)	카보플라틴+페메트렉시드 (N=155)
무진행 생존기간 ^a		
사건 발생 건수 (%)	84 (55%)	132 (85%)
중앙값, (개월, 95% CI)	11.4 (9.8, 13.7)	6.7 (5.6, 7.3)
위험비(95% CI); p값	0.40 (0.30, 0.53); p<0.0001	
객관적 반응률 ^a		
객관적 반응률 (95% CI)	73% (65%, 80%)	47% (39%, 56%)
완전 반응	3.9%	0.7%
부분 반응	69%	47%
반응 지속 기간 ^{a‡}		
중앙값 ^b (개월, 95% CI)	10.1 (8.5, 13.9)	5.6 (4.4, 6.9)

CI = confidence interval(신뢰구간)

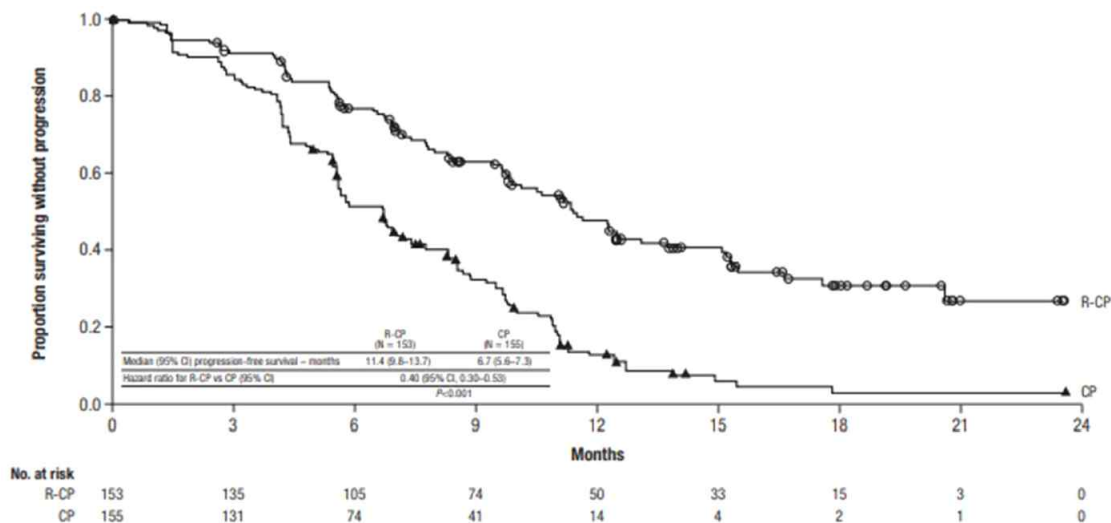
NE = not estimable(추정불가)

a 고형암 반응평가 기준 버전1.1에 의해 눈가림된 독립적 중앙 검토에 의함

b 전체 생존기간 중간분석 결과에 기초함. 전체 생존기간 분석은 교차의 잠재적 교란효과에 대해 조정되지 않음. (후속치료로 이 약의 단독요법 투여 받은 카보플라틴+페메트렉시드 병용군 환자 65명[42%])

† 확인된 응답자 대상

그림 1. 이전에 치료받지 않은 비소세포폐암 환자의 무진행 생존기간에 대한 눈가림된 독립적 중앙 검토 평가에 따른 카플란-마이어 곡선



EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 돌연변이가 있는 이전 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자

NSC3003(MARIPOSA)은 근치적 치료가 불가능한 EGFR 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 1차 치료제로서 이 약과 레이저티닙의 병용요법의 유효성 및 안전성을 오시머티닙 단독요법과 비교하여 평가하는 무작위 배정, 활성 대조, 다기관 3상 연구이다. 환자 검체는 지역 검사를 통해 확인된 두 가지 일반적인 EGFR 돌연변이(엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 돌연변이) 중 하나를 가지고 있어야 했다.

총 1,074명의 환자가 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약과 레이저티닙 병용요법, 오시머티닙 단독요법 또는 레이저티닙 단독요법에 무작위 배정(2:2:1)되었다. 이 약은 1050mg (80kg 미만 환자의 경우) 또는 1400mg (80kg 이상 환자의 경우)이 4주간 매주 1회 정맥투여된 후 5주차부터 2주마다 정맥투여되었다. 레이저티닙은 240mg이 1일 1회 경구 투여되었다. 오시머티닙은 1일 1회 80mg이 경구 투여되었다. 무작위 배정은 EGFR 돌연변이 유형(엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R)), 인종(아시아인 또는 비아시아인), 뇌 전이 병력(예 또는 아니오)에 따라 계층화되었다.

베이스라인 인구통계 및 질병 특성은 치료군 전반에 걸쳐 균형을 이루었다. 연령 중앙값은 63세 (범위: 25~88세)였으며, 환자의 45%가 65세 이상이었고 62%는 여성, 59%는 아시아인, 38%는 백인이었다. 베이스라인 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 점수는 0 (34%) 또는 1 (66%)이었고, 69%는 흡연 이력이 없으며, 41%는 이전에 뇌 전이가 있었고, 90%는 첫 진단 당시 4기 암을 앓고 있었다. EGFR 돌연변이 상태와 관련하여 60%는 엑손 19 결손이었고 40%는 엑손 21(L858R) 치환 돌연변이였다.

이 약은 레이저티닙과 병용하여 눈가림된 독립적 중앙 검토 평가에 따른 무진행 생존 기간에 있어 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보였으며, 오시머티닙에 비해 진행 또는 사망 위험이 30% 감소했다 (HR=0.70 [95% CI: 0.58, 0.85], p=0.0002). 해당 무진행 생존기간 중앙값은 이 약과 레이저티닙 병용군의 경우 23.72개월 (95% CI: 19.12, 27.66)이었고, 오시머티닙 투여군의 경우 16.59개월 (95% CI: 14.78, 18.46)이었다.

표 17, 그림 2에는 레이저티닙과 병용한 이 약의 유효성 결과가 요약되어 있다.

표 17. BICR에 따른 NSC3003 유효성 결과

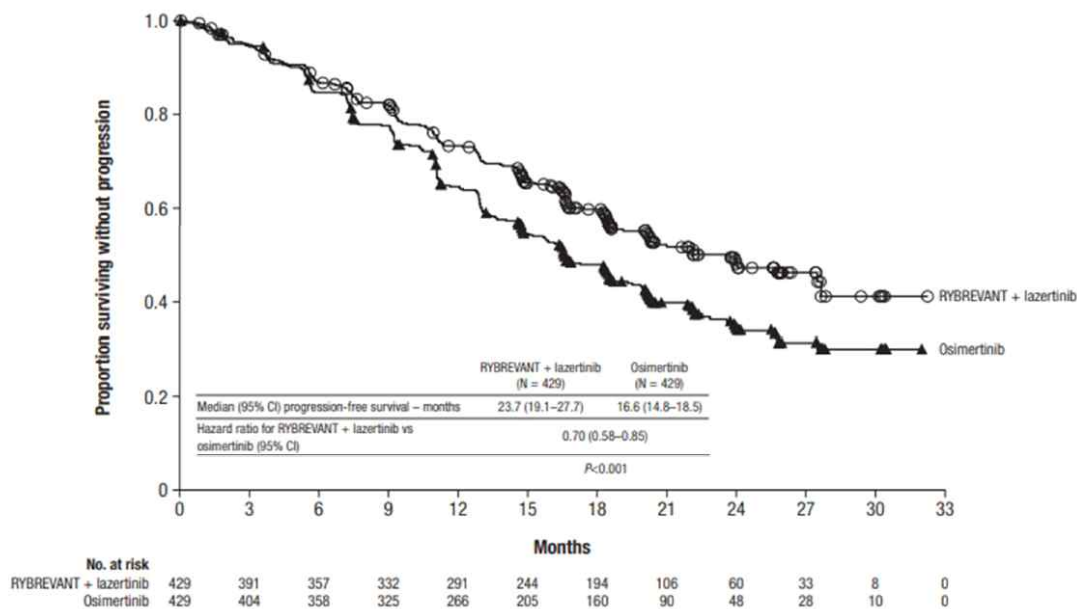
	이 약 + 레이저티닙 (N=429)	오시머티닙 (N=429)	레이저티닙 (N=216)
무진행 생존기간 ^a			
사건 발생 건수	192	252	121
중앙값(개월, 95% CI)	23.72 (19.12, 27.66)	16.59 (14.78, 18.46)	18.46 (14.75, 20.11)
위험비(95% CI); p값	---	0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002	0.72 (0.57, 0.90); p=0.0046
객관적 반응률 ^a			
객관적 반응률 (95% CI)	86.2% (82.6%, 89.4%)	84.5% (80.7%, 87.9%)	82.7% (77.0%, 87.5%)
완전 반응	6.9%	3.6%	4.2%
부분 반응	79.3%	80.9%	78.5%
반응 지속 기간 ^b			
중앙값 (개월, 95% CI)	25.76 (20.14, NE)	16.76 (14.75, 18.53)	16.56 (14.75, 20.21)
6개월 이상	86.3%	85.0%	82.5%
12개월 이상	67.9%	57.6%	58.8%

BICR = Blinded independent central review(눈가림된 독립적 중앙 검토), CI = confidence interval(신뢰구간), NE = not estimable(추정불가)

a 고형암 반응평가 기준 버전1.1에 의해 눈가림된 독립적 중앙 검토에 의함

b 반응이 확인된 피험자에서 고형암 반응평가 기준 버전1.1에 따른 눈가림된 독립적 중앙 검토에 의함

그림 2. 눈가림된 독립적 중앙 검토 평가에 따른 이전에 치료받지 않은 비소세포폐암 환자의 무진행 생존기간 카플란-마이어 곡선



눈가림된 독립적 중앙 검토에 의해 사전 지정된 탐색적 분석으로써 CNS 객관적 반응률 및 반응 지속기간 평가 결과에 따르면, 이 약과 레이저티닙 병용요법 환자 중 베이스라인에서

측정 가능한 두개내 병변이 있는 하위 그룹 환자에서는 대조군과 유사한 객관적 반응을 보였다. 프로토콜에 따라 MARIPOSA의 모든 환자는 두개내 반응과 지속기간을 평가하기 위한 여러 번의 뇌 자기공명영상 촬영을 하였다. 결과는 표 18에 요약되어 있다.

표 18. 베이스라인에서 측정 가능한 두개내 병변이 있는 시험자의 눈가림된 독립적 중앙 검토 평가에 의한 두개내 객관적 반응률 및 반응기간- MARIPOSA

	이 약 + 레이저티닙 (N=180)	오시머티닙 (N=187)	레이저티닙 (N=93)
두개내 중앙 반응 평가			
두개내 객관적 반응률(부분 반응+완전 반응, %, 95% CI)	76.7 (69.8, 82.6)	76.5 (69.7, 82.4)	74.2 (64.1, 82.7)
완전 반응 (%)	62.2	57.8	54.8
두개내 반응 지속 기간			
반응 환자수	138	143	69
반응기간≥12개월 (%)	58.0	53.8	52.2
반응기간≥18개월 (%)	31.2	21.0	18.8

CI = confidence interval(신뢰구간)

이전에 치료받은 비소세포폐암

이전에 치료받은 적이 있는 EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 비소세포폐암 환자

이 약의 효능은 무작위(2:2:1), 공개 라벨, 다기관 3상 임상 시험을 통해 EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자(국소 진행성 또는 전이성 질환 진단 시점 또는 이후에 지역 또는 중앙 연구소에서 검증된 테스트를 통해 확인)를 대상으로 평가되었다(MARIPOSA-2, NCT04988295). MARIPOSA-2에서, 이전에 오시머티닙을 투여받은 환자는 카보플라틴 및 페메트렉시드(CP, N=263) 또는 이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드(ACP, N=131)를 병용 투여 받았다. 이 약은 4주 동안 매주 1회 1,400mg (80kg 미만 환자의 경우) 또는 1,750mg (80kg 이상 환자의 경우) 정맥 투여된 다음, 7주차부터는 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 3주마다 1,750mg (80kg 미만 환자의 경우) 또는 2,100mg (체중이 80kg 이상인 환자의 경우)이 정맥 투여되었다. 카보플라틴은 농도-시간 곡선 아래 면적에 분당 5mg/mL (AUC 5)를 3주마다 1회, 최대 12주 동안 정맥 투여되었다. 페메트렉시드는 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 3주에 한 번씩 500mg/m² 정맥 투여되었다. 또한, 236명의 환자는 연구의 별도 치료군으로써 이 약과 함께 레이저티닙, 카보플라틴 및 페메트렉시드를 투여받았다 (EGFR 돌연변이 비소세포폐암에 대해 승인되지 않은 요법).

환자들은 오시머티닙 치료 차수(1차 또는 2차), 이전 뇌 전이 여부(예 또는 아니오), 아시아 인종(예 또는 아니오)에 따라 계층화되었다.

ACP군 또는 CP군에 무작위 배정된 394명의 환자 중 연령 중앙값은 62세 (범위: 31~85세)였으며, 환자의 37.8%가 65세 이상이었고, 60.4%는 여성, 48.2%는 아시아인, 46.4%는 백인이었다. ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 점수의 베이스라인은 0(39.6%) 또는 1(60.4%)이었고, 65.5%는 담배를 피운 적이 없고, 45.2%는 뇌전이 병력이 있었고, 91.6%는

첫 진단 당시 4기 암이었다.

이 약과 카보플라틴 및 페메트렉시드의 병용은 카보플라틴과 페메트렉시드에 비해 무진행 생존 기간에서 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며, 위험비는 0.48(95% CI: 0.36, 0.64; $p<0.0001$)로 CP 대비 ACP에 무작위 배정된 환자의 질병 진행 또는 사망 위험이 52% 감소하고, 생존 기간 중앙값이 임상적으로 의미있게 더 길어진 것으로 나타났다.

유효성 결과는 표 19에 요약되어 있다

표 19. MARIPOSA-2 유효성 결과

	이 약 + 카보플라틴 + 페메트렉시드 (N=131)	카보플라틴+페메트렉시드 (N=263)
무진행 생존기간 ^a		
사건 발생 건수 (%)	74 (56.5%)	171 (65.0%)
중앙값, (개월, 95% CI)	6.28 (5.55, 8.41)	4.17 (4.04, 4.44)
위험비(95% CI); p값	0.48 (0.36, 0.64); p<0.0001	
객관적 반응률 ^{a,b}		
객관적 반응률 (95% CI)	63.8% (55.0, 72.1)	36.2% (30.3, 42.3)
완전 반응	1.5%	0.4%
부분 반응	62.3%	35.8%
반응 지속 기간 ^{a,†}		
중앙값 ^b (개월, 95% CI)	6.90 (5.52, NE)	5.55 (4.17, 9.56)

CI = confidence interval(신뢰구간)

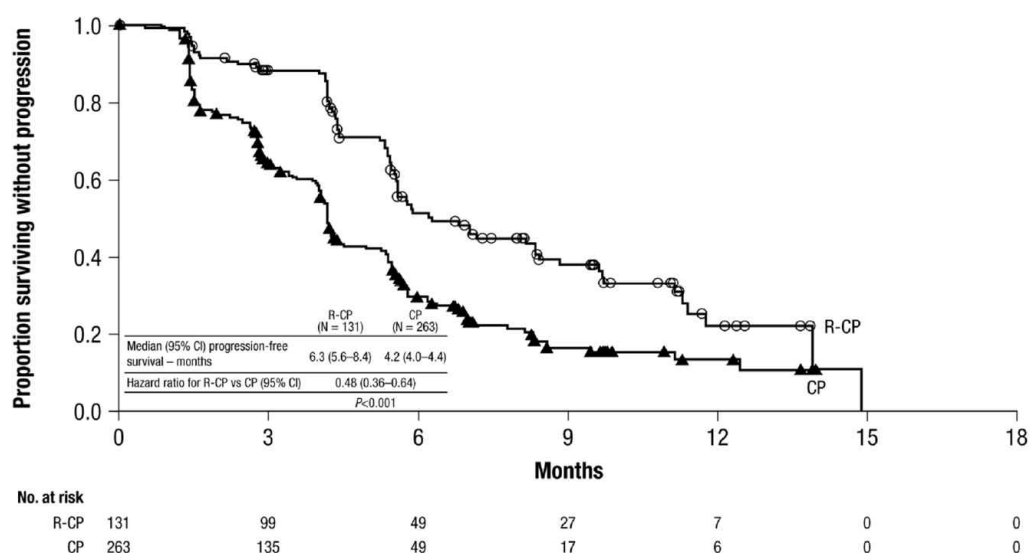
NE = not estimable(추정불가)

a 고형암 반응평가 기준 버전1.1에 의해 눈가림된 독립적 중앙 검토에 의함

b 카플란-마이어 추정 기준

† 확인된 응답자 대상

그림 3. 눈가림된 독립적 중앙 검토평가를 통해 이전에 치료받은 비소세포폐암 환자의 무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 곡선- MARIPOSA-2



두개내 전이 유효성 데이터

무증상이거나 이전에 치료를 받았고 안정적인 두개내 전이가 있는 환자는 MARIPOSA-2에

무작위 배정될 수 있었다. 뇌 자기공명영상을 포함한 기본 질병 평가가 치료 개시 시 수행되었다. 모든 환자는 시험 기간 동안 지속적으로 뇌 자기공명영상을 촬영했다.

ACP 치료는 뇌 전이 병력이 있는 피험자 (위험비=0.52, 명목 $p=0.0093$)와 이전에 뇌에 방사선 치료를 받은 적이 없으면서 뇌 전이 병력이 있는 피험자 (위험비=0.36, $p=0.0129$) 모두에서 두개내 무진행 생존기간의 현저한 개선과 연관성을 보였다 (두개내 PFS 중앙값 각각 ACP군 12.45개월 대 CP군 8.31개월; 위험비=0.55; 명목 $p=0.0011$). 또한, ACP 치료에서는 두개내 객관적 반응률 (ACP 26.7% 대 CP 14.8%, 오즈비 2.10, 명목 $p=0.1758$)과 두개내 반응 지속 기간 (ACP 치료군에서는 추정 불가, CP 치료군에서는 3.48개월)이 수치적으로 증가한 것으로 나타났다.

이전에 치료받은 적이 있는 엑손 20 삽입 변이 비소세포폐암 환자

EDI1001(CHRYSALIS) 연구는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성을 평가하기 위하여 수행된 다기관, 라벨 공개, 복수 코호트 임상시험이다. 기존의 표준적인 검사법으로 EGFR 엑손 20 삽입 변이를 가진 것으로 진단된, 백금기반 화학요법 진행 중 또는 이후에 질병이 진행한 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 81명을 대상으로 유효성을 평가하였다. 추적기간 중앙값은 9.7개월이다. 80 kg 미만인 환자에게는 이 약 1050 mg, 80 kg 이상인 환자에게는 이 약 1400 mg을 처음 4주간은 주 1회 정맥투여 하였다. 이후에는 질병이 진행하거나 수용하기 어려운 독성이 나타날 때까지 2주에 1회 이 약을 투여하였다.

피험자 연령의 중앙값은 62세 (범위 42~84)였으며, 이 중 9%가 75세 이상이었고, 59%가 여성이었으며, 49%가 아시아인, 37%가 백인이었다. 이전에 투여받은 요법 개수의 중앙값은 2 (범위 1~7) 였다. 베이스라인에서 99%가 ECOG 수행점수가 0 또는 1이었으며, 53%가 흡연 경험이 없었고, 75%가 암 병기 4단계였으며, 22%가 뇌 전이로 인한 치료를 받은 이력이 있었다. 엑손 20 삽입은 8가지 다른 잔기에서 발견되었는데, 가장 흔한 것은 A767(24%), S768(16%), D770(11%), N771(11%)이었다.

유효성 결과는 다음 표와 같다.

표 20. EDI1001(CHRYSALIS) 연구의 유효성 결과

	이전에 백금기반 화학요법을 받은 환자 (N=81)
전체 반응률^{a,b} (95% CI)	40% (29%, 51%)
완전 반응	4%
부분 반응	36%
반응지속기간^c(DOR)	
중앙값 (95% CI), 개월 ^d	11.1 (6.9, NE)
반응지속기간이 6개월 이상인 환자	63%

^a 고형암 반응평가 기준 버전1.1에 의해 눈가림된 독립적 중앙 검토에 의함

^b 확정된 반응.

^c 임상적 이익율은 완전반응, 부분반응, 11주 이상 안정상태 유지를 합한 것을 의미함.

^d 카플란마이어 추정에 의함.

NE=Not Estimable(추정불가)

이 약의 유효성은 반응을 및 반응기간에 근거하였으며, 치료적 확증 시험에서 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

4) 비임상자료

시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서, 아미반타말을 3개월간 최대 120mg/kg 매주 정맥투여하였을 때 그리고 2주간 최대 125mg/kg 매주 피하투여 하였을 때 내약성이 우수하였다. 심혈관계, 호흡기계, 신경계 기능에 영향이 없었다. 임상병리적으로는 대조군과 비교시 혈청 알라닌아미노전이효소(ALT), 아스파테이트아미노전이효소(AST), 글로불린의 유해하지 않은 상승과 알부민의 유해하지 않은 감소가 나타났다. 이 모든 수치는 회복군에서 정상범위로 회복되었다.

- 발암성 및 유전독성

발암성 시험은 수행되지 않았다.

- 생식독성

생식독성 연구는 수행되지 않았다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 따른 재심사 부관 (6년)

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 검토이력

구 분	변경허가	안전성·유효성 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2024.4.30.		
보완요청 일자	(1차) 2024.6.28. (2차) 2024.12.17.	(1차) 2024.6.18. (2차) 2024.12.10.	(1차) 2024.6.20. (2차) 2024.12.11.
보완접수 일자	(1차) 2024.11.22. (2차) 2024.12.27.	(1차) 2024.11.25. (2차) 2024.12.30.	(1차) 2024.11.25. (2차) 2024.12.30.
최종처리 일자	2025.1.9.	2025.1.2.	2025.1.7.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

제출자료 구분		자료번호																							
		1	2		3						4						5				6		7	8	비고
			가	나	가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
					1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○		
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○		

면제여부 : 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료- 기허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - (1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
 - (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
 - (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
 - (4) 기준 및 시험방법
 - (5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - (6) 시험성적에 관한 자료
 - (7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
 - (8) 용기 및 포장에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - (1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - (2) 제조방법에 관한 자료
 - (3) 기준 및 시험방법
 - (4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - (5) 시험성적에 관한 자료
 - (6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
 - (7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - (1) 장기보존시험
 - (2) 가속시험자료
 - (3) 가혹시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - (1) 장기보존시험
 - (2) 가속시험자료
 - (3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 발암성시험자료

- 마. 생식발생독성시험자료
- 바. 기타 독성시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 라. 기타 약리작용에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
- 7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
- 8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

<비임상>

- (독성) 회귀해제 신청 시 제출된 자료는 없으나 허가 당시 제출한 자료가 신약 허가에 해당하는 조건을 충족하고 있다고 판단되며 내용상의 검토는 추가로 수행하지 않음
 - ICH S6 및 9에 따라 허가 시 최소 1종 이상 동물에서 최대 13주 독성시험이 요구되며 사이노물거스 원숭이 대상 반복투여 독성시험을 수행하였음
 - ICH S6 및 9에 따라 진행성 암환자 대상 항체의약품의 특성을 고려하여 유전독성, 생식 및 발생 독성, 발암성 시험이 면제가가능함
- (약리) 회귀해제 신청 시 제출된 자료는 레이저티닙과 병용한 이중이식 마우스 모델에서 효력시험자료 2건이며 이를 포함하여 허가 당시 제출한 자료가 신약 허가에 해당하는 조건을 충족하고 있다고 판단됨, 기허가 시 제출자료에 대한 내용상의 검토는 추가로 수행하지 않음
 - 효력시험에서 작용기전 및 항종양 활성이 평가되었으며 흡수에 대한 정보를 독성동태 자료로 확인함
 - 안전성약리시험은 반복투여 독성시험에서 평가되었으며 약물관련 이상반응은 발생하지 않음
 - 레이저티닙과 병용 시 단독투여보다 항종양 활성이 증가됨을 확인하였음

<임상>

- 용량 설정의 타당성
 - 카보플라틴+페메트렉시드와 병용하는 적응증의 경우, 병용약의 투여 간격을 고려하여 q3w로 투여 간격을 설정하였으며 투여용량은 약동학적 모델링을 통해 기허가된 q2w 요법과 유사한 항정상태 최저 농도를 맞추기 위해 조정되었고 3상 임상시험에서 양호한 내약성을 보여 최종 선택되었음
 - 레이저티닙과 병용하는 적응증은 기허가된 용법용량과 동일함
- 환자군의 배정은 전체군에서는 인구통계, 질병 등에서 균등하게 배정되었음
 - 3건의 3상 임상시험 모두 군 배정은 시험군과 대조군에 비교적 균등하게 이루어졌음
- 유효성의 타당성
 - PAPILLON : EGFR exon 20ins 돌연변이를 특징으로 하는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC가 있고 치료 경험이 없는 대상자에서 병용 ACP 요법을 표준 요법 CP와 비교하는 3상 임상시험으로 1차 평가변수인 PFS에서 시험군 11.37개월, 대조군 6.70개월 HR 0.395로 사전에 계획한 목표 유효성 기준에

도달하였음, 하위군 분석 결과, 뇌전이 여부, 연령, 성별, 체중 등 하위군 모두에서 시험군에 유리하였으며 이러한 경향은 ORR, DoR에서도 통계적인 의미를 갖는 차이가 관찰되었음, OS는 짧은 관찰 기간, 군교차의 영향으로 통계적 차이를 보이지 못했으나 시험군에 유리한 경향성을 보임, 해당 돌연변이에 현재 허가된 표적치료제가 없으며 이미 2차 치료제로써 돌연변이에 대한 효과를 입증한 약임을 고려할 때, 추가적 OS 추적 없이 적응증 허가가 가능할 것으로 생각됨

- MARIPOSA-2 : 오시머티닙을 사용한 치료 중 또는 치료 후 질병 진행이 발생한 국소 진행성 또는 전이성 EGFRm NSCLC 시험대상자에서 ACP(C군) 대 CP(B군)의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 임상 시험으로 1차 평가변수인 PFS는 시험군 6.28개월, 대조군 4.17개월, HR 0.48으로 사전에 계획한 목표 유효성 기준에 도달하였음, 하위군 분석 결과, 뇌전이 여부, 연령, 성별, 체중 등 하위군 모두에서 시험군에 유리하였으며 이러한 경향은 ORR, DoR에서도 통계적인 의미를 갖는 차이가 관찰되었음, OS는 짧은 관찰 기간으로 인해 중앙값의 차이를 보이지 못했으나 HR의 중앙값은 0.77로 시험군에 유리하게 나타남, 반복적인 TKI 치료의 내성 요인 중 하나가 뇌전이임을 고려할 때, 두 개 내 PFS 값이 위험비 0.55(0.38, 0.79)로 매우 긍정적인 프로파일을 보인다는 점에서 치료 차수가 높은 환자의 대안적 치료제로 유의성이 있다고 판단됨
- MARIPOSA : EGFRm NSCLC 대상자에서 일차 치료로서 아미반타맙 + 레이저티닙(A군)의 유효성과 안전성을 오시머티닙 단독요법(B군)과 비교한 임상시험으로 1차 평가변수인 PFS는 시험군 23.72개월, 대조군 16.59개월, HR 0.70으로 사전에 계획한 목표 유효성 기준에 도달하였음, 하위군 분석 결과, 뇌전이 여부, 연령을 제외한 성별, 체중 등 하위군 모두에서 시험군에 유리하였으며 이러한 경향은 DoR에서도 관찰되었음, OS는 짧은 관찰 기간으로 인해 중앙값의 차이를 보이지 못했으나 HR의 중앙값은 0.80로 시험군에 유리하게 나타남
- 안전성의 타당성
 - 화학요법과 병용투여하였을 때 이상사례가 매우 빈발함은 예상가능하며 아미반타맙의 알려진 이상반응(발진, 여드름양 피부염, 손발톱주위염, 저칼륨혈증)의 경우, 화학요법 투여 군보다 더 많은 3등급 이상 이상반응이 보고되었음
 - 아미반타맙과 작용기전 상 신호전달 체계가 중첩되는 레이저티닙과 병용 시 손발톱주위염, 발진, 여드름양 피부염, 구내염이 더 많이 발생하였으며 중대한 이상반응인 정맥 혈전색전증이 10.9% 발생하여 새롭게 보고된 이상사례에 해당함, 이에 대해 용법용량의 용량조절에 이상반응 발생 시 조치를 명시하고 있으며 위해성관리계획에 규명된 위해성으로 추가하여 관리할 계획임
 - 전반적으로 화학요법 병용 투여 시에는 단독투여 시 발생한 이상사례 발생 양상과 유사하나 레이저티닙과 병용 시 발생이 급격히 증가하는 정맥 혈전색전증의 관리 방안을 보다 구체적으로 허가사항에 명시하였음

[약어 및 정의]

ACP	amivantamab + carboplatin + pemetrexed
BICR	눈가림된 독립적 중앙 검토 (Blinded Independent Central Review)
CBR	임상적 유익율 (clinical benefit rate)
CP	carboplatin + pemetrexed
CR	완전반응(complete response)
DOR	반응지속기간 (duration of response)
EGFR	상피세포 성장인자 수용체 (epidermal growth factor receptor)
IRR	주입관련 반응 (infusion-related reaction)

NSCLC	비소세포폐암 (non-small cell lung cancer)
ORR	객관적 반응율 (overall response rate)
OS	생존율 (overall survival)
PD	진행성 질병 (progressive disease)
PFS	무진행 생존 (progression-free survival)
PR	부분반응 (partial response)
RP2D	2상 권장용량 (recommended Phase 2 dose)
SD	안정적인 질병 (stable disease)
TKI	티로신 인산화효소 억제제 (tyrosine kinase inhibitor)
VTE	정맥 혈전색전증 (venous thromboembolic (events))

※ 코드정보

JNJ-61186372, CNTO-4420 : amivantamab

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 아미반타맙(amivantamb)
 - 아미반타맙(별규)은 CHO C2856B와 CHO C2861B 세포주에서 생산되는 사람 EGFR 및 cMET 수용체에 대한 사람 IgG1 이중특이성 단클론항체임
- 신청 적응증 : 비소세포폐암(Non-small cell lung cancer, NSCLC)
 - 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 1차 치료로서 카보플라틴 및 페메트렉시드와의 병용요법(PAPILLON)
 - 이전에 EGFR TKI를 포함하여 치료받은 적이 있는 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 진행성 비소세포폐암 성인 환자에서의 카보플라틴 및 페메트렉시드와의 병용요법(MARIPOSA-2)
 - 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 1차 치료로서 레이저티닙과의 병용요법(MARIPOSA)

1.2. 기원 및 개발경위

- 약리작용 기전
 - 세포외 영역에 결합하여, EGFR 및 간엽상피이행(MET) 경로를 동시에 표적화 하는 신규 이중특이 항체임
 - EGFR과 cMET 티로신 인산화효소 수용체에 결합하여, 1) 리간드 의존성 신호전달 억제, 2) EGFR 및 cMET 발현 하향 조절, 3) 항체 의존성 세포독성 개시의 약리작용을 나타냄
 - EGFR TKI의 내성기전 중 EGFR 엑손 20 삽입 변이(1차), EGFR 2/3차 변이, cMET 증폭 및 변이를 통해 내성을 보이는 종양에 활성을 나타냄

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- EGFR 엑손 20 삽입 변이 환자 1차 치료, 카보플라틴, 페메트렉시드와 병용(PAPILLON)
 - EGFR 엑손 20ins 돌연변이는 NSCLC에서 EGFR 활성화 돌연변이 중 세 번째로 가장 흔히 진단되는 그룹이다. 이러한 종양의 기저 생물학은 다른 EGFR 활성화 돌연변이(엑손 19del 및 L858R)를 갖는

NSCLC와 유사할 것으로 생각되지만, EGFR 엑손 20ins NSCLC 환자는 승인된 EGFR TKI에 대한 EGFR 엑손 20ins 돌연변이의 관찰된 일차 내성으로 인해 이제까지 표적 요법으로 이익을 얻지 못했다. 또한, EGFR 돌연변이 NSCLC는 면역 관문 억제제 단일요법 또는 화학요법과의 병용요법을 이용한 치료로부터 임상적 이익을 얻지 못하는 것으로 나타났다. 그 결과, EGFR 엑손 20ins 돌연변이의 1차 치료에 대해 백금 기반 2제 화학요법이 SOC로 유지되었으며, 효과적인 차후 치료 옵션이 없는 실정이다. 따라서, 아미반타맵의 가속 승인 전에, EGFR 엑손 20ins NSCLC 환자는 OS 중앙값이 진단 시점으로부터 약 1년에 불과하여, 충족되지 않은 의학적 요구가 가장 큰 NSCLC 집단이었다.

- EGFR TKI 치료력이 있는 환자 2차 이상 치료, 카보플라틴, 페메트렉시드와 병용(MARIPOSA-2)
 - 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대한 NCCN 및 ESMO 치료 가이드라인은 3세대 EGFR TKI 사용 중 또는 이후에 질병이 진행된 EGFRm NSCLC 환자에 대해 카르보플라틴/페메트렉세드 또는 시스플라틴/페메트렉세드를 포함한 백금기반 병용화학요법을 권장한다(Hendriks 2023; NCCN 2023; Planchard 2018). 시스플라틴과 카르보플라틴의 활성은 OS에서 연관된 차이가 없이 유사한 것으로 대체로 간주되지만, 안전성 프로파일의 개선된 카르보플라틴 기반 요법은 전이성 NSCLC 환경에서 더 빈번하게 사용된다(Griesinger 2019, Abernethy 2017). 1세대 또는 2세대 EGFR TKI 후 카르보플라틴 및 페메트렉세드 치료는 약 30%의 ORR과 4~5개월의 PFS 중앙값으로 제한된 유효성과 관련이 있다(Mok 2017, Soria 2015). 오시머티닙 도중 또는 이후에 질병 진행이 발생한 EGFRm NSCLC 환자의 결과를 조사한 실제 데이터에 따르면, 이들 대다수가 백금 이중 화학요법을 받았으며 rwPFS 중앙값은 3.4개월로 나타났다(Sabari 2022). 따라서, EGFRm NSCLC 환자에 대한 치료 옵션은 3세대 EGFR TKI 치료 후 제한적이며, 중앙 성장을 추가로 조절하는 추가 치료제에 대한 미충족 요구가 높다.
- 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이 1차 치료, 레이저티닙과 병용(MARIPOSA)
 - EGFRm NSCLC의 1차 치료를 위한 현재의 표준치료법은 3세대 EGFR TKI이며 오시머티닙이 가장 일반적이다. 1세대 및 2세대 EGFR TKI와 비교하여 3세대 EGFR TKI는 T790M 내성 돌연변이에 대한 활성을 제공하고 혈액-뇌 장벽을 더 잘 투과할 수 있다(Reungwetwattana 2018). 이는 뇌 전이의 발생을 지연시킬 수 있는데, EGFRm NSCLC 환자 중 최대 3분의 1에서 보고된 바 있으며, 이는 EGFR 야생형 NSCLC 환자에서 보고된 것보다 높은 비율이다(Li 2017 및 Gillespie 2023). 이렇게 초기 질병 관리가 개선되었음에도 불구하고 1차 오시머티닙으로 치료를 받은 거의 모든 환자에서 내성이 발생하며, 일단 내성이 발생하면 이들 환자를 치료할 수 있는 허가된 표적요법은 없다. 오시머티닙은 이전의 EGFR TKI 대비 상당한 진전에 해당하지만, 내성이 발생하기 전에 1차 치료를 개선하여 오시머티닙 단독요법에서 보이는 것 이상으로 PFS를 연장할 필요성이 있다. 가장 일반적인 오시머티닙의 내성 메커니즘은 EGFR(예컨대 C797S 돌연변이, EGFR 증폭) 및 MET(예컨대 MET 증폭, MET 엑손 14 건너뛰기[skipping]) 경로에서의 변화 때문이다(Remon 2016). 이를 고려해 볼 때 EGFR 및 MET 경로가 활성화된 중앙에서 활성을 보이는 약제는 EGFR 변이 NSCLC에서 특히 관심의 대상일 수 있으며, 위에서 설명한 바와 같이 사전에 내성 메커니즘을 겨냥함은 FLAURA에서 오시머티닙으로 보인 개선된 결과의 핵심이었을 수 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 발진, 주입관련반응, 폐장염/ILD

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상승인 이력

계획서 일련번호	제목	임상단 계	승인일 자	비고
201600026	진행성 비소세포 폐암이 있는 시험대상자에서 사람 이중 특이성	1상	2016.1.	2차요법

	EGFR 및 cMet 항체인 JNJ-61186372의 제 1상, 최초의 인체 대상, 라벨 공개, 용량 증량 임상시험 (61186372EDI1001 Amendment 9_Korean Version 10.5_04June2020)		18.	단독요법
202000982	진행성 고형 악성종양의 치료에서 사람 이중 특이성 EGFR 및 cMet 항체인 Amivantamab 피하 전달의 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 라벨 공개, 다기관, 용량 증량 제1b상 임상시험 (61186372NSC1003_Korean protocol Version 1_07 October 2020)	1상	2020.11.19.	피하주사
2020001002	EGFR 엑손 20ins 돌연변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암이 있는 임상시험대상자에 서 Amivantamab과 카보플라틴-페메트렉시드 병용 요법을 카보플라틴-페메트렉시드와 비교하는 무작위 배정, 라벨 공개, 제3상 임상시험 (61186372NSC3001_Korean Protocol Version 2_18 November 2020)	3상	2020.11.26.	1차요법 아미+카보+페메 병용
202000619	진행성 비소세포폐암이 있는 임상시험대상자에서 3세대 EGFR-TKI인 JNJ-73841937 (레이저티닙) 단독요법 또는 사람 이중 특이성 EGFR 및 cMet 항체인 JNJ-61186372와 병용요법의 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 라벨 공개, 제1/1b상 임상시험 (JNJ-73841937, Amendment 10_1Sep2021_Korean Ver 6_25Sep2021)	1b상	2020.7.24.	아미+레이 병용
202000793	EGFR 돌연변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암이 있는 임상시험대상자에 대한 일차치료로서 Amivantamab과 레이저티닙 병용요법대 오시머티닙 대 레이저티닙의 제3상, 무작위 배정 임상시험(73841937NSC3003, Korean Ver3_08June2021)	3상	2020.9.21.	1차요법 아미+레이 vs 오시머+레이
202101252	오시머티닙 치료에 실패한 EGFR-돌연변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암이 있는 임상 시험대상자에서 백금 기반 화학요법과 아미반타탐 및 레이저티닙의 병용 요법을 백금 기반 화학요법과 비교하는 제3상, 라벨 공개, 무작위 배정 임상시험 (61186372NSC3002_Korean protocol Version 1_23 August 2021)	3상	2021.12.10.	2차요법 백금+아미+레이 vs 백금

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

※ 허가 당시 제출자료를 목록만 발췌함

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 영장류(사이노몰거스 원숭이) 4주, 6주, 13주 반복투여독성시험자료 제출

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/week)	GLP 준수	study #
반복투여독성시험 (내약성시험)	사이노몰거스 원숭이 (군당 수컷 3마리)	정맥내	4주	G1: 0 mg/kg G2: 3 mg/kg G3: 30 mg/kg G4: 100 mg/kg	No	T-2014-005
반복투여독성시험	사이노몰거스 원숭이 (투여기간 동안 군당 암수 각	정맥내	6주	G1: 0 mg/kg G2: 20 mg/kg G3: 60 mg/kg G4: 120 mg/kg	Yes	T-2014-011

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/week)	GLP 준수	study #
	5마리, 회복기간 동안 군당 2마리)					
반복투여독성시험	사ינו몰거스 원숭이 (군당 암수 각 4마리)	정맥내	13주	G1: 0 mg/kg G2: 60 mg/kg G3: 120 mg/kg	Yes	TOX14008

「의약품등의 독성시험기준」 [별표1] 단회투여독성시험 1항. 비설치류의 경우 반복투여독성시험의 적정용량 설정을 위하여 실시하는 예비시험을 단회투여독성시험으로 인정할 수 있다.

• 국소 내약성

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/week)	GLP 준수	study #
SC 국소 내약성 시험	사ינו몰거스 원숭이 (군당 수컷 4마리)	피하	2주	0 + rHuPH20 125 ± rHuPH20	Yes	T-2019-001

• 기타 독성 시험

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	study #
조직 교차 반응성 시험	인간 및 사ינו몰거스 원숭이 조직	시험관내	non-GLP (비표적조직과 교차반 응하는지 여부를 결 정하기 위해 정상원 숭이와 제한된 인간(1 명)조직패널에서 수 행)	5, 25 µg/mL	No	T-2014-006
조직 교차 반응성 시험	인간 조직	시험관내	GLP (비표적조직과 교차반 응하는지 여부를 결 정하기 위하여 정상 인간(3명) 조직 표본 의 전체패널에서 수 행)	5, 25 µg/mL	Yes	T-2014-010
사이토카인 방출 검사	인간 전혈 (16명)	시험관내	48시간	148.3 µg/mL (immobilized on Protein A coated polystyrene beads)	No	T-2015-024
혈청 적합성	인간 혈청	시험관내	40분	0.025 ~ 25 mg/mL	No	T-2015-025
용혈 가능성	인간 전혈	시험관내	40분	0.025 ~ 25 mg/mL	No	T-2015-026

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 희귀해제 신청 시 제출된 자료는 없으나 허가 당시 제출한 자료가 신약 허가에 해당하는 조건을 충족하고 있다고 판단되며 내용상의 검토는 추가로 수행하지 않음
- ICH S6 및 9에 따라 허가 시 최소 1종 이상 동물에서 최대 13주 독성시험이 요구되며 사ינו몰거스 원숭이 대상 반복투여 독성시험을 수행하였음
- ICH S6 및 9에 따라 진행성 암환자 대상 항체의약품의 특성을 고려하여 유전독성, 생식 및 발생 독성, 발암성 시험이 면제가능함

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

※ 허가 당시 제출자료를 목록만 발췌함

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

(1) 1차 약력학적 특성 (In vitro)					
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	GLP 준수	study #	시험성적
인간 EGFR ECD에 대한 아미반타맙의 결합	Recombinant human EGFR ECD-Fc in solution	In vitro	NO	DD15319	
인간 MET ECD에 대한 아미반타맙의 결합	Recombinant human MET ECD-Fc in solution	In vitro	NO	DD15319	
인간 EGFR ECD에 대한 EGF 결합 차단	Recombinant human EGFR ECD-Fc captured on plates with Ru-labeled EGF in solution	In vitro	NO	DD15319	
인간 MET ECD에 대한 HGF 결합 차단	Recombinant human MET ECD-Fc captured on plates with biotinylated HGF in solution	In vitro	NO	DD15319	
리간드에 의한 (ligand-induced) EGFR 및 MET의 인산화 억제	Human NSCLC cell lines	In vitro	NO	DD14324 DD15327	

EGFR:EGFR의 동중 이량체화 및 EGFR:ErBB2의 이중 이량체화 방해	Engineered reporter cell lines	In vitro	NO	DD15309	
ERK와 AKT의 하향 신 호 전 달 (downstream) 저해와 시험관 내 세포 생 존에 미치는 영향	Human NSCLC cell lines	In vitro	NO	DD14324	

anti-EGFR TKIs과 시험관 내에서 세포 생존력 시험	Human NSCLC cell lines	In vitro	NO	DD15330 DD15332	
PBMCs 유무에 따른 시험관 내 세포 생 존력 및 세포자멸 (apoptosis) 시험	Human NSCLC and gastric cancer cell lines	In vitro	NO	DD20150	
PBMCs 유무에 따른 시험관내 EGFR, MET, pEGFR 단백질 하향 조절 (downmodulation)	Human NSCLC and gastric cancer cell lines	In vitro	NO	DD20150	

ADCC 활성 향상	Human NSCLC cell lines	In vitro	NO	REStr850ks	
설치류 EGFR ECD에 대한 결합력	Recombinant human, mouse and rat EGFR ECD-His in solution	In vitro	NO	BD2019ST-001	
설치류 MET ECD에 대한 결합력	Recombinant human, mouse, and rat MET ECD-Fc	In vitro	NO	BD2019ST-001	
인간, 사이노몰거스, 마우스 FcRs에서 결합력	Recombinant human, cyno, and mouse Fc γ R ECDs	In vitro	NO	BD2019ST-002	
인간 및 표준 독성 종의 조직과 zalutumumab의 교차 반응성	Immunohistochemical study using frozen sections of tissues from human, cynomolgus monkey, dog, mouse, pig, rabbit, rat	In vitro	NO	GMB1006-050	
인간 및 사이노몰거스원숭이 EGFR과 MET ECDs 결합	Receptor ECD-Fc protein fusions and the F(ab') ₂ derivatives of the mAbs	In vitro	NO	DD15319	
인간 및 원숭이 세포에서 EGFR와 MET의 리간드 유도 인산화 억제	Human NSCLC cell line, human lung fibroblasts, cynomolgus monkey lung fibroblasts	In vitro	NO	DD15326	

(2) 1차 약력학적 특성 (In vivo, mice)					
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	GLP 준수	study #	시험성적
H 1 9 7 5 - H G F xenograft의 종양억제와 항-EGFR 치료제 비교	Nude mice with H1975-HGF tumor cells	IP, 2x/week for 3 weeks	NO	DD15305	
H 1 9 7 5 - H G F xenograft tumors에서 Amivantamab-IgG2s gamma (silent Fc) 활성화	Nude mice with H1975-HGF tumor cells	IP, 2x/week for 3 weeks	NO	DD15325	
대식세포 고갈 (depletion) 유무에 따른 xenograft tumors 종양 성장 억제	Nude mice with H1975 human tumor cells	IP, 2x/week for 3 weeks	NO	DD20150	

생체내 하향조절 (downmodulation) 유도	Nude mice with H1975-HGF human tumor cells	IP, Days 1 & 4	NO	DD15323
생체내 하향조절 (downmodulation) 유도	SCID mice with H1975-HGF human tumor cells	IP, single dose	NO	DD15318 DD15321
WT EGFR, WT MET, HGF를 사용한 NSCLC 모델에서 xenograft 종양 성장 억제	SCID mice with SKMES-HGF human tumor cells	IP, 2x/week for 4 weeks	NO	DD15314

EGFR 돌연변이를 활성화하는 NSCLC 모델에서 xenograft 종양 성장의 억제	SCID or nude mice with HCC827 human tumor cells	IP, 2x/week for 3 weeks	NO	DD15310 DD15329
EGFR, MET 경로 활성화 돌연변이를 활성화하는 NSCLC 모델에서 xenograft 종양 성장의 억제	SCID or nude mice with HCC827-ER1, HCC827-HGF, or LU858 (PDX) human tumor cells	IP, 2x/week for 3 weeks	NO	DD15311 DD15310 DD15329
EGFR 활성화 및 저항 돌연변이를 갖는 NSCLC 모델에서 이중 xenograft 성장의 억제	Nude mice with H1975 or LU1868 (PDX) human tumor cells	IP, 2x/week for 3 weeks	NO	DD15303 DD15305 DD15315 DD15334 DD15338
EGFR 활성화 및 저항성 돌연변이와 MET 경로 활성화 NSCLC 모델에서 xenograft 종양 성장의 억제	Nude mice with H1975-HGF human tumor cells	IP, 2x/week for 3 weeks	NO	DD15303 DD15305 DD15315 DD15317 DD15325
WT EGFR, MET 유전자 증폭 NSCLC 모델에서 xenograft 종양 성장 억제	Nude mice with H1993, EBC-1, or LU1901 (PDX) human tumor cells	IP, 2x/week for 3 weeks	NO	DD15301 DD15335 DD15338
PDX CRC 모델에서 종양 성장 억제	Nude mice with CR0012, CR0029, CR0146, CR0588, CR1197, CR1574, or CRC0196 human tumor fragments	IP, 2x/week for 3 weeks (6 weeks for CRC0196)	NO	DD15313 DD15333
위암 모델에서 xenograft 종양 성장 억제	SCID or nude mice with SNU-5 or GA0046 (PDX) human tumor cells	IP, 2x/week for 3 or 4 weeks	NO	DD15301 DD15302 DD15331 DD15338
PDX 식도암 모델에서 종양 성장 억제	SCID mice with SG16 (PDX) human tumor fragments	IP, 2x/week for 6 weeks	NO	DD15333
HCC 모델에서 종양 성장 억제	Nude mice with MHCC97H, or LI0801 (PDX) or LI1646 (PDX) human tumor fragments	IP, 2x/week for 3 weeks	NO	DD15336

유전자 조작된 마우스 폐 종양 모델	Genetically-engineered mouse lung tumor models expressing EGFR-Exon 19 del or EGFR- Exon 19 del/T790M	IP, 2x/week for 4weeks	NO	DD15324 DD15320
EGFR 활성화 및 저항성 돌연변이 (T790M, C797S)가 있는 마우스 모델에서 종양 성장 억제	SCID hairless outbred mice with mouse Ba/F3-EGFR-TDC (T 7 9 0 M , DelE746_A750, C797S) cells	IP, 2x/week for 3weeks	NO	DD17041
EGFR Exon20 삽입	Nude mice with	IP,	NO	DD20172

변이가 있는 PDX 모델에서 종양 성장 억제	LXFE2478, LU3075, or human tumor fragments	2x/week for 3 weeks			
EGFR TKI에 민감하거나 HGF를 과다 발현하는 NSCLC 이종이식편 마우스 모델을 이용한 암 반 타 막 과 레 이 저 티 님 병용요법(추가 제출 자료)	NSCLC xenograft (H1975 and H1975/HGFa,b) mouse model	IP, 2x/week for 3 weeks	NO	DD18058 DD21087	

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 별도 시험 수행하지 않음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

시험 항목		시험계	투여 경로 및 기간	GLP 준수	study #	시험성적
단회	약동학 및 면역원성	Monkey (cynomolgus)	IV, single dose	No	CP2014PK-032	
반복	독성동태학 및 면역원성 - 1개월 IV 내약성	Monkey (cynomolgus)	IV	No	T-2014-005	
	독성동태학 및 면역원성 - 6주 IV 독성	Monkey (cynomolgus)	IV	Yes	T-2014-011	

	독성동태학 및 면역원성 - 3개월 IV 독성	Monkey (cynomolgus)	IV	Yes	TOX14008	
	- 2주 SC 국소 내약성	Monkey (cynomolgus)	SC	Yes	T2019-001	

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 희귀해제 신청 시 제출된 자료는 레이저티넵과 병용한 이중이식 마우스 모델에서 효력시험자료 2건이며 이를 포함하여 허가 당시 제출한 자료가 신약 허가에 해당하는 조건을 충족하고 있다고 판단됨, 기허가 시 제출자료에 대한 내용상의 검토는 추가로 수행하지 않음
- 효력시험에서 작용기전 및 항종양 활성이 평가되었으며 흡수에 대한 정보를 독성동태 자료로 확인함
- 안전성약리시험은 반복투여 독성시험에서 평가되었으며 약물관련 이상반응은 발생하지 않음
- 레이저티넵과 병용 시 단독투여보다 항종양 활성이 증가됨을 확인하였음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 3상 3건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 papillon, mariposa2, mariposa임

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.4. 집단 약동학시험

1) papillon

(1) 개별 시험결과의 요약

총, 207 명의 참가자 (ACP 군에서 151 명의 참가자 그리고 아미반타맙 단일요법으로 교차한 CP 군에서 56 명의 참가자)가 시험에 포함되었고 적어도 1 회 아미반타맙을 투여 받고 적어도 1 회의 평가 가능한 베이스라인-이후 아미반타맙 농도 측정을 받았다.

아미반타맙의 평균 혈청 농도는 주기 2 제 1 일까지 QW로 아미반타맙 1400/1750 mg, 이어 주기 3부터 각 21-일 주기의 제 1 일에 1750/2100 mg의 의 IV 주입 이후, ACP 군에서 CP와 병용 투여되었을 때 그리고 CP 군에서 교차한 이후 단일요법으로 제공되었을 때 모든 시점에서 유사한 것으로 나타났다 (표 4).

(2) 면역원성

PAPILLON 시험의 면역원성 분석 집단은 ACP를 투여 받고 적합한 샘플이 있는 198 명의 참가자로 구성되었다. ADA 발생률이 표 6에 제시되어 있다.

Table 6: Incidence of Immunogenicity to Amivantamab in Participants After IV Infusion of Amivantamab Administered Q3W in Combination With or Without CP (PAPILLON Study)

Study ID	Amivantamab Doses Tested	Participants with Appropriate Samples ^a	Participants Positive for Treatment-emergent Antibodies to Amivantamab ^b	Participants Negative for Treatment-emergent Antibodies to Amivantamab ^b
ACP Arm	1400 mg (<80 kg) or 1750 mg (≥80 kg) IV infusion QW up to C2D1; 1750 mg (<80 kg) or 2100 mg (≥80 kg) on C3D1 and C4D1	143 ^c	0 (0.0%)	143 (100.0%)
CP Arm (After Crossover to Amivantamab Monotherapy)	1400 mg (<80 kg) or 1750 mg (≥80 kg) IV infusion QW up to C2D1; 1750 mg (<80 kg) or 2100 mg (≥80 kg) on C3D1 and onwards	55	0 (0.0%)	55 (100.0%)

(3) QT 평가

자료는 ACP 군의 151 명의 참가자 중 128 명에 대해 가용했다.

대부분의 사례에서 베이스라인 대비 평균 변화는 작았고 시험자에 의해 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. ACP 군의 한 참가자가 총 QTcF 수치 > 500 ms을 보인 한편, ACP 군에서 3 명의 참가자는 QTcF 간격에서 > 60 ms의 베이스라인 대비 변화를 보였다.

(4) 집단 약동학 분석

PAPILLON 시험 참가자에 대한 (PK 집단만) 개별 사후 (posthoc) PK 파라미터 추정치에 근거하여, 아미반타맙의 PK 노출이 참가자가 다음과 같은 요법에 대해 예정된 용량을 투여 받았음을 가정하여

시뮬레이션되었다:

RP2D (Q2W) 요법: 첫 주기 동안 QW (제 1, 2, 3, 및 4 주에 4 회 투여) 그리고 그 이후 Q2W (제 5 주부터)로 IV 주입을 통한 1050 mg (체중이 ≥ 80 kg인 경우 1400 mg). 이는 엑손 20ins NSCLC에서 아미반타맙 단일요법에 대해 승인된 요법이다.

RP2ChD (Q3W) 요법: 주기 2 제 1일까지 QW (제 1, 2, 3, 및 4 주에 4 회 투여)로 IV 주입을 통해 1400 mg (체중이 ≥ 80 kg인 경우 1750 mg), 그리고 이어 주기 3 및 그 이후 (제 7 주부터) 각 21-일 주기의 제 1 일에 1750 mg (체중이 ≥ 80 kg인 경우 2100 mg). 이는 CHRYSALIS 및 PAPILLON 시험의 ACP에 대한 연구 대상 요법이다.

아미반타맙 항정상태 노출 파라미터 ($C_{eoi,ss}$ 및 $AUC_{3weeks,ss}$)에 대한 비교가 특정 하위그룹을 대상으로 숲 그림을 사용하여, 즉 대조 계층 대비 주어진 공변량 계층에 대한 노출 지표의 추정 GMR 및 그 90 % CI를 제시하여 수행되었다. 시뮬레이션은 모든 참가자가 RP2ChD Q3W 요법의 예정된 용량을 투여 받았다고 가정하여 PAPILLON 시험의 PK 집단에 대한 개별 사후 (posthoc) PK 파라미터를 사용하여 실시되었다. 하위그룹은 추정 GMR 및 90 % CI 한계가 80 %에서 125 % 범위를 완전히 벗어나지 않은 경우 유사한 것으로 간주되었다.

① 체중

더 높은 체중을 보이는 참가자가 동일한 용량에서 더 낮은 노출을 보이는 경향을 나타냈다. 체중 하위그룹 (< 80 kg, ≥ 80 kg)은 ≥ 80 kg 그룹의 참가자가 더 높은 용량을 투여 받았을 때 유사한 노출을 보였고, 이는 체중-단계별 고정 용량을 뒷받침한다.

체중 단계 < 80 kg 내에서, 60에서 70 kg 및 70에서 80 kg의 체중 하위그룹은 < 60 kg의 체중 하위그룹과 비교하여 각각 9 % 및 12 % 더 낮은 $AUC_{3weeks,ss}$ 를 보였다.

② 인종

업데이트된 집단 PK 모델에 근거하여, 인종 하위그룹 (아시아인 대 비-아시아인, 일본인 대 비-일본인, 중국인 대 비-중국인, 아프리카계 미국인 대 비-아프리카계 미국인)은 유사한 노출을 보이는 경향을 나타냈다.

③ 간장애

업데이트된 집단 PK 모델에 근거하여, 간 장애 하위그룹 (정상, 미국 국립 암 연구소 기관 기능장애 실무 그룹 기준에 따른 경증 간 장애)은 유사한 노출을 보이는 경향을 나타냈다. 경증 간 장애에 대한 용량 조정은 필요치 않다.

④ 신장애

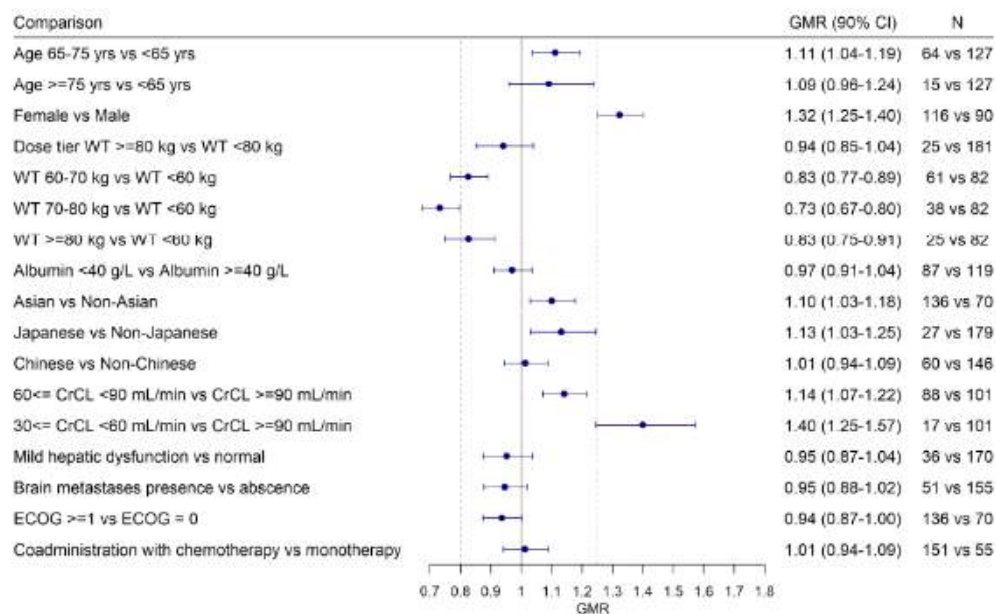
업데이트된 집단 PK 모델에 근거하여, 경증 신 장애 하위그룹 (크레아티닌 청소율 60에서 90 mL/min)은 정상 신 기능 그룹 (크레아티닌 청소율 ≥ 90 mL/min)과 유사한 노출을 보였다. 추정 GMR에 근거하여, 중등증 신 장애 하위그룹 (크레아티닌 청소율 30에서 60 mL/min)은 정상 신 기능 하위그룹 (크레아티닌 청소율 ≥ 90 mL/min)보다 23 % 더 높은 $AUC_{3weeks,ss}$ 를 보이는 것으로 나타났다.

(5) 투여 요법에 대한 근거

제안된 아미반타맙 투여 요법 (CP와 병용 시)은 주기 2 제 1 일까지 QW (제 1, 2, 3, 및 4 주에 4 회 투여)로 IV 주입을 통한 1400 mg (체중이 ≥ 80 kg인 경우 1750 mg)이고, 이어 주기 3부터 그 이후 (제 7 주부터) 각 21-일 주기의 제 1 일에 1750 mg (체중이 ≥ 80 kg인 경우 2100 mg)으로 조정된다. Q3W의 투여 빈도는 CP 투여 빈도에 맞추기 위해 선택되었고 용량은 QW 투여 기간 종료 시점 및 항정상태에 승인된 RP2D Q2W 투여 요법과 유사한 최저 농도를 달성하기 위해 선정되었다.

PK 시뮬레이션 결과는 핵심 아미반타맙 노출 지표 (예를 들어, AUC, $C_{trough,C2D1}$, 및 $C_{trough,ss}$)가 승인된 RP2D Q2W 투여 요법과 RP2ChD Q3W 투여 요법 사이에 유사함을 입증했고, 이는 대체

Figure 5: Forest Plot of AUC_{3weeks,ss} Based on the RP2ChD Q3W Regimen



요법으로 Q3W를 뒷받침한다. CP와의 병용 투여는 관찰된 자료와 집단 PK 모델링에 기반하여 아미반타맵 노출에 영향을 미치지 않았다.

아미반타맵 노출은 체중-단계별 투여에서 체중 < 80 kg 및 ≥ 80 kg 하위그룹에서 유사했다. 가장 낮은 노출을 보인 체중 하위그룹 (70에서 80 kg)은 < 60 kg 체중 하위그룹과 유사한 PFS를 보였고, 이는 27 %에 이르는 더 낮은 노출이 임상적으로 유의미하지 않음을 시사하고, 80 kg의 체중 기준을 뒷받침한다. 집단 PK 분석에 근거하여, 인종, 연령, 알부민, 경증 신 장애, 및 경증 간 장애에 기반한 용량 조정은 필요치 않다. 개별 사후 (posthoc) PK 파라미터에 근거하여, 체중-단계별 Q3W 투여 요법 이후 아미반타맵의 항정상태 노출은 이들 하위그룹에서 유사했다.

유효성에 대한 E-R 분석은 Q3W 투여 요법이 유효성에 대해 적합한 노출을 제공했음을 입증했다. 3 가지 모든 노출 지표 (C_{trough,1st}, C_{trough,max}, 및 C_{avg,1st cycle})에 대해 로그-순위 검정을 사용한 노출 삼분위수 간 BICR-평가 PFS의 차이는 감지되지 않았다. 아미반타맵 C_{trough,max}와 BICR에 따른 PFS 사이의 편평한 E-R 관련성은 성별 및 뇌 전이를 포함하는 일부 교란인자에 대한 고려 이후 다변량 Cox-PH 모델링을 통해 확인되었다. 안전성에 대한 E-R 분석은 아미반타맵 노출 증가에 따른 독성의 최소한의 증가를 보이며 호의적인 안전성 프로파일을 가리켰는데, 모든 등급의 발진, 조갑주위염, 변비, 및 저알부민혈증 발생률의 경미한 증가를 보였고 이는 아미반타맵 단일요법의 알려진 안전성 프로파일과 일치한다.

요약해 보면, RP2ChD Q3W 요법에서 아미반타맵은 적합한 노출 보장을 제공하는데, 이는 승인된 RP2D Q2W 요법과 유사하다. 유효성은 연구된 농도 범위 전반에 걸쳐 노출과 편평한 관련성을 보였고 농도 증가에 따른 독성의 증가는 최소였는데, 이는 아미반타맵의 알려진 프로파일과 일치한다.

2) mariposa2

- papillion과 같은 용법용량으로 별도 기술하지 않음

3) mariposa

(1) 개별 시험결과의 요약

아미반타맵과 병용 투여되었을 때 아미반타맵의 PK 결과 요약이 표 4에 제시되어 있다

(2) 면역원성

Table 8: Summary of the Incidence of Immunogenicity to Amivantamab

Study Number	Amivantamab Tested	Doses	Participants With Appropriate Samples ^a	Participants for Treatment-emergent Antibodies to Amivantamab ^b	Positive Treatment-emergent Antibodies to Amivantamab ^b	Participants Negative Treatment-emergent Antibodies to Amivantamab ^b	for to
61186372EDII001 (CHRYSLIS) Amivantamab with lazertinib cohort	700/1050 mg (<80 kg) or 1050/1400 mg (≥80 kg) IV infusion QW up to C2D1, C2 onwards Q2W		100	0 (0.0%)		100 (100.0%)	
7384193NSC1001 (CHRYSLIS-2) Amivantamab+lazertinib escalation cohort (Japanese)	1400/1050 mg amivantamab IV infusion QW up to C2D1, C2 onwards IV infusion Q2W		6	0 (0.0%)		6 (100.0%)	
7384193NSC1001 (CHRYSLIS-2) Amivantamab+lazertinib Expansion Cohorts A, B, C, and D	1400 mg (≥80 kg) or 1050 mg (<80 kg) amivantamab, IV infusion QW up to C2D1, C2 onwards IV infusion Q2W		362 ^c	0 (0.0%)		362 (100.0%)	
7384193NSC3003 (MARIPOSA) Amivantamab+lazertinib Arm A	1050 mg (<80 kg) or 1400 mg (≥80 kg) IV infusion QW up to C2D1, from C2 onwards Q2W		396 ^d	0 (0.0%)		396 (100.0)	

(3) QT 평가

항체인 아미반타맵은 인간 에테르-아-고-고-관련 유전자 (human ether-à-go-go-related gene) 통로를 직접 억제하기에 너무 크고 막횡단 EGFR 및 MET 단백질의 세포 외 에피토프 (epitope)에 매우 특이적이다; 따라서, 심장 재분극에 직접 영향을 미칠 것으로 생각되지 않는다. CHRYSLIS의 자료는 아미반타맵이 임상적으로 유의한 QT 연장을 유발하지 않는다고 제시한다.

(4) 집단 약동학 분석

MARIPOSA 시험 (참가자 n=408)에서 PK 집단에 기반한 하위그룹 분석은 하위그룹에서 PK 노출의 임상적으로 유의미한 차이를 나타내지 않았다: 경증 간 장애를 보이는 참가자 (경증 n=40 [9.8 %]), 경증 또는 중등증 신 장애 (mL/min로 표현되는 eGFR에 근거함, 정상 대비 경증 n=212 [52 %], 중등증 n=22 [5.4 %]), 연령 (25에서 88 세), 성별 (남성 n=149 [37 %], 여성 n=259 [63 %]), 체중 (32에서 118 kg), 인종 (백인 n=147 [36 %]; 아프리카계 미국인 n=3 [0.7 %]; 아시아인 n=247 [61 %]), 민족 (히스패닉 n=50 [12 %]), ALB, EGFR 일차 돌연변이 유형, 첫 진단 암 병기, 이전 차수 치료 횟수, 뇌 전이, 흡연 이력, 및 ECOG (그림 1 및 그림 2).

① 체중

집단 PK 분석에서, 60에서 70 kg 및 70에서 80 kg의 체중 하위그룹은 < 60 kg의 체중 하위그룹과 비교하여 각각 13 %와 24 % 더 낮은 노출을 보였다. < 60 kg, 60에서 70 kg, 70에서 80 kg 및 ≥ 80 kg의 체중 하위그룹은 유사한 PFS를 나타냈다. 이는 권장 투여 요법 (첫 4 주 동안 주 1 회 그리고 그 이후 2 주마다 체중 < 80 kg 및 ≥ 80 kg인 경우에 대해 각각 1050 또는 1400 mg)에서 80 kg의 체중 기준이 적합함을 뒷받침한다.

② 인종

핵심 MARIPOSA 시험 (n=408)의 PK 집단을 바탕으로 한 PopPK 분석은 인종 (백인 n=147 [36 %], 아프리카계 미국인 n=3 [0.7 %], 아시아인 n=247 [61 %]) 및 민족 (히스패닉 n=50 [12 %])에 대한

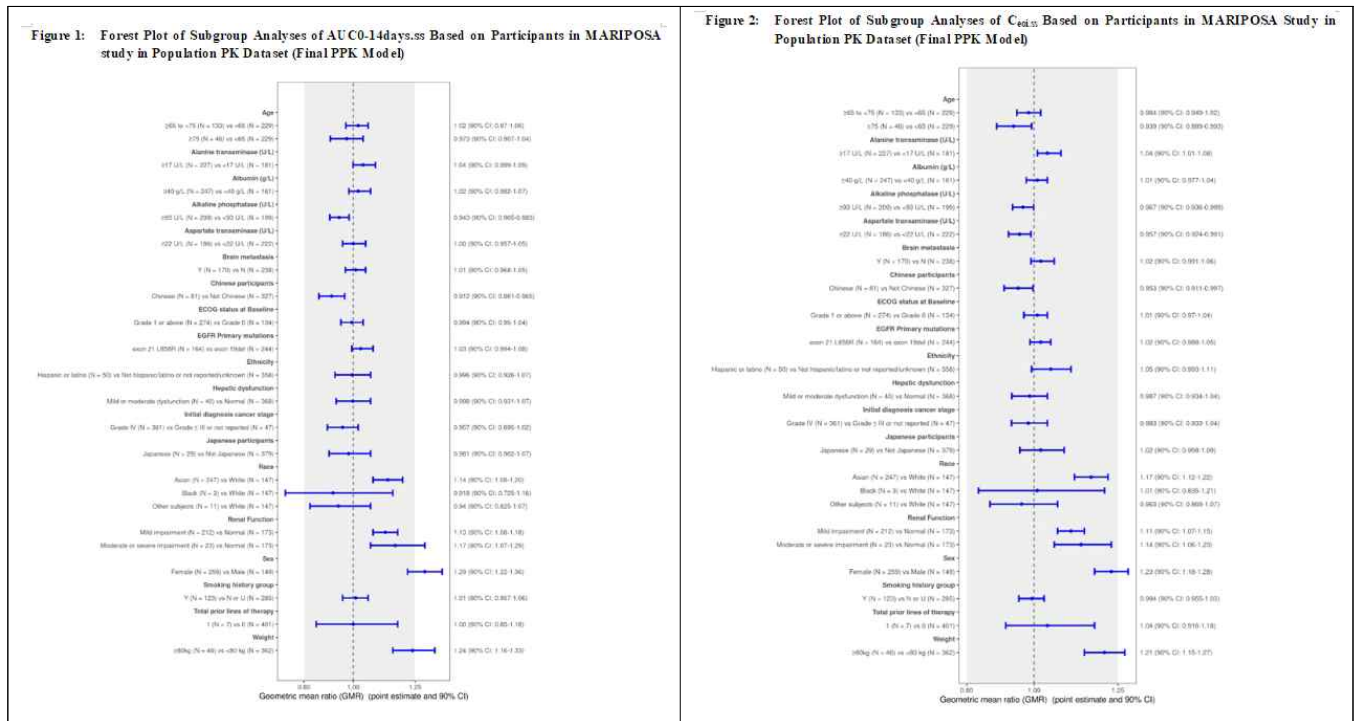
하위그룹을 포함했고 PK 노출에서 어떠한 임상적으로 유의미한 차이도 나타나지 않았다.

③ 간장애

NCI 기준 (LoRusso 2012)에 기반한 간 장애가 집단 PK 분석에서 임상적으로 유의한 공변량에 아니었다는 고려사항에 근거하여, 경증 (총 빌리루빈 $\leq$ ULN 및 AST $>$ ULN 또는 ULN $<$ 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN 및 모든 AST) 또는 중등증 ($1.5 \times$ ULN $<$ 총 빌리루빈 $\leq 3 \times$ ULN 및 모든 AST) 간 장애 환자에 해당 용량 조절은 요구되지 않는다. 중등증 간 장애 환자의 자료는 제한적이나 (n=1), 이러한 환자에서 용량 조절이 필요하다고 제시하는 증거는 없다. 중증 간 장애 (총 빌리루빈 $> 3 \times$ ULN 및 모든 AST) 환자를 대상으로 한 자료는 가용하지 않다.

④ 신장애

eGFR이 15에서 89 mL/min인 경증, 중등증, 또는 중증 신 장애 환자에 대한 용량 조절은 요구되지 않는다. 중증 신 장애 (eGFR 15에서 29 mL/min) 환자의 자료는 제한적이나 (n=1), 이러한 환자에서 용량 조절이 필요하다고 제시하는 증거는 없다. 말기 신장 질환 (eGFR < 15 mL/min) 환자를 대상으로 한 자료는 가용하지 않다.



(5) 투여 요법에 대한 근거

MARIPOSA 아미반타맵+레이저티닙 치료군의 레이저티닙과 아미반타맵 PK 결과는 개별 화합물의 알려진 PK 프로파일과 일치했다. 1 일 1 회 240 mg 투여에서 레이저티닙 노출과 PFS 사이에 분명한 E-R 관련성은 관찰되지 않았다. 레이저티닙 노출과 조사된 대부분의 안전성 평가변수 사이에 분명한 E-R 관련성은 관찰되지 않았다. VTE에서 명백한 노출-의존적 경향성은 관찰되지 않았고, 감각이상과 구내염 비율 증가의 경향은 TKI와 관련된 것으로 알려진 일반적인 영향에 기인할 수 있는 것으로 생각되었다. 마찬가지로, 첫 4 주 동안 주 1 회 그리고 그 이후 2 주마다 아미반타맵 1050 mg (체중 < 80 kg)/1400 mg (체중 ≥ 80 kg) 투여에서 아미반타맵 노출과 PFS 사이에 분명한 E-R 관련성은 관찰되지 않았다. 아미반타맵 노출과 조사된 대부분의 안전성 평가변수 사이에 분명한 E-R 관련성은 관찰되지 않았다. 아미반타맵 노출 증가에 따른 조갑주위염과 구내염 비율 증가 경향은 EGFR 억제에 기인할 수 있는 것으로 생각되었다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
PAPILLON	EGFR 엑손 20ins 돌연변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암이 있는 임상시험대상자에게서 Amivantamab과 카보플라틴-페메트렉시드 병용 요법을 카보플라틴-페메트렉시드와 비교하는 무작위 배정, 라벨 공개, 제3상 임상시험	• A군 (ACP군): - 제 2주기 제1일까지 주 1회, 정맥 내(IV) 점적주입으로 아미반타맙 1,400 mg (체중이 80Kg 이상이라면 1,750 mg), 이후 제3주기부터 질병 진행시까지 각 21일 주기의 제1일에 1,750 mg (체중이 80Kg 이상이라면 2,100 mg). - 각 21일 주기의 제1일에 페메트렉시드 500 mg/m² (비타민 보충제와 함께)를 최대 4주기 동안 카보플라틴과 병용하고, 이후 질병 진행시까지 유지 단일 요법. - 최대 4주기 동안, 각 21일 주기의 제 1일에 카보플라틴 AUC 5. • B군 (CP군): - 각 21일 주기의 제1일에 페메트렉시드 500 mg/m² (비타민 보충제와 함께)를 최대 4주기 동안 카보플라틴과 병용하고, 이후 질병 진행시까지 유지 단일 요법. - 최대 4주기 동안, 각 21일 주기의 제 1일에 카보플라틴 AUC 5.	1차 : BICR이 평가한 PFS 2차 : ORR, DOR, OS 등
MARIPOSA-2	오시머티닙 치료에 실패한 EGFR-돌연변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암이 있는 임상 시험대상자에서 백금 기반 화학요법과 아미반타맙 및 레이저티닙의 병용 요법을 백금 기반 화학요법과 비교하는 제3상, 라벨 공개, 무작위 배정 임상시험	• CP 투여군: - 최대 4주기 동안 각 21일 주기의 제1일에 카르보플라틴 AUC 5, 최대 750 mg. - 최대 4주기 동안 카르보플라틴과 병용하여 각 21일 주기의 제1일에 페메트렉세드 500 mg/m²(엽산 및 비타민 B12 보충제와 함께). 이후 질병 진행까지 유지. • ACP 투여군: - 21일 주기로 IV 주입에 의한 아미반타맙 : 주기 1 제1/2일(즉, 첫 번째 용량은 제1일과 2에 걸쳐 분할: 제1일에 350 mg 투여 및 제 2일에 1,050 mg[<80 kg] 또는 1,400 mg[≥80 kg] 투여), 8일, 15일 및 주기 2 제1일에 1,400 mg(체중 ≥80 kg인 경우 1,750 mg), 주기 3에 시작하여 각 21일 주기의 제1일에 1,750 mg(체중 ≥80 kg인 경우 2,100 mg) - 최대 4주기 동안 각 21일 주기의 제1일에 카르보플라틴 AUC 5. - 최대 4주기 동안 카르보플라틴과 병용하여 각 21일 주기의 제1일에 페메트렉세드 500 mg/m²(엽산 및 비타민 B12 보충제와 함께). 이후 질병 진행까지 유지 단독요법.	1차 : BICR이 평가한 PFS 2차 : ORR, DOR, OS 등
MARIPOSA	EGFR 돌연변이 국소 진행성 또	• 아미반타맙 + 레이저티닙군 - A군: 429명의 대상자,	1차 : BICR이

	는 전이성 비소세포폐암이 있는 임상시험대상자에 대한 일차치료로서 Amivantamab과 레이저티닙 병용요법대 오시머티닙 대 레이저티닙의 제3상, 무작위 배정 임상시험	아미반타맵(체중 < 80kg인 경우 1050 mg, 체중 ≥80 kg인 경우 1400 mg, 첫 4주 동안은 주 1회, 이후 2주마다 1회)과 레이저티닙(경구 240 mg, 1일 1회)을 병용 • 오시머티닙군 - B군: 429명의 대상자, 단일제제 오시머티닙(경구 80 mg, 1일 1회) 투여 • 레이저티닙군 - C군: 216명의 대상자, 단일제제 레이저티닙(경구 240 mg, 1일 1회) 투여	평가한 PFS 2차 : ORR, DOR, OS 등
--	---	---	--

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<PAPILLON>

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

EGFR exon 20ins 돌연변이를 특징으로 하는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC가 있고 치료 경험이 없는 대상자에서 병용 ACP 요법을 표준 요법 CP와 비교하는 무작위 배정, 공개, 다기관, 제3상 시험으로 현재 진행 중이다. 계획한 총 대상자 수는 약 300명이었다.

그림 1: 임상시험 설계의 도해적 개요

주요 선정/제외 기준*

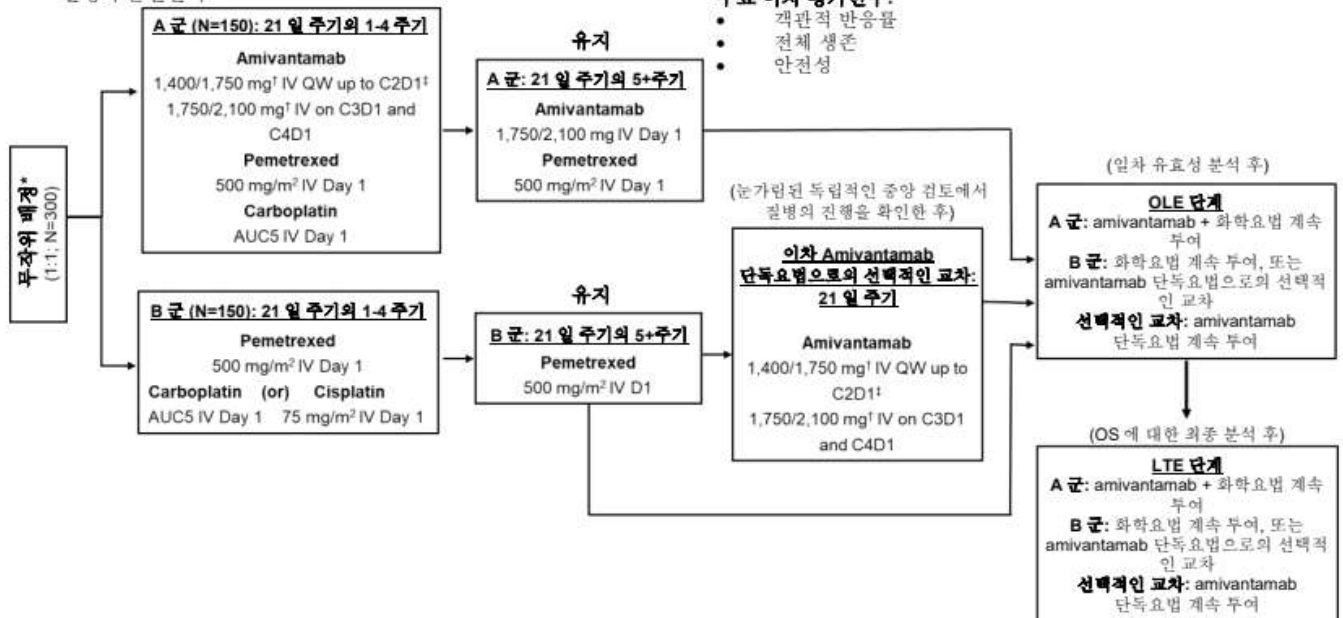
- 치료 받지 않은 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC
- 기록된 EGFR Exon 20ins 활성화 돌연변이

일차 평가변수:

- 눈가림된 검토에 의한 무진행 생존 (PFS)

주요 이차 평가변수:

- 객관적 반응률
- 전체 생존
- 안전성



스크리닝(무작위 배정 전 28일 내에 시행되어야 한다) 후, 적합한 대상자가 ECOG 수행능력 상태(0 또는 1), 뇌 전이 이력(유 또는 무), 이전 EGFR TKI 사용 여부(유 또는 무)에 근거하여 층화되었고 A군(본 SCE의 결과 향에서 “ACP군”이라 함) 또는 B군(본 SCE의 결과 향에서 “CP군”이라 함)으로 무작위 배정되었다. 각 대상자에서 투여 단계는 제 1주기, 제1일에 시작되었고 투여 종료 방문(시험 투여 종료 후 약 30일)시까지 21일 주기로 지속되었다.

• A군 (ACP군):

- 제 2주기 제1일까지 주 1회, 정맥 내(IV) 점적주입으로 아미반타맵 1,400 mg (체중이 80Kg 이상이라

면 1,750 mg), 이후 제3주기부터 질병 진행시까지 각 21일 주기의 제1일에 1,750 mg (체중이 80Kg 이상이라면 2,100 mg).

- 각 21일 주기의 제1일에 페메트렉시드 500 mg/m² (비타민 보충제와 함께)를 최대 4주기 동안 카보플라틴과 병용하고, 이후 질병 진행시까지 유지 단일요법.
- 최대 4주기 동안, 각 21일 주기의 제 1일에 카보플라틴 AUC 5.

• B군 (CP군):

- 각 21일 주기의 제1일에 페메트렉시드 500 mg/m² (비타민 보충제와 함께)를 최대 4주기 동안 카보플라틴과 병용하고, 이후 질병 진행시까지 유지 단일요법.
- 최대 4주기 동안, 각 21일 주기의 제 1일에 카보플라틴 AUC 5.

• 전환 단계

- B군(CP군)에 포함된 적합한 대상자는, BICR에 의한 질병 진행 확정 후, 전환 단계에 진입할지에 대해 선택할 수 있었는데, 전환 단계에서는 위 기술된 A군(ACP군)의 아미반타맙 용량에 따라 아미반타맙 단일요법 Q3W를 받았다.

- 스크리닝(아미반타맙 단일요법의 첫 투여 전 28일 이내에 시행되어야 했다) 이후, 전환 단계에 속한 모든 대상자는 다음과 같이 아미반타맙 단일요법을 받았다:

: 제 2주기 제1일까지 주 1회 IV 점적주입으로 아미반타맙 1,400 mg (체중이 80Kg 이상이라면 1,750 mg), 이후 제3주기부터 각 21일 주기의 제1일에 1,750 mg (체중이 80Kg 이상이라면 2,100 mg).

- 전환 대상자는 질병 진행 시점과는 상관없이 화학요법의 마지막 투여 후 21일 이전 또는 90일 이후에는 아미반타맙 치료를 시작할 수 없었다.

(2) 통계적 방법

• 가설

- 가설은 EGFR Exon 20ins 활성화 돌연변이를 특징으로 하는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 가 있는 환자에서 amivantamab 을 표준 요법 카보플라틴-페메트렉시드 화학요법과 병용 투여(A 군)했을 때 표준 요법 카보플라틴-페메트렉시드 화학요법 (B 군)에 비해 PFS 가 연장된다는 것이다.

• 시험대상자 수 산출

- 총 200건의 PFS 사건은 로그 순위 검정을 이용해(양측 알파 = 0.05) 중앙값 PFS(CP의 경우 5개월, ACP의 경우 8개월)에서 최소 3개월 개선에 해당하는 HR = 0.625를 감지하는 데 약 90%의 검정력을 제공할 것이다. 시험에서 필요로 하는 총 대상자 수는 약 300명이었다(군당 150명). 대상자 수 산정은 연 탈락률 5%를 고려하였다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

참가자는 미국 실험실표준인증 (CLIA)-인증 (US 시험기관) 또는 공인된 (US 외) 현지 실험실에서 실시한 일차 EGFR Exon 20ins 활성화 돌연변이가 기록과 함께 (스크리닝 중에 돌연변이 분석 사본을 반드시 제출해야 한다), 국소 진행성 또는 전이성, 비편평 NSCLC 가 조직학적 또는 세포학적으로 반드시 확진되었어야 한다.

- EGFR exon 20ins 돌연변이 상태는 조직(92.2%) 및/또는 혈장(7.8%) 샘플을 이용하여 현지에서 검사한 결과에 따라 결정되었다. 유효한 AmoyDx® LC10 조직 검사 결과가 있는 샘플의 97.2%에서 중앙 검사 결과는 현지 검사 결과와 일치하였다. 유효한 중앙 Guardant 360® CDx 혈장 검사 결과가 있는 샘플의 74.2%에서 중앙 검사 결과는 현지 검사 결과와 일치하였다.

(2) 인구통계

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 두 투여군에서 균형을 잘 이루었다. 연령 중앙값(범위)은 62.0(27; 92)세였다. 대상자의 전체 57.8%가 여성이었고, 61.4%가 아시아인, 36.0%가 백인이었다. 베이스라인 ECOG 수행능력 상태는 대상자의 35.4%에서 0, 대상자의 64.6%에서 1이었다. 전체 대상자의 84.4%가 베이스라인 체중이 80Kg 미만이었고 58.1%가 흡연 이력이 없었다(Table 6).

Analysis set: Full	CP	ACP	Total
Age, years			
N	155	153	308
Mean (SD)	60.0 (12.01)	59.3 (11.92)	59.6 (11.95)
Median	62.0	61.0	62.0
Range	(30, 92)	(27, 86)	(27, 92)
18-25	0	0	0
26-50	32 (20.6%)	34 (22.2%)	66 (21.4%)
51-64	60 (38.7%)	63 (41.2%)	123 (39.9%)
65-74	48 (31.0%)	44 (28.8%)	92 (29.9%)
≥75	15 (9.7%)	12 (7.8%)	27 (8.8%)
Sex			
N	155	153	308
Female	93 (60.0%)	85 (55.6%)	178 (57.8%)
Male	62 (40.0%)	68 (44.4%)	130 (42.2%)
Race^a			
N	152	151	303
American Indian or Alaska Native	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
Asian	89 (58.6%)	97 (64.2%)	186 (61.4%)
Black or African American	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
White	60 (39.5%)	49 (32.5%)	109 (36.0%)
Multiple ^b	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Unknown	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Ethnicity			
N	155	153	308
Hispanic or Latino	9 (5.8%)	13 (8.5%)	22 (7.1%)
Not Hispanic or Latino	145 (93.5%)	137 (89.5%)	282 (91.6%)
Not Reported	0	2 (1.3%)	2 (0.6%)
Unknown	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)

	CP	ACP	Total
Weight, kg			
N	155	153	308
Mean (SD)	67.7 (14.02)	63.8 (14.64)	65.8 (14.44)
Median	66.3	61.8	65.0
Range	(37, 112)	(39, 127)	(37, 127)
<80 kg	128 (82.6%)	132 (86.3%)	260 (84.4%)
≥80 kg	27 (17.4%)	21 (13.7%)	48 (15.6%)
Height, cm			
N	155	153	308
Mean (SD)	164.4 (8.76)	163.7 (9.44)	164.1 (9.09)
Median	164.0	163.0	163.8
Range	(145, 183)	(146, 191)	(145, 191)
Body mass index, kg/m²			
N	155	153	308
Mean (SD)	25.0 (4.61)	23.6 (4.14)	24.3 (4.43)
Median	24.2	23.4	23.8
Range	(16, 43)	(16, 39)	(16, 43)
Baseline ECOG score			
N	155	153	308
0	55 (35.5%)	54 (35.3%)	109 (35.4%)
1	100 (64.5%)	99 (64.7%)	199 (64.6%)
History of smoking			
N	155	153	308
Yes	64 (41.3%)	65 (42.5%)	129 (41.9%)
No	91 (58.7%)	88 (57.5%)	179 (58.1%)

(3) 질환 특성

베이스라인 폐암 특성은 투여군 간 대체로 균형을 이루었다. 대상자의 대다수(304명 [98.7%])가 선암종을 진단받았고 스크리닝 당시 304명(98.7%)이 IV 병기 질환에 해당하였다. 스크리닝 당시 가장 흔한 전이 부위는 폐(76.6%), 림프절(71.1%) 및 뼈(49.7%)였다. 대상자의 전체 23.1%가 뇌 전이 이력을 가지고 있었다. 전이 질환 진단 시점부터 무작위 배정 시점까지의 시간의 중앙값은 1.54 개월(범위 0.2; 40.0개월)이었다(Table 7).

Analysis set: Full	CP	ACP	Total
History of brain metastasis			
N	155	153	308
No	119 (76.8%)	118 (77.1%)	237 (76.9%)
Yes	36 (23.2%)	35 (22.9%)	71 (23.1%)
Prior EGFR TKI use^a			
N	155	153	308
No	152 (98.1%)	152 (99.3%)	304 (98.7%)
Yes	3 (1.9%)	1 (0.7%)	4 (1.3%)
Initial diagnosis NSCLC subtype			
N	155	153	308
Adenocarcinoma	153 (98.7%)	151 (98.7%)	304 (98.7%)
Large cell carcinoma	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
Squamous cell carcinoma	0	0	0
Other	1 (0.6%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
Histology grade at initial diagnosis^b			
N	142	146	288
Poorly differentiated	17 (12.0%)	24 (16.4%)	41 (14.2%)
Moderately differentiated	27 (19.0%)	27 (18.5%)	54 (18.8%)
Well differentiated	8 (5.6%)	11 (7.5%)	19 (6.6%)
Other	90 (63.4%)	84 (57.5%)	174 (60.4%)
Cancer stage at initial diagnosis			
N	149	153	302
IA	4 (2.7%)	2 (1.3%)	6 (2.0%)
IB	6 (4.0%)	4 (2.6%)	10 (3.3%)
IIA	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
IIB	5 (3.4%)	1 (0.7%)	6 (2.0%)
IIIA	5 (3.4%)	5 (3.3%)	10 (3.3%)
IIIB	5 (3.4%)	7 (4.6%)	12 (4.0%)
IIIC	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
IVA	54 (36.2%)	62 (40.5%)	116 (38.4%)
IVB	67 (45.0%)	71 (46.4%)	138 (45.7%)

	CP	ACP	Total
Location of metastasis at screening^c			
N	153	151	304
Bone	80 (52.3%)	71 (47.0%)	151 (49.7%)
Liver	31 (20.3%)	18 (11.9%)	49 (16.1%)
Brain	36 (23.5%)	35 (23.2%)	71 (23.4%)
Lymph node	114 (74.5%)	102 (67.5%)	216 (71.1%)
Adrenal gland	19 (12.4%)	10 (6.6%)	29 (9.5%)
Lung	120 (78.4%)	113 (74.8%)	233 (76.6%)
Other	64 (41.8%)	71 (47.0%)	135 (44.4%)
Histology grade at screening^b			
N	143	145	288
Poorly differentiated	16 (11.2%)	27 (18.6%)	43 (14.9%)
Moderately differentiated	28 (19.6%)	26 (17.9%)	54 (18.8%)
Well differentiated	11 (7.7%)	11 (7.6%)	22 (7.6%)
Other	88 (61.5%)	81 (55.9%)	169 (58.7%)
Cancer stage at screening			
N	155	153	308
IIIB	0	3 (2.0%)	3 (1.0%)
IIIC	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
IVA	70 (45.2%)	67 (43.8%)	137 (44.5%)
IVB	85 (54.8%)	82 (53.6%)	167 (54.2%)
Time since initial lung cancer diagnosis (months)			
N	155	153	308
Mean (SD)	8.49 (18.092)	5.89 (14.525)	7.20 (16.442)
Median	1.84	1.77	1.84
Range	(0.6, 95.9)	(0.5, 80.8)	(0.5, 95.9)
Time since metastatic disease diagnosis (months)			
N	154	151	305
Mean (SD)	2.29 (3.088)	2.23 (3.799)	2.26 (3.452)
Median	1.61	1.51	1.54
Range	(0.3, 30.7)	(0.2, 40.0)	(0.2, 40.0)

3) 유효성 결과

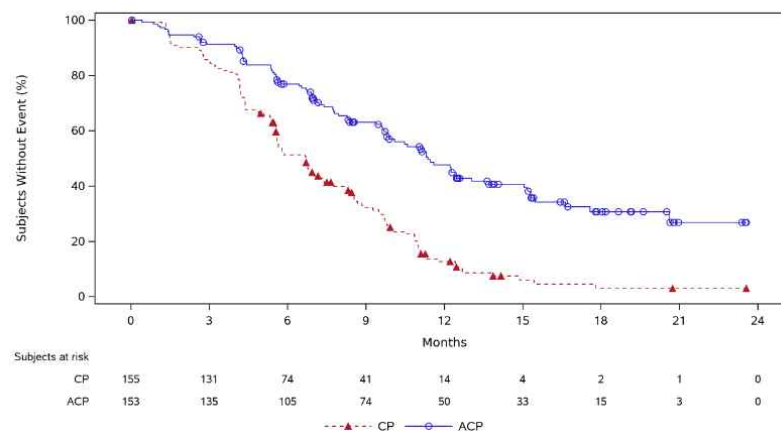
(1) BICR에 의한 무진행 생존

CCO인 2023년 5월 3일을 기준으로, 중앙값 14.92개월의 추적관찰 이후, SAP에 따라 PFS 분석에 요구되는 목표 사건 수를 충족하는, 총 216건의 BICR 평가 PFS 사건이 있었다.

216건의 BICR 평가 PFS 사건 중, 84건은 ACP군에서, 132건은 CP군에서 있었다. 시험은 일차 평가변수인 BICR이 평가한 PFS를 충족하였다. 일차 분석을 통해 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선된 투여 효과를 입증함에 따라, ACP군에 무작위 배정된 대상자에서 질병 진행 또는 사망 위험의 61% 감소가 입증되었다 (HR=0.395 [95% CI: 0.296, 0.528], $p<0.0001$). 해당하는 PFS 중앙값은 ACP군에서 11.37개월 (95% CI: 9.79, 13.70)이었고 이와 비교해 CP군에서는 6.70개월(95% CI: 5.59, 7.33)이었으며(Table 9), 12- 및 18-개월 무사건 비율은 ACP군에서 각각 48% 및 31%였고, 이와 비교해 CP군에서는 13% 및 3%였다.

Table 9: Summary of Progression-free Survival by BICR - Stratified Analysis; Full Analysis Set (Study 61186372NSC3001)		
Analysis set: Full	CP 155	ACP 153
Event	132 (85.2%)	84 (54.9%)
Censored	23 (14.8%)	69 (45.1%)
Time to event (months)		
25th percentile (95% CI)	4.21 (3.48, 4.40)	6.70 (5.39, 7.72)
Median (95% CI)	6.70 (5.59, 7.33)	11.37 (9.79, 13.70)
75th percentile (95% CI)	9.95 (8.87, 11.01)	NE (16.62, NE)
Range	(0.0+, 23.6+)	(0.0+, 23.6+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.51 (0.43, 0.59)	0.77 (0.69, 0.83)
12-month event-free rate (95% CI)	0.13 (0.08, 0.19)	0.48 (0.39, 0.56)
18-month event-free rate (95% CI)	0.03 (0.01, 0.09)	0.31 (0.22, 0.40)
p-value ^a		<0.0001
Hazard ratio (95% CI) ^b		0.395 (0.296, 0.528)

Figure 3: Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival by BICR; Full Analysis Set (Study 61186372NSC3001)



(2) ORR

BICR 평가 ORR에서 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었는데, ACP군에서의 반응자 비율(111명[73.0%])이 CP군(72명[47.4%])에 비해 더 높아서, 산출된 오즈비가 2.971 (95% CI: 1.844, 4.787; $p<0.0001$)이었다(Table 10). ACP군에서 가장 우수한 반응으로 질병 진행을 경험한 대상자 비율이 낮음에 따라(ACP군에서 2.6% vs CP군에서 10.5%) 일차 치료 상황에서 ACP의 높은 효력(potency)이 입증되었다.

(3) DoR

CCO인 2023년 5월 3일에, 확정된 반응자 중, ACP군에서 CP군과 비교해 약 3배 정도 더 많은 대상자(49.0% vs 18.2%)가 반응을 유지하였다 (Table 11). 이에 상응하여, ACP군에서의 DoR 중앙값(10.09개월; 95% CI: 8.48, 13.90)이 CP군(5.55개월; 95% CI: 4.44, 6.93)의 2배였다. CCO 시점(2023년 5월 3일)에, ACP군의 대상자 70명(46.4%)과 CP군의 대상자 24명(15.5%)이 투여를 지속하고 있었다.

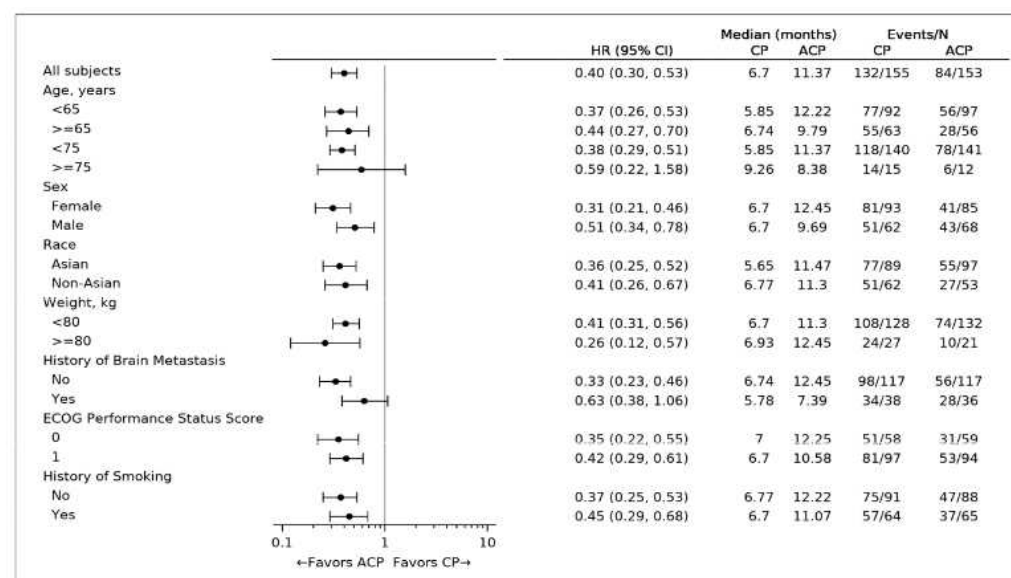


Table 10: Summary of Objective Response Rate Based on RECIST v1.1 Criteria in Subjects With Measurable Disease at Baseline by BICR – Stratified Analysis; Full Analysis Set (Study 61186372NSC3001)

	CP	ACP
Analysis set: Full	155	153
Number of subjects with measurable disease at baseline	152	152
Responders (CR + PR)	72	111
Objective response rate	47.4%	73.0%
95% CI	(39.2%, 55.6%)	(65.2%, 79.9%)
p-value*		<0.0001
Odds ratio (95% CI)*		2.971 (1.844, 4.787)
Best Overall Response		
Complete Response (CR)	1 (0.7%)	6 (3.9%)
Partial Response (PR)	71 (46.7%)	105 (69.1%)
Stable Disease (SD)	62 (40.8%)	29 (19.1%)
Progressive Disease (PD)	16 (10.5%)	4 (2.6%)
Not Evaluable (NE)	2 (1.3%)	8 (5.3%)

Table 11: Summary of Duration of Response in Confirmed Responders Based on Subjects With Measurable Disease at Baseline by BICR; Full Analysis Set (Study 61186372NSC3001)

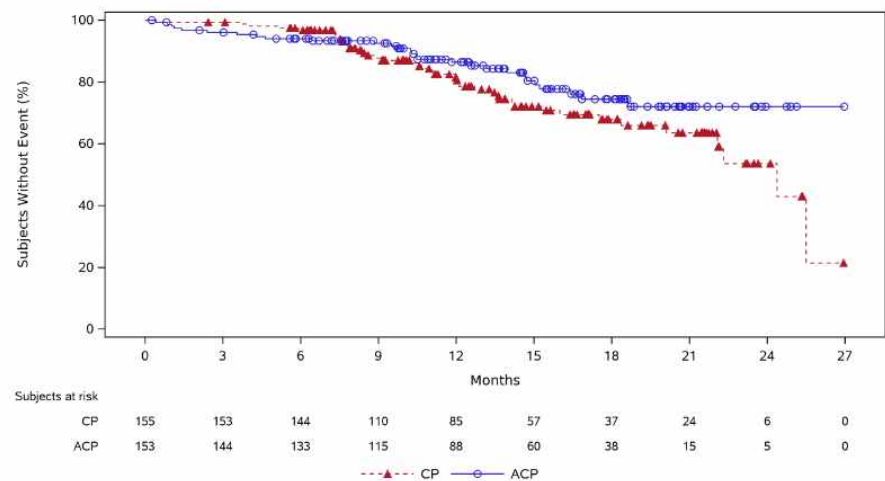
	CP	ACP
Analysis set: Full	155	153
Number of subjects with measurable disease at baseline	152	152
Confirmed Responders (Confirmed CR + Confirmed PR)	55	102
Event	45 (81.8%)	52 (51.0%)
Censored	10 (18.2%)	50 (49.0%)
Time to event (months)		
25th percentile (95% CI)	4.17 (2.86, 4.44)	6.54 (5.39, 8.21)
Median (95% CI)	5.55 (4.44, 6.93)	10.09 (8.48, 13.90)
75th percentile (95% CI)	8.94 (6.93, 11.47)	NE (15.21, NE)
Range	(1.3+, 22.4+)	(1.4+, 22.3+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.44 (0.30, 0.56)	0.77 (0.67, 0.85)
12-month event-free rate (95% CI)	0.11 (0.03, 0.23)	0.45 (0.34, 0.55)
18-month event-free rate (95% CI)	0.05 (0.01, 0.19)	0.35 (0.24, 0.47)

(4) OS

OS 중간 분석은 사망 사건이 85건 발생할 것으로 추정되는 최종 PFS 분석 시점으로 계획되었다. 하지만, 최종 PFS 분석을 위한 CCO일을 기준으로, 중앙값 14.92개월의 추적관찰 이후, ACP군에서 28건 및 CP군에서 42건으로 두 군을 통합하여 총 70건의 사망 사건이 보고되었다(Table 12). 중간 OS 분석 시점에, CP군에서 적합한 대상자 101명 중 65명이 아미반타맘 단일요법으로 전화되었음에도, ACP군에서 생존 개선 추세를 강하게 보였다(HR: 0.675 [95% CI: 0.418, 1.090]; p=0.106). 18개월 및 24개월에 OS 비율은 ACP군에 배정된 대상자에서 각각 74% 및 72%였던 반면 CP를 투여받은 대상자에서는 각각 68% 및 54%였다 (Table 12).

Table 12: Summary of Overall Survival - Unstratified Analysis; Full Analysis Set (Study 61186372NSC3001)		
Analysis set: Full	CP 155	ACP 153
Event	42 (27.1%)	28 (18.3%)
Censored	113 (72.9%)	125 (81.7%)
Time to event (months)		
25th percentile (95% CI)	13.67 (11.10, 18.37)	16.85 (13.96, NE)
Median (95% CI)	24.38 (22.08, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	25.49 (24.38, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.4, 26.9+)	(0.3+, 27.0+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.97 (0.92, 0.99)	0.94 (0.89, 0.97)
12-month event-free rate (95% CI)	0.82 (0.74, 0.87)	0.86 (0.79, 0.91)
18-month event-free rate (95% CI)	0.68 (0.58, 0.76)	0.74 (0.64, 0.82)
24-month event-free rate (95% CI)	0.54 (0.37, 0.68)	0.72 (0.61, 0.81)
p-value*		0.1056
Hazard ratio (95% CI) ^b		0.675 (0.418, 1.090)

Figure 6: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival; Full Analysis Set (Study 61186372NSC3001)



4) 안전성 결과

(1) 이상사례 요약

CCO 시점(2023년 5월 3일)에, ACP군의 대상자 70명(46.4%)과 CP군의 대상자 24명(15.5%)이 투여를 지속하고 있었다(Table 5). 시험 투여를 중단한 가장 일반적인 사유는 질병 진행이었고, CP군에서 질병 진행으로 인한 중단 비율이 더 높았다(ACP군에서 33.1% vs CP군에서 69%).

ACP군에서 투여 기간의 중앙값은 9.72개월(아미반타팜의 경우 9.26개월 [범위: 0.0; 26.9], 카보플라틴의 경우 2.14개월 [범위: 0.0; 3.8], 페메트렉시드의 경우 8.34개월 [범위: 0.0; 24.9])이었다. CP군에서 투여 기간의 중앙값은 6.74개월(카보플라틴의 경우 2.14개월 [범위: 0.0; 3.9], 페메트렉시드의 경우 6.74개월 [범위: 0.0; 25.3])이었다.

Table 5: Treatment Disposition; Safety Analysis Set (Study 61186372NSC3001)			
	CP	ACP	Total
Analysis set: Safety	155	151	306
Subjects ongoing	24 (15.5%)	70 (46.4%)	94 (30.7%)
Discontinued all study treatment	131 (84.5%)	81 (53.6%)	212 (69.3%)
Reason for discontinuation ^a			
Progressive disease	107 (69.0%)	50 (33.1%)	157 (51.3%)
Adverse event	14 (9.0%)	14 (9.3%)	28 (9.2%)
Adverse event - COVID-19 related	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
Subject refused further study treatment	5 (3.2%)	12 (7.9%)	17 (5.6%)
Non-compliance with study drug	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
Death	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Physician decision	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Other	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)

(2) 흔하게 발생한 이상사례

대표 용어별로 가장 흔히 보고된 TEAE(ACP 또는 CP군에서 참여자의 >20%로 정의됨)는 EGFR 관련 TEAE인 손발톱주위염(56.3% ACP vs 0% CP), 발진(53.6% vs 7.7%), 여드름양 피부염(31.1% vs 3.2%), 구내염(25.2% vs 5.8%), 설사(20.5% vs 12.9%), MET 관련 TEAE인 저알부민혈증(41.1% vs 9.7%) 및 말초부종(29.8% vs 10.3%), 화학요법 관련 혈액학적 TEAE인 호중구감소증(58.9% vs 45.2%), 빈혈(50.3% vs 54.8%), 백혈구감소증(37.7% vs 32.3%), 혈소판감소증(36.4% vs 29.7%), 기타 TEAE인 IRR(41.7% vs 1.3%), 변비(39.7% ACP vs 30.3% CP), 오심(36.4% vs 41.9%), 식욕 감소(35.8% vs 27.7%), ALT 증가(33.1% vs 36.1%), AST 증가(31.1% vs 32.9%), COVID-19(23.8% vs 13.5%), 저칼륨혈증(21.2% vs 8.4%), 구토(21.2% vs 18.7%), 피로(15.2% vs 20.6%)였다.

(3) 이상사례의 중증도

3등급 이상의 TEAE는 ACP군의 75.5% 및 CP군의 53.5%에서 보고되었다. 아미반타맙의 알려진 안전성 프로파일(발진, 여드름양 피부염, 손발톱주위염, 저칼륨혈증)과 일치하는 TEAE는 ≥3등급의 TEAE에서 치료군 간에 나타난 차이 중 다수를 차지한다.

SAE는 ACP군의 37.1% 및 CP군의 31.0%에서 보고되었다. 두 치료군 모두에서 가장 흔하게 보고된 SAE는 폐암과 관련된 혼한 동반 질환인 폐렴(4.0% ACP vs 2.6% CP)이었다.

Table 5: Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study Integrated Summary of Safety)

Analysis set: Safety	CP	ACP	CHRYSLIS	COMBINED
	PAPILLON	PAPILLON		
	155	151		
Subjects with 1 or more:				
TEAEs	152 (98.1%)	151 (100.0%)		
Grade 3 or greater TEAEs	83 (53.5%)	114 (75.5%)		
Maximum toxicity grade				
Grade 1	13 (8.4%)	2 (1.3%)		
Grade 2	56 (36.1%)	35 (23.2%)		
Grade 3	65 (41.9%)	85 (56.3%)		
Grade 4	14 (9.0%)	22 (14.6%)		
Grade 5	4 (2.6%)	7 (4.6%)		
Serious TEAEs	48 (31.0%)	56 (37.1%)		
TEAEs leading to discontinuation of any study agent	16 (10.3%)	36 (23.8%)		
TEAEs leading to discontinuation of Amivantamab	NA	17 (11.3%)		
TEAEs leading to discontinuation of Carboplatin	3 (1.9%)	13 (8.6%)		
TEAEs leading to discontinuation of Pemetrexed	13 (8.4%)	28 (18.5%)		
TEAEs leading to drug interruption of any study agent ^f	57 (36.8%)	104 (68.9%)		
TEAEs leading to interruption of Amivantamab ^g	NA	97 (64.2%)		
TEAEs leading to interruption of Carboplatin ^g	29 (18.7%)	38 (25.2%)		
TEAEs leading to interruption of Pemetrexed ^g	56 (36.1%)	86 (57.0%)		
TEAEs leading to dose reduction of any study agent	35 (22.6%)	73 (48.3%)		
TEAEs leading to reduction of Amivantamab	NA	54 (35.8%)		
TEAEs leading to reduction of Carboplatin	18 (11.6%)	30 (19.9%)		
TEAEs leading to reduction of Pemetrexed	33 (21.3%)	41 (27.2%)		
TEAEs leading to death ^h	4 (2.6%)	7 (4.6%)		
Related TEAEs leading to death ^h	2 (1.3%)	3 (2.0%)		
COVID-19 associated TEAEs ^d	25 (16.1%)	44 (29.1%)		
COVID-19 associated serious TEAEs ^d	1 (0.6%)	5 (3.3%)		
COVID-19 associated non-serious TEAEs ^d	24 (15.5%)	40 (26.5%)		
COVID-19 associated grade 3 or greater TEAEs ^d	1 (0.6%)	5 (3.3%)		
COVID-19 associated TEAEs ^d leading to death	0	2 (1.3%)		

(4) 사망

PAPILLON에서 사망을 초래한 TEAE는 ACP군 참여자 7명(심폐정지, 패혈증, 사망, CVA, 폐렴, COVID-19, COVID-19 폐렴)과 CP군 참여자 4명(패혈증, 급성 MI, 사망, 호흡곤란)에서 발생했다. 이러한 사건에 대한 심층적인 의학적 검토 결과, 새로운 안전성 실마리 정보를 시사하지 않았다.

Table 7: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Summary of Safety)

	CP		ACP
	PAPILLON	PAPILLON	
Analysis set: Safety	155	151	
Subjects with 1 or more TEAEs leading to death	4 (2.6%)	7 (4.6%)	
System organ class			
Preferred term			
Infections and infestations	1 (0.6%)	4 (2.6%)	
Pneumonia	0	1 (0.7%)	
COVID-19	0	1 (0.7%)	
COVID-19 pneumonia	0	1 (0.7%)	
Sepsis	1 (0.6%)	1 (0.7%)	
Cardiac disorders	1 (0.6%)	1 (0.7%)	
Cardio-respiratory arrest	0	1 (0.7%)	
Acute myocardial infarction	1 (0.6%)	0	
General disorders and administration site conditions	1 (0.6%)	1 (0.7%)	
Death	1 (0.6%)	1 (0.7%)	
Nervous system disorders	0	1 (0.7%)	
Cerebrovascular accident	0	1 (0.7%)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.6%)	0	
Dyspnoea	1 (0.6%)	0	

(5) 용량 감량을 초래한 이상사례

1회 이상 시험 치료의 용량 감량을 초래한 TEAE는 ACP(PAPILLON: 48.3%, CHRYSALIS ACP: 30% 및 병합 ACP: 46.2%)에서 CP(PAPILLON: 22.6%)에 비해 더 높은 빈도로 발생했다.

5가지의 흔히 보고된 용량 감량을 초래한 TEAE(PAPILLON의 ACP 또는 CP군 또는 병합 ACP 참여자의 ≥5%에서 발생한 것으로 정의됨)가 있었다: 발진, 여드름양 피부염, 호중구감소증, 손발톱주위염, 혈소판감소증(Table 9). 각 그룹 내 이러한 TEAE의 발생 빈도는 아래에 나와 있다.

Table 9: Most Commonly-Reported TEAEs Leading to Dose Reduction

Adverse Event	CP	ACP
	PAPILLON (n=155)	PAPILLON (n=151)
At Least 1 TEAE Leading to Dose Reduction		
any	35 (22.6%)	73 (48.3%)
amivantamab	NA	54 (35.8%)
carboplatin	18 (11.6%)	30 (19.9%)
pemetrexed	33 (21.3%)	41 (27.2%)
Rash		
any	0	14 (9.3%)
amivantamab	NA	14 (9.3%)
carboplatin	0	0
pemetrexed	0	1 (0.7%)
Dermatitis: Acneiform		
any	0	7 (4.6%)
amivantamab	NA	7 (4.6%)
carboplatin	0	0
pemetrexed	0	1 (0.7%)
Neutropenia		
any	8 (5.2%)	14 (9.3%)
amivantamab	NA	1 (0.7%)
carboplatin	4 (2.6%)	10 (6.6%)
pemetrexed	8 (5.2%)	13 (8.6%)
Paronychia		
any	0	12 (7.9%)
amivantamab	NA	12 (7.9%)
carboplatin	0	0
pemetrexed	0	0
Thrombocytopenia		
any	13 (8.4%)	10 (6.6%)
amivantamab	NA	0
carboplatin	10 (6.5%)	10 (6.6%)
pemetrexed	12 (7.7%)	10 (6.6%)

(6) 시험약 일시 중지를 유발한 이상사례

PAPILLON에서 가장 흔히 보고된 약물 일시 중지를 초래한 TEAE는 ACP군에서 CP군에 비해 더 높은 발생률을 나타냈다(단, 대체로 유사한 발생률을 나타낸 COVID-19, 혈소판감소증 및 빈혈 제외).

- 호중구감소증(16.6% ACP vs 7.1% CP), 발진(11.9% vs 0%), 여드름양 피부염(5.3% vs 0%), 손발톱주위염(8.6% vs 0%), COVID-19(7.9% vs 7.7%), 저칼륨혈증(6.6% vs 0%), 혈소판감소증(6.0% vs 5.2%), 빈혈(5.3% vs 7.1%).

Table 10: Most Commonly-Reported TEAEs Leading to Drug Interruption		
Adverse Event	CP	ACP
	PAPILLON (n=155)	PAPILLON (n=151)
At Least 1 TEAE Leading to Drug Interruption		
any	57 (36.8%)	104 (68.9%)
amivantamab	NA	97 (64.2%)
carboplatin	29 (18.7%)	38 (25.2%)
pemetrexed	56 (36.1%)	86 (57.0%)
Neutropenia		
any	11 (7.1%)	25 (16.6%)
amivantamab	NA	20 (13.2%)
carboplatin	8 (5.2%)	16 (10.6%)
pemetrexed	11 (7.1%)	18 (11.9%)
Rash		
any	0	18 (11.9%)
amivantamab	NA	17 (11.3%)
carboplatin	0	5 (3.3%)
pemetrexed	0	11 (7.3%)
Dermatitis Acneiform		
any	0	8 (5.3%)
amivantamab	NA	7 (4.6%)
carboplatin	0	1 (0.7%)
pemetrexed	0	5 (3.3%)
Paronychia		
any	0	13 (8.6%)
amivantamab	NA	13 (8.6%)
carboplatin	0	1 (0.7%)
pemetrexed	0	5 (3.3%)
COVID-19		
any	12 (7.7%)	12 (7.9%)
amivantamab	NA	12 (7.9%)
carboplatin	2 (1.3%)	1 (0.7%)
pemetrexed	12 (7.7%)	10 (6.6%)
Hypokalemia		
any	0	10 (6.6%)
amivantamab	NA	8 (5.3%)
carboplatin	0	3 (2.0%)
pemetrexed	0	6 (4.0%)
Thrombocytopenia		
any	8 (5.2%)	9 (6.0%)
amivantamab	NA	8 (5.3%)
carboplatin	4 (2.6%)	1 (0.7%)
pemetrexed	8 (5.2%)	4 (2.6%)
Anemia		
any	11 (7.1%)	8 (5.3%)
amivantamab	NA	4 (2.6%)
carboplatin	7 (4.5%)	2 (1.3%)
pemetrexed	11 (7.1%)	8 (5.3%)

(7) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

① 발진

이차 치료 상황(백금 기반 화학요법 실패 후)에서 아미반타맙 단독요법으로 치료받은 진행성 NSCLC 집단(n=380)의 경우 대부분의 참여자에서 발진(그룹 용어)이 보고되었는데, 치료 기간 중앙값 4개월의 치료 과정 동안 76%의 참여자에서 임의 등급의 발진이 보고되었고 3%의 참여자에서 3~4등급 발진이 보고되었다(RYBREVANT SmPC 2023). 발진은 또한 페메트렉세드의 독성으로 알려져 있으며, 페메트렉세드로 치료받은 참여자의 10%에서 임의 등급의 발진이 보고되었다(페메트렉세드 USPI 2022). PAPILLON에서 발진은 ACP군의 89.4% 및 CP군의 18.1%에서 보고되었다.

② IRR

이차 치료 상황(백금 기반 화학요법 실패 후)에서 아미반타맙 단독요법으로 치료받은 진행성 NSCLC 집단(n=380)의 경우 절반 이상의 참여자에서 IRR이 보고되었는데, 치료 기간 중앙값 4개월의 치료 과정

동안 67%의 참여자에서 임의 등급 IRR이 보고되었고 2%의 참여자에서 3등급 IRR이 보고되었다(RYBREVANT SmPC 2023).

PAPILLON에서 IRR은 ACP군의 41.7% 및 CP군의 1.3%에서 보고되었다.

③ 폐장염/ILD

이차 치료 상황(백금 기반 화학요법 실패 후)에서 아미반타맙 단독요법으로 치료받은 진행성 NSCLC 집단(n=380)의 경우 치료 기간 중앙값 4개월의 치료 과정 동안 폐장염/ILD의 발생률 3%가 보고되었다(RYBREVANT SmPC 2023).

폐장염/ILD는 ACP군 참여자 4명(2.6%)에서 보고되었으며, CP군에서는 없었다.

<MARIPOSA-2>

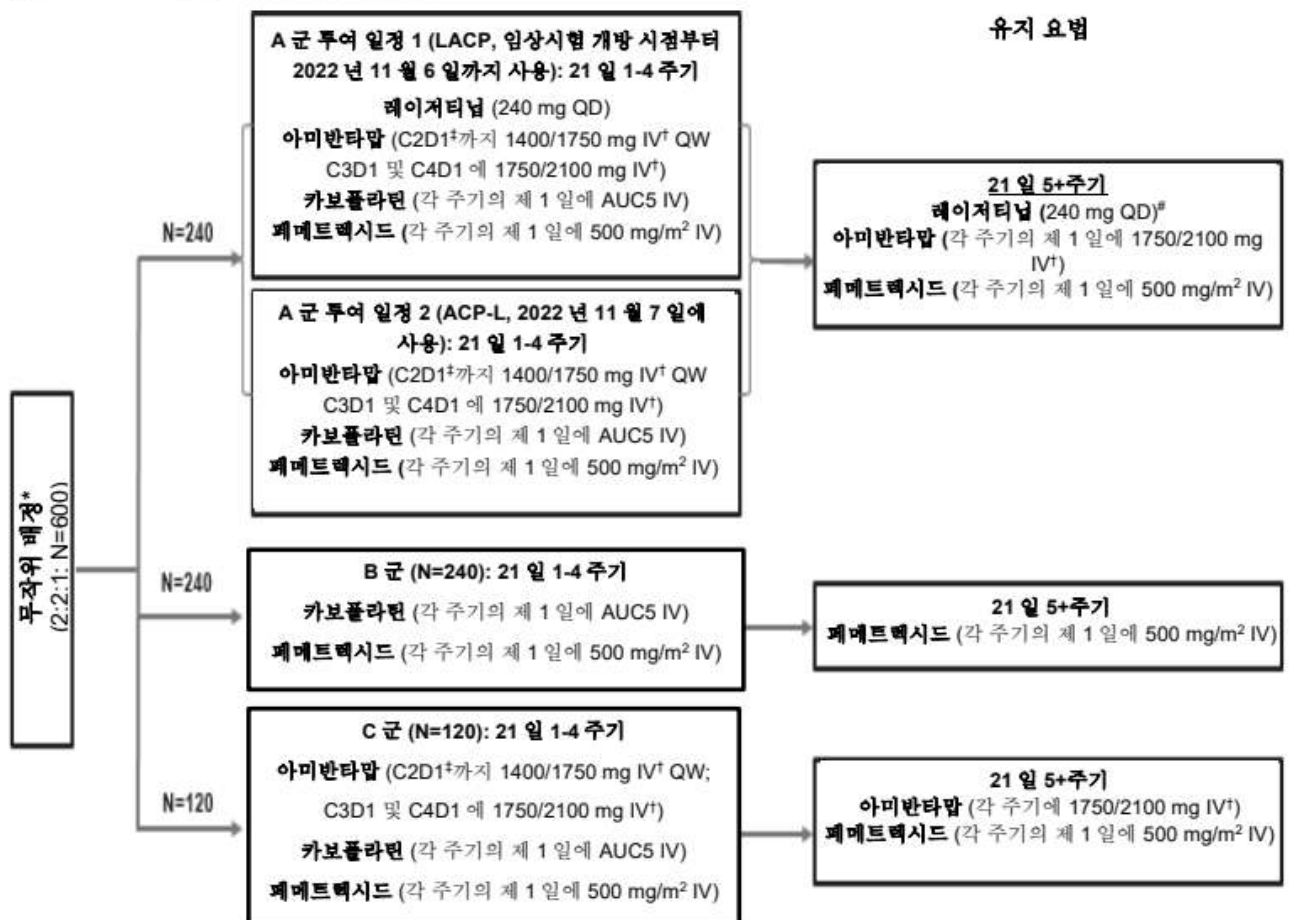
1) 임상시험설계

(1) 일반사항

MARIPOSA-2는 오시머티닙을 사용한 치료 중 또는 치료 후 질병 진행이 발생한 국소 진행성 또는 전이성 EGFRm NSCLC 시험대상자에서 LACP/ACP-L 대 CP(B군) 및 ACP(C군) 대 CP(B군)의 유효성과 안전성을 비교하기 위해 진행 중인, 무작위배정, 공개라벨, 다기관, 3상 시험이다. 뇌전이 병력이 있는 환자는 전이가 안정적이고 무증상인 경우 참여하기에 적합하였다.

계획된 총 표본 크기는 3개 투여군에 2:2:1로 무작위배정된 약 600명의 시험대상자였다. 2023년 4월 12일을 기준으로, 657명의 시험대상자가 무작위배정되어 본 시험의 등록이 완료되었다.

그림 1: 임상시험의 개괄 도해



- CP 투여군:
 - 최대 4주기 동안 각 21일 주기의 제1일에 카르보플라틴 AUC 5, 최대 750 mg.
 - 최대 4주기 동안 카르보플라틴과 병용하여 각 21일 주기의 제1일에 페메트렉세드 500 mg/m²(엽산 및 비타민 B12 보충제와 함께). 이후 질병 진행까지 유지.
- ACP 투여군:
 - 21일 주기로 IV 주입에 의한 아미반타말 : 주기 1 제1/2일(즉, 첫 번째 용량은 제1일과 2에 걸쳐 분할: 제1일에 350 mg 투여 및 제 2일에 1,050 mg[<80 kg] 또는 1,400 mg[≥80 kg] 투여), 8일, 15일 및 주기 2 제1일에 1,400 mg(체중 ≥80 kg인 경우 1,750 mg), 주기 3에 시작하여 각 21일 주기의 제1일에 1,750 mg(체중 ≥80 kg인 경우 2,100 mg)
 - 최대 4주기 동안 각 21일 주기의 제1일에 카르보플라틴 AUC 5.
 - 최대 4주기 동안 카르보플라틴과 병용하여 각 21일 주기의 제1일에 페메트렉세드 500 mg/m²(엽산 및 비타민 B12 보충제와 함께). 이후 질병 진행까지 유지 단독요법.

(2) 통계적 방법

- 가설
 - ACP 가 CP 에 비해 우월한 무진행 생존 (PFS)을 보일 것이다.
- 시험대상자 수 산출
 - 임상시험에서 총 약 600 명의 적합한 참가자를 2:2:1 비율 (A 군: B 군: C 군)로 무작위 배정한다. CP 에 대한 PFS 중앙값은 5.5개월로 추정된다 (Mok 2017; Soria 2015). LACP/ACPL 과 ACP 각각 PFS 중앙값이 8.5 개월이라고 가정할 때, 약 16 개월의 모집 기간과 추가 3 개월의 추적조사를 실시할 경우, 세 군 모두 통합하여 총 350 건의 PFS 사건은 양측 유의 수준 5%에서 전체 family-wise Type I error rate 를 가정한 로그 순위 검정을 이용해서 CP 대비 LACP/ACP-L 에 대해 진행 또는 사망 위험의 35% 감소 (LACP/ACP-L 대 CP 및 ACP 대 CP 에 대해 각각 HR 0.65)를 탐지하기 위한 약 93%의 검정력을, 그리고 CP 대비 ACP 에 대해 83%의 검정력을 제공할 것이다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

참가자들은 국소 진행성 또는 전이성 질병 진단 시점에 FDA 승인 검사 또는 CLIA 인증 실험실 (미국 내 시험기관) 또는 공인된 현지 실험실 (미국 외 시험기관)에서 ctDNA 또는 종양 조직에 대한 검증된 다른 검사에 의해서, Exon 19del 또는 Exon 21 L858R 돌연변이를 특징으로 하는 국소 진행성 또는 전이성 비편평 NSCLC 가 조직학적 또는 세포학적으로 반드시 확인되었어야 한다. EGFR 돌연변이가 기록된 초기 검사 보고서의 식명화된 사본이 참가자 기록에 반드시 포함되어야 하며, 스크리닝기 동안 의뢰자에게 반드시 제출해야 한다. 시험기관 또는 현지 정책에서 이 보고서의 제공을 허용하지 않을 경우, 의뢰자가 승인한 그에 준하는 서류를 반드시 제공해야 한다.

(2) 인구통계

인구학적 특성 및 베이스라인 특성은 ACP 및 CP 투여군 전반에 걸쳐 균형을 이루고 있었다. 전체 연령 중앙값은 62.0세(범위: 31~85세)였고, 시험대상자의 37.8%가 65세 이상이었다. 시험대상자의 총 60.4%가 여성이었고, 48.2%가 아시아인이었으며, 46.4%는 백인이었다. 베이스라인 ECOG 신체활동도 점수는 시험대상자의 39.6%에서 0이었고 시험대상자의 60.4%에서 1이었다. 베이스라인에서 시험대상자의 총 86.0%가 체중이 80 kg 미만이었으며, 65.5%는 흡연 이력이 없었다.

표 4: 인구학적 특성 및 베이스라인 특성의 요약 - CP / ACP; 전체 분석 세트 (시험 INI-61186372NSC3002)

	CP	ACP	합계
분석 세트: 전체	263	131	394

표 4: 인구학적 특성 및 베이스라인 특성의 요약 - CP / ACP; 전체 분석 세트
(시험 JNJ-61186372NSC3002)

	CP	ACP	합계
연령, 년			
N	263	131	394
평균(SD)	60.6(10.13)	61.2(10.06)	60.8(10.10)
중앙값	62.0	62.0	62.0
범위	(31; 85)	(36; 84)	(31; 85)
<65	166(63.1%)	79(60.3%)	245(62.2%)
>=65	97(36.9%)	52(39.7%)	149(37.8%)
<75	244(92.8%)	118(90.1%)	362(91.9%)
>=75	19(7.2%)	13(9.9%)	32(8.1%)
성별			
N	263	131	394
여성	157(59.7%)	81(61.8%)	238(60.4%)
남성	106(40.3%)	50(38.2%)	156(39.6%)
미분화	0	0	0
불명	0	0	0
인종			
N	263	131	394
아메리카 인디안 또는 알래스카 토착 아시아인	3(1.1%)	1(0.8%)	4(1.0%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	127(48.3%)	63(48.1%)	190(48.2%)
하와이 출신 또는 기타 태평양 섬 주민	1(0.4%)	3(2.3%)	4(1.0%)
백인 다수	0	0	0
보고되지 않음	123(46.8%)	60(45.8%)	183(46.4%)
불명	2(0.8%)	0	2(0.5%)
	6(2.3%)	2(1.5%)	8(2.0%)
	1(0.4%)	2(1.5%)	3(0.8%)
아시아인	127(48.3%)	63(48.1%)	190(48.2%)
비 아시아인	129(49.0%)	64(48.9%)	193(49.0%)
기타	7(2.7%)	4(3.1%)	11(2.8%)
인종			
N	263	131	394
히스패닉 또는 라틴계 아님	23(8.7%)	9(6.9%)	32(8.1%)
히스패닉 또는 라틴계	234(89.0%)	118(90.1%)	352(89.3%)
보고되지 않음	3(1.1%)	1(0.8%)	4(1.0%)
불명	3(1.1%)	3(2.3%)	6(1.5%)
체중, kg			
N	263	131	394
평균(SD)	64.28(13.892)	65.10(14.077)	64.55(13.941)
중앙값	63.00	63.00	63.00
범위	(37.2; 118.0)	(38.5; 111.9)	(37.2; 118.0)
<80kg	226(85.9%)	113(86.3%)	339(86.0%)
>=80 kg	37(14.1%)	18(13.7%)	55(14.0%)
신장, cm			
N	263	131	394
평균(SD)	164.19(10.289)	164.79(10.791)	164.39(10.449)
중앙값	163.00	163.00	163.00
범위	(140.0; 195.0)	(128.0; 190.0)	(128.0; 195.0)
체질량 지수, kg/m ²			
N	263	131	394
평균(SD)	23.71(3.926)	23.89(4.254)	23.77(4.034)
중앙값	23.63	23.53	23.60
범위	(15.9; 36.3)	(15.9; 50.0)	(15.9; 50.0)
IQ 범위	(20.57; 26.06)	(21.29; 25.78)	(20.82; 26.00)
베이스라인 ECOG 점수			
N	263	131	394
0	101(38.4%)	55(42.0%)	156 (39.6%)
1	162(61.6%)	76(58.0%)	238(60.4%)
흡연 이력			

표 4: 인구학적 특성 및 베이스라인 특성의 요약 - CP / ACP; 전체 분석 세트 (시험 JNJ-61186372NSC3002)

	CP 263	ACP 131	합계 394
N			
예	95(36.1%)	41(31.3%)	136(34.5%)
현재	4(1.5%)	1(0.8%)	5(1.3%)
전	91(34.6%)	40(30.5%)	131(33.2%)
아니요	168(63.9%)	90(68.7%)	258(65.5%)
불명	0	0	0

주: ECOG = 동부종양학협력그룹

참고: 각 매개변수의 N은 미결측값을 반영한다.

[tsidem01bc.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/tsidem01bc.sas] 2023년 9월 22일, 09:53

(3) 질환 특성

베이스라인 질환 특성은 ACP 및 CP 투여군 모두에 걸쳐 전반적으로 균형을 이루고 있었다. 시험대상자의 총 69.2%는 EGFR 엑손 19del 돌연변이가 있었고 30.8%는 EGFR 엑손 21 L858R 돌연변이가 있었다. 스크리닝 시점에, 시험대상자 69명(17.5%)은 IVA 병기가 있었고 시험대상자 324명(82.2%)은 IVB 병기가 있었다.

표 5: 베이스라인 질환 특성의 요약 - CP / ACP; 전체 분석 세트(시험 JNJ-61186372NSC3002)

	CP 263	ACP 131	합계 394
분석 세트: 전체			
N			
뇌전이의 병력			
예	120(45.6%)	58(44.3%)	178(45.2%)
아니요	143(54.4%)	73(55.7%)	216(54.8%)
돌연변이 유형			
N			
엑손 19del	183(69.8%)	89(67.9%)	272(69.2%)
엑손 21 L858R	79(30.2%)	42(32.1%)	121(30.8%)
초기 진단 시 NSCLC 아형			
N			
선암종	260(98.9%)	130(99.2%)	390(99.0%)
대세포암종	0	1(0.8%)	1(0.3%)
편평세포암종	1(0.4%)	0	1(0.3%)
기타	2(0.8%)	0	2(0.5%)
초기 진단 시 조직학 등급			
N			
중간 분화	54(20.5%)	30(22.9%)	84(21.3%)
저조한 분화	29(11.0%)	14(10.7%)	43(10.9%)
고분화	14(5.3%)	16(12.2%)	30(7.6%)
기타	166(63.1%)	71(54.2%)	237(60.2%)
초기 진단 시 암 병기			
N			
0	0	0	0
IA	2(0.8%)	1(0.8%)	3(0.8%)
IB	3(1.1%)	5(3.8%)	8(2.0%)
IIA	1(0.4%)	1(0.8%)	2(0.5%)
IIB	3(1.1%)	0	3(0.8%)
IIIA	3(1.1%)	4(3.1%)	7(1.8%)
IIIB	4(1.5%)	3(2.3%)	7(1.8%)
IIIC	2(0.8%)	0	2(0.5%)
IVA	97(37.0%)	42(32.1%)	139(35.4%)
IVB	147(56.1%)	75(57.3%)	222(56.5%)
스크리닝 시 조직학 등급			
N			
중간 분화	50(19.0%)	27(20.6%)	77(19.5%)
저조한 분화	28(10.6%)	14(10.7%)	42(10.7%)
고분화	12(4.6%)	15(11.5%)	27(6.9%)
기타	173(65.8%)	75(57.3%)	248(62.9%)
스크리닝 시 암 병기			
N			
IIIA	0	0	0
IIIB	0	0	0

표 5: 베이스라인 질병 특성의 요약 - CP / ACP: 전체 분석 세트(시험 JNJ-61186372NSC3002)

	CP	ACP	합계
IIIC	1(0.4%)	0	1(0.3%)
IVA	51(19.4%)	18(13.7%)	69(17.5%)
IVB	211(80.2%)	113(86.3%)	324(82.2%)
스크리닝 시 전이 위치 ^{a,b}			
N	263	131	394
뼈	147(55.9%)	69(52.7%)	216(54.8%)
간	62(23.6%)	31(23.7%)	93(23.6%)
뇌	108(41.1%)	54(41.2%)	162(41.1%)
림프절	164(62.4%)	85(64.9%)	249(63.2%)
부신	28(10.6%)	22(16.8%)	50(12.7%)
폐	154(58.6%)	88(67.2%)	242 (61.4 %)
기타	121(46.0%)	61(46.6%)	182(46.2%)
최초 폐암 진단 이후 경과 시간(개월)			
N	263	131	394
평균(SD)	27.277(18.6447)	28.622(17.9225)	27.724(18.3959)
중양값	22.439	25.232	23.080
범위	(4.34; 123.40)	(4.11; 115.29)	(4.11; 123.40)
전이성 질병 진단 이후 경과 시간(개월)			
N	263	131	394
평균(SD)	25.706(16.1094)	26.515(16.3853)	25.975(16.1853)
중양값	20.961	22.998	22.456
범위	(0.10; 99.12)	(0.23; 115.29)	(0.10; 115.29)

주요: NSCLC = 비소세포성 폐암

^a 시험대상자는 2개 이상의 범주에 속할 수 있다.

^b 이 기관에 대한 전이의 병력을 참조한다.

다음에서 발췌: [tsidem04abc.rtf] [PROD/inj-61186372/nsc3002/dbr csr/re csr1/tsidem04abc.sas] 2023년 9월 22일, 09:53

3) 유효성 결과

(1) BICR에 의한 무진행 생존

2023년 7월 10일 CCO를 기준으로 중양값 8.74개월의 추적관찰 후, 총 371건의 BICR 평가 PFS 사례가 3개 투여군 모두에서 관찰되었으며, 이는 SAP에 사전에 명시된 PFS의 일차 분석에 대한 요건을 충족하였다.

BICR 평가 PFS에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 치료 효과를 확인할 수 있었으며, 질병 진행 또는 사망 위험이 CP 투여군에 비해 ACP 투여군에 무작위배정된 시험대상자에서 52% 감소하였음을 입증했다(HR=0.48[95% CI: 0.36], 0.64], p<0.0001). 상응하는 PFS 중양값은 ACP 투여군에서 6.28개월이었던 반면 CP 투여군에서는 4.17개월이었다(Ref146182044). 6개월, 9개월 및 12개월 무진행 발생률은 ACP 투여군에서 각각 51%, 38%, 22%, CP 투여군에서 각각 30%, 16%, 13%였다.

표 6: 무진행 생존 요약 - 1차 분석 - 총화 분석 - BICR: 전체 분석 세트(시험 JNJ-61186372NSC3002)

	CP	ACP
분석 세트: 전체	263	131
사건	171(65.0%)	74(56.5%)
중도절단	92(35.0%)	57(43.5%)
사건 발생까지의 시간(개월)		
25번째 백분위수(95% CI)	2.50(1.51, 2.83)	4.37(4.17, 5.39)
중양값(95% CI)	4.17(4.04, 4.44)	6.28(5.55, 8.41)
75번째 백분위수(95% CI)	6.93(5.78, 8.31)	11.76(9.72, NE)
범위	(0.0+, 14.0+)	(0.0+, 14.9)
6개월 무사건 비율(95% CI)	0.30(0.23, 0.36)	0.51(0.41, 0.60)
9개월 무사건 비율(95% CI)	0.16(0.11, 0.23)	0.38(0.28, 0.48)
12개월 무사건 비율(95% CI)	0.13(0.08, 0.20)	0.22(0.12, 0.34)
p-값 ^a (ACP 대 CP)		<0.0001
위험 비율(95% CI) ^b (ACP 대 CP)		0.48(0.36, 0.64)

^a p-값은 오시머티닙 요법 차수(1차 대 2차), 뇌전이 병력(예 또는 아니요) 및 아시아인 인종(예 대 아니요)

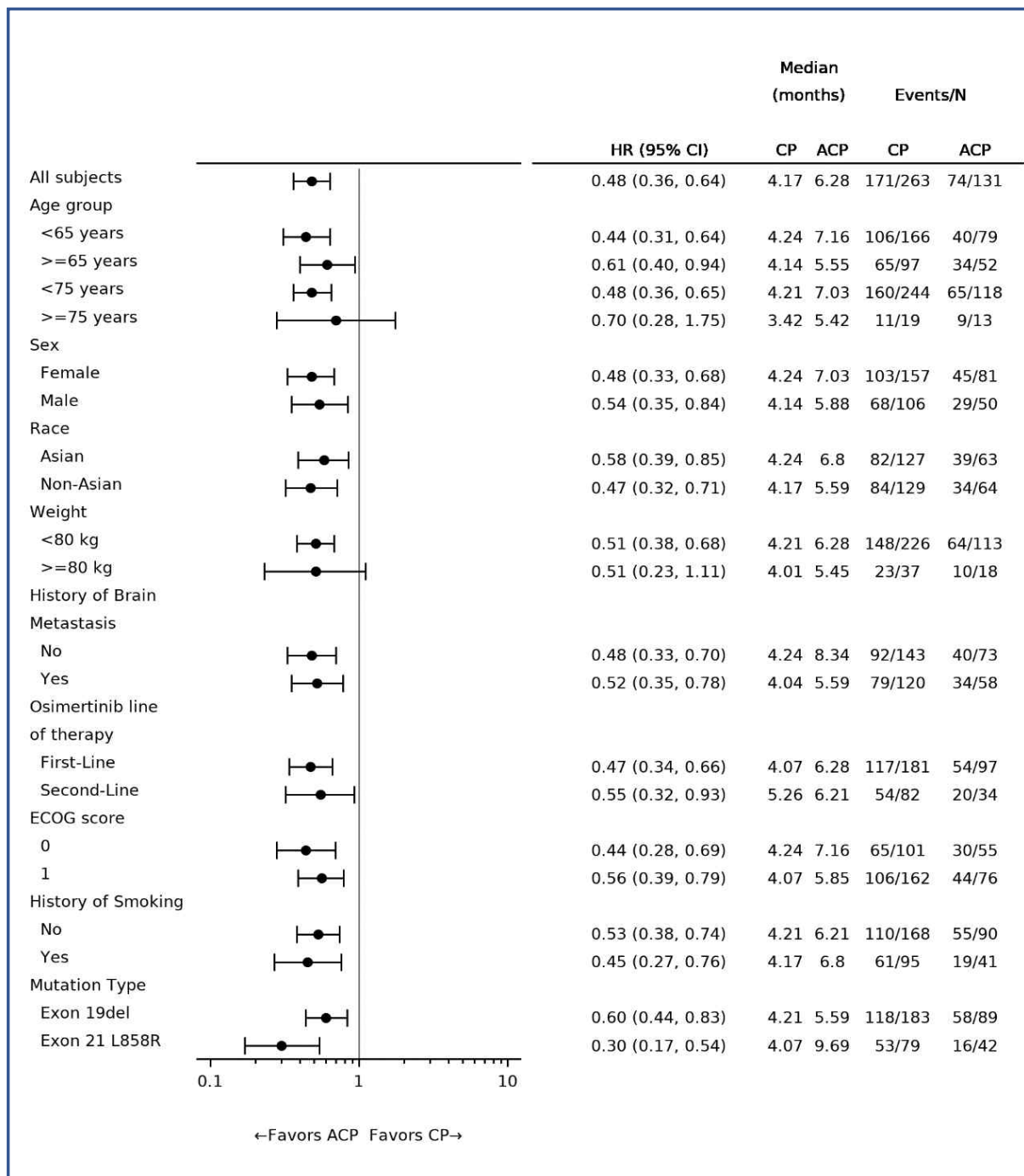
표 6: 무진행 생존 요약 - 1차 분석 - 층화 분석 - BICR: 전체 분석 세트(시험 JNJ-61186372NSC3002)

여부에 따라 층화한 로그 순위 검정에서 구한다.

^b 위험 비율은 층화 비례 위험 모델에서 구한 것이다. 위험 비율 <1은 실험적 치료에 유리하다.

참고: + = 중도절단 관찰; NE = 추정할 수 없음

다음에서 발췌: [tefpfs01.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/tefpfs01.sas] 2023년 9월 13일, 12:28



(2) ORR

BICR 평가에 근거하여, ACP 투여군 시험대상자 130명과 CP 투여군 시험대상자 260명이 베이스라인에

측정 가능한 질병이 있었으며 ORR 분석에 포함되었다. BICR 평가 ORR에 따르면 CP 투여군(94명 [36.2%])과 비교하여 ACP 투여군(83명[63.8%])에서 반응자 비율이 유의하게 더 높았고, 오즈비 3.10을 나타냈다(95% CI: 2.00, 4.80; $p < 0.0001$). 특히, CP 투여군(20.0%)에 비해 ACP 투여군(7.7%)에서 최상의 반응으로 질병 진행을 보인 시험대상자의 비율이 더 낮았다.

표 7: 베이스라인에서 측정 가능 질병이 있는 시험대상자의 RECIST[버전 1.1]에 근거한 객관적 반응률 요약 - BICR: 전체 분석 세트(시험 JNJ-61186372NSC3002)

	CP 263	ACP 131
분석 세트: 전체		
베이스라인에서 측정 가능한 질병을 나타낸 시험대상자 수	260	130
객관적 반응률(CR+PR) 95% CI	94(36.2%) (30.3%, 42.3%)	83(63.8%) (55.0%, 72.1%)
p-값 ^a (ACP 대 CP) 오즈비(95% CI) ^b (ACP 대 CP)		<0.0001 3.10(2.00, 4.80)
최상의 전체 반응		
완전반응(CR)	1(0.4%)	2(1.5%)
부분반응(PR)	93(35.8%)	81(62.3%)
안전 병변(SD)	82(31.5%)	30(23.1%)
질병 진행(PD)	52(20.0%)	10(7.7%)
평가할 수 없음(NE)	32(12.3%)	7(5.4%)

^a p-값은 오시머티닙 요법 차수(1차 대 2차), 뇌전이 병력(예 또는 아니요), 아시아인 인종(예 대 아니요) 여부에 따라 층화한 로지스틱 회귀에서 구한다.

^b 오즈비 >1은 실험 치료에 유리하다.

참고: CR과 PR은 확증할 필요가 없었다. 반응자 %는 베이스라인에서 측정 가능한 질병을 나타낸 시험대상자 수에 기반한다.

다음에서 발췌: [teforr01b.rtf] [PROD/inj-61186372/nsc3002/dbr csr/re csr1/teforr01.sas] 2023년 8월 24일, 19:09

(3) DoR

확인된 반응자의 DOR 중앙값은 ACP 투여군에서 6.90개월(95% CI: 5.52, NE)이었고 CP 투여군에서 5.55개월(95% CI: 4.17, 9.56)이었다. 확인된 반응자에 대한 BICR 평가 DOR은 CP 투여군에서 20.0% 대비 ACP 투여군에서 31.9%에서 6개월 이상이였다. CCO 시점에 여전히 진행 중인 확인된 반응을 나타낸 시험대상자의 비율은 ACP 투여군에서 58.0%, CP 투여군에서 54.7%였다.

표 8: 베이스라인에 측정 가능 질병이 있는 시험대상자에 기반한 확인된 반응자의 반응기간 요약 - BICR: 전체 분석 세트(시험 JNJ-61186372NSC3002)

	CP 263	ACP 131
분석 세트: 전체		
베이스라인에서 측정 가능한 질병을 나타낸 시험대상자 수	260	130
반응자(확인된 CR + 확인된 PR)	75	69
사건 중도절단	34(45.3%) 41(54.7%)	29(42.0%) 40(58.0%)
사건까지의 시간(개월) ^a		
25번째 백분위수(95% CI)	2.99(2.79, 4.17)	4.17(3.94, 5.59)
중앙값(95% CI)	5.55(4.17, 9.56)	6.90(5.52, NE)
75번째 백분위수(95% CI)	11.10(6.64, NE)	12.12(9.69, NE)
범위	(1.0+, 12.4+)	(1.2+, 12.1)
반응 기간 >=6개월	15(20.0%)	22(31.9%)
반응 기간 >=12개월	1(1.3%)	1(1.4%)
반응 기간 >=18개월	0	0

표 8: 베이스라인에 측정 가능 질병이 있는 시험대상자에 기반한 확인된 반응자의 반응기간 요약 - BICR: 전체 분석 세트(시험 JNJ-61186372NSC3002)

	CP	ACP
주요: CI = 신뢰구간, + = 중도절단 관찰, NE = 추정할 수 없음		
^a 사분위수 및 95% CI는 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정된다.		
참고: 비율은 CR 또는 PR을 달성한 시험대상자 수에 기반함		
주: 확인된 CR 및 PR		
다음에서 발췌: [tefdor01c.rtf] [PROD/inj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/tefdor01c.sas] 2023년 8월 25일, 09:32		

(4) OS

CCO 날짜를 기준으로, ACP 투여군에서 시험대상자 27명(20.6%)과 CP 투여군에서 65명(24.7%)이 사망하였다. CCO 당시 첫 번째 계획된 OS 중간 분석에서, CP 투여군에 비해 ACP 투여군에서 OS가 개선되는 경향이 강하게 나타났다(HR=0.77[95% CI: 0.49, 1.21], p=0.2531). 추적관찰이 제한적이기 때문에, OS 중앙값에 대한 카플란-마이어 추정치는 CCO 시점에 신뢰할 수 없다.

표 9: 전체 생존 요약 - 층화 분석: 전체 분석 세트(시험 JNJ-61186372NSC3002)

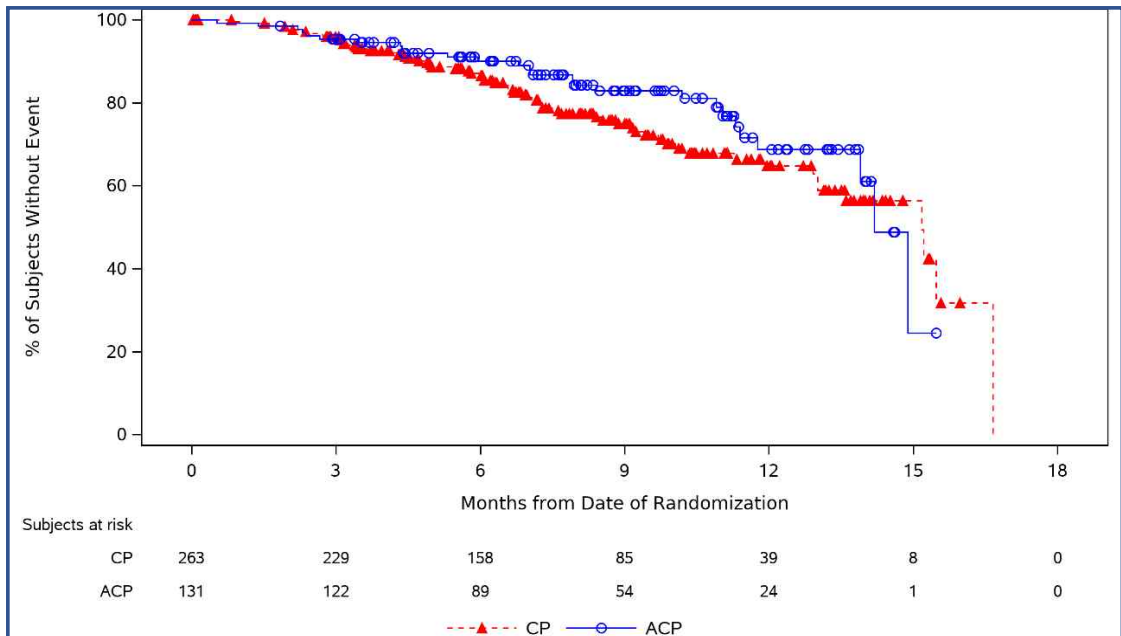
분석 세트: 전체	CP 263	ACP 131
사건 중도절단	65(24.7%) 198(75.3%)	27(20.6%) 104(79.4%)
사건 발생까지의 시간(개월)		
25번째 백분위수(95% CI)	8.87(7.06, 10.32)	11.30(8.41, 14.19)
중앙값(95% CI)	15.18(13.01, NE)	14.19(13.90, NE)
75번째 백분위수(95% CI)	16.66(15.21, NE)	14.88(14.19, NE)
범위	(0.0+, 16.7)	(0.5, 15.5+)
6개월 무사건 비율(95% CI)	0.87(0.81, 0.90)	0.90(0.83, 0.94)
9개월 무사건 비율(95% CI)	0.75(0.68, 0.81)	0.83(0.74, 0.89)
12개월 무사건 비율(95% CI)	0.65(0.56, 0.72)	0.69(0.55, 0.79)
18개월 무사건 비율(95% CI)	0(NE, NE)	NE(NE, NE)
p-값 ^a (ACP 대 CP)		0.2531
위험 비율(95% CI) ^b (ACP 대 CP)		0.77(0.49, 1.21)

^a p-값은 오시머티닙 요법 차수(1차 대 2차), 뇌전이 병력(예 또는 아니오) 및 아시아인 인종(예 대 아니오) 여부에 따라 층화한 로지스틱 순위 검정에서 구한다.

^b 위험 비율은 층화 비례 위험 모델에서 구한 것이다. 위험 비율 <1은 실험적 치료에 유리하다.

참고: + = 중도절단 관찰; NE = 추정할 수 없음

다음에서 발췌: [tefos01.rtf] [PROD/inj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/tefos01.sas] 2023년 14월 14일, 10:07



4) 안전성 결과

(1) 이상사례 요약

MARIPOSA-2의 모집단은 EGFR 엑손 19del 또는 엑손 21 L858R 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC를 가진 성인 시험대상자로 구성되었다. CCO(2023년 7월 10일) 시점에 시험대상자 263명이 CP 투여군에 무작위배정되었고 131명이 ACP 투여군에 무작위배정되었다. 무작위배정 시험대상자 21명(CP 투여군에 20명, ACP 투여군에 1명)은 어떠한 용량의 시험 치료도 받지 않았는데, 이는 주로 첫 투여 전의 동의 철회가 원인이었다. 무작위배정되어 CP 투여군에서 치료를 받지 않은 시험대상자의 비율이 더 높은 것은 시험대상자가 표준요법 화학요법을 받도록 무작위배정된 후 임상시험 참여를 꺼려했기 때문이다. 시험 치료를 최소 1회 용량 투여받은 CP 투여군 시험대상자 243명과 ACP 투여군 130명 총 373명이었다.

표 3: 치료 분포 - CP/ACP; 안전성 분석 세트(시험 JNJ-61186372NSC3002)			
분석 세트: 안전성	CP 243	ACP 130	합계 373
진행 중인 시험대상자	55(22.6%)	67(51.5%)	122(32.7%)
시험약 중단 ^a	188(77.4%)	63(48.5%)	251(67.3%)
마지막 시험약 중단 이유			
질병 진행	152(62.6%)	41(31.5%)	193(51.7%)
이상사례	10(4.1%)	14(10.8%)	24(6.4%)
이상사례 - COVID-19 관련	0	1(0.8%)	1(0.3%)
시험대상자가 추가 시험 치료를 거부함	21(8.6%)	3(2.3%)	24(6.4%)
의사의 결정	5(2.1%)	5(3.8%)	10(2.7%)

^a 카르보플라틴 4주기를 완료하거나 4주기 이전에 카르보플라틴을 중단한 시험대상자를 포함한다.

[tsids04bc.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/tsids04bc.sas] 2023년 9월 29일, 04:10

ACP 투여군에서 치료 기간 중앙값은 6.31개월(범위: 0.0~14.7)이었다. 시험대상자는 중앙값 9주기 동안 아미반타말, 중앙값 4주기 동안 카르보플라틴, 그리고 중앙값 9주기 동안 페메트렉세드를 투여받았다. CP 투여군에서 치료 기간의 중앙값은 3.68개월(범위: 0.0~15.9)이었다. 시험대상자는 중앙값 4 주기 동안 카르보플라틴, 중앙값 6 주기 동안 페메트렉세드를 투여받았다.

(2) 흔하게 발생한 이상사례

TEAE 의 전체 요약은 표 6 에 제시되어 있다. 서로 다른 투여군에서 거의 모든 시험대상자가 어떤 등급이든 최소 1 개 이상의 TEAE 를 경험한 것으로 보고되었다(모든 ACP 투여군에서 100%; MARIPOSA-2 CP 에서 93.4%).

예상된 바와 같이 MARIPOSA-2 에서 발진(ACP 43.1% 대 CP 4.9%), 조갑주위염(36.9% 대 0.4%), 구내염(31.5% 대 8.6%), 여드름모양 피부염(20.0% 대 2.9%) 및 설사(13.8% 대 6.6%) 등 5 가지 TEAE 는 모두 CP 투여군보다 ACP 투여군에서 발생률이 더 높았다.

(3) 이상사례의 중증도

MARIPOSA-2 에서, ACP 투여군에서 C1D8 과 C1D15 의 일시적 호중구 감소증 및 일시적 혈소판 감소증을 제외하고, 혈액학적 3 등급 이상 TEAE 의 빈도는 투여군 간에 대체로 비슷하였다. ACP 투여군에서 일시적 호중구 감소증 및 혈소판 감소증의 증가에도 불구하고, 이러한 이상사례 대부분은 중대하지 않았다. 무엇보다, 열성 호중구 감소증 및 임상적으로 유의한(3 등급 이상) 출혈 이상사례의 발생률은 낮았으며, 투여군 간에 비슷하였다.

혈액학적 TEAE 에 더해, ACP 투여군에서 관찰된 3 등급 이상 TEAE 의 발생률은 주로 -발진 등 EGFR 억제제와 관련된 TEAE 및 아미반타말의 확립된 안전성 프로파일에서 알려진 기타 AE 에 의해 유도되었다.

표 6: 치료 후 발생한 이상사례의 전체 요약; 안전성 분석 세트(MARIPOSA-2 제출을 위한 통합 안전성 자료)

분석 세트: 안전성	CP		ACP	
	MARIPOSA-2	MARIPOSA-2	CHRYSLIS + PAPILLON	통합
	243	130	171	301
1 건 이상 발생한 시험대상자:				
AE	227(93.4%)	130(100.0%)	171(100.0%)	301(100.0%)
3 등급 이상 AE	117(48.1%)	94(72.3%)	129(75.4%)	223(74.1%)
최대독성등급				
1 등급	30(12.3%)	2(1.5%)	3(1.8%)	5(1.7%)
2 등급	80(32.9%)	34(26.2%)	39(22.8%)	73(24.3%)
3 등급	94(38.7%)	62(47.7%)	97(56.7%)	159(52.8%)
4 등급	20(8.2%)	29(22.3%)	24(14.0%)	53(17.6%)
5 등급	3(1.2%)	3(2.3%)	8(4.7%)	11(3.7%)
중대한 AE	49(20.2%)	42(32.3%)	66(38.6%)	108(35.9%)
시험약 중단을 초래한 AE	9(3.7%)	24(18.5%)	45(26.3%)	69(22.9%)
아미반타담 중단을 초래한 AE	-	20(15.4%)	22(12.9%)	42(14.0%)
카르보플라틴 중단을 초래한 AE	4(1.6%)	9(6.9%)	17(9.9%)	26(8.6%)
페메트렉세드 중단을 초래한 AE	8(3.3%)	14(10.8%)	36(21.1%)	50(16.6%)
시험약 중단을 초래한 AE ^c	81(33.3%)	84(64.6%)	123(71.9%)	207(68.8%)
아미반타담 투여 일시중지를 초래한 AE ^c	-	78(60.0%)	116(67.8%)	194(64.5%)
카르보플라틴의 투여 일시중지를 초래한 AE ^c	57(23.5%)	40(30.8%)	42(24.6%)	82(27.2%)
페메트렉세드 투여 일시중지를 초래한 AE ^c	81(33.3%)	64(49.2%)	97(56.7%)	161(53.5%)
시험약의 용량 감량을 초래한 AE	37(15.2%)	53(40.8%)	79(46.2%)	132(43.9%)
아미반타담의 감량을 초래한 AE	-	22(16.9%)	59(34.5%)	81(26.9%)
카르보플라틴의 감량을 초래한 AE	31(12.8%)	36(27.7%)	30(17.5%)	66(21.9%)
페메트렉세드의 감량을 초래한 AE	31(12.8%)	36(27.7%)	43(25.1%)	79(26.2%)
사망을 초래한 AE ^b	3(1.2%)	3(2.3%)	8(4.7%)	11(3.7%)
사망을 초래한 관련 AE ^{ab}	1(0.4%)	2(1.5%)	3(1.8%)	5(1.7%)
COVID-19 관련 AE ^d	26(10.7%)	29(22.3%)	46(26.9%)	75(24.9%)
COVID-19 관련 중대한 AE ^d	0	2(1.5%)	5(2.9%)	7(2.3%)
COVID-19 관련 중대하지 않은 AE ^d	26(10.7%)	27(20.8%)	42(24.6%)	69(22.9%)
COVID-19 관련 3 등급 이상 AE ^d	0	2(1.5%)	5(2.9%)	7(2.3%)
사망으로 이어진 COVID-19 관련 AE ^d	0	0	2(1.2%)	2(0.7%)

표 7: 가장 흔하게 보고된 3 등급 이상 TEAE

이상사례	CP	ACP		
	MARIPOSA-2 (n=243)	MARIPOSA-2 (n=130)	CHRYSLIS+PAPILLON (n=171)	통합 (n=301)
최소 TEAE 1 건				
3 등급 이상	117(48.1%)	94(72.3%)	129(75.4%)	223(74.1%)
발생률	94(38.7%)	62(47.7%)	97(56.7%)	159(52.8%)
4 등급	20(8.2%)	29(22.3%)	24(14.0%)	53(17.6%)
5 등급	3(1.2%)	3(2.3%)	8(4.7%)	11(3.7%)
호흡기 감소증				
3 등급 이상	52(21.4%)	59(45.4%)	57(33.3%)	116(38.5%)
발생률	39(16.0%)	40(30.8%)	40(23.4%)	80(26.6%)
4 등급	13(5.3%)	19(14.6%)	17(9.9%)	36(12.0%)
5 등급	0	0	0	0
백혈구 감소증				
3 등급 이상	23(9.5%)	26(20.0%)	18(10.5%)	44(14.6%)
발생률	21(8.6%)	24(18.5%)	16(9.4%)	40(13.3%)
4 등급	2(0.8%)	2(1.5%)	2(1.2%)	4(1.3%)
5 등급	0	0	0	0
빈혈				
3 등급 이상	23(9.5%)	15(11.5%)	19(11.1%)	34(11.3%)
발생률	23(9.5%)	15(11.5%)	19(11.1%)	34(11.3%)
4 등급	0	0	0	0
5 등급	0	0	0	0

혈소판 감소증

3 등급 이상	22(9.1%)	19(14.6%)	18(10.5%)	37(12.3%)
발생률	15(6.2%)	9(6.9%)	10(5.8%)	19(6.3%)
4 등급	7(2.9%)	10(7.7%)	8(4.7%)	18(6.0%)
5 등급	0	0	0	0

알라닌 아미노전이효소 증가

3 등급 이상	10(4.1%)	7(5.4%)	6(3.5%)	13(4.3%)
발생률	10(4.1%)	7(5.4%)	6(3.5%)	13(4.3%)
4 등급	0	0	0	0
5 등급	0	0	0	0

지각됨혈중

3 등급 이상	6(2.5%)	6(4.6%)	14(8.2%)	20(6.6%)
발생률	5(2.1%)	4(3.1%)	11(6.4%)	15(5.0%)
4 등급	1(0.4%)	2(1.5%)	3(1.8%)	5(1.6%)
5 등급	0	0	0	0

발진

3 등급 이상	0	8(6.2%)	17(9.9%)	25(8.3%)
발생률	0	8(6.2%)	17(9.9%)	25(8.3%)
4 등급	0	0	0	0
5 등급	0	0	0	0

주입 관련 반응

3 등급 이상	0	2(1.2%)	9(3.0%)	9(3.0%)
발생률	0	2(1.2%)	9(3.0%)	9(3.0%)
4 등급	0	0	0	0
5 등급	0	0	0	0

조감주위염

3 등급 이상	0	3(2.3%)	10(5.8%)	13(4.3%)
발생률	0	3(2.3%)	10(5.8%)	13(4.3%)
4 등급	0	0	0	0
5 등급	0	0	0	0

(4) 사망

MARIPOSA-2 에서, 사망을 초래한 TEAE 의 발생률은 두 투여군 간 비슷하였다(ACP 2.3% 대 CP 1.2%). ACP 투여군의 시험대상자 3 명(호흡곤란, 패혈증 및 심실세동)과 CP 투여군의 3 명(호흡곤란, 호흡부전 및 패혈)에서 사망을 초래한 TEAE 에 대한 심층 의학적 검토에서 보고된 TEAE 에 대해 PT 의 특정 패턴은 시사되지 않았다.

표 8: 사망 및 사인 요약; 안전성 분석 세트(MARIPOSA-2 제출을 위한 통합 안전성 자료)

	CP	ACP		통합
	MARIPOSA-2	MARIPOSA-2	CHRYSLIS + PAPILLON	
분석 세트: 안전성	243	130	171	301
시험 중 사망	65(26.7%)	27(20.8%)	39(22.8%)	66(21.9%)
질병 진행	56(23.0%)	17(13.1%)	29(17.0%)	46(15.3%)
이상사례	3(1.2%)	4(3.1%)	6(3.5%)	10(3.3%)
COVID-19	0	1(0.8%)	2(1.2%)	3(1.0%)
기타	6(2.5%)	5(3.8%)	2(1.2%)	7(2.3%)
첫 투여 후 30 일 내 사망 ^a	2(0.8%)	1(0.8%)	3(1.8%)	4(1.3%)
진행성 질환	2(0.8%)	0	1(0.6%)	1(0.3%)
이상사례	0	1(0.8%)	1(0.6%)	2(0.7%)
기타	0	0	1(0.6%)	1(0.3%)
마지막 투여 후 30 일 내 사망 ^b	7(2.9%)	7(5.4%)	8(4.7%)	15(5.0%)
질병 진행	4(1.6%)	4(3.1%)	1(0.6%)	5(1.7%)
이상사례	3(1.2%)	3(2.3%)	4(2.3%)	7(2.3%)
COVID-19	0	0	2(1.2%)	2(0.7%)
기타	0	0	1(0.6%)	1(0.3%)

(5) 용량 감량을 초래한 이상사례

용량 감량을 초래한 TEAE 의 발생률은 CP(MARIPOSA-2: 15.2%)보다 ACP(MARIPOSA-2 ACP: 40.8%)에서 더 높았다. ACP에서, 시험대상자의 16.9%가 아미반타맵(각각 MARIPOSA-2 ACP) 용량을 감소했다. 27.7%는 페메트렉세드 용량을 감소했다. 27.7%는 카르보플라틴 용량을 감소했다. MARIPOSA-2 CP 에서 동일한 비율의 시험대상자(12.8%)가 카르보플라틴과 페메트렉세드의 용량을 감량하였다.

MARIPOSA-2 에서, 가장 흔하게 보고된 용량 감량을 초래한 TEAE 의 발생률은 다음과 같았다: 호중구 감소(ACP 10.8% 대 CP 6.6%), 혈소판 감소(6.9% 대 5.8%), 발진(6.2% 대 0%), 피로(6.2% 대 0%) 및 조갑 주위염(1.5% 대 0%).

(6) 시험약 일시 중지를 유발한 이상사례

MARIPOSA-2 에서, 빈혈(ACP 5.4% 대 CP 5.3%)과 저칼륨혈증(0.8% 대 0%)의 발생률이 유사한 것을 제외하고, 약물 투여 일시중지를 초래한 가장 흔하게 보고된 TEAE 의 발생률은 CP 투여군보다 ACP 투여군에서 더 높았다. 호중구 감소증(23.1% 대 13.2%), 혈소판 감소증(10.0% 대 4.9%), COVID-19(9.2% 대 2.9%), 백혈구 감소증(9.2% 대 2.9%), 피로(5.4% 대 0.4%), 발진(8.5% 대 0%), 여드름모양 피부염(5.4% 대 0%) 및 조갑주위염(6.2% 대 0%). 일반적으로 화학요법과 관련이 있는 혈액학적 TEAE(호중구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증

(7) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

① 발진

발진(그룹 용어)은 시험대상자 대다수에서 보고되었음을 보여주었다. 모든 등급의 발진은 시험대상자의 76%에서 보고되었고 3-4 등급 발진 은 시험대상자의 3%에서 보고되었다.

발진은 또한 페메트렉세드의 알려진 독성으로, 모든 등급의 발진이 페메트렉세드로 치료받은 시험대상자의 10%에서 보고되었다(페메트렉세드 USPI 2022).

ACP 와 관련된 대부분의 발진 사례는 1 등급 또는 2 등급이었고, 4 등급 또는 5 등급 이상사례는 없었으며, SAE 발생률은 낮았다. 거의 모든 발진 이상사례는 용량 감량 또는 투여 일시중지와 보조 요법을 통해 효과적으로 관리되었고, 치료 중단으로 이어진 경우는 거의 없었다.

MARIPOSA-2 에서, 발진은 ACP 투여군에서 시험대상자의 70.8%와 CP 투여군에서 12.3%에서 보고되었다. 발진의 첫 발생까지 시간의 중앙값은 ACP 투여군에서 16.0 일 (범위: 1~282), CP 투여군에서 9.0 일 (범위: 2~169)이었다.

표 15: 발진(그룹 용어) AESI 의 특성

이상사례 특성	CP	ACP		
	MARIPOSA-2 (n=243)	MARIPOSA-2 (n=130)	CHRYSALIS+PAPILLON (n=171)	통합 (n=301)
발생률(모든 등급)	30(12.3%)	92(70.8%)	155(90.6%)	247(82.1%)
3 등급 이상	0	13(10.0%)	29(17.0%)	42(14.0%)
심각한	0	1(0.8%)	7(4.1%)	8(2.7%)
치료 중단	0	3(2.3%)	4(2.3%)	7(2.3%)
아미반타말	NA	3(2.3%)	3(1.8%)	6(2.0%)
카르보플라틴	0	0	0	0
페메트렉세드	0	1(0.8%)	2(1.2%)	3(1.0%)
약물 투여 일시중지	0	19(14.6%)	33(19.3%)	52(17.3%)
아미반타말	NA	18(13.8%)	31(18.1%)	49(16.3%)
카르보플라틴	0	2(1.5%)	7(4.1%)	9(3.0%)
페메트렉세드	0	9(6.9%)	20(11.7%)	29(9.6%)
용량 감량	0	11(8.5%)	31(18.1%)	42(14.0%)
아미반타말	NA	10(7.7%)	31(18.1%)	41(13.6%)
카르보플라틴	0	1(0.8%)	0	1(0.3%)
페메트렉세드	0	1(0.8%)	2(1.2%)	3(1.0%)

② IRR

MARIPOSA-2 에서, IRR 은 ACP 투여군에서 시험대상자의 58.5%와 CP 투여군에서 0.4%에 대해 보고되었다. 아미반타말 첫 투여 후 ACP 투여군에서 IRR 발생까지의 시간 중앙값은 57.0 분(범위: 1~809)이었다.

IRR 로 인해 시험 치료를 중단한 시험대상자 7 명(5.4%)이었으며, 모두 ACP 투여군(7 명은 아미반타말을 중단했으며, 이 중 2 명은 카르보플라틴을 중단했고 2 명은 페메트렉세드를 중단함)이었다.

③ 폐장염/ILD

MARIPOSA-2 에서 간질폐렴/ILD 는 모두 ACP 투여군에 속한 2 명(1.5%, 1 명은 2 등급 및 1 명은 3 등급)에서 보고되었다. 임상시험 계획서에 따라, 모두 SAE 로 보고되었다. 간질폐렴/ILD 의 첫 발생까지 시간의 중앙값은 127.0 일(범위: 39~215 일)이었다.

표 17: 간질폐렴/ILD AESI 의 특성(그룹 용어)

이상사례 특성	CP	ACP		
	MARIPOSA-2 (n=243)	MARIPOSA-2 (n=130)	CHRYSALIS+PAPILLON (n=171)	통합 (n=301)
발생률(모든 등급)	0	2(1.5%)	5(2.9%)	7(2.3%)
3 등급 이상	0	1(0.8%)	4(2.3%)	5(1.7%)
중대함	0	2(1.5%)	4(2.3%)	6(2.0%)
치료 중단	0	2(1.5%)	5(2.9%)	7(2.3%)
아미반타말	NA	2(1.5%)	5(2.9%)	7(2.3%)
카르보플라틴	0	1(0.8%)	1(0.6%)	2(0.7%)
페메트렉세드	0	2(1.5%)	5(2.9%)	7(2.3%)
약물 투여 일시중지	0	0	0	0
아미반타말	NA	0	0	0
카르보플라틴	0	0	0	0
페메트렉세드	0	0	0	0
용량 감량	0	0	0	0
아미반타말	NA	0	0	0
카르보플라틴	0	0	0	0
페메트렉세드	0	0	0	0

<MARIPOSA>

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

MARIPOSA (시험 73841937NSC3003)는 EGFRm NSCLC 대상자에서 일차 치료로서 아미반타말 + 레이저티닙(A군)의 유효성과 안전성을 오시머티닙 단독요법(B군)과 비교한 무작위 배정, 다기관, 제 3상 시험이다. 아미반타말 + 레이저티닙군(A군)에서 관찰된 유효성을 레이저티닙 단독요법군(arm)(C군)과 비교함으로써, 병용 활성에서 아미반타말의 기여도 또한 평가하였다. 시험은 스크리닝 단계, 투여 단계,

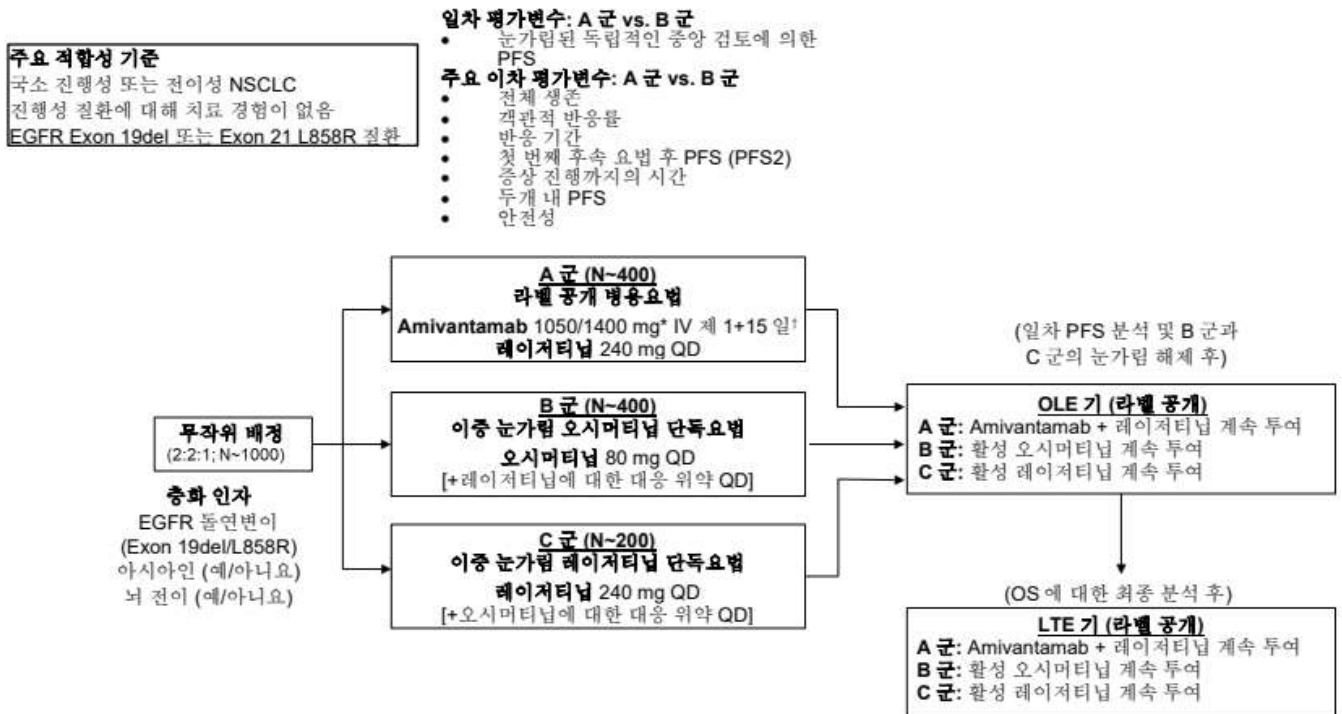
추적관찰 단계를 포함한다.

스크리닝(무작위 배정 전 28일 이내에 시행되어야 했다)과 등록 이후, 대상자들은 시험 투여에 2:2:1의 비(아미반타맙 + 레이저티닙, 오시머티닙 단독요법, 레이저티닙 단독요법)로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 돌연변이 유형(exon 19del vs exon 21 L858R 치환), 인종(아시아인 vs 비아시아인), 뇌 전이 이력(유 vs 무)에 따라 층화되었다.

대상자에서 투여 단계는 제 1주기, 제1일에 시작되었고 시험 투여 중단 후 약 30일째인, 투여 종료 방문까지 28일 주기로 지속되었다.

- 아미반타맙 + 레이저티닙군 - A군: 429명의 대상자가 아미반타맙(체중 < 80kg인 경우 1050 mg, 체중 ≥80 kg인 경우 1400 mg, 첫 4주 동안은 주 1회, 이후 2주마다 1회)과 레이저티닙(경구 240 mg, 1일 1회)을 병용하는 공개 투여에 배정되었다.
- 오시머티닙군 - B군: 429명의 대상자가 단일제제 오시머티닙(경구 80 mg, 1일 1회) 이중 눈가림 투여를 받았다.
- 레이저티닙군 - C군: 216명의 대상자가 단일제제 레이저티닙(경구 240 mg, 1일 1회) 이중 눈가림 투여를 받았다.

그림 1: 임상시험의 도해적 개요



(2) 통계적 방법

- 가설
 - 귀무 가설은 EGFR 돌연변이 (Exon 19del 또는 Exon 21 L858R) 양성, 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC가 있는 참가자에서 Amivantamab과 레이저티닙 병용요법과 단일 제제 오시머티닙 간에 PFS에서 치료 효과의 차이가 없다는 것이다. 대립 가설은 Amivantamab과 레이저티닙 병용요법이 단일 제제 오시머티닙에 비해 PFS를 연장한다는 것이다.
- 시험대상자 수 산출
 - 이 임상시험의 일차 목표는 RECIST v1.1 가이드라인에 따라 BICR에서 PFS로 측정하여, Amivantamab과 레이저티닙 병용요법의 유효성을 단일 제제 오시머티닙과 비교하여 평가하는 것이

다. 표본 크기 계산은 병용요법이 단일 제제 오시머티닙 요법에 비해 진행 또는 사망 위험을 27% 감소시킨다는 가정에 근거하였다 (HR 0.73, PFS 중앙값이 19 개월 35에서 26 개월로 연장). A 군 및 B 군에서 총 450 건의 PFS 사건은 층화 로그 순위 검정 (양측 알파 = 0.05)으로 두 투여군 간에 통계적으로 유의한 차이에 도달하기 위한 약 90%의 검정력을 제공할 것이다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

시험기관의 표준 진료 지침에 따라 CLIA에서 인증한 실험실 (US 내 시험기관) 또는 인증된 현지 실험실 (US 외 시험기관)에서 FDA-승인 또는 기타 검증된 검사에 의해서 Exon 19del 또는 Exon 21 L858R 치환이 있다고 평가된 중앙 (선정 기준 2 번에 기술된 기준 충족).

- 유효한 cobas 조직검사 결과가 있는 샘플의 96.3%에서 중앙 cobas® 조직검사 결과(cobas® EGFR 돌연변이 검사v2 이용)는 현지 검사 결과와 일치하였다. 유효한 중앙 조직 검사 결과가 없을 때 유효한 중앙 Guardant 혈장검사 결과(Guardant 360® CDx)가 있는 샘플의 74.0%에서 중앙 검사 결과는 현지 검사 결과와 일치하였다.

(2) 인구통계

인구통계학적 특성은 투여군 전체에서 균형을 잘 이루었다. 3개의 모든 투여군 전체에서, 대부분의 대상자들이 여성(61.6%) 및 아시아인(58.6%)이었다(Table 4). 전체 연령의 중앙값은 63.0세(범위: 25~88세)였다. 대상자의 45%가 65세 이상이였다. 베이스라인 ECOG 수행능력 상태는 대상자의 34.1%에서 0, 대상자의 65.9%에서 1이었다. 전체 대상자의 87.6%가 베이스라인 체중이 80Kg 미만이었고 68.6%가 흡연 이력이 없었다.

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Full	429	429	216	1074
Age, years				
N	429	429	216	1074
Mean (SD)	62.7 (10.63)	61.9 (11.52)	61.3 (10.69)	62.1 (11.01)
Median	64.0	63.0	63.0	63.0
Range	(25; 88)	(28; 88)	(31; 87)	(25; 88)
<65	235 (54.8%)	237 (55.2%)	119 (55.1%)	591 (55.0%)
≥65	194 (45.2%)	192 (44.8%)	97 (44.9%)	483 (45.0%)
<75	378 (88.1%)	376 (87.6%)	198 (91.7%)	952 (88.6%)
≥75	51 (11.9%)	53 (12.4%)	18 (8.3%)	122 (11.4%)
Sex				
N	429	429	216	1074
Female	275 (64.1%)	251 (58.5%)	136 (62.0%)	662 (61.6%)
Male	154 (35.9%)	178 (41.5%)	80 (37.0%)	412 (38.4%)
Race*				
N	429	429	216	1074
American Indian or Alaska Native	7 (1.6%)	7 (1.6%)	4 (1.9%)	18 (1.7%)
Asian	250 (58.3%)	251 (58.5%)	128 (59.3%)	629 (58.6%)
Black or African American	4 (0.9%)	3 (0.7%)	4 (1.9%)	11 (1.0%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)
White	164 (38.2%)	165 (38.5%)	79 (36.6%)	408 (38.0%)
Multiple	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)
Unknown	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	4 (0.4%)
Ethnicity				
N	429	429	216	1074
Hispanic or Latino	56 (13.1%)	45 (10.5%)	24 (11.1%)	125 (11.6%)
Not Hispanic or Latino	371 (86.5%)	382 (89.0%)	190 (88.0%)	943 (87.8%)
Unknown	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	2 (0.2%)
Not Reported	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	4 (0.4%)
Weight, kg				
N	429	429	216	1074
Mean (SD)	64.4 (13.43)	63.8 (13.44)	63.1 (13.22)	63.9 (13.39)
Median	62.5	62.4	60.5	62.1
Range	(32; 118)	(35; 109)	(41; 118)	(32; 118)
<80 kg	376 (87.6%)	368 (85.8%)	197 (91.2%)	941 (87.6%)
≥80 kg	53 (12.4%)	61 (14.2%)	19 (8.8%)	133 (12.4%)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Height, cm				
N	429	429	216	1074
Mean (SD)	161.3 (8.73)	162.1 (8.98)	163.1 (9.48)	162.0 (9.00)
Median	160.0	162.0	162.0	161.5
Range	(140; 189)	(141; 192)	(138; 191)	(138; 192)
Body mass index, kg/m ²				
N	429	429	216	1074
Mean (SD)	24.65 (4.265)	24.15 (4.047)	23.67 (3.982)	24.26 (4.135)
Median	24.09	23.66	23.03	23.69
Range	(14.2; 39.6)	(15.6; 42.9)	(16.2; 36.4)	(14.2; 42.9)
Baseline ECOG score				
N	429	429	216	1074
0	141 (32.9%)	149 (34.7%)	76 (35.2%)	366 (34.1%)
1	288 (67.1%)	280 (65.3%)	140 (64.8%)	708 (65.9%)
History of smoking				
N	429	429	216	1074
Yes	130 (30.3%)	134 (31.2%)	73 (33.8%)	337 (31.4%)
Current	13 (3.0%)	13 (3.0%)	6 (2.8%)	32 (3.0%)
Former	117 (27.3%)	121 (28.2%)	67 (31.0%)	305 (28.4%)
No	299 (69.7%)	295 (68.8%)	143 (66.2%)	737 (68.6%)

Key: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
 * Based on investigator reported data recorded on eCRF page.
 Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

Modified from Amivantamab TSiDEM01.rtf

(3) 질환 특성

EGFR 돌연변이 측면에서는, 현지 검사 결과에 기반할 때 646명(60.1%)이 exon 19 결손 NSCLC에 해당하였고 429명(39.9%)이 exon 21 L858R 치환 NSCLC에 해당하였다.

뇌 전이 이력이 있는 대상자 수는 436명(40.6%)이었다. 스크리닝에서, 316명(29.4%)은 IVA 병기 질환, 728명(67.8%)은 IVB 병기 질환을 가지고 있었다. 임상시험 계획서에 따라, 근치적 치료에 적합하지 않은

III 병기 질환이 있는 대상자가 등록이 허용되었다. 폐암의 첫 진단 시점으로부터의 시간의 중앙값(무작위 배정 시점 기준)은 1.413개월(범위: 0.16~ 207.87)이었고 전이성 질환 진단 시점으로부터의 시간의 중앙값은 1.248개월(범위: 0.13 ~ 24.08)이었다.

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Full	429	429	216	1074
History of brain metastasis *				
N	429	429	216	1074
Present	178 (41.5%)	172 (40.1%)	86 (39.8%)	436 (40.6%)
Absent	251 (58.5%)	257 (59.9%)	130 (60.2%)	638 (59.4%)
Mutation Type *				
N	429	429	216	1074
Exon 19del	258 (60.1%)	257 (59.9%)	131 (60.6%)	646 (60.1%)
Exon 21 L858R	172 (40.1%)	172 (40.1%)	85 (39.4%)	429 (39.9%)
Initial diagnosis NSCLC subtype				
N	429	429	216	1074
Adenocarcinoma	417 (97.2%)	415 (96.7%)	212 (98.1%)	1044 (97.2%)
Large cell carcinoma	3 (0.7%)	0	0	3 (0.3%)
Squamous cell carcinoma	6 (1.4%)	5 (1.2%)	2 (0.9%)	13 (1.2%)
Other	2 (0.5%)	9 (2.1%)	2 (0.9%)	13 (1.2%)
Not Reported	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
Histology grade at initial diagnosis				
N	429	429	216	1074
Poorly differentiated	61 (14.2%)	61 (14.2%)	32 (14.8%)	154 (14.3%)
Moderately differentiated	90 (21.0%)	108 (25.2%)	42 (19.4%)	240 (22.3%)
Well differentiated	46 (10.7%)	50 (11.7%)	19 (8.8%)	115 (10.7%)
Other	14 (3.3%)	11 (2.6%)	11 (5.1%)	36 (3.4%)
Not Reported	218 (50.8%)	199 (46.4%)	112 (51.9%)	529 (49.3%)
Cancer stage at initial diagnosis				
N	429	429	216	1074
IA	10 (2.3%)	9 (2.1%)	5 (2.3%)	24 (2.2%)
IB	12 (2.8%)	8 (1.9%)	2 (0.9%)	22 (2.0%)
IIA	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.9%)	6 (0.6%)
IIB	5 (1.2%)	3 (0.7%)	0	8 (0.7%)
IIIA	3 (0.7%)	6 (1.4%)	0	9 (0.8%)
IIIB	14 (3.3%)	10 (2.3%)	3 (1.4%)	27 (2.5%)
IIIC	4 (0.9%)	5 (1.2%)	2 (0.9%)	11 (1.0%)
IVA	146 (34.0%)	150 (35.0%)	81 (37.5%)	377 (35.1%)
IVB	233 (54.3%)	236 (55.0%)	121 (56.0%)	590 (54.9%)
Location of metastasis at screening *				
N	421	424	216	1061
Bone	206 (48.9%)	180 (42.5%)	90 (41.7%)	476 (44.9%)
Liver	64 (15.2%)	72 (17.0%)	32 (14.8%)	168 (15.8%)
Brain	178 (42.3%)	172 (40.6%)	86 (39.8%)	436 (41.1%)
Lymph Node	282 (67.0%)	289 (68.2%)	144 (66.7%)	715 (67.4%)
Adrenal Gland	41 (9.7%)	45 (10.6%)	19 (8.8%)	105 (9.9%)
Lung	257 (61.0%)	280 (66.0%)	135 (62.5%)	672 (63.3%)
Other	14 (3.3%)	16 (3.8%)	8 (3.7%)	38 (3.6%)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Histology grade at screening				
N	429	429	216	1074
Poorly differentiated	59 (13.8%)	66 (15.4%)	36 (16.7%)	161 (15.0%)
Moderately differentiated	86 (20.0%)	111 (25.9%)	40 (18.5%)	237 (22.1%)
Well differentiated	46 (10.7%)	49 (11.4%)	19 (8.8%)	114 (10.6%)
Other	18 (4.2%)	11 (2.6%)	13 (6.0%)	42 (3.9%)
Not Reported	220 (51.3%)	192 (44.8%)	108 (50.0%)	520 (48.4%)
Cancer stage at screening				
N	429	429	216	1074
IIIA	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	4 (0.4%)
IIIB	11 (2.6%)	5 (1.2%)	2 (0.9%)	18 (1.7%)
IIIC	3 (0.7%)	3 (0.7%)	2 (0.9%)	8 (0.7%)
IVA	131 (30.5%)	119 (27.7%)	66 (30.6%)	316 (29.4%)
IVB	283 (66.0%)	299 (69.7%)	146 (67.6%)	728 (67.8%)
Time since initial lung cancer diagnosis (months) *				
N	429	429	216	1074

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Mean (SD)	4.783 (14.8980)	4.614 (15.2386)	5.024 (22.1585)	4.765 (16.7202)
Median	1.511	1.413	1.347	1.413
Range	(0.16; 207.87)	(0.26; 162.79)	(0.23; 197.26)	(0.16; 207.87)
Time since metastatic disease diagnosis (months) *				
N	421	424	216	1061
Mean (SD)	1.669 (1.8189)	1.491 (1.1084)	1.443 (1.1156)	1.552 (1.4363)
Median	1.314	1.166	1.166	1.248
Range	(0.16; 24.08)	(0.13; 11.66)	(0.20; 9.17)	(0.13; 24.08)

Key: NSCLC = non-small cell lung cancer
 * Based on investigator reported data recorded on eCRF page.
 * Subject can be counted in more than one category.
 * Relative to the date of randomization.

[ns-73841937nsc3003-dbr_curl1va_curl1nsdem04a.sas] 25SEP2023, 18:48

3) 유효성 결과

(1) BICR에 의한 무진행 생존

중앙값 22.01개월의 추적관찰 시점에, 아미반타맙 + 레이저티닙군에서는 192명(44.8%), 오시머티닙군에서는 252명(58.7%)이 BICR 평가 질병 진행을 경험하거나 사망하였다(Table 6). BICR 평가 PFS 결과를 보면, 아미반타맙 + 레이저티닙군에서 오시머티닙군에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선된 투여 효과가 나타났으며 질병 진행 또는 사망 위험은 30% 감소하였다(HR=0.70 [95% CI: 0.58, 0.85], p=0.0002), 해당하는 PFS 중앙값은 아미반타맙 + 레이저티닙군의 경우 23.72개월 (95% CI: 19.12, 27.66)이고, 오시머티닙군의 경우 16.59개월(95% CI: 14.78, 18.46) 이었다. 12-, 18- 및 24-개월 무사건 비율은 아미반타맙 + 레이저티닙군에서 각각 73%, 60% 및 48%였고 오시머티닙군에서 각각 65%, 48% 및 34%였다. BICR에 의한 PFS의 Kaplan-Meier 플롯이 Figure 5에 제시되어 있는데, 이를 보면 무작위 배정 후 약 6개월부터 곡선이 분명하게 조기 분리되어 유지되고 있다.

중앙값 22.01개월의 추적관찰 시점에, 아미반타맙 + 레이저티닙군에서는 192명(44.8%), 레이저티닙군에서는 121명(56.0%)이 BICR 평가 질병 진행을 경험하거나 사망하였다(Table 6). BICR 평가 PFS 결과를 보면, 아미반타맙 + 레이저티닙군에서 레이저티닙군에 비해 상당한 개선된 투여 효과가 나타났으며 질병 진행 또는 사망 위험이 28% 감소하여(HR=0.72 [95% CI: 0.57, 0.90], 명목 p=0.0046), 아미반타맙 + 레이저티닙 병용에서 아미반타맙의 기여를 뒷받침한다. 해당하는 PFS 중앙값은 아미반타맙 + 레이저티닙군의 경우 23.72개월(95% CI: 19.12, 27.66)이고 레이저티닙군의 경우 18.46개월 (95% CI: 14.75, 20.11)이었다. BICR에 의한 PFS의 Kaplan-Meier 플롯이 Figure 6에 제시되어 있는데, 이를 보면 무작위 배정 후 약 6개월부터 곡선이 분명하게 조기 분리되어 유지되고 있다.

Table 6: Summary of Progression-free Survival – Primary Analysis - Stratified Analysis - BICR; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Event	192 (44.8%)	252 (58.7%)	121 (56.0%)
Censored	237 (55.2%)	177 (41.3%)	95 (44.0%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	11.07 (9.36, 12.91)	9.23 (7.49, 10.94)	9.23 (7.43, 11.10)
Median (95% CI)	23.72 (19.12, 27.66)	16.59 (14.78, 18.46)	18.46 (14.75, 20.11)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (27.50, NE)	NE (24.05, NE)
Range	(0.0+, 32.3+)	(0.0+, 32.0+)	(0.0+, 30.3+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.87 (0.83, 0.90)	0.85 (0.81, 0.88)	0.85 (0.79, 0.89)
12-month event-free rate (95% CI)	0.73 (0.69, 0.77)	0.65 (0.60, 0.69)	0.67 (0.60, 0.73)
18-month event-free rate (95% CI)	0.60 (0.55, 0.64)	0.48 (0.43, 0.53)	0.52 (0.44, 0.58)
24-month event-free rate (95% CI)	0.48 (0.42, 0.54)	0.34 (0.28, 0.39)	0.35 (0.27, 0.42)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value ^a	0.0002		
Hazard ratio (95% CI) ^{ab}	0.70 (0.58, 0.85)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value ^a	0.0046		
Hazard ratio (95% CI) ^{ab}	0.72 (0.57, 0.90)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable

^a p-value is from a log-rank test stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R), race (Asian or Non-Asian), and history of brain metastasis (present or absent).

^b Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.

Modified from Attachment TEFPS01SIRC

Figure 5: Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival for Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib - BICR; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

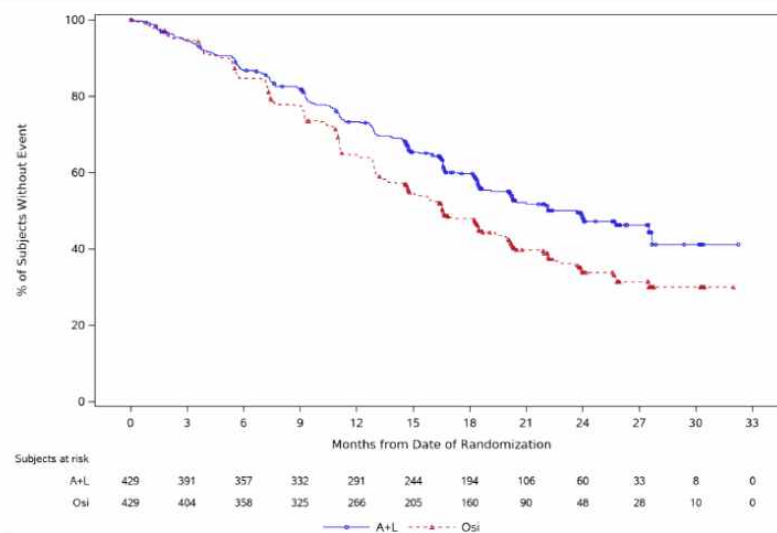
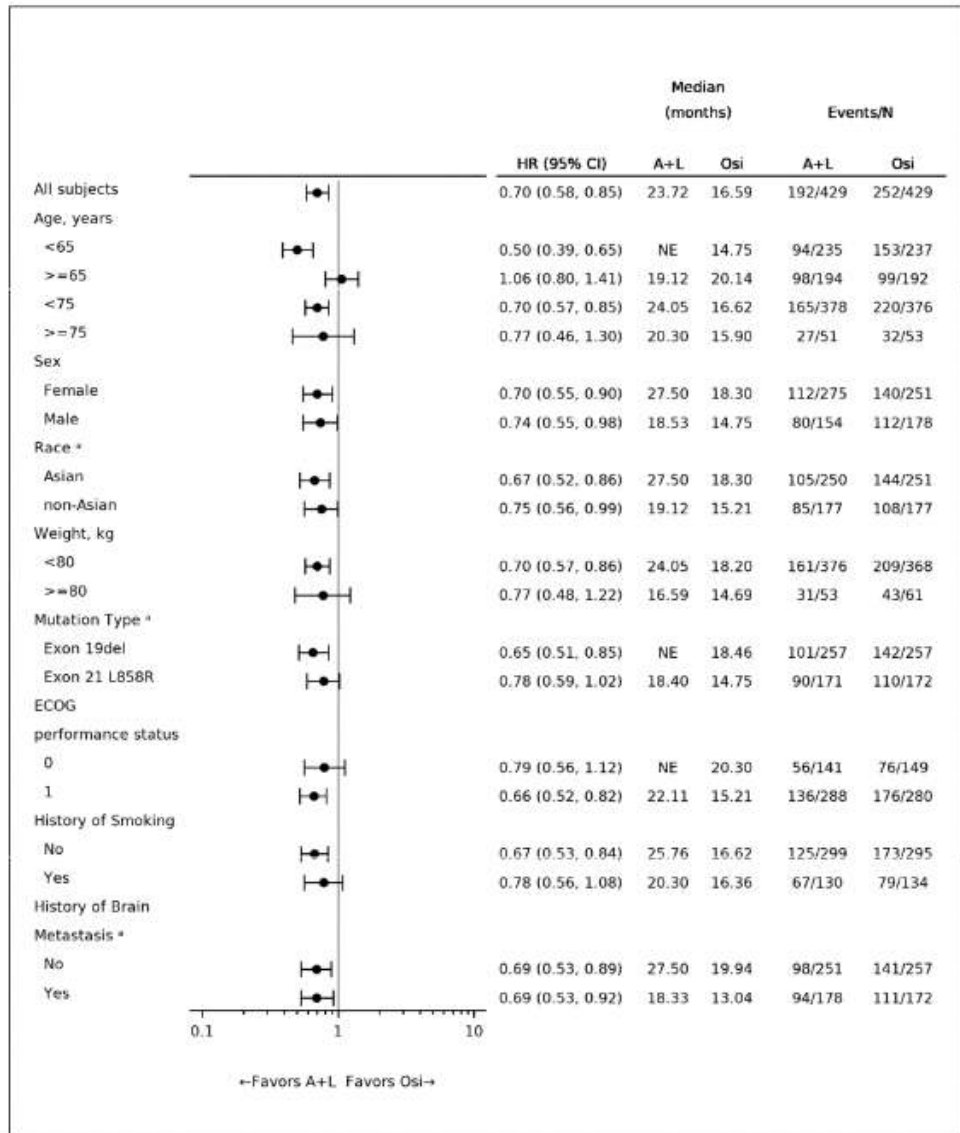
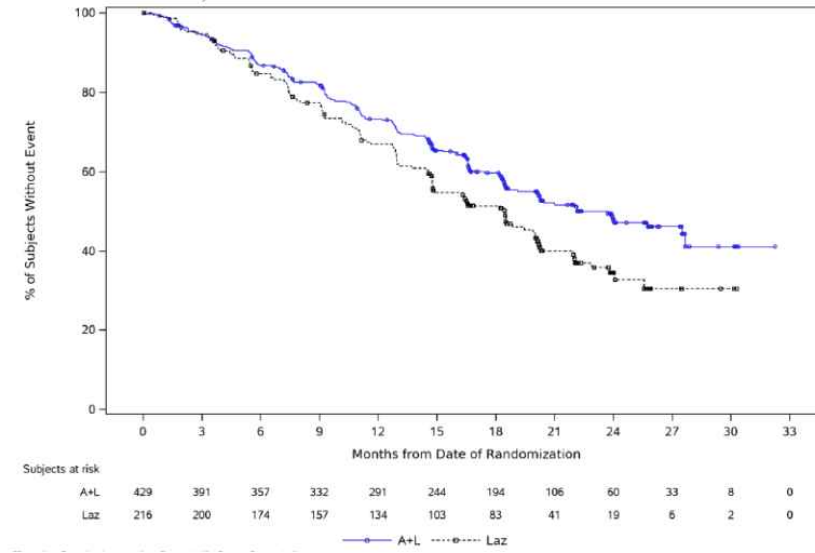
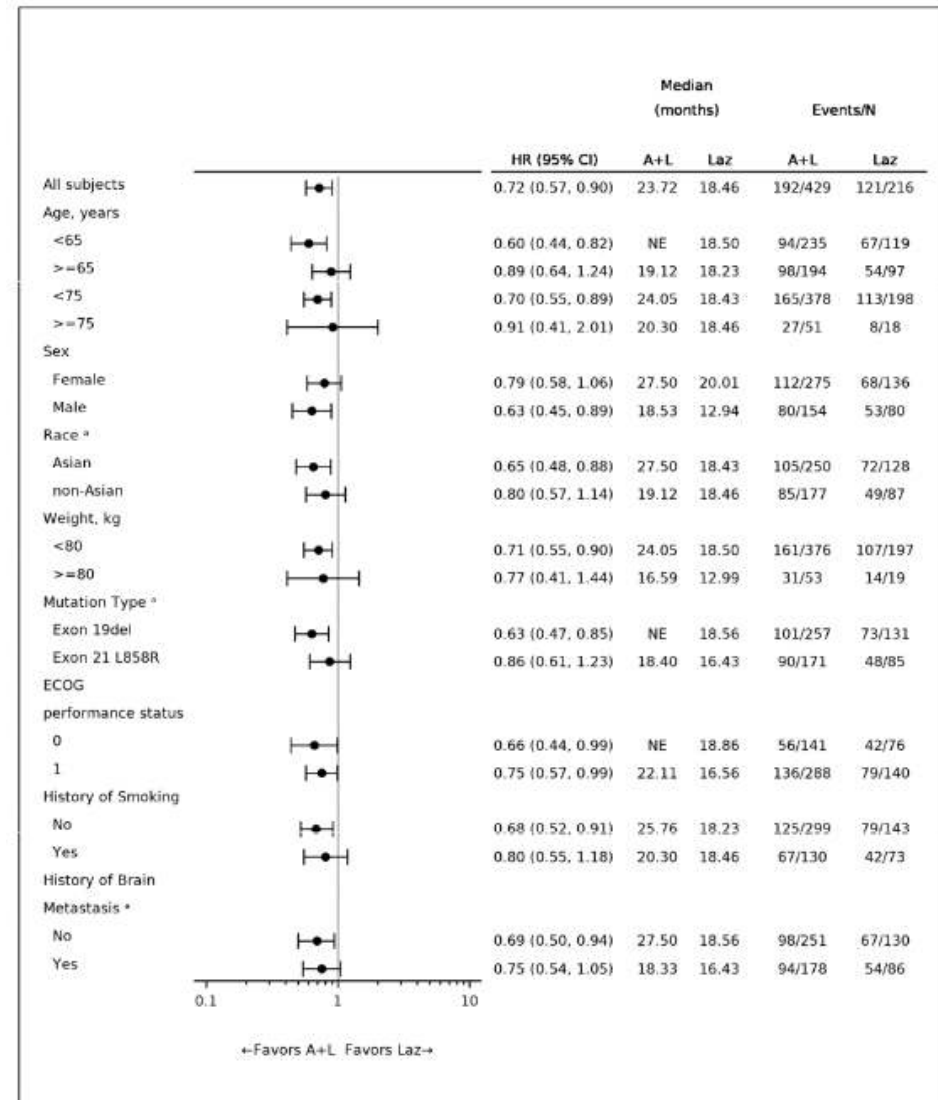


Figure 6: Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival for Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib - BICR; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)





(2) OS

OS 중간 분석은 PFS 분석 시점에 시행되었고 그 결과가 아래 제시되어 있다(Table 7; Figure 9). CCO에 아미반타맙 + 레이저티닙군과 오시머티닙군을 합해서 관찰된 214건의 사망 사건을 가지고, OS 중간 분석이 양측 유의수준 0.0050(Lan-DeMets 오류 분배율(alpha spending) 방법에 의해 시행된 O' Brien-Fleming 경계)에서 평가되었다.

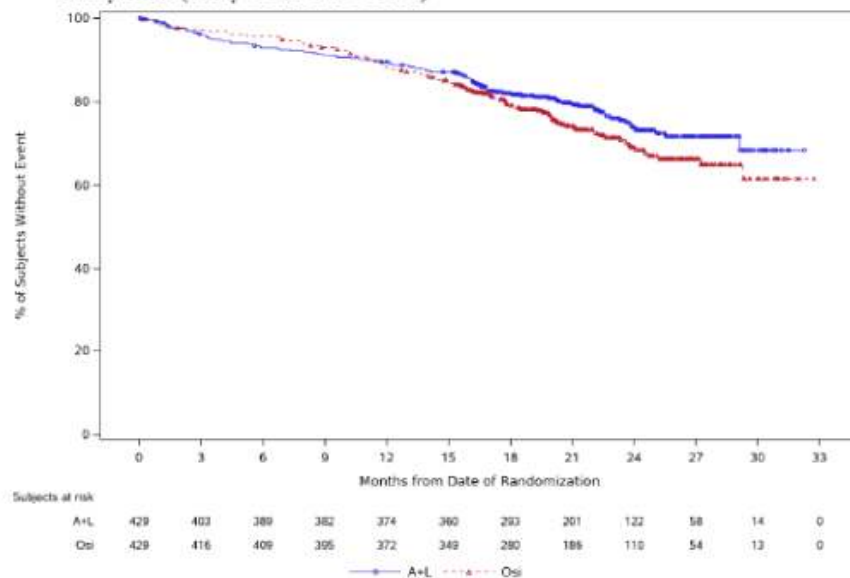
CCO일인 2023년 8월 11일 시점에, 중앙값 22.01개월의 추적관찰 이후, 아미반타맙 + 레이저티닙군에서 97명(22.6%)과 오시머티닙군에서 117명(27.3%)이 사망하였다(Table 7). 중간 OS 분석 결과, 아미반타맙 + 레이저티닙군에서 오시머티닙군에 비해 생존이 개선되는 강력한 추세를 보이는 것으로 드러났다(HR=0.80 [95% CI: 0.61, 1.05], p=0.1099). 12-, 18- 및 24-개월 무사건 비율은 아미반타맙 + 레이저티닙군에서 각각 90%, 82% 및 74%였고 오시머티닙군에서 각각 88%, 79% 및 69%였다. 아미반타맙 + 레이저티닙군과 오시머티닙군을 비교한 Kaplan-Meier 플롯이 Figure 9에 제시되어 있다.

CCO일인 2023년 8월 11일 시점에, 중앙값 22.01개월의 추적관찰 이후, 아미반타맙 + 레이저티닙군에서 97명(22.6%)과 레이저티닙군에서 56명(25.9%)이 사망하였다(Table 7). 중간 OS 분석 결과, 아미반타맙 +

레이저티닙군에서 레이저티닙군에 비해 생존이 개선되는 추세를 보였다(HR=0.82 [95% CI: 0.59, 1.14], 명목 p=0.2343).

Table 7: Summary of Overall Survival – Stratified Analysis; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)			
	Amivantamab + Lazertinib 429	Osimertinib 429	Lazertinib 216
Analysis set: Full			
Event	97 (22.6%)	117 (27.3%)	56 (25.9%)
Censored	332 (77.4%)	312 (72.7%)	160 (74.1%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	23.62 (21.03, NE)	20.30 (18.00, 23.59)	20.30 (14.92, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 32.3+)	(0.3, 32.7+)	(0.0+, 32.1+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.93 (0.90, 0.95)	0.96 (0.93, 0.97)	0.95 (0.91, 0.97)
12-month event-free rate (95% CI)	0.90 (0.86, 0.92)	0.88 (0.85, 0.91)	0.86 (0.81, 0.90)
18-month event-free rate (95% CI)	0.82 (0.78, 0.85)	0.79 (0.75, 0.83)	0.78 (0.71, 0.83)
24-month event-free rate (95% CI)	0.74 (0.69, 0.78)	0.69 (0.64, 0.74)	0.71 (0.64, 0.78)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value ^a	0.1099		
Hazard ratio (95% CI) ^{a,b}	0.80 (0.61, 1.05)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value ^a	0.2343		
Hazard ratio (95% CI) ^{a,b}	0.82 (0.59, 1.14)		

Figure 9: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival for Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)



(3) ORR

BICR 평가에 기반할 때, 아미반타맙 + 레이저티닙군 대상자 429명 중 421명과 오시머티닙군 대상자 429명 중 414명이 베이스라인 시점에 측정 가능 질병을 가지고 있었고 따라서 ORR 분석에 포함되었다(Table 8). ORR은 아미반타맙 + 레이저티닙군에서 86.2%(421명 중 363명)이고 오시머티닙군에서 84.5%(414명 중 350명)였으며, 이에 따라 산출된 오즈비는 1.15 (95% CI: 0.78, 1.70; 명목 p=0.4714)였다. CR 비율이 아미반타맙 + 레이저티닙군(6.9%)에서 오시머티닙군(3.6%)에 비해 수치상 더 높게 관찰되었다는 점에 주목할 만하다.

ORR은 아미반타맙 + 레이저티닙군에서 86.2%(421명 중 363명)이고 레이저티닙군에서 82.7%(214명 중 177명)였으며, 이에 따라 산출된 오즈비는 1.31(95% CI: 0.83, 2.06; 명목 p=0.2409; [Table 8])이었다.

Table 8: Summary of Objective Response Rate Based on RECIST v1.1 Criteria in Subjects With Measurable Disease at Baseline - BICR; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)			
	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Number of subjects with measurable disease at baseline	421	414	214
Objective response rate (CR + PR)	363 (86.2%)	350 (84.5%)	177 (82.7%)
95% CI	(82.6%, 89.4%)	(80.7%, 87.9%)	(77.0%, 87.5%)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value ^a	0.4714		
Odds ratio (95% CI) ^{ab}	1.15 (0.78, 1.70)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value ^a	0.2409		
Odds ratio (95% CI) ^{ab}	1.31 (0.83, 2.06)		
Best Overall Response			
Complete Response (CR)	29 (6.9%)	15 (3.6%)	9 (4.2%)
Partial Response (PR)	334 (79.3%)	335 (80.9%)	168 (78.5%)
Stable Disease (SD)	30 (7.1%)	42 (10.1%)	23 (10.7%)
Progressive Disease (PD)	7 (1.7%)	11 (2.7%)	9 (4.2%)
Not Evaluable (NE)	21 (5.0%)	11 (2.7%)	5 (2.3%)

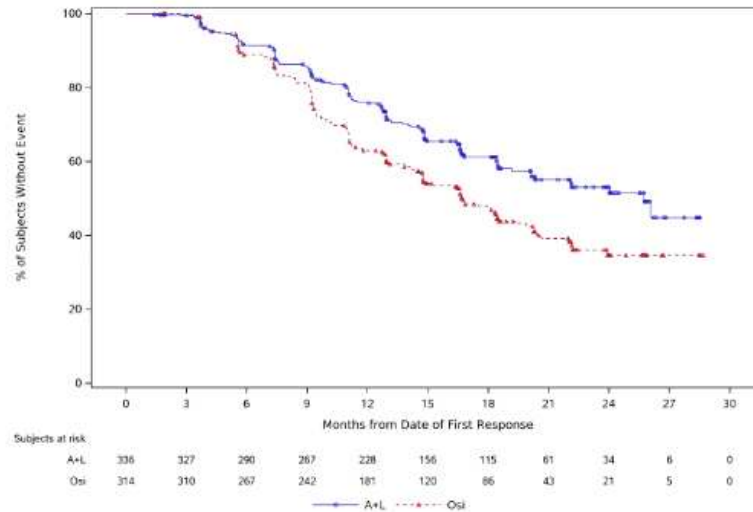
(4) DOR

BICR 평가에 기반할 때, 아미반타맙 + 레이저티닙군에서 확정된 반응자 336명 중 127명(37.8%)이 CCO일을 기준으로 질병이 진행하거나 사망하였다; 이와 비교해, 오시머티닙군에서는 확정된 반응자 314명 중, 163명(51.9%)이 CCO일을 기준으로 질병이 진행하거나 사망하였다(Table 9). 아미반타맙 + 레이저티닙군에서의 DOR 중앙값(25.76개월 [95% CI: 20.14, NE])은 오시머티닙군(16.76개월[95% CI: 14.75, 18.53])보다 연장되었다. ≥ 12 개월, ≥ 18 개월 및 ≥ 24 개월의 DOR은 아미반타맙 + 레이저티닙군 대상자의 각각 67.9%, 34.2%, 및 10.1%에서 관찰되었고, 이와 비교해 오시머티닙군에서는 대상자의 각각 57.6%, 27.4% 및 6.7%에 해당하였다.

BICR 평가에 의한 확정된 반응자에서, DOR 중앙값은 아미반타맙 + 레이저티닙군 (25.76개월[95% CI: 20.14, NE])에서 레이저티닙군(16.56개월[95% CI: 14.75, 20.21])에 비해 연장되었다(Table 9). CCO 시점에, 반응이 여전히 계속되고 있는 대상자 비율은 아미반타맙 + 레이저티닙군(62.2%)에서 레이저티닙군(48.1%)에 비해 더 높았다.

Table 9: Summary of Duration of Response in Confirmed Responders With Measurable Disease at Baseline - BICR; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)			
	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Number of subjects with measurable disease at baseline	421	414	214
Confirmed Responders (Confirmed CR + Confirmed PR)	336	314	160
Event	127 (37.8%)	163 (51.9%)	83 (51.9%)
Censored	209 (62.2%)	151 (48.1%)	77 (48.1%)
Time to event (months) ^a			
25th percentile (95% CI)	12.68 (11.04, 13.73)	9.26 (9.13, 10.25)	9.23 (7.39, 11.10)
Median (95% CI)	25.76 (20.14, NE)	16.76 (14.75, 18.53)	16.56 (14.75, 20.21)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.95, NE)
Range	(1.4, 28.5+)	(1.9+, 28.7+)	(1.9+, 28.6+)
Duration of response ≥ 6 months	290 (86.3%)	267 (85.0%)	132 (82.5%)
Duration of response ≥ 12 months	228 (67.9%)	181 (57.6%)	94 (58.8%)
Duration of response ≥ 18 months	115 (34.2%)	86 (27.4%)	40 (25.0%)
Duration of response ≥ 24 months	34 (10.1%)	21 (6.7%)	5 (3.1%)

Figure 10: Kaplan-Meier Plot of Duration of Response in Confirmed Responders With Measurable Disease at Baseline for Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib – BICR; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)



4) 안전성 결과

(1) 이상사례 요약

MARIPOSA 집단은 EGFRm NSCLC가 있는 성인 대상으로 구성되었다. 시험에 참여한 1074명의 대상자 중, 429명이 아미반타맵 + 레이저티닙군에 무작위 배정되었고, 429명이 오시머티닙군, 216명이 레이저티닙군에 무작위 배정되었다. 무작위 배정을 받은 대상자 중 12명은 시험 투여를 받지 않았다(아미반타맵 + 레이저티닙군에서 8명, 오시머티닙군에서 1명, 레이저티닙군에서 3명). 총 1062명(아미반타맵 + 레이저티닙군에서 421명, 오시머티닙군에서 428명, 레이저티닙군에서 213명)이 시험 투여를 1회 이상 투여받았다.

CCO 시점(2023년 8월 11일)에, 아미반타맵 + 레이저티닙군에서 313명(73.0%), 오시머티닙군에서 297명(69.2%), 레이저티닙군에서 149명(69.0%)이 시험 참여를 지속하고 있었다. 군 전체에서 총 261명(24.3%)이 시험 참여를 완료하였고, 54명(5.0%)은 시험을 중단하였다.

Table 3: Treatment Disposition; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Safety	421	428	213	1062
Subjects ongoing any study agent	230 (54.6%)	213 (49.8%)	106 (49.8%)	549 (51.7%)
Discontinued all study agents	191 (45.4%)	215 (50.2%)	107 (50.2%)	513 (48.3%)
Reason for discontinuation of last study agent				
Progressive disease	86 (20.4%)	154 (36.0%)	72 (33.8%)	312 (29.4%)
Adverse event	86 (20.4%)	50 (11.7%)	29 (13.6%)	165 (15.5%)
Adverse event – COVID-19 related	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	5 (0.5%)
Subject refused further study treatment	14 (3.3%)	10 (2.3%)	4 (1.9%)	28 (2.6%)
Physician decision	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.3%)
Non-compliance with study drug	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	2 (0.2%)
Lost to follow-up	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
Other	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	2 (0.2%)

Note: Adverse events that are considered COVID-19 related (associated) are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form

Note: Safety analysis set is included in the SCE to characterize treatment disposition among participants who received study therapy

[tsids04.rtf] [jun-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tsids04.sas] 25SEP2023, 18:46

아미반타맵 + 레이저티닙군에서 투여 기간의 중앙값은 18.50개월(아미반타맵의 경우 15.24개월 [범위: 0.0~ 31.3], 레이저티닙의 경우 18.50개월 [범위: 0.2 ~ 31.4])이었다. 투여 기간의 중앙값은 오시머티닙군에서 18.00 개월(범위: 0.2~32.7), 레이저티닙군에서 17.05 개월(범위: 0.4 ~ 32.1)이었다. 아미반타맵 + 레이저티닙군 대상자들은 중앙값 16.0주기의 아미반타맵을 투여받았고, 여기에는

35주기(CCO 시점에 가장 긴 투여 주기)를 투여받은 대상자 2명이 포함된다.

(2) 흔하게 발생한 이상사례

MARIPOSA에서는 아미반타맙+레이저티닙 투여군이 오시머티닙 투여군에 비해 손발톱주위염(68.4% 대 28.3%), 발진(61.8% 대 30.6%), 여드름양 피부염(29.0% 대 12.9%), 구내염(29.0% 대 21.0%) 발생률이 더 높았고 설사(29.2% 대 44.4%) 발생률이 더 낮았다.

MARIPOSA에서 아미반타맙+레이저티닙 투여군은 오시머티닙 투여군에 비해 저알부민혈증(48.5% 대 6.1%)과 말초 부종(35.6% 대 5.6%) 발생률이 더 높았다. 오시머티닙은 MET 경로에 대한 표적 활성이 없기 때문에 이는 예상된 결과였다.

(3) 이상사례의 중증도

3등급 이상의 TEAE 발생률은 각각 아미반타맙+레이저티닙 투여군에서 75.1%, 오시머티닙 투여군에서 42.8%였다. 아미반타맙+레이저티닙 투여군에서 3등급 이상의 TEAE 발생률이 더 높은 것은 주로 아미반타맙의 알려진 EGFR 억제 활성(즉, 발진, 손발톱주위염)에 의한 것이었다.

SAE는 아미반타맙+레이저티닙 투여군의 48.7%와 오시머티닙 투여군의 33.4%에서 보고되었다. 유일하게 ≥5%인 중대한 TEAE PT(어느 투여군에서든)는 폐색전증이었다(아미반타맙+레이저티닙: 6.2%, 오시머티닙: 2.3%).

Table 26: Number of Subjects with Toxicity Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events with Frequency of at Least 3% in Any Treatment Group by System Organ Class, Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Safety	421	428	213
Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or higher AEs	316 (75.1%)	183 (42.8%)	97 (45.5%)
System organ class Preferred term			
Skin and subcutaneous tissue disorders	121 (28.7%)	7 (1.6%)	6 (2.8%)
Rash	65 (15.4%)	3 (0.7%)	4 (1.9%)
Dermatitis acneiform	35 (8.3%)	0	0
Infections and infestations	106 (25.2%)	38 (8.9%)	21 (9.9%)
Paronychia	46 (10.9%)	2 (0.5%)	2 (0.9%)
Pneumonia	16 (3.8%)	20 (4.7%)	6 (2.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	63 (15.0%)	46 (10.7%)	15 (7.0%)
Pulmonary embolism	35 (8.3%)	10 (2.3%)	8 (3.8%)
Dyspnoea	6 (1.4%)	17 (4.0%)	1 (0.5%)
Pleural effusion	6 (1.4%)	15 (3.5%)	2 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	58 (13.8%)	24 (5.6%)	14 (6.6%)
Hypoalbuminaemia	22 (5.2%)	0	0
Hypokalaemia	13 (3.1%)	3 (0.7%)	5 (2.3%)
Investigations	50 (11.9%)	35 (8.2%)	18 (8.5%)
Alanine aminotransferase increased	21 (5.0%)	8 (1.9%)	6 (2.8%)
Aspartate aminotransferase increased	14 (3.3%)	5 (1.2%)	3 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	45 (10.7%)	6 (1.4%)	1 (0.5%)
Infusion related reaction	27 (6.4%)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	29 (6.9%)	23 (5.4%)	9 (4.2%)
Anaemia	16 (3.8%)	7 (1.6%)	3 (1.4%)

Key: AE = adverse event

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.

Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity is used.

(4) 사망

MARIPOSA에서 사망을 초래한 TEAE(표 10에 표시된 PT)가 하나 이상 발생한 대상자 비율은 아미반타맙+레이저티닙 투여군과 오시머티닙 투여군 간에 비슷했다(34명, 8.1% 대 31명, 7.2%). 사망을 초래한 TEAE에 대한 심층적인 의학적 검토 결과, 새로운 안전성 문제를 시사하는 특정 패턴의 PT는 발견되지 않았다.

관련된 치명적인 TEAE: 사망을 초래한 TEAE 중, 아미반타맙+레이저티닙 투여군에서 34건 중 4건(1.0%)과 오시머티닙 투여군에서 31건 중 2건(0.5%)은 시험 치료와 관련이 있는 것으로 평가되었다.

아미반타맙+레이저티닙 투여군에서, 아래에 설명되어 있는, 시험 치료와 관련된 것으로 간주된 4가지 치명적인 TEAE는 1) 심근 경색, 2) 관상동맥 질환, 3) 급성 사망 및 4) 폐장염(pneumonitis)이었다. 모든 사례에서, 치명적인 TEAE는 아미반타맙과 레이저티닙 모두와 관련이 있는 것으로 간주되었다.

(5) 용량 감량을 초래한 이상사례

시험 치료 중 최소 하나의 용량 감량을 초래한 TEAE는 단독요법(오시머티닙: 5.4%; 레이저티닙: 16.5%; 아미반타맙: 10.3%)에 비해 아미반타맙과 레이저티닙 병용요법(MARIPOSA: 59.1%; 모든 치료받은[전체]: 44.6%)에서 더 높은 빈도로 발생했다.

MARIPOSA에서는 오시머티닙 투여군에 비해 아미반타맙+레이저티닙 투여군에서 발진(20.0% 대 0.5%), 손발톱주위염(19.0% 대 0.2%) 및 여드름양 피부염(9.0% 대 0%)으로 인한 용량 감량의 발생률이 더 높았는데, 이는 아미반타맙과 레이저티닙의 병용 투여로 인한 EGFR의 더 깊은 억제를 나타낼 수 있다.

Table 31: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Any Study Agent with Frequency of at Least 1% in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib			Osimertinib	Lazertinib
	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Lazertinib	Reduce Osimertinib	Reduce Lazertinib
Analysis set: Safety	421	421	421	428	213
Subjects with 1 or more AEs leading to dose reduction of any study agent	249 (59.1%)	193 (45.8%)	176 (41.8%)	23 (5.4%)	27 (12.7%)
System organ class Preferred term					
Skin and subcutaneous tissue disorders	144 (34.2%)	105 (24.9%)	85 (20.2%)	2 (0.5%)	5 (2.3%)
Rash	84 (20.0%)	62 (14.7%)	42 (10.0%)	2 (0.5%)	3 (1.4%)
Dermatitis acneiform	38 (9.0%)	26 (6.2%)	27 (6.4%)	0	0
Rash maculo-papular	6 (1.4%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	0
Skin lesion	5 (1.2%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0
Infections and infestations	90 (21.4%)	66 (15.7%)	53 (12.6%)	2 (0.5%)	0
Paronychia	80 (19.0%)	59 (14.0%)	48 (11.4%)	1 (0.2%)	0
Folliculitis	6 (1.4%)	3 (0.7%)	5 (1.2%)	0	0
Rash pustular	5 (1.2%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)	0	0
Gastrointestinal disorders	26 (6.2%)	16 (3.8%)	14 (3.3%)	4 (0.9%)	4 (1.9%)
Stomatitis	5 (1.2%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	1 (0.5%)
Nervous system disorders	25 (5.9%)	8 (1.9%)	22 (5.2%)	0	15 (7.0%)
Paraesthesia	8 (1.9%)	2 (0.5%)	7 (1.7%)	0	0
Neuropathy peripheral	5 (1.2%)	3 (0.7%)	4 (1.0%)	0	6 (2.8%)
Peripheral sensory neuropathy	5 (1.2%)	1 (0.2%)	4 (1.0%)	0	4 (1.9%)
General disorders and administration site conditions	20 (4.8%)	17 (4.0%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)	2 (0.9%)
Oedema peripheral	7 (1.7%)	5 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0
Mucosal inflammation	5 (1.2%)	5 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	17 (4.0%)	16 (3.8%)	2 (0.5%)	4 (0.9%)	2 (0.9%)
Hypoalbuminaemia	11 (2.6%)	11 (2.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)
Investigations	12 (2.9%)	8 (1.9%)	7 (1.7%)	6 (1.4%)	2 (0.9%)
Alanine aminotransferase increased	8 (1.9%)	5 (1.2%)	5 (1.2%)	0	1 (0.5%)
Aspartate aminotransferase increased	5 (1.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)

Key: AE = adverse event

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.

(6) 시험약 일시 중지를 유발한 이상사례

전체적으로 아미반타맙+레이저티닙 투여군 대상자의 83.1%(아미반타맙 77.9%, 레이저티닙 71.0%)와 오시머티닙 투여군 대상자의 38.6%는 적어도 하나의 시험 치료의 일시 중지를 초래한 TEAE(IRR 제외)를 경험했다. 전체적으로 아미반타맙+레이저티닙 투여군 대상자의 59.1%(아미반타맙 45.8%, 레이저티닙 41.8%)와 오시머티닙 투여군 대상자의 5.4%는 적어도 하나의 시험 치료의 용량 감량을 초래한 TEAE를 경험했다. 아미반타맙+레이저티닙 투여군에서 투여 일시 중지/용량 감량을 초래한 TEAE의 발생률이 더 높게 관찰된 것은 주로 아미반타맙의 알려진 EGFR 억제 활성화와 관련된 TEAE(발진/여드름양 피부염 및 손발톱주위염)에 의한 것이었다.

(7) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

① 발진

아미반타맙+레이저티닙 투여군 대상자의 88.6%와 오시머티닙 투여군 대상자의 49.1%에서 발진이 보고되었다. 아미반타맙 단독요법의 경우, 대상자의 76%에서 발진이 보고되었다(RYBREVANT SmPC 2023). 아미반타맙+레이저티닙 투여군에서 발생한 대부분의 발진 사건은 1등급 또는 2등급이었다. 4등급 또는 5등급 사건은 없었다. 거의 모든 발진 사건은 지지 요법과 투여 일시 중지 또는 용량 감량을 통해 효과적으로 관리되었으며, 발진 사건으로 인해 치료를 중단한 경우는 거의 없었다. MARIPOSA 시험에서 발진의 발생률은 이러한 대상자 사이에 상대적으로 제한된 항생제 예방요법 사용의 맥락에서 고려되어야 한다. 발진의 예방 및 사후 관리에 대한 자세한 지침은 임상시험 계획서에 포함되어 있다. MARIPOSA의 아미반타맙+레이저티닙 투여군 대상자에게는 특별히 다음 사항을 권고했다: 발진이 관찰되었을 때 사후 관리 지연을 최소화하기 위해, 초기 투여 시 국소 항생제, 경구 항생제 및 국소 스테로이드를 처방받아야 하며(가급적 미리 처방받음), 제1주기 제1일에 항생제 치료를 시작하고 첫 8주 동안 항생제 치료(햇빛에 노출된 피부에 바르는 국소 항생제와 경구 항생제 모두)를 계속하는 것을 강력하게 고려해야 한다. 아미반타맙+레이저티닙 투여군 대상자의 21.4%와 오시머티닙 투여군 대상자의 2.1%가 베이스라인 시 발진 항생제 예방요법의 사용을 보고했다. 임상시험계획서에서 발진이 발생하기 전에 항생제 처방을 받도록 권고한 점을 고려할 때, 보고된 항생제 사용률은 과장되었을 가능성이 있으며, 대상자가 항생제를 처방받아 보유하고 있는 경우, 처방대로 매일 사용한다고 표시하지 않아도 발진 예방요법으로 집계되었을 수 있다.

Table 36: Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Rash; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Safety	421	428	213
Subjects with 1 or more:			
Rash AEs	373 (88.6%)	210 (49.1%)	145 (68.1%)
Related Rash AEs ^a	372 (88.4%)	195 (45.6%)	136 (63.8%)
Related to Amivantamab	355 (84.3%)	-	-
Related to Lazertinib	352 (83.6%)	-	136 (63.8%)
Related to Osimertinib	-	195 (45.6%)	-
Grade ≥3 Rash AEs	114 (27.1%)	4 (0.9%)	5 (2.3%)
Related grade ≥3 Rash AEs ^a	113 (26.8%)	4 (0.9%)	5 (2.3%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	81 (19.2%)	160 (37.4%)	94 (44.1%)
Grade 2	178 (42.3%)	46 (10.7%)	46 (21.6%)
Grade 3	114 (27.1%)	4 (0.9%)	5 (2.3%)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Rash AEs leading to death ^b	0	0	0
Serious Rash AEs	13 (3.1%)	0	0
Related serious Rash AEs ^a	13 (3.1%)	0	0
Related to Amivantamab	13 (3.1%)	-	-
Related to Lazertinib	12 (2.9%)	-	0
Related to Osimertinib	-	0	-
Rash AEs leading to discontinuation of any study agent	24 (5.7%)	0	0
Discontinuation of Amivantamab	23 (5.5%)	-	-
Discontinuation of Lazertinib	6 (1.4%)	-	0
Discontinuation of Osimertinib	-	0	-
Rash AEs leading to dose reduction of any study agent	140 (33.3%)	2 (0.5%)	3 (1.4%)
Dose reduction of Amivantamab	101 (24.0%)	-	-
Dose reduction of Lazertinib	84 (20.0%)	-	3 (1.4%)
Dose reduction of Osimertinib	-	2 (0.5%)	-
Rash AEs leading to interruption of any study agent ^c	179 (42.5%)	8 (1.9%)	13 (6.1%)
Interruption of Amivantamab	163 (38.7%)	-	-
Interruption of Lazertinib	134 (31.8%)	-	13 (6.1%)
Interruption of Osimertinib	-	8 (1.9%)	-
COVID-19 associated Rash AEs ^d	0	0	0
COVID-19 associated serious Rash AEs ^d	0	0	0
COVID-19 associated Rash AEs leading to death ^d	0	0	0

Key: AE = adverse event

^a An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

^b AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

^c Excludes infusion related reactions.

^d COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.

② IRR

아미반타맵+레이저티닙 투여군 대상자의 62.9%에서 IRR이 보고되었다. 아미반타맵 단독요법의 경우, 대상자의 67.4%에서 IRR이 보고되었다(RYBREVANT SmPC 2023). 임상시험계획서 지침에 따라, 첫 번째 노출에 따른 IRR 및 후속 IRR의 위험을 최소화하기 위해 모든 아미반타맵 주입 전에 전처치 약물을 투여해야 했다. 전처치 약물에는 코르티코스테로이드(C1D1 및 C1D2), 해열제 및 항히스타민제가 포함되었다.

Table 35: Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infusion Related Reactions; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Safety	421	428	213
Subjects with 1 or more:			
IRR AEs	265 (62.9%)	0	0
Related IRR AEs ^a	265 (62.9%)	0	0
Related to Amivantamab	265 (62.9%)	-	-
Related to Lazertinib	6 (1.4%)	-	0
Related to Osimertinib	-	0	-
Grade ≥3 IRR AEs	27 (6.4%)	0	0
Related grade ≥3 IRR AEs ^a	27 (6.4%)	0	0
Maximum toxicity grade			
Grade 1	111 (26.4%)	0	0
Grade 2	127 (30.2%)	0	0
Grade 3	23 (5.5%)	0	0
Grade 4	4 (1.0%)	0	0
Grade 5	0	0	0
IRR AEs leading to death ^b	0	0	0
Serious IRR AEs	9 (2.1%)	0	0
Related serious IRR AEs ^a	9 (2.1%)	0	0
Related to Amivantamab	9 (2.1%)	-	-
Related to Lazertinib	0	-	0
Related to Osimertinib	-	0	-
IRR AEs leading to discontinuation of any study agent	19 (4.5%)	0	0
Discontinuation of Amivantamab	19 (4.5%)	-	-
Discontinuation of Lazertinib	0	-	0
Discontinuation of Osimertinib	-	0	-
COVID-19 associated IRR AEs ^c	0	0	0
COVID-19 associated serious IRR AEs ^c	0	0	0
COVID-19 associated IRR AEs leading to death ^c	0	0	0

Key: AE = adverse event, IRR = Infusion Related Reaction

^a An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

^b AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

^c COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.

③ 폐장염/ILD

폐장염/ILD의 발생률은 낮았다. 폐장염/ILD는 아미반타맵+레이저티닙 투여군 대상자 13명(3.1%)과 오시머티닙 투여군 대상자 13명(3.0%)에서 보고되었다. 아미반타맵 단독요법에서는 대상자의 2.6%에서 폐장염/ILD가 보고되었다.

Table 34: Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Pneumonitis / Interstitial Lung Disease; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Safety	421	428	213
Subjects with 1 or more:			
Pneumonitis / ILD AEs	13 (3.1%)	13 (3.0%)	6 (2.8%)
Related Pneumonitis / ILD AEs ^a	12 (2.9%)	12 (2.8%)	5 (2.3%)
Related to Amivantamab	11 (2.6%)	-	-
Related to Lazertinib	11 (2.6%)	-	5 (2.3%)
Related to Osimertinib	-	12 (2.8%)	-
Grade ≥3 Pneumonitis / ILD AEs	6 (1.4%)	6 (1.4%)	3 (1.4%)
Related grade ≥3 Pneumonitis / ILD AEs ^a	6 (1.4%)	6 (1.4%)	3 (1.4%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	2 (0.5%)	4 (0.9%)	3 (1.4%)
Grade 2	5 (1.2%)	3 (0.7%)	0
Grade 3	4 (1.0%)	3 (0.7%)	3 (1.4%)
Grade 4	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
Grade 5	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
Pneumonitis / ILD AEs leading to death ^b	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
Serious Pneumonitis / ILD AEs	12 (2.9%)	13 (3.0%)	6 (2.8%)
Related serious Pneumonitis / ILD AEs ^a	12 (2.9%)	12 (2.8%)	5 (2.3%)
Related to Amivantamab	11 (2.6%)	-	-
Related to Lazertinib	11 (2.6%)	-	5 (2.3%)
Related to Osimertinib	-	12 (2.8%)	-
Pneumonitis / ILD AEs leading to discontinuation of any study agent	12 (2.9%)	11 (2.6%)	6 (2.8%)
Discontinuation of Amivantamab	12 (2.9%)	-	-
Discontinuation of Lazertinib	12 (2.9%)	-	6 (2.8%)
Discontinuation of Osimertinib	-	11 (2.6%)	-
Pneumonitis / ILD AEs leading to dose reduction of any study agent	0	0	0
Dose reduction of Amivantamab	0	-	-
Dose reduction of Lazertinib	0	-	0
Dose reduction of Osimertinib	-	0	-
Pneumonitis / ILD AEs leading to interruption of any study agent ^c	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0
Interruption of Amivantamab	1 (0.2%)	-	-
Interruption of Lazertinib	1 (0.2%)	-	0
Interruption of Osimertinib	-	3 (0.7%)	-
COVID-19 associated Pneumonitis / ILD AEs ^d	0	0	0
COVID-19 associated serious Pneumonitis / ILD AEs ^d	0	0	0
COVID-19 associated Pneumonitis / ILD AEs leading to death ^d	0	0	0

Key: AE = adverse event, ILD = Interstitial Lung Disease

^a An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

^b AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

^c Excludes infusion related reactions.

^d COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.

④ VTE 사건

아미반타맙+레이저티닙 병용요법과 단독 요법의 VTE 발생률 차이는 치료 첫 4개월 동안 가장 높았으며, 이후 위험 불일치는 감소했다. 이러한 위험 증가는 주로 1등급 또는 2등급 VTE 사건이 발생한 대상자의 비율이 높았기 때문이었다. 현지 표준 치료에 기반한 치료적 항응고제 치료는 안전하고 효과적인 것으로 나타났으며, 항응고제 치료를 받은 대상자들 사이에서 재발성 VTE 사건 또는 ≥3등급 출혈 사건의 발생률은 매우 낮은 것으로 관찰되었다. 실마리 정보 평가 결과는 EGFR 변이 NSCLC 환자에서 TKI 단독요법과 비교했을 때 아미반타맙과 레이저티닙을 병용한 항-EGFR 요법의 사용이 VTE 사건과

인과관계가 있음을 뒷받침했다. 따라서 VTE 사건은 아미반타맙과 레이저티닙 병용요법의 중요한 규명된 위험으로 포함되었다.

Table 37: Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Venous Thromboembolic Event; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib 421	Osimertinib 428	Lazertinib 213
Analysis set: Safety			
Subjects with 1 or more:			
VTEs	157 (37.3%)	39 (9.1%)	30 (14.1%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	5 (1.2%)	0	1 (0.5%)
Grade 2	105 (24.9%)	24 (5.6%)	17 (8.0%)
Grade 3	43 (10.2%)	12 (2.8%)	9 (4.2%)
Grade 4	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)
Grade 5	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.9%)
VTEs leading to death ^a	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.9%)
Serious VTEs	46 (10.9%)	15 (3.5%)	11 (5.2%)
VTEs leading to discontinuation of any study agent	12 (2.9%)	2 (0.5%)	3 (1.4%)
Discontinuation of Amivantamab	12 (2.9%)	-	-
Discontinuation of Lazertinib	7 (1.7%)	-	3 (1.4%)
Discontinuation of Osimertinib	-	2 (0.5%)	-
Worst outcome			
Fatal	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.9%)
Not recovered/not resolved	68 (16.2%)	15 (3.5%)	14 (6.6%)
Recovering/resolving	24 (5.7%)	6 (1.4%)	0
Recovered/resolved with sequelae	0	0	1 (0.5%)
Recovered/resolved	63 (15.0%)	16 (3.7%)	13 (6.1%)

Key: VTE = Venous Thromboembolic Event

^a VTEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시, 제출한 3상 시험 및 그 외 임상시험에서 한국인 결과 발췌

6.6.3. 가교자료평가

<PAPILLON>

1) 분석대상군 분포

전체 대상자 306명 중, 153명은 동아시아인이었고 이 중 23명은 한국 출신이었다. 동아시아인 대상자 153명 중, 대상자 75명은 ACP군이었고 대상자 78명은 CP군이었던. 한국인 대상자 23명 중, 대상자 13명은 ACP군이었고 대상자 10명은 CP군이었던(Table 2).

Table 2: Treatment Disposition; Safety Analysis Set (Study JNJ61186372NSC3001)

	Korean			EastAsian			Overall		
	CP	ACP	Total	CP	ACP	Total	CP	ACP	Total
Analysis set: Safety	10	13	23	78	75	153	155	151	306
Subjects ongoing	1 (10.0%)	7 (53.8%)	8 (34.8%)	9 (11.5%)	41 (54.7%)	50 (32.7%)	24 (15.5%)	70 (46.4%)	94 (30.7%)
Discontinued all study treatment	9 (90.0%)	6 (46.2%)	15 (65.2%)	69 (88.5%)	34 (45.3%)	103 (67.3%)	131 (84.5%)	81 (53.6%)	212 (69.3%)
Reason for discontinuation ^a									
Progressive disease	9 (90.0%)	4 (30.8%)	13 (56.5%)	60 (76.9%)	23 (30.7%)	83 (54.2%)	107 (69.0%)	50 (33.1%)	157 (51.3%)
Adverse event	0	1 (7.7%)	1 (4.3%)	3 (3.8%)	3 (4.0%)	6 (3.9%)	14 (9.0%)	14 (9.3%)	28 (9.2%)
Adverse event - COVID-19 related	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
Subject refused further study treatment	0	1 (7.7%)	1 (4.3%)	3 (3.8%)	6 (8.0%)	9 (5.9%)	5 (3.2%)	12 (7.9%)	17 (5.6%)
Non-compliance with study drug	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
Death	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Physician decision	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Other	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)

한국인 대상자의 인구통계학적 특성은 전반적으로 동아시아인 대상자 및 전체 집단과 유사했으며 예외로 ≥ 65 세이며 흡연 과거력이 없는 대상자는 동아시아인 및 전체 집단에 비해 한국인 집단에서 더 많았다. 한국인, 동아시아인 및 전체 집단의 연령 중앙값은 각각 64세(범위: 31~76세); 61세(범위: 31~84세); 및 62세(범위: 27~92세)였다. 동아시아인의 37.9% 및 전체 집단에서의 38.6%에 비해 더 많은 한국인 대상자(47.8%)가 ≥ 65 세였다.

3개의 시험 집단 전반에서 여성 대상자가 더 많았다(한국인 대상자의 65.2%, 동아시아인 대상자의 56.9%, 및 전체 대상자의 57.8%).

한국인, 동아시아인, 및 전체 집단에 대한 체중 중앙값은 각각 57.9 kg, 60.6 kg, 및 65.0 kg이었다.

3개의 집단 전반에서 흡연 과거력이 없는 대상자가 더 많았다(한국인의 78.3%, 동아시아인의 60.8%, 및 전체 대상자의 58.1%).

전체 집단(64.6%)과 유사하게, 한국인 및 동아시아인 집단의 대부분은 ECOG 점수가 1점이었다(각각 69.6%, 및 70.6%).

베이스라인 폐암 특성은 전반적으로 치료군 간에 균형을 이루었다. 대상자의 대부분(23명[100%]의 모든 한국인; 153명[100%]의 모든 동아시아인; 전체 대상자 308명 중 304명[98.7%])은 선암종을 진단받았고 대부분(23명[100%]의 모든 한국인; 동아시아인 153명 중 152명[99.3%]; 전체 대상자 308명 중 304명[98.7%]) 스크리닝 시 4기 질환이었다.

스크리닝 시 가장 흔한 전이 부위는 폐(한국인 23명 중 19명[82.6%]; 동아시아인 152명 중 114명[75.0%]; 전체 대상자 304명 중 233명[76.6%]), 림프절(한국인 23명 중 17명[73.9%]; 동아시아인 152명 중 110명[72.4%]; 전체 대상자 304명 중 216명[71.1%]), 및 골(한국인 23명 중 12명[52.2%]; 동아시아인 152명 중 76명[50.0%]; 전체 대상자 304명 중 151명[49.7%])이었다.

한국인 23명 중 4명(17.4%), 동아시아인 153명 중 33명(21.6%) 및 전체 대상자 308명 중 71명(23.1%)은 뇌전이 과거력이 있었다.

전이성 질환 진단부터 무작위배정까지 기간의 중앙값은 한국인 대상자의 경우 1.64개월(범위: 0.5; 40.0), 동아시아인 대상자의 경우 1.18개월(범위: 0.2; 40.0개월) 그리고 전체 대상자의 경우 1.54개월(범위: 0.2; 40.0개월)이었다.

치료 기간 중앙값은 ACP군 및 CP군 모두에서 전체 집단과 한국인 및 동아시아인 대상자 간에 전반적으로 일치했다. 전체 집단의 경우, 치료 기간 중앙값은 ACP군에서 9.72개월(범위 0.1; 26.9) 및 CP군에서 6.74개월(범위 0.0; 25.3)이었다. 한국인 및 동아시아인 집단의 경우, 치료 기간 중앙값은 ACP군에서 각각 8.34개월(범위 3.7; 20.6) 및 10.28개월(범위 0.1; 26.9); 그리고 CP군에서는 각각 5.93개월(범위 2.1; 18.7) 및 6.39개월(범위 0.0; 21.2)이었다.

2) 유효성

2023년 5월 3일의 CCO기준으로, 한국인 집단에서 16.76개월, 동아시아인 집단에서 16.85개월, 및 전체 집단에서 14.92개월의 추적관찰 중앙값 이후(부록 TSIFU01_KOR), 두 치료군 전반에서 모두 한국인, 동아시아인, 및 전체 집단에서 총 18건, 105건, 및 216건의 BICR-평가 PFS 사례가 관찰되었다(Table 8).

ACP군의 PFS 중앙값은 전체 대상자의 경우 11.37개월(95% CI: 9.79, 13.70), 동아시아인 대상자의 경우 12.45개월(95% CI: 9.89, 16.62)로, 이 중 한국인 대상자는 12.45개월(95% CI: 5.36, NE)이었으며; 이에 비해 CP군에서는 각각 6.70개월(95% CI: 5.59, 7.33) 5.85개월(95% CI: 4.37, 7.20), 5.85개월(95% CI: 2.69, 11.07)이었다(Table 8). ACP군에 대한 HR은 전체 대상자의 경우 0.395(95% CI: 0.296, 0.528; p-값: <0.0001), 동아시아인 대상자의 경우 0.313(95% CI: 0.203, 0.482; p-값: <0.0001), 그리고 한국인 대상자의 경우 0.199(95% CI: 0.051, 0.783; p-값: 0.0129)였다.

Table 8: Summary of Progression-free Survival by BICR - Stratified Analysis; Full Analysis Set (Study JNJ61186372NSC3001)						
	Korean		East Asian		Overall	
	CP	ACP	CP	ACP	CP	ACP
Analysis set: Full	10	13	78	75	155	153
Event	10 (100.0%)	8 (61.5%)	66 (84.6%)	39 (52.0%)	132 (85.2%)	84 (54.9%)
Censored	0	5 (38.5%)	12 (15.4%)	36 (48.0%)	23 (14.8%)	69 (45.1%)
Time to event (months)						
25th percentile (95% CI)	4.07 (2.69, 6.80)	6.70 (4.30, 12.45)	4.11 (3.02, 4.24)	6.93 (5.39, 9.79)	4.21 (3.48, 4.40)	6.70 (5.39, 7.72)
Median (95% CI)	5.85 (2.69, 11.07)	12.45 (5.36)	5.85 (4.37, 7.20)	12.45 (9.89, 16.62)	6.70 (5.59, 7.33)	11.37 (9.79, 13.70)
75th percentile (95% CI)	11.07 (4.90)	NE (9.79, NE)	10.87 (8.57, 11.30)	NE (16.62, NE)	9.95 (8.87, 11.01)	NE (16.62, NE)
Range	(2.7, 12.7)	(4.3, 19.6+)	(0.0+, 20.7+)	(0.0+, 23.4+)	(0.0+, 23.6+)	(0.0+, 23.6+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.50 (0.18, 0.75)	0.77 (0.44, 0.92)	0.49 (0.37, 0.60)	0.78 (0.67, 0.86)	0.51 (0.43, 0.59)	0.77 (0.69, 0.83)
12-month event-free rate (95% CI)	0.20 (0.03, 0.47)	0.52 (0.22, 0.75)	0.13 (0.06, 0.23)	0.52 (0.39, 0.64)	0.13 (0.08, 0.19)	0.48 (0.39, 0.56)
18-month event-free rate (95% CI)	0 (NE, NE)	0.28 (0.05, 0.57)	0.04 (0.00, 0.14)	0.36 (0.23, 0.49)	0.03 (0.01, 0.09)	0.31 (0.22, 0.40)
p-value ^a		0.0129		<0.0001		<0.0001
Hazard ratio (95% CI) ^b		0.199 (0.051, 0.783)		0.313 (0.203, 0.482)		0.395 (0.296, 0.528)

ACP군(대상자 152명 중 111명[73.0%])에서 CP군(152명 중 72명[47.4%])에 비해 반응자 백분율이 더 높았으며 산출된 오즈비는 전체 대상자에 대해 2.971(95% CI: 1.844, 4.787; $p<0.0001$)이었다. 산출된 오즈비가 2.399[95% CI:1.221, 4.713]인 동아시아인 대상자(ACP군: 73.0%; CP군: 51.9%) 및 산출된 오즈비가 2.699[95% CI:0.414, 17.618]인 한국인 대상자(ACP군: 76.9%; CP군: 40.0%)의 ORR은 전체 대상자에서 관찰된 ORR과 일치했다(Table 9).

DOR 중앙값은 ACP군이 CP군에 비해 약 2배였으며 전체 대상자의 경우 각각 10.09개월(95% CI: 8.48, 13.90) 대 5.55개월(95% CI: 4.44, 6.93); 그리고 동아시아인 대상자의 경우 각각 9.76개월(95% CI: 8.21, 19.22) 대 5.52개월(95% CI: 4.21, 7.29)이었다. 한국인 대상자에 대한 DOR 중앙값은 ACP군이 CP군에 비해 더 높았으며 각각 8.51개월(95% CI: 2.86, NE) 대 5.52개월(95% CI: 2.86, NE)이었다.

Table 9: Summary of Objective Response Rate Based on RECIST v1.1 Criteria in Subjects With Measurable Disease at Baseline by BICR - Stratified Analysis; Full Analysis Set (Study JNJ61186372NSC3001)						
	Korean		East Asian		Overall	
	CP	ACP	CP	ACP	CP	ACP
Analysis set: Full	10	13	78	75	155	153
Number of subjects with measurable disease at baseline	10	13	77	74	152	152
Responders (CR + PR)	4	10	40	54	72	111
Objective response rate	40.0%	76.9%	51.9%	73.0%	47.4%	73.0%
95% CI	(12.2%, 73.8%)	(46.2%, 95.0%)	(40.3%, 63.5%)	(61.4%, 82.6%)	(39.2%, 55.6%)	(65.2%, 79.9%)
p-value ^a		0.2995		0.0111		<0.0001
Odds ratio (95% CI) ^b		2.699 (0.414, 17.618)		2.399 (1.221, 4.713)		2.971 (1.844, 4.787)
Best Overall Response						
Complete Response (CR)	0	1 (7.7%)	1 (1.3%)	4 (5.4%)	1 (0.7%)	6 (3.9%)
Partial Response (PR)	4 (40.0%)	9 (69.2%)	39 (50.6%)	50 (67.6%)	71 (46.7%)	105 (69.1%)
Stable Disease (SD)	6 (60.0%)	3 (23.1%)	31 (40.3%)	17 (23.0%)	62 (40.8%)	29 (19.1%)
Progressive Disease (PD)	0	0	5 (6.5%)	2 (2.7%)	16 (10.5%)	4 (2.6%)
Not Evaluable (NE)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.4%)	2 (1.3%)	8 (5.3%)

3) 안전성

SAE 빈도는 전체, 동아시아인, 및 한국인 대상자에서 ACP군과 CP군 간에 비슷했다(ACP군에서 전체 대상자 151명 중 56명[37.1%], 동아시아인 대상자 75명 중 23명[30.7%], 및 한국인 대상자 13명 중 4명[30.8%]; CP군에서 전체 대상자 155명 중 48명[31.0%], 동아시아인 대상자 78명 중 21명[26.9%], 한국인 대상자 10명 중 3명[30.0%]). 치료 시험자에 의해 시험약과 관련된 것으로 평가된 SAE는 CP군에 비해 ACP군에서 더 자주 보고되었지만, 관련된 SAE의 대부분은 각 개별 약제의 알려진 안전성 프로파일 (Investigators Brochure)과 일치했다. 1명의 동아시아인 대상자를 포함하여 ACP군의 총 4.6% 전체 대상자와 CP군의 2.6% 전체 대상자가 사망을 초래한 TEAE를 경험했다. 한국인 집단에서 사망을 초래한

TEAE는 없었다. 시험 치료 관련 치명적인 TEAE는 전체 및 동아시아인 집단에서 적은 비율의 대상자에서 보고되었다(대상자의 $\leq 2.0\%$). (Table 15).

TEAE는 두 치료군 모두에서 치료 일시중지와 용량 감량으로 관리가 가능했다. 시험약 중단을 초래한 AE는 전체 대상자 내에서(ACP군에서 23.8% 및 CP군에서 10.3%)보다 동아시아인 대상자 내에서(ACP군에서 17.3% 및 CP군에서 5.1%) 더 적게 보고되었다. 한국인 대상자에서, ACP군 대상자 13명 중 3명(23.1%) 및 CP군 대상자 0명은 TEAE로 인해 시험 치료를 중단했다. 10명(6.6%)의 전체 대상자, 및 6명(8.0%)의 동아시아인 대상자, 이 중 2명(15.4%)의 한국인 대상자는 아미반타맵과 관련된 것으로 간주되는 TEAE로 인해 아미반타맵을 중단했다(Table 15).

Table 15: Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study JNJ61186372NSC3001)						
	Korean		East Asian		Overall	
	CP	ACP	CP	ACP	CP	ACP
Analysis set: Safety	10	13	78	75	155	151
Subjects with 1 or more:						
AEs	10 (100.0%)	13 (100.0%)	77 (98.7%)	75 (100.0%)	152 (98.1%)	151 (100.0%)
Related AEs ^a	10 (100.0%)	13 (100.0%)	75 (96.2%)	75 (100.0%)	146 (94.2%)	151 (100.0%)
Related to Amivantamab ^b	NA	13 (100.0%)	NA	75 (100.0%)	NA	150 (99.3%)
Related to Carboplatin ^c	7 (70.0%)	6 (46.2%)	72 (92.3%)	68 (90.7%)	139 (89.7%)	140 (92.7%)
Related to Pemetrexed ^d	10 (100.0%)	9 (69.2%)	75 (96.2%)	71 (94.7%)	146 (94.2%)	144 (95.4%)
Related non-serious AEs ^a	10 (100.0%)	13 (100.0%)	75 (96.2%)	75 (100.0%)	146 (94.2%)	151 (100.0%)
Grade 3 or greater AEs	3 (30.0%)	9 (69.2%)	39 (50.0%)	56 (74.7%)	83 (53.5%)	114 (75.5%)
Related grade 3 or greater AEs ^a	2 (20.0%)	8 (61.5%)	28 (35.9%)	52 (69.3%)	57 (36.8%)	100 (66.2%)
Related to Amivantamab ^b	NA	5 (38.5%)	NA	37 (49.3%)	NA	78 (51.7%)
Related to Carboplatin ^c	2 (20.0%)	2 (15.4%)	23 (29.5%)	38 (50.7%)	44 (28.4%)	69 (45.7%)
Related to Pemetrexed ^d	2 (20.0%)	5 (38.5%)	27 (34.6%)	47 (62.7%)	56 (36.1%)	82 (54.3%)
Maximum toxicity grade						
Grade 1	2 (20.0%)	0	8 (10.3%)	1 (1.3%)	13 (8.4%)	2 (1.3%)
Grade 2	5 (50.0%)	4 (30.8%)	30 (38.5%)	18 (24.0%)	56 (36.1%)	35 (23.2%)
Grade 3	3 (30.0%)	9 (69.2%)	33 (42.3%)	44 (58.7%)	65 (41.9%)	85 (56.3%)
Grade 4	0	0	5 (6.4%)	12 (16.0%)	14 (9.0%)	22 (14.6%)
Grade 5	0	0	1 (1.3%)	0	4 (2.6%)	7 (4.6%)
Serious AEs	3 (30.0%)	4 (30.8%)	21 (26.9%)	23 (30.7%)	48 (31.0%)	56 (37.1%)
Related serious AEs ^a	1 (10.0%)	2 (15.4%)	5 (6.4%)	15 (20.0%)	16 (10.3%)	36 (23.8%)
Related to Amivantamab ^b	NA	2 (15.4%)	NA	12 (16.0%)	NA	27 (17.9%)
Related to Carboplatin ^c	0	0	4 (5.1%)	8 (10.7%)	10 (6.5%)	22 (14.6%)
Related to Pemetrexed ^d	1 (10.0%)	1 (7.7%)	5 (6.4%)	12 (16.0%)	15 (9.7%)	29 (19.2%)
AEs leading to discontinuation of any study agent	0	3 (23.1%)	4 (5.1%)	13 (17.3%)	16 (10.3%)	36 (23.8%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	NA	2 (15.4%)	NA	7 (9.3%)	NA	17 (11.3%)
Related to Amivantamab ^b	NA	2 (15.4%)	NA	6 (8.0%)	NA	10 (6.6%)
AEs leading to discontinuation of Carboplatin	0	1 (7.7%)	0	4 (5.3%)	3 (1.9%)	13 (8.6%)
Related to Carboplatin ^c	0	1 (7.7%)	0	3 (4.0%)	3 (1.9%)	10 (6.6%)
AEs leading to discontinuation of Pemetrexed	0	2 (15.4%)	4 (5.1%)	8 (10.7%)	13 (8.4%)	28 (18.5%)
Related to Pemetrexed ^d	0	0	3 (3.8%)	5 (6.7%)	10 (6.5%)	18 (11.9%)
AEs leading to drug interruption of any study agent ^e	3 (30.0%)	9 (69.2%)	24 (30.8%)	51 (68.0%)	56 (36.1%)	104 (68.9%)
AEs leading to interruption of Amivantamab ^b	NA	9 (69.2%)	NA	45 (60.0%)	NA	97 (64.2%)
Related to Amivantamab ^{b,c}	NA	5 (38.5%)	NA	25 (33.3%)	NA	63 (41.7%)

3 등급 또는 4등급 TEAE는 화학요법과 연관된 것으로 알려진 SOC 혈액 및 림프계 장애(중성구 감소증, 백혈구 감소증, 빈혈, 및 혈소판 감소증)에서 더 흔히 보고되었다; (ACP군: 전체 대상자 151명 중 58명 [38.4%], 동아시아인 대상자 75명 중 34명[45.3%], 이 중 한국인 대상자는 13명 중 2명[15.4%]; CP군: 전체 대상자 155명 중 52명[33.5%], 동아시아인 대상자 78명 중 24명[30.8%], 이 중 한국인 대상자는 10명 중 2명[20.0%]). ACP군에서의 일시적인 중성구 감소증을 제외하고, ≥ 3 등급의 혈액학적 TEAE 빈도는 전반적으로 치료군 간에 비슷했다. ACP군에서의 일시적인 중성구 감소증의 증가에도 불구하고 이러한 중성구 감소증 사례 중 대부분은 중대하지 않은 것이었다. 참고로 ≥ 3 등급의 열성 중성구 감소증 발생률은 낮았다(전체 대상자에서는 ACP군에서 2.6% 및 CP군에서 1.9%, 그리고 동아시아인 대상자에서는 ACP군에서 4% 및 CP군에서 0%); 한국인 대상자에서는 ≥ 3 등급의 열성 중성구 감소증이 보고되지 않았다(Table 17). 백혈구 감소증에서도 비슷한 추세를 보였고 이 또한 일시적이었으며 잠재적으로 중성구 수 감소를 반영했다.

Table 17: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Toxicity Grade 3 or Greater by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study JNJ61186372NSC3001)

	Korean		East Asian		Overall	
	CP	ACP	CP	ACP	CP	ACP
Analysis set: Safety	10	13	78	75	155	151
Subjects with 1 or more AEs toxicity grade 3 or greater	3 (30.0%)	9 (69.2%)	39 (50.0%)	56 (74.7%)	83 (53.5%)	114 (75.5%)
system organ class						
Preferred term						
Blood and lymphatic system disorders	2 (20.0%)	2 (15.4%)	24 (30.8%)	34 (45.3%)	52 (33.5%)	58 (38.4%)
Neutropenia	1 (10.0%)	2 (15.4%)	19 (24.4%)	29 (38.7%)	35 (22.6%)	50 (33.1%)
Leukopenia	0	0	4 (5.1%)	15 (20.0%)	5 (3.2%)	17 (11.3%)
Anaemia	1 (10.0%)	1 (7.7%)	6 (7.7%)	8 (10.7%)	19 (12.3%)	16 (10.6%)
Thrombocytopenia	0	0	7 (9.0%)	9 (12.0%)	16 (10.3%)	15 (9.9%)
Febrile neutropenia	0	0	0	3 (4.0%)	3 (1.9%)	4 (2.6%)
Lymphopenia	0	0	1 (1.3%)	3 (4.0%)	4 (2.6%)	4 (2.6%)
Pancytopenia	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Myelosuppression	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0
Infections and infestations	2 (20.0%)	2 (15.4%)	4 (5.1%)	8 (10.7%)	11 (7.1%)	31 (20.5%)
Paronychia	0	0	0	2 (2.7%)	0	10 (6.6%)
Pneumonia	1 (10.0%)	1 (7.7%)	1 (1.3%)	4 (5.3%)	3 (1.9%)	7 (4.6%)
Rash pustular	0	0	0	0	0	4 (2.6%)
COVID-19	1 (10.0%)	1 (7.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)
Skin infection	0	0	0	0	0	3 (2.0%)
Cellulitis	0	0	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)
COVID-19 pneumonia	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Folliculitis	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.7%)
Infection	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Pneumonia viral	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Postoperative wound infection	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
Sepsis	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)
Urinary tract infection	0	0	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)
Appendicitis	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0
Enterocolitis infectious	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
Erysipelas	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	3 (23.1%)	0	15 (20.0%)	0	28 (18.5%)
Rash	0	3 (23.1%)	0	10 (13.3%)	0	17 (11.3%)

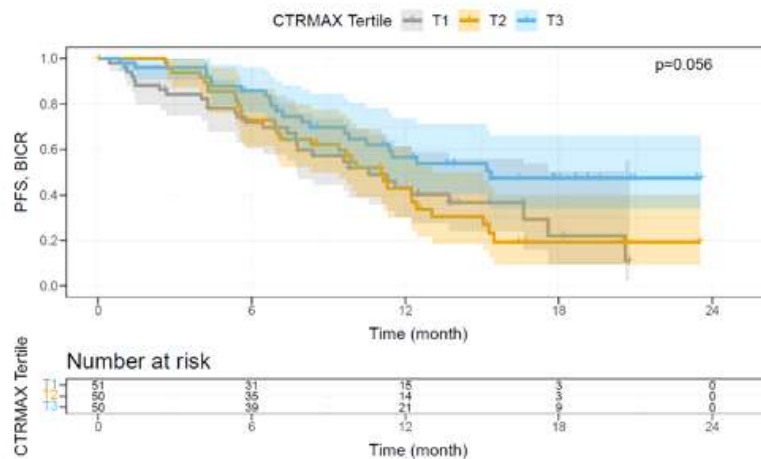
	Korean		East Asian		Overall	
	CP	ACP	CP	ACP	CP	ACP
AEs leading to interruption of Carboplatin ^a	2 (20.0%)	2 (15.4%)	11 (14.1%)	16 (21.3%)	29 (18.7%)	38 (25.2%)
Related to Carboplatin ^{a,c}	1 (10.0%)	1 (7.7%)	8 (10.3%)	12 (16.0%)	19 (12.3%)	27 (17.9%)
AEs leading to interruption of Pemetrexed ^a	3 (30.0%)	9 (69.2%)	24 (30.8%)	44 (58.7%)	56 (36.1%)	86 (57.0%)
Related to Pemetrexed ^{a,c}	1 (10.0%)	5 (38.5%)	12 (15.4%)	29 (38.7%)	32 (20.6%)	54 (35.8%)
AEs leading to dose reduction of any study agent	0	4 (30.8%)	11 (14.1%)	34 (45.3%)	35 (22.6%)	73 (48.3%)
AEs leading to reduction of Amivantamab	NA	3 (23.1%)	NA	24 (32.0%)	NA	54 (35.8%)
Related to Amivantamab ^a	NA	3 (23.1%)	NA	24 (32.0%)	NA	54 (35.8%)
AEs leading to reduction of Carboplatin	0	1 (7.7%)	8 (10.3%)	16 (21.3%)	18 (11.6%)	30 (19.9%)
Related to Carboplatin ^a	0	1 (7.7%)	8 (10.3%)	15 (20.0%)	18 (11.6%)	29 (19.2%)
AEs leading to reduction of Pemetrexed	0	1 (7.7%)	10 (12.8%)	23 (30.7%)	33 (21.3%)	41 (27.2%)
Related to Pemetrexed ^a	0	1 (7.7%)	10 (12.8%)	22 (29.3%)	31 (20.0%)	40 (26.5%)
AEs leading to death ^b	0	0	1 (1.3%)	0	4 (2.6%)	7 (4.6%)
Related AEs leading to death ^{a,b}	0	0	1 (1.3%)	0	2 (1.3%)	3 (2.0%)
Related to Amivantamab ^{a,b}	NA	0	NA	0	NA	1 (0.7%)
Related to Carboplatin ^{a,b}	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)
Related to Pemetrexed ^{a,b}	0	0	1 (1.3%)	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)
COVID-19 associated AEs ^d	3 (30.0%)	4 (30.8%)	13 (16.7%)	28 (37.3%)	25 (16.1%)	44 (29.1%)
COVID-19 associated serious AEs ^d	1 (10.0%)	1 (7.7%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	1 (0.6%)	5 (3.3%)
COVID-19 associated non-serious AEs ^d	2 (20.0%)	3 (23.1%)	12 (15.4%)	27 (36.0%)	24 (15.5%)	40 (26.5%)
COVID-19 associated grade 3 or greater AEs ^d	1 (10.0%)	1 (7.7%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	1 (0.6%)	5 (3.3%)
COVID-19 associated AEs leading to death ^{b,d}	0	0	0	0	0	2 (1.3%)

폐염증/ILD는 ACP군 전체 대상자 151명 중 4명(2.6%), 이 중 동아시아인 대상자는 75명 중 2명(2.7%), 및 한국인 대상자 13명 중 1명(7.7%)에서 보고되었으며, 이에 비해 CP군에서는 3개 집단 중 어느 집단에서도 보고한 대상자가 없었다(Table 21). 임상시험 계획서에 따라, 모든 폐염증 사례는 치료 중단을 초래하였으며 2023년 5월 3일의 CCO 시점에 모든 사례가 해결되었다.

4) 약동학

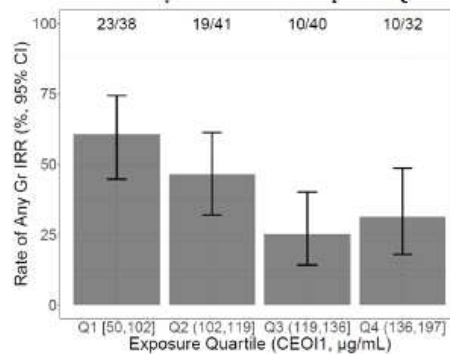
유효성에 대한 E-R 분석(PAPILLON에서 n=151)에서는 Q3W 투여 요법이 유효성에 대해 적절한 노출을 제공한 것으로 나타났다. 3개 노출 매트릭스(Ctrough,1st, Ctrough,max, Cavg,1st cycle) 모두에 대해 로그 순위 검정을 이용했을 때 노출 삼분위수 전반에서 BICR-평가 PFS의 차이는 확인되지 않았다. Ctrough,max에 대한 BICR에 따른 PFS 카플란-마이어 그림은 Figure 4에 제시되어 있다. PFS에 대한 양성 E-R 추세는 약하게 관찰되었으며 노출 삼분위수 전반에서 로그 순위 검정에 있어 통계적 유의성은 없었다. 뇌 전이와 삼분위수 내에서의 성비 불균형(삼분위수 1, 2, 3에서 각각 여성 대상자 41%, 42%, 84%)을 고려한 후, 다변량 콕스-PH 모델링에서 PFS에 대한 E-R은 유의하지 않았다. PFS에 대한 완전한 E-R은 RP2ChD(Q3W) 투여 요법이 유효성에 대해 적절한 노출을 제공했음을 시사한다.

Figure 4: Kaplan-Meier Plot of PFS by BICR Stratified by Tertiles of Maximum Amivantamab Trough Concentration



안전성에 대한 E-R 분석(PAPILLON에서 n=151)에서는 긍정적인 안전성 프로파일을 나타냈으며 아미반타맵 노출 증가에 따른 독성 증가는 미미했다. 어느 등급이든 발진, 손발톱주위염, 변비, 및 저알부민혈증 발생률이 약간 증가한 것은 아미반타맵 단일요법의 알려진 안전성 프로파일과 일치한다. 또한 CEOI,1st가 더 높은 대상자는 IRR(모든 등급) 비율이 더 낮은 것으로 나타났는데, 이는 주입 종료 시점에 더 낮은 농도를 초래한 IRR가 있는 대상자에서의 투여 일시중지로 설명할 수 있다(Figure 5). PAPILLON 시험 ACP군의 시험된 아미반타맵 농도 범위에서 아미반타맵 노출과 오심 간에 명확한 관계는 확인되지 않았다.

Figure 5: Bar Plot of IRR Rate Stratified by Amivantamab Exposure Quartiles



<MARIPOSA-2>

1) 분석대상군 분포

CCO 시점(2023년 7월 10일)에, 한국인 집단에서 총 63명의 대상자(CP군: 21; ACP군: 17; LACP/ACP-L군: 25)가 무작위 배정되었다. 63명의 무작위 배정된 한국인 대상자 중, 58명(92.1%)이 1회 이상 시험 치료를

투여받았으며, CP군에서는 16명(76.2%), ACP군에서는 17명(100%), 및 LACP/ACP-L군에서는 25명(100%)이었다(Table 5).

Table 5: Study Disposition; Full Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3002)

	Korean				Overall			
	CP	ACP	LACP/ACP-L	Total	CP	ACP	LACP/ACP-L	Total
Analysis set: Full	21	17	25	63	263	131	263	657
Subjects randomized but not treated	5 (23.8%)	0	0	5 (7.9%)	20 (7.6%)	1 (0.8%)	0	21 (3.2%)
Subjects treated	16 (76.2%)	17 (100.0%)	25 (100.0%)	58 (92.1%)	243 (92.4%)	130 (99.2%)	263 (100.0%)	636 (96.8%)
Subjects still on the study	14 (66.7%)	13 (76.5%)	17 (68.0%)	44 (69.8%)	169 (64.3%)	99 (75.6%)	186 (70.7%)	454 (69.1%)
Completed study participation ^a	3 (14.3%)	2 (11.8%)	6 (24.0%)	11 (17.5%)	65 (24.7%)	26 (19.8%)	67 (25.5%)	158 (24.0%)
Subjects discontinued the study	4 (19.0%)	2 (11.8%)	2 (8.0%)	8 (12.7%)	29 (11.0%)	6 (4.6%)	10 (3.8%)	45 (6.8%)
Reason for termination								
Withdrawal by Subject	4 (19.0%)	2 (11.8%)	2 (8.0%)	8 (12.7%)	29 (11.0%)	6 (4.6%)	9 (3.4%)	44 (6.7%)
Lost to Follow-Up	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

Table 6: Study Disposition; Full Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3002)

	East Asian			
	CP	ACP	LACP/ACP-L	Total
Analysis set: Full	104	48	97	249
Subjects randomized but not treated	9 (8.7%)	0	0	9 (3.6%)
Subjects treated	95 (91.3%)	48 (100.0%)	97 (100.0%)	240 (96.4%)
Subjects still on the study	68 (65.4%)	34 (70.8%)	64 (66.0%)	166 (66.7%)
Completed study participation ^a	24 (23.1%)	9 (18.8%)	27 (27.8%)	60 (24.1%)
Subjects discontinued the study	12 (11.5%)	5 (10.4%)	6 (6.2%)	23 (9.2%)
Reason for termination				
Withdrawal by Subject	12 (11.5%)	5 (10.4%)	5 (5.2%)	22 (8.8%)
Lost to Follow-Up	0	0	1 (1.0%)	1 (0.4%)

3개 치료군 모두에서 대상자는 대부분 여성(66.7%)이었다(Table 10). 전체 연령 중앙값은 62.0세(범위: 45~85세)였으며 대상자의 41.3%는 ≥65세였다. 베이스라인 ECOG 수행능력 상태는 대상자의 12.7%는 0 이었고 대상자의 87.3%는 1이었다. 모든 한국인 대상자(100%)의 체중은 <80 kg였으며(체중 중앙값 57.0 kg(범위: 40.0~78.0), 69.8%는 흡연 과거력이 없었다.

Table 10: Summary of Demographics and Baseline Characteristics; Full Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3002)

	Korean				Overall			
	CP	ACP	LACP/ACP-L	Total	CP	ACP	LACP/ACP-L	Total
Analysis set: Full	21	17	25	63	263	131	263	657
Age, years								
N	21	17	25	63	263	131	263	657
Mean (SD)	62.8 (9.14)	64.6 (10.91)	61.6 (7.23)	62.8 (8.90)	60.6 (10.13)	61.2 (10.06)	60.3 (10.96)	60.6 (10.44)
Median	62.0	65.0	63.0	62.0	62.0	61.0	61.0	62.0
Range	(50; 85)	(45; 84)	(46; 75)	(45; 85)	(31; 85)	(36; 84)	(23; 83)	(23; 85)
<65	13 (61.9%)	8 (47.1%)	16 (64.0%)	37 (58.7%)	166 (63.1%)	79 (60.3%)	163 (62.0%)	408 (62.1%)
≥65	8 (38.1%)	9 (52.9%)	9 (36.0%)	26 (41.3%)	97 (36.9%)	52 (39.7%)	100 (38.0%)	249 (37.9%)
<75	18 (85.7%)	13 (76.5%)	24 (96.0%)	55 (87.3%)	244 (92.8%)	118 (90.1%)	237 (90.1%)	599 (91.2%)
≥75	3 (14.3%)	4 (23.5%)	1 (4.0%)	8 (12.7%)	19 (7.2%)	13 (9.9%)	26 (9.9%)	58 (8.8%)
Sex								
N	21	17	25	63	263	131	263	657
Female	13 (61.9%)	13 (76.5%)	16 (64.0%)	42 (66.7%)	157 (59.7%)	81 (61.8%)	168 (63.9%)	406 (61.8%)
Male	8 (38.1%)	4 (23.5%)	9 (36.0%)	21 (33.3%)	106 (40.3%)	50 (38.2%)	95 (36.1%)	251 (38.2%)
Undifferentiated	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Race								
N	21	17	25	63	263	131	263	657
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	3 (1.1%)	1 (0.8%)	0	4 (0.6%)
Asian	21 (100.0%)	17 (100.0%)	25 (100.0%)	63 (100.0%)	127 (48.3%)	63 (48.1%)	125 (47.5%)	315 (47.9%)
Black or African American	0	0	0	0	1 (0.4%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)	8 (1.2%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0
White	0	0	0	0	123 (46.8%)	60 (45.8%)	129 (49.0%)	312 (47.5%)
Multiple	0	0	0	0	2 (0.8%)	0	0	2 (0.3%)
Not Reported	0	0	0	0	6 (2.3%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	11 (1.7%)
Unknown	0	0	0	0	1 (0.4%)	2 (1.5%)	2 (0.8%)	5 (0.8%)
Asian	21 (100.0%)	17 (100.0%)	25 (100.0%)	63 (100.0%)	127 (48.3%)	63 (48.1%)	125 (47.5%)	315 (47.9%)
Non-Asian	0	0	0	0	129 (49.0%)	64 (48.9%)	133 (50.6%)	326 (49.6%)
Other	0	0	0	0	7 (2.7%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)	16 (2.4%)

한국인 집단의 경우, 대상자의 총 63.5%는 EGFR 엑손 19del 돌연변이가 있었고 36.5%는 EGFR 엑손 21 L858R 돌연변이가 있었다. 스크리닝 시, 7명의 대상자(11.1%)는 4A기 질환이었고 56명의 대상자(88.9%)는 4B기 질환이었으며 전이는 림프절(79.4%), 및 폐(61.9%)에서 가장 흔히 발생했다. 종합적으로 대상자의 60.3%는 뇌 전이 과거력이 있었다. 최초 폐암 진단 이후 기간의 중앙값은 29.24개월(범위: 5.68~123.40)이었고, 전이성 질환 진단 이후 기간의 중앙값은 28.29개월(범위: 5.68~115.29)이었다(Table 12).

Table 12: Summary of Baseline Disease Characteristics; Full Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3002)								
Analysis set: Full	Korean				Overall			
	CP	ACP	LACP/ACP-L	Total	CP	ACP	LACP/ACP-L	Total
	21	17	25	63	263	131	263	657
History of brain metastasis								
N	21	17	25	63	263	131	263	657
Yes	12 (57.1%)	9 (52.9%)	17 (68.0%)	38 (60.3%)	120 (45.6%)	58 (44.3%)	120 (45.6%)	298 (45.4%)
No	9 (42.9%)	8 (47.1%)	8 (32.0%)	25 (39.7%)	143 (54.4%)	73 (55.7%)	143 (54.4%)	359 (54.6%)
Mutation Type								
N	21	17	25	63	262	131	263	656
Exon 19del	13 (61.9%)	11 (64.7%)	16 (64.0%)	40 (63.5%)	183 (69.8%)	89 (67.9%)	165 (62.7%)	437 (66.6%)
Exon 21 L858R	8 (38.1%)	6 (35.3%)	9 (36.0%)	23 (36.5%)	79 (30.2%)	42 (32.1%)	98 (37.3%)	219 (33.4%)
NSCLC subtype at initial diagnosis								
N	21	17	25	63	263	131	263	657
Adenocarcinoma	21 (100.0%)	17 (100.0%)	25 (100.0%)	63 (100.0%)	260 (98.9%)	130 (99.2%)	260 (98.9%)	650 (98.9%)
Large cell carcinoma	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	3 (1.1%)	4 (0.6%)
Squamous cell carcinoma	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)
Other	0	0	0	0	2 (0.8%)	0	0	2 (0.3%)
Histology grade at initial diagnosis								
N	21	17	25	63	263	131	263	657
Moderately differentiated	7 (33.3%)	4 (23.5%)	4 (16.0%)	15 (23.8%)	54 (20.5%)	30 (22.9%)	46 (17.5%)	130 (19.8%)
Poorly differentiated	1 (4.8%)	2 (11.8%)	0	3 (4.8%)	29 (11.0%)	14 (10.7%)	30 (11.4%)	73 (11.1%)
Well differentiated	2 (9.5%)	3 (17.6%)	2 (8.0%)	7 (11.1%)	14 (5.3%)	16 (12.2%)	21 (8.0%)	51 (7.8%)
Other	11 (52.4%)	8 (47.1%)	19 (76.0%)	38 (60.3%)	166 (63.1%)	71 (54.2%)	166 (63.1%)	403 (61.3%)
Cancer stage at initial diagnosis								
N	21	17	25	63	262	131	263	656
0	0	0	0	0	0	0	0	0
IA	2 (9.5%)	0	1 (4.0%)	3 (4.8%)	2 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)	7 (1.1%)
IB	1 (4.8%)	0	1 (4.0%)	2 (3.2%)	3 (1.1%)	5 (3.8%)	1 (0.4%)	9 (1.4%)
IIA	0	1 (5.9%)	0	1 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)	5 (0.8%)
IIB	1 (4.8%)	0	0	1 (1.6%)	3 (1.1%)	0	2 (0.8%)	5 (0.8%)
IIIA	0	0	1 (4.0%)	1 (1.6%)	3 (1.1%)	4 (3.1%)	10 (3.8%)	17 (2.6%)
IIIB	0	1 (5.9%)	0	1 (1.6%)	4 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)	12 (1.8%)
IIIC	0	0	0	0	2 (0.8%)	0	3 (1.1%)	5 (0.8%)
IVA	3 (14.3%)	5 (29.4%)	6 (24.0%)	14 (22.2%)	97 (37.0%)	42 (32.1%)	86 (32.7%)	225 (34.3%)
IVB	14 (66.7%)	10 (58.8%)	16 (64.0%)	40 (63.5%)	147 (56.1%)	75 (57.3%)	149 (56.7%)	371 (56.6%)

2) 유효성

2023년 7월 10일의 CCO까지, 한국인, 동아시아인 및 전체 집단에서 각각 9.00개월, 9.79개월, 및 8.74개월의 추적관찰 중앙값 이후(부록 TSIFU01KOR), 한국인, 동아시아인, 및 전체 집단에서 각각 총 34건, 149건, 및 371건의 BICR-평가 PFS 사례(Table 15)가 3개의 모든 치료군 전반에서 관찰되었고, 이는 SAP에 정의된 PFS의 일차 분석 요건을 충족하였다.

한국인 집단에서 CCO까지 BICR-평가 PFS 사례는 ACP군에서 10명(58.8%) 그리고 CP군에서 13명(61.9%)에 대해 발생했다. 하위군 분석 결과 BICR을 통해 평가된 PFS는 전체 집단과 일관되게 ACP군에서 개선을 보였으며, CP군에 비해 질병 진행 또는 사망 위험이 61% 감소했다(HR=0.39[95% CI: 0.14, 1.06], 명목 p=0.0550). 해당 PFS 중앙값은 ACP군에서는 5.52개월이었고 이에 비해 CP군에서는 4.01개월이었으며, 6-개월, 9-개월, 및 12-개월 무사건 비율은 ACP군에서 각각 47%, 26%, 및 26%였고, CP군에서는 각각 20%, 13%, 및 13%였다(Table 15).

한국인 집단에서 BICR 평가에 따르면, ACP군 대상자 17명 및 CP군 대상자 21명에게 베이스라인 시 측정 가능한 질환이 있었으며 ORR 분석에 포함되었다. 전체 집단과 일관되게, BICR을 통해 평가된 ORR은 한국인 집단에서 ACP군(10명[58.8%])이 CP군(5명[23.8%])에 비해 더 컸으며, 오즈비는 4.17이었다(95% CI: 1.07, 16.25; 명목 p=0.0393)(Table 17).

Table 15: Summary of Progression-free Survival – Primary Analysis – Stratified Analysis – BICR; Full Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3002)									
Analysis set: Full	Korean			East Asian			Overall		
	CP 21	ACP 17	LACP/ACP-L 25	CP 104	ACP 48	LACP/ACP-L 97	CP 263	ACP 131	LACP/ACP-L 263
Event	13 (61.9%)	10 (58.8%)	11 (44.0%)	68 (65.4%)	29 (60.4%)	52 (53.6%)	171 (65.0%)	74 (56.5%)	126 (47.9%)
Censored	8 (38.1%)	7 (41.2%)	14 (56.0%)	36 (34.6%)	19 (39.6%)	45 (46.4%)	92 (35.0%)	57 (43.5%)	137 (52.1%)
Time to event (months)									
25th percentile (95% CI)	1.64 (1.45, 2.56)	4.14 (1.38, 5.52)	3.98 (0.16, 5.62)	2.40 (1.48, 2.86)	4.17 (1.51, 5.32)	4.24 (2.89, 5.39)	2.50 (1.51, 2.83)	4.37 (4.17, 5.39)	4.24 (3.88, 5.32)
Median (95% CI)	4.01 (1.64, 5.39)	5.52 (4.14, NE)	8.34 (4.07, NE)	4.21 (3.94, 5.29)	6.21 (4.37, 11.14)	7.13 (5.62, 9.59)	4.17 (4.04, 4.44)	6.28 (5.55, 8.41)	8.31 (6.77, 9.10)
75th percentile (95% CI)	5.72 (4.01, NE)	NE (5.52, NE)	NE (8.34, NE)	8.15 (5.59, NE)	11.76 (8.34, NE)	NE (10.84, NE)	6.93 (5.78, 8.31)	11.76 (9.72, NE)	NE (12.81, NE)
Range	(0.0+, 12.3+)	(0.0+, 12.4+)	(0.2, 15.3+)	(0.0+, 13.9+)	(0.0+, 13.9+)	(0.0+, 16.4+)	(0.0+, 14.0+)	(0.0+, 14.9)	(0.0+, 16.8+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.20 (0.05, 0.43)	0.47 (0.22, 0.69)	0.53 (0.29, 0.72)	0.31 (0.22, 0.41)	0.52 (0.37, 0.66)	0.56 (0.45, 0.66)	0.30 (0.23, 0.36)	0.51 (0.41, 0.60)	0.59 (0.52, 0.65)
9-month event-free rate (95% CI)	0.13 (0.02, 0.35)	0.26 (0.06, 0.54)	0.42 (0.17, 0.65)	0.18 (0.10, 0.28)	0.38 (0.22, 0.53)	0.42 (0.31, 0.53)	0.16 (0.11, 0.23)	0.38 (0.28, 0.48)	0.43 (0.36, 0.51)
12-month event-free rate (95% CI)	0.13 (0.02, 0.35)	0.26 (0.06, 0.54)	0.42 (0.17, 0.65)	0.18 (0.10, 0.28)	0.19 (0.06, 0.38)	0.36 (0.25, 0.47)	0.13 (0.08, 0.20)	0.22 (0.12, 0.34)	0.37 (0.29, 0.45)
p-value ^a (ACP vs CP)		0.0550			0.0201			<0.0001	
Hazard ratio (95% CI) ^a (ACP vs CP)		0.39 (0.14, 1.06)			0.60 (0.38, 0.93)			0.48 (0.36, 0.64)	
p-value ^a (LACP/ACP-L vs CP)			0.0223			0.0003			<0.0001
Hazard ratio (95% CI) ^a (LACP/ACP-L vs CP)			0.34 (0.13, 0.89)			0.51 (0.35, 0.74)			0.44 (0.35, 0.56)
p-value ^a (LACP/ACP-L vs ACP)			0.8519			0.6114			0.3464
Hazard ratio (95% CI) ^a (LACP/ACP-L vs ACP)			0.92 (0.37, 2.28)			0.89 (0.56, 1.41)			0.87 (0.65, 1.16)

Table 17: Summary of Objective Response Rate Based on RECIST [Version 1.1] Criteria in Subjects With Measurable Disease at Baseline – BICR; Full Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3002)									
Analysis set: Full	Korean			East Asian			Overall		
	CP 21	ACP 17	LACP/ACP-L 25	CP 104	ACP 48	LACP/ACP-L 97	CP 263	ACP 131	LACP/ACP-L 263
Number of subjects with measurable disease at baseline	21	17	25	104	48	96	260	130	259
Objective response rate (CR+PR) 95% CI	5 (23.8%) (8.2%, 47.2%)	10 (58.8%) (32.9%, 81.6%)	17 (68.0%) (46.5%, 85.1%)	33 (31.7%) (22.9%, 41.6%)	29 (60.4%) (45.3%, 74.2%)	61 (63.5%) (53.1%, 73.1%)	94 (36.2%) (30.3%, 42.3%)	83 (63.8%) (55.0%, 72.1%)	163 (62.9%) (56.7%, 68.8%)
p-value ^a (ACP vs CP)		0.0393			0.0011			<0.0001	
Odds ratio (95% CI) ^a (ACP vs CP)		4.17 (1.07, 16.25)			3.23 (1.59, 6.55)			3.10 (2.00, 4.80)	
p-value ^a (LACP/ACP-L vs CP)			0.0059			<0.0001			<0.0001
Odds ratio (95% CI) ^a (LACP/ACP-L vs CP)			6.06 (1.68, 21.85)			3.70 (2.06, 6.63)			2.97 (2.08, 4.24)
p-value ^a (LACP/ACP-L vs ACP)			0.5594			0.7061			0.8489
Odds ratio (95% CI) ^a (LACP/ACP-L vs ACP)			1.45 (0.41, 5.09)			1.15 (0.56, 2.33)			0.96 (0.62, 1.48)
Best Overall Response									
Complete Response (CR)	0	0	2 (8.0%)	1 (1.0%)	0	4 (4.2%)	1 (0.4%)	2 (1.5%)	6 (2.3%)
Partial Response (PR)	5 (23.8%)	10 (58.8%)	15 (60.0%)	32 (30.8%)	29 (60.4%)	57 (59.4%)	93 (35.8%)	81 (62.3%)	157 (60.6%)
Stable Disease (SD)	6 (28.6%)	3 (17.6%)	5 (20.0%)	39 (37.5%)	8 (16.7%)	20 (20.8%)	82 (31.5%)	30 (23.1%)	61 (23.6%)
Progressive Disease (PD)	5 (23.8%)	2 (11.8%)	2 (8.0%)	21 (20.2%)	7 (14.6%)	5 (5.2%)	52 (20.0%)	10 (7.7%)	14 (5.4%)
Not Evaluable (NE)	5 (23.8%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	11 (10.6%)	4 (8.3%)	10 (10.4%)	32 (12.3%)	7 (5.4%)	21 (8.1%)

3) 안전성

CP군 대상자 243명(동아시아인 대상자 95명 포함, 16명은 한국인이었음), ACP군 대상자 130명(동아시아인 대상자 48명 포함, 17명은 한국인이었음), 및 LACP/ACP-L군 대상자 263명(동아시아인 대상자 97명 포함, 25명은 한국인이었음)이 포함되었으며, 이들은 시험 치료를 1회 이상 투여받았다.

발진은 ACP군에서 전체 대상자의 43.1%가 보고했으며(동아시아인 대상자의 43.8% 및 한국인 대상자의 35.3% 포함) 이에 비해 CP군에서는 전체 대상자의 4.9%였다(동아시아인 대상자의 4.2% 및 한국인 대상자의 6.3% 포함).

여드름양 피부염은 ACP군에서 전체 대상자의 20%가 보고했으며(동아시아인 대상자의 12.5% 포함) 이에 비해 CP군에서는 전체 대상자의 2.9%였다(동아시아인 대상자의 2.9% 포함). 여드름양 피부염은 ACP 또는 CP군의 한국인 대상자에서 보고되지 않았다.

Table 28: Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3002)									
	Korean			East Asian			Overall		
	CP	ACP	LACP/ACP -L	CP	ACP	LACP/ACP -L	CP	ACP	LACP/ACP -L
Analysis set: Safety	16	17	25	95	48	97	243	130	263
Subjects with 1 or more: AEs								130	263
Related AEs ^a	13 (81.3%)	17 (100.0%)	25 (100.0%)	89 (93.7%)	48 (100.0%)	97 (100.0%)	227 (93.4%)	129 (100.0%)	262 (99.6%)
Related to Lazertinib ^a	11 (68.8%)	16 (94.1%)	25 (100.0%)	84 (88.4%)	47 (97.9%)	97 (100.0%)	210 (86.4%)	129 (99.2%)	262 (99.6%)
Related to Amivantamab ^a	0	0	20 (80.0%)	0	0	84 (86.6%)	0	0	204 (77.6%)
Related to Carboplatin ^a	0	15 (88.2%)	24 (96.0%)	0	46 (95.8%)	95 (97.9%)	0	128 (98.5%)	257 (97.7%)
Related to Pemetrexed ^a	11 (68.8%)	14 (82.4%)	24 (96.0%)	84 (88.4%)	43 (89.6%)	96 (99.0%)	204 (84.0%)	116 (89.2%)	252 (95.8%)
Related non-serious AEs ^a	11 (68.8%)	13 (76.5%)	23 (92.0%)	82 (86.3%)	41 (85.4%)	95 (97.9%)	206 (84.8%)	113 (86.9%)	250 (95.1%)
Grade ≥3 AEs	11 (68.8%)	16 (94.1%)	25 (100.0%)	84 (88.4%)	47 (97.9%)	97 (100.0%)	210 (86.4%)	129 (99.2%)	260 (98.9%)
Related grade ≥3 AEs ^a	4 (25.0%)	9 (52.9%)	20 (80.0%)	44 (46.3%)	37 (77.1%)	91 (93.8%)	117 (48.1%)	94 (72.3%)	242 (92.0%)
Related to Lazertinib ^a	1 (6.3%)	8 (47.1%)	20 (80.0%)	33 (34.7%)	35 (72.9%)	89 (91.8%)	86 (35.4%)	87 (66.9%)	228 (86.7%)
Related to Amivantamab ^a	0	0	6 (24.0%)	0	0	45 (46.4%)	0	0	112 (42.6%)
Related to Carboplatin ^a	0	5 (29.4%)	8 (32.0%)	0	21 (43.8%)	52 (53.6%)	0	54 (41.5%)	139 (52.9%)
Related to Pemetrexed ^a	1 (6.3%)	6 (35.3%)	19 (76.0%)	32 (33.7%)	30 (62.5%)	83 (85.6%)	81 (33.3%)	70 (53.8%)	194 (73.8%)
Maximum toxicity grade	1 (6.3%)	6 (35.3%)	17 (68.0%)	32 (33.7%)	30 (62.5%)	84 (86.6%)	82 (33.7%)	76 (58.5%)	198 (75.3%)
Grade 1	2 (12.5%)	1 (5.9%)	0	7 (7.4%)	1 (2.1%)	0	30 (12.3%)	2 (1.5%)	0
Grade 2	7 (43.8%)	7 (41.2%)	5 (20.0%)	38 (40.0%)	10 (20.8%)	6 (6.2%)	80 (32.9%)	34 (26.2%)	21 (8.0%)
Grade 3	3 (18.8%)	6 (35.3%)	14 (56.0%)	36 (37.9%)	20 (41.7%)	55 (56.7%)	94 (38.7%)	62 (47.7%)	138 (52.5%)
Grade 4	1 (6.3%)	3 (17.6%)	6 (24.0%)	8 (8.4%)	15 (31.3%)	33 (34.0%)	20 (8.2%)	29 (22.3%)	90 (34.2%)
Grade 5	0	0	0	0	2 (4.2%)	3 (3.1%)	3 (1.2%)	3 (2.3%)	14 (5.3%)
AEs leading to death ^b	0	0	0	0	2 (4.2%)	3 (3.1%)	3 (1.2%)	3 (2.3%)	14 (5.3%)
Serious AEs	1 (6.3%)	4 (23.5%)	9 (36.0%)	16 (16.8%)	19 (39.6%)	51 (52.6%)	49 (20.2%)	42 (32.3%)	137 (52.1%)
Related serious AEs	0	2 (11.8%)	5 (20.0%)	6 (6.3%)	13 (27.1%)	43 (44.3%)	21 (8.6%)	30 (23.1%)	109 (41.4%)
Related to Lazertinib ^a	0	0	2 (8.0%)	0	0	22 (22.7%)	0	0	49 (18.6%)
Related to Amivantamab ^a	0	0	4 (16.0%)	0	8 (16.7%)	31 (32.0%)	0	15 (11.5%)	74 (28.1%)
Related to Carboplatin ^a	0	2 (11.8%)	3 (12.0%)	5 (5.3%)	9 (18.8%)	26 (26.8%)	18 (7.4%)	16 (12.3%)	66 (25.1%)
Related to Pemetrexed ^a	0	2 (11.8%)	3 (12.0%)	6 (6.3%)	8 (16.7%)	31 (32.0%)	21 (8.6%)	21 (16.2%)	79 (30.0%)
AEs leading to dose reduction of any study agent	1 (6.3%)	10 (58.8%)	21 (84.0%)	13 (13.7%)	23 (47.9%)	67 (69.1%)	37 (15.2%)	53 (40.8%)	171 (65.0%)
AEs leading to Lazertinib reduction	0	0	8 (32.0%)	0	0	30 (30.9%)	0	0	91 (34.6%)
Related to Lazertinib ^a	0	0	7 (28.0%)	0	0	29 (29.9%)	0	0	77 (29.3%)
AEs leading to Amivantamab reduction	0	2 (11.8%)	16 (64.0%)	0	8 (16.7%)	29 (29.9%)	0	22 (16.9%)	85 (32.3%)

Table 29: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events With Frequency of at Least 10% in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3002)									
	Korean			East Asian			Overall		
	CP	ACP	LACP/ACP -L	CP	ACP	LACP/ACP -L	CP	ACP	LACP/ACP -L
Analysis set: Safety	16	17	25	95	48	97	243	130	263
Subjects with 1 or more AEs	13 (81.3%)	17 (100.0%)	25 (100.0%)	89 (93.7%)	48 (100.0%)	97 (100.0%)	227 (93.4%)	130 (100.0%)	263 (100.0%)
system organ class Preferred term									
Blood and lymphatic system disorders	3 (18.8%)	8 (47.1%)	18 (72.0%)	61 (64.2%)	35 (72.9%)	85 (87.6%)	154 (63.4%)	95 (73.1%)	224 (85.2%)
Neutropenia	1 (6.3%)	8 (47.1%)	16 (64.0%)	45 (47.4%)	32 (66.7%)	78 (80.4%)	101 (41.6%)	74 (56.9%)	181 (68.8%)
Anaemia	2 (12.5%)	6 (35.3%)	8 (32.0%)	39 (41.1%)	19 (39.6%)	55 (56.7%)	97 (39.9%)	51 (39.2%)	141 (53.6%)
Thrombocytopenia	0	5 (29.4%)	10 (40.0%)	26 (27.4%)	23 (47.9%)	61 (62.9%)	72 (29.6%)	57 (43.8%)	158 (60.1%)
Leukopenia	0	0	1 (4.0%)	41 (43.2%)	24 (50.0%)	60 (61.9%)	68 (28.0%)	37 (28.5%)	106 (40.3%)
Lymphopenia	0	0	0	8 (8.4%)	6 (12.5%)	14 (14.4%)	20 (8.2%)	12 (9.2%)	36 (13.7%)
Gastrointestinal disorders	11 (68.8%)	13 (76.5%)	17 (68.0%)	64 (67.4%)	38 (79.2%)	81 (83.5%)	147 (60.5%)	112 (86.2%)	226 (85.9%)
Nausea	5 (31.3%)	5 (29.4%)	10 (40.0%)	37 (38.9%)	19 (39.6%)	51 (52.6%)	90 (37.0%)	58 (44.6%)	131 (49.8%)
Constipation	4 (25.0%)	5 (29.4%)	7 (28.0%)	32 (33.7%)	18 (37.5%)	36 (37.1%)	72 (29.6%)	50 (38.5%)	96 (36.5%)
Vomiting	5 (31.3%)	3 (17.6%)	4 (16.0%)	23 (24.2%)	14 (29.2%)	33 (34.0%)	42 (17.3%)	32 (24.6%)	76 (28.9%)
Stomatitis	1 (6.3%)	4 (23.5%)	6 (24.0%)	3 (3.2%)	18 (37.5%)	40 (41.2%)	21 (8.6%)	41 (31.5%)	120 (45.6%)
Diarrhoea	1 (6.3%)	1 (5.9%)	2 (8.0%)	3 (3.2%)	3 (6.3%)	22 (22.7%)	16 (6.6%)	18 (13.8%)	68 (25.9%)
Anal inflammation	0	1 (5.9%)	3 (12.0%)	0	2 (4.2%)	4 (4.1%)	0	2 (1.5%)	6 (2.3%)
General disorders and administration site conditions	5 (31.3%)	8 (47.1%)	12 (48.0%)	43 (45.3%)	28 (58.3%)	67 (69.1%)	122 (50.2%)	95 (73.1%)	194 (73.8%)
Fatigue	2 (12.5%)	5 (29.4%)	5 (20.0%)	14 (14.7%)	13 (27.1%)	19 (19.6%)	47 (19.3%)	36 (27.7%)	69 (26.2%)
Asthenia	1 (6.3%)	3 (17.6%)	3 (12.0%)	4 (4.2%)	5 (10.4%)	13 (13.4%)	40 (16.5%)	34 (26.2%)	67 (25.5%)
Pyrexia	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	9 (9.5%)	6 (12.5%)	14 (14.4%)	25 (10.3%)	15 (11.5%)	31 (11.8%)
Oedema peripheral	1 (6.3%)	4 (23.5%)	5 (20.0%)	5 (5.3%)	13 (27.1%)	26 (26.8%)	15 (6.2%)	42 (32.3%)	85 (32.3%)
Malaise	0	0	0	10 (10.5%)	4 (8.3%)	14 (14.4%)	10 (4.1%)	5 (3.8%)	19 (7.2%)
Investigations	2 (12.5%)	7 (41.2%)	3 (12.0%)	47 (49.5%)	26 (54.2%)	47 (48.5%)	99 (40.7%)	53 (40.8%)	122 (46.4%)
Alanine aminotransferase increased	1 (6.3%)	1 (5.9%)	2 (8.0%)	34 (35.8%)	12 (25.0%)	23 (23.7%)	67 (27.6%)	26 (20.0%)	55 (20.9%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (6.3%)	1 (5.9%)	1 (4.0%)	29 (30.5%)	10 (20.8%)	20 (20.6%)	57 (23.5%)	19 (14.6%)	43 (16.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	1 (4.0%)	11 (11.6%)	2 (4.2%)	10 (10.3%)	25 (10.3%)	7 (5.4%)	26 (9.9%)
Weight decreased	0	3 (17.6%)	1 (4.0%)	7 (7.4%)	7 (14.6%)	16 (16.5%)	17 (7.0%)	14 (10.8%)	31 (11.8%)

Table 29: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events With Frequency of at Least 10% in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3002)

	Korean			East Asian			Overall		
	CP	ACP	LACP/ACP -L	CP	ACP	LACP/ACP -L	CP	ACP	LACP/ACP -L
Blood creatinine increased	0	0	0	5 (5.3%)	1 (2.1%)	7 (7.2%)	14 (5.8%)	4 (3.1%)	32 (12.2%)
Metabolism and nutrition disorders	6 (37.5%)	8 (47.1%)	10 (40.0%)	43 (45.3%)	31 (64.6%)	64 (66.0%)	98 (40.3%)	74 (56.9%)	184 (70.0%)
Decreased appetite	5 (31.3%)	6 (35.3%)	4 (16.0%)	29 (30.5%)	19 (39.6%)	38 (39.2%)	51 (21.0%)	40 (30.8%)	85 (32.3%)
Hypoaalbuminaemia	0	2 (11.8%)	2 (8.0%)	13 (13.7%)	10 (20.8%)	36 (37.1%)	21 (8.6%)	29 (22.3%)	104 (39.5%)
Hyponatraemia	0	2 (11.8%)	3 (12.0%)	8 (8.4%)	6 (12.5%)	20 (20.6%)	16 (6.6%)	13 (10.0%)	42 (16.0%)
Hypokalaemia	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	5 (5.3%)	13 (27.1%)	21 (21.6%)	15 (6.2%)	24 (18.5%)	55 (20.9%)
Hyperglycaemia	2 (12.5%)	0	0	7 (7.4%)	9 (18.8%)	11 (11.3%)	10 (4.1%)	16 (12.3%)	23 (8.7%)
Hypocalcaemia	0	0	0	4 (4.2%)	8 (16.7%)	17 (17.5%)	9 (3.7%)	16 (12.3%)	44 (16.7%)
Hypomagnesaemia	0	0	0	1 (1.1%)	2 (4.2%)	5 (5.2%)	9 (3.7%)	13 (10.0%)	33 (12.5%)
Hypercalcaemia	2 (12.5%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	7 (2.9%)	0	1 (0.4%)
Infections and infestations	4 (25.0%)	10 (58.8%)	19 (76.0%)	31 (32.6%)	34 (70.8%)	75 (77.3%)	81 (33.3%)	92 (70.8%)	194 (73.8%)
COVID-19	1 (6.3%)	5 (29.4%)	4 (16.0%)	17 (17.9%)	17 (35.4%)	29 (29.9%)	25 (10.3%)	27 (20.8%)	44 (16.7%)
Pneumonia	1 (6.3%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	4 (4.2%)	5 (10.4%)	6 (6.2%)	11 (4.5%)	6 (4.6%)	15 (5.7%)
Herpes zoster	1 (6.3%)	0	3 (12.0%)	2 (2.1%)	0	4 (4.1%)	6 (2.5%)	2 (1.5%)	10 (3.8%)
Paronychia	0	5 (29.4%)	14 (56.0%)	0	17 (35.4%)	56 (57.7%)	1 (0.4%)	48 (36.9%)	133 (50.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (37.5%)	3 (17.6%)	8 (32.0%)	34 (35.8%)	17 (35.4%)	49 (50.5%)	73 (30.0%)	51 (39.2%)	123 (46.8%)
Cough	5 (31.3%)	1 (5.9%)	0	15 (15.8%)	4 (8.3%)	9 (9.3%)	29 (11.9%)	14 (10.8%)	23 (8.7%)
Dyspnoea	1 (6.3%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	6 (6.3%)	4 (8.3%)	3 (3.1%)	18 (7.4%)	14 (10.8%)	17 (6.5%)
Epistaxis	0	0	2 (8.0%)	3 (3.2%)	1 (2.1%)	16 (16.5%)	7 (2.9%)	11 (8.5%)	35 (13.3%)
Pulmonary embolism	1 (6.3%)	1 (5.9%)	3 (12.0%)	3 (3.2%)	2 (4.2%)	8 (8.2%)	7 (2.9%)	4 (3.1%)	30 (11.4%)
Pleural effusion	0	2 (11.8%)	0	0	2 (4.2%)	1 (1.0%)	4 (1.6%)	3 (2.3%)	1 (0.4%)
Nervous system disorders	1 (6.3%)	2 (11.8%)	15 (60.0%)	27 (28.4%)	11 (22.9%)	43 (44.3%)	70 (28.8%)	35 (26.9%)	118 (44.9%)
Headache	1 (6.3%)	0	2 (8.0%)	11 (11.6%)	3 (6.3%)	5 (5.2%)	28 (11.5%)	11 (8.5%)	23 (8.7%)
Dizziness	0	1 (5.9%)	4 (16.0%)	6 (6.3%)	2 (4.2%)	12 (12.4%)	15 (6.2%)	10 (7.7%)	32 (12.2%)
Peripheral sensory neuropathy	0	1 (5.9%)	7 (28.0%)	2 (2.1%)	1 (2.1%)	10 (10.3%)	6 (2.5%)	5 (3.8%)	22 (8.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (6.3%)	8 (47.1%)	20 (80.0%)	17 (17.9%)	32 (66.7%)	79 (81.4%)	62 (25.5%)	102 (78.5%)	212 (80.6%)
Pruritus	0	0	1 (4.0%)	8 (8.4%)	8 (16.7%)	10 (10.3%)	17 (7.0%)	20 (15.4%)	30 (11.4%)
Rash	1 (6.3%)	6 (35.3%)	11 (44.0%)	4 (4.2%)	21 (43.8%)	54 (55.7%)	12 (4.9%)	56 (43.1%)	126 (47.9%)
Dermatitis acneiform	0	0	5 (20.0%)	2 (2.1%)	6 (12.5%)	19 (19.6%)	7 (2.9%)	26 (20.0%)	62 (23.6%)
Dry skin	0	0	0	1 (1.1%)	1 (2.1%)	6 (6.2%)	4 (1.6%)	15 (11.5%)	22 (8.4%)

Table 29: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events With Frequency of at Least 10% in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3002)

	Korean			East Asian			Overall		
	CP	ACP	LACP/ACP -L	CP	ACP	LACP/ACP -L	CP	ACP	LACP/ACP -L
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (18.8%)	5 (29.4%)	6 (24.0%)	12 (12.6%)	13 (27.1%)	17 (17.5%)	58 (23.9%)	47 (36.2%)	71 (27.0%)
Back pain	1 (6.3%)	1 (5.9%)	4 (16.0%)	6 (6.3%)	4 (8.3%)	7 (7.2%)	18 (7.4%)	13 (10.0%)	25 (9.5%)
Muscular weakness	0	2 (11.8%)	1 (4.0%)	0	3 (6.3%)	1 (1.0%)	2 (0.8%)	7 (5.4%)	2 (0.8%)
Vascular disorders	1 (6.3%)	2 (11.8%)	3 (12.0%)	7 (7.4%)	8 (16.7%)	31 (32.0%)	21 (8.6%)	23 (17.7%)	66 (25.1%)
Hypotension	0	0	3 (12.0%)	1 (1.1%)	1 (2.1%)	4 (4.1%)	5 (2.1%)	3 (2.3%)	17 (6.5%)
Deep vein thrombosis	0	2 (11.8%)	0	1 (1.1%)	3 (6.3%)	7 (7.2%)	3 (1.2%)	9 (6.9%)	20 (7.6%)
Hepatobiliary disorders	0	0	0	3 (3.2%)	2 (4.2%)	14 (14.4%)	8 (3.3%)	5 (3.8%)	28 (10.6%)
Hyperbilirubinaemia	0	0	0	1 (1.1%)	1 (2.1%)	10 (10.3%)	2 (0.8%)	1 (0.8%)	18 (6.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	6 (35.3%)	7 (28.0%)	4 (4.2%)	26 (54.2%)	46 (47.4%)	6 (2.5%)	82 (63.1%)	156 (59.3%)
Infusion related reaction	0	5 (29.4%)	7 (28.0%)	0	25 (52.1%)	44 (45.4%)	1 (0.4%)	76 (58.5%)	148 (56.3%)

손발톱주위염은 ACP군에서 전체 대상자의 36.9%가 보고했으며(35.4% 동아시아인 대상자 및 29.4% 한국인 대상자 포함) 이에 비해 CP군에서는 전체 대상자의 0.4%였다(동아시아인 및 한국인 대상자에서는 손발톱주위염이 보고되지 않음).

구내염은 ACP군에서 전체 대상자의 31.5%가 보고했으며(37.5% 동아시아인 대상자 및 한국인 대상자의 23.5% 포함) 이에 비해 CP군에서는 전체 대상자의 8.6%였다(동아시아인 대상자의 3.2% 및 한국인 대상자의 6.3% 포함).

말초 부종은 ACP군에서 전체 대상자의 32.3%가 보고했으며(27.1% 동아시아인 대상자 및 한국인 대상자의 23.5% 포함) 이에 비해 CP군에서는 전체 대상자의 6.2%였다(동아시아인 대상자의 5.3% 및 한국인 대상자의 6.3% 포함).

저알부민혈증은 ACP군에서 전체 대상자의 22.3%가 보고했으며(20.8% 동아시아인 대상자 및 한국인 대

상자의 11.8% 포함) 이에 비해 CP군에서는 전체 대상자의 8.6%였다(동아시아인 대상자의 13.7% 및 한국인 대상자 0명 포함).

중성구 감소증은 ACP군에서 전체 대상자의 56.9%가 보고했으며(66.7% 동아시아인 대상자 및 한국인 대상자의 47.1% 포함) 이에 비해 CP군에서는 전체 대상자의 41.6%였다(동아시아인 대상자의 47.4% 및 6.3% 한국인 대상자 포함).

빈혈은 ACP군에서 전체 대상자의 39.2%가 보고했으며(39.6% 동아시아인 대상자 및 한국인 대상자의 35.3% 포함) 이에 비해 CP군에서는 전체 대상자의 39.9%였다(동아시아인 대상자의 41.1% 및 12.5% 한국인 대상자 포함).

혈소판 감소증은 ACP군에서 전체 대상자의 43.8%가 보고했으며(47.9% 동아시아인 대상자 및 한국인 대상자의 29.4% 포함) 이에 비해 CP군에서는 전체 대상자의 29.6%였다(동아시아인 대상자의 27.4% 및 한국인 대상자 0명 포함).

백혈구 감소증은 ACP군에서 전체 대상자의 28.5%가 보고했으며(50.0% 동아시아인 대상자 포함) 이에 비해 CP군에서는 전체 대상자의 28.0%였다(동아시아인 대상자의 43.2% 포함). 백혈구 감소증은 ACP 또는 CP군의 한국인 대상자에서 보고되지 않았다.

<MARIPOSA>

1) 분석대상군 분포

CCO 시점(2023년 8월 11일)에, 한국인 집단에서 총 164명의 대상자(아미반타맵+레이저티닙: 63; 오시머티닙: 68; 레이저티닙: 33)가 시험에서 무작위 배정되었다. 총 162명의 한국인 대상자(98.8%)가 1회 이상 시험 치료를 투여받았고, 2명은 무작위 배정되었으나 치료를 받지 않았다(Table 4).

아미반타맵+레이저티닙군 대상자 43명(68.3%), 오시머티닙군 대상자 53명(77.9%), 및 레이저티닙군 대상자 17명(51.5%)은 시험에 계속 참여하였다.

총 37명의 대상자(22.6%)가 시험 참여를 완료하였고 14명의 대상자(8.5%)는 시험을 중단하였다.

75명의 대상자(46.3%)가 모든 시험 치료를 중단하였다. 시험군 전반에서 모든 시험 치료 중단의 가장 흔한 사유는 PD였다(아미반타맵+레이저티닙군에서 12명[19.4%], 오시머티닙군에서 22명[32.8%], 및 레이저티닙군에서 17명[51.5%]).

Table 4: Study Disposition; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Korean				Global			
	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Full	63	68	33	164	429	429	216	1074
Subjects randomized but not treated	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	2 (1.2%)	8 (1.9%)	1 (0.2%)	3 (1.4%)	12 (1.1%)
Subjects treated	62 (98.4%)	67 (98.5%)	33 (100.0%)	162 (98.8%)	421 (98.1%)	428 (99.8%)	213 (98.6%)	1062 (98.9%)
Subjects still on the study	43 (68.3%)	53 (77.9%)	17 (51.5%)	113 (68.9%)	313 (73.0%)	297 (69.2%)	149 (69.0%)	759 (70.7%)
Completed study participation ^a	16 (25.4%)	9 (13.2%)	12 (36.4%)	37 (22.6%)	94 (21.9%)	113 (26.3%)	54 (25.0%)	261 (24.3%)
Subjects discontinued the study	4 (6.3%)	6 (8.8%)	4 (12.1%)	14 (8.5%)	22 (5.1%)	19 (4.4%)	13 (6.0%)	54 (5.0%)
Reason for termination								
Withdrawal by subject	4 (6.3%)	6 (8.8%)	4 (12.1%)	14 (8.5%)	19 (4.4%)	18 (4.2%)	13 (6.0%)	50 (4.7%)
Lost to follow-up	0	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	4 (0.4%)

Table 5: Study Disposition; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	East Asian			
	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Full	197	194	106	497
Subjects randomized but not treated	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.9%)	3 (0.6%)
Subjects treated	196 (99.5%)	193 (99.5%)	105 (99.1%)	494 (99.4%)
Subjects still on the study	150 (76.1%)	149 (76.8%)	73 (68.9%)	372 (74.8%)
Completed study participation ^a	38 (19.3%)	36 (18.6%)	25 (23.6%)	99 (19.9%)
Subjects discontinued the study	9 (4.6%)	9 (4.6%)	8 (7.5%)	26 (5.2%)
Reason for termination				
Withdrawal by subject	8 (4.1%)	9 (4.6%)	8 (7.5%)	25 (5.0%)
Lost to follow-up	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)

3개 치료군 모두에서 대상자는 대부분 여성(61.0%)이었고, 모든 대상자는 아시아인이었다(Table 10).

전체 연령 중앙값은 63.0세(범위: 31~85세)였으며 대상자의 45.1%는 ³ 65세였다. 베이스라인 ECOG 수행능력 상태는 대상자의 32.3%는 0이었고 대상자의 67.7%는 1이었다. 대상자의 총 97.6%는 체중이 <80 kg이었고, 68.9%는 흡연 과거력이 없었다.

Table 10: Summary of Demographics and Baseline Characteristics; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Korean				Global			
	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Full	63	68	33	164	429	429	216	1074
Age, years								
N	63	68	33	164	429	429	216	1074
Mean (SD)	63.7 (9.67)	61.3 (12.49)	60.9 (12.36)	62.1 (11.45)	62.7 (10.63)	61.9 (11.52)	61.3 (10.69)	62.1 (11.01)
Median	63.0	61.5	65.0	63.0	64.0	63.0	63.0	63.0
Range	(37; 85)	(31; 83)	(31; 79)	(31; 85)	(25; 88)	(28; 88)	(31; 87)	(25; 88)
18-25	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
26-50	6 (9.5%)	14 (20.6%)	9 (27.3%)	29 (17.7%)	52 (12.1%)	71 (16.6%)	42 (19.4%)	165 (15.4%)
51-64	30 (47.6%)	24 (35.3%)	7 (21.2%)	61 (37.2%)	182 (42.4%)	166 (38.7%)	77 (35.6%)	425 (39.6%)
65-74	18 (28.6%)	21 (30.9%)	15 (45.5%)	54 (32.9%)	143 (33.3%)	139 (32.4%)	79 (36.6%)	361 (33.6%)
>=75	9 (14.3%)	9 (13.2%)	2 (6.1%)	20 (12.2%)	51 (11.9%)	53 (12.4%)	18 (8.3%)	122 (11.4%)
Age Group 1, years								
N	63	68	33	164	429	429	216	1074
<65	36 (57.1%)	38 (55.9%)	16 (48.5%)	90 (54.9%)	235 (54.8%)	237 (55.2%)	119 (55.1%)	591 (55.0%)
>=65	27 (42.9%)	30 (44.1%)	17 (51.5%)	74 (45.1%)	194 (45.2%)	192 (44.8%)	97 (44.9%)	483 (45.0%)
Age Group 2, years								
N	63	68	33	164	429	429	216	1074
<75	54 (85.7%)	59 (86.8%)	31 (93.9%)	144 (87.8%)	378 (88.1%)	376 (87.6%)	198 (91.7%)	952 (88.6%)
>=75	9 (14.3%)	9 (13.2%)	2 (6.1%)	20 (12.2%)	51 (11.9%)	53 (12.4%)	18 (8.3%)	122 (11.4%)
Sex								
N	63	68	33	164	429	429	216	1074
Female	41 (65.1%)	41 (60.3%)	18 (54.5%)	100 (61.0%)	275 (64.1%)	251 (58.5%)	136 (63.0%)	662 (61.6%)
Male	22 (34.9%)	27 (39.7%)	15 (45.5%)	64 (39.0%)	154 (35.9%)	178 (41.5%)	80 (37.0%)	412 (38.4%)

뇌 전이 과거력이 있는 대상자 수는 77명(47.0%)이었다. 스크리닝 시, 31명의 대상자(18.9%)는 4A기 질환이었고 128명의 대상자(78.0%)는 4B기 질환이었다. 최초 폐암 진단 이후 기간(무작위배정 기준)의 중앙값은 1.150개월(범위: 0.26~207.87)이었고, 전이성 질환 진단 이후 기간의 중앙값은 1.063개월(범위: 0.16~5.68)이었다. EGFR 돌연변이 측면에서, 현지 검사를 근거로 97명의 대상자(59.1%)는 엑손 19del이 있었고 67명의 대상자(40.9%)는 엑손 21 L858R 치환이 있었다(Table 12).

Table 12: Summary of Baseline Disease Characteristics; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Korean				Global			
	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Full	63	68	33	164	429	429	216	1074
History of brain metastasis *								
N	63	68	33	164	429	429	216	1074
Present	28 (44.4%)	34 (50.0%)	15 (45.5%)	77 (47.0%)	178 (41.5%)	172 (40.1%)	86 (39.8%)	436 (40.6%)
Absent	35 (55.6%)	34 (50.0%)	18 (54.5%)	87 (53.0%)	251 (58.5%)	257 (59.9%)	130 (60.2%)	638 (59.4%)
Mutation Type *								
N	63	68	33	164	429	429	216	1074
Exon 19del	40 (63.5%)	40 (58.8%)	17 (51.5%)	97 (59.1%)	258 (60.1%)	257 (59.9%)	131 (60.6%)	646 (60.1%)
Exon 21 L858R	23 (36.5%)	28 (41.2%)	16 (48.5%)	67 (40.9%)	172 (40.1%)	172 (40.1%)	85 (39.4%)	429 (39.9%)
Initial diagnosis NSCLC subtype								
N	63	68	33	164	429	429	216	1074
Adenocarcinoma	60 (95.2%)	66 (97.1%)	33 (100.0%)	159 (97.0%)	417 (97.2%)	415 (96.7%)	212 (98.1%)	1044 (97.2%)
Large cell carcinoma	0	0	0	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.3%)
Squamous cell carcinoma	3 (4.8%)	1 (1.5%)	0	4 (2.4%)	6 (1.4%)	5 (1.2%)	2 (0.9%)	13 (1.2%)
Other	0	1 (1.5%)	0	1 (0.6%)	2 (0.5%)	9 (2.1%)	2 (0.9%)	13 (1.2%)
Not Reported	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
Histology grade at initial diagnosis								
N	63	68	33	164	429	429	216	1074
Poorly differentiated	3 (4.8%)	11 (16.2%)	2 (6.1%)	16 (9.8%)	61 (14.2%)	61 (14.2%)	32 (14.8%)	154 (14.3%)
Moderately differentiated	19 (30.2%)	14 (20.6%)	8 (24.2%)	41 (25.0%)	90 (21.0%)	108 (25.2%)	42 (19.4%)	240 (22.3%)
Well differentiated	19 (30.2%)	18 (26.5%)	10 (30.3%)	47 (28.7%)	46 (10.7%)	50 (11.7%)	19 (8.8%)	115 (10.7%)
Other	1 (1.6%)	2 (2.9%)	0	3 (1.8%)	14 (3.3%)	11 (2.6%)	11 (5.1%)	36 (3.4%)
Not Reported	21 (33.3%)	23 (33.8%)	13 (39.4%)	57 (34.8%)	218 (50.8%)	199 (46.4%)	112 (51.9%)	529 (49.3%)
Cancer stage at initial diagnosis								
N	63	68	33	164	429	429	216	1074
IA	2 (3.2%)	4 (5.9%)	2 (6.1%)	8 (4.9%)	10 (2.3%)	9 (2.1%)	5 (2.3%)	24 (2.2%)
IB	4 (6.3%)	0	1 (3.0%)	5 (3.0%)	12 (2.8%)	8 (1.9%)	2 (0.9%)	22 (2.0%)
IIA	0	1 (1.5%)	0	1 (0.6%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.9%)	6 (0.6%)
IIB	2 (3.2%)	0	0	2 (1.2%)	5 (1.2%)	3 (0.7%)	0	8 (0.7%)
IIIA	0	1 (1.5%)	0	1 (0.6%)	3 (0.7%)	6 (1.4%)	0	9 (0.8%)
IIIB	2 (3.2%)	1 (1.5%)	0	3 (1.8%)	14 (3.3%)	10 (2.3%)	3 (1.4%)	27 (2.5%)
IIIC	1 (1.6%)	0	0	1 (0.6%)	4 (0.9%)	5 (1.2%)	2 (0.9%)	11 (1.0%)
IVA	12 (19.0%)	18 (26.5%)	10 (30.3%)	40 (24.4%)	146 (34.0%)	150 (35.0%)	81 (37.5%)	377 (35.1%)

2) 유효성

글로벌 집단과 일관되게, 한국인 집단은 오시머티닙군에 비해 아미반타맙+레이저티닙군에 대해 개선된 치료 효과의 개선을 보였으며, 질병 진행 또는 사망 위험이 33% 감소했다(HR=0.67[95% CI: 0.41, 1.09] 명목 p=0.1061). 해당 PFS 중앙값은 아미반타맙+레이저티닙군에서 27.50개월(95% CI: 18.33, NE)이었고 오시머티닙군에서는 20.14개월(95% CI: 15.05, 23.92)이었다.

한국인 집단에서 BICR에 따른 확인된 반응자의 DOR 중앙값은 레이저티닙군(14.92개월[95% CI: 11.07, 20.37])에 비해 아미반타맙+레이저티닙군에서 평가가 불가능했다(NE[95% CI: 16.82, NE]) (Table 19). CCO 시점(2023년 8월 11일)에, 반응이 여전히 지속되고 있는 대상자 비율은 아미반타맙+레이저티닙군(63.0%)이 레이저티닙군(40.0%)에 비해 더 높았다.

한국인 집단에서 아미반타맙+레이저티닙군 대상자 총 24명 및 오시머티닙군 대상자 32명에게 베이스라인 시 BICR을 통해 평가된 두개 내 질환이 있었으며 두개 내 ORR 분석에 포함되었다(Table 23). 두개 내 ORR은 아미반타맙+레이저티닙군에서 75.0%(24명 중 18명) 그리고 오시머티닙군에서 75.0%(32명 중 24명)로 산출된 오즈비는 0.94였다(95% CI: 0.27, 3.18; 명목 p=0.9144).

Table 16: Summary of Progression-free Survival – Primary Analysis - Stratified Analysis - BICR; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Korean			Global			East Asian		
	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set Full	63	68	33	429	429	216	197	194	106
Event	28 (44.4%)	42 (61.8%)	21 (63.6%)	192 (44.8%)	252 (58.7%)	121 (56.0%)	77 (39.1%)	104 (53.6%)	59 (55.7%)
Censored	35 (55.6%)	26 (38.2%)	12 (36.4%)	237 (55.2%)	177 (41.3%)	95 (44.0%)	120 (60.9%)	90 (46.4%)	47 (44.3%)
Time to event (months)									
25th percentile (95% CI)	14.59 (8.80, 18.33)	10.87 (7.39, 14.72)	9.03 (4.44, 12.81)	11.07 (9.36, 12.91)	9.23 (7.49, 10.94)	9.23 (7.43, 11.10)	13.80 (10.87, 16.59)	10.45 (7.59, 12.88)	9.23 (7.36, 11.14)
Median (95% CI)	27.50 (18.33, NE)	20.14 (15.05, 23.92)	16.56 (10.32, 21.98)	23.72 (19.12, 27.66)	16.59 (14.78, 18.46)	18.46 (14.75, 20.11)	27.50 (20.99, NE)	19.32 (16.62, 22.18)	18.23 (13.70, 21.98)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (23.92, NE)	NE (19.91, NE)	NE (NE, NE)	NE (27.50, NE)	NE (24.05, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (22.90, NE)
Range	NE (NE, NE)	(0.6, 30.4+)	(1.9, 30.2+)	(0.0+, 32.3+)	(0.0+, 32.0+)	(0.0+, 30.3+)	(0.0+, 30.4+)	(0.0+, 30.4+)	(0.0+, 30.2+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.90 (0.80, 0.96)	0.93 (0.83, 0.97)	0.84 (0.66, 0.93)	0.87 (0.83, 0.90)	0.85 (0.81, 0.88)	0.85 (0.79, 0.89)	0.89 (0.84, 0.93)	0.87 (0.82, 0.91)	0.87 (0.79, 0.92)
12-month event-free rate (95% CI)	0.80 (0.68, 0.88)	0.71 (0.58, 0.80)	0.65 (0.45, 0.79)	0.73 (0.69, 0.77)	0.65 (0.60, 0.69)	0.67 (0.60, 0.73)	0.78 (0.72, 0.83)	0.71 (0.64, 0.77)	0.66 (0.56, 0.75)
18-month event-free rate (95% CI)	0.66 (0.53, 0.77)	0.55 (0.42, 0.66)	0.45 (0.27, 0.61)	0.60 (0.55, 0.64)	0.48 (0.43, 0.53)	0.52 (0.44, 0.58)	0.66 (0.59, 0.73)	0.56 (0.48, 0.63)	0.50 (0.40, 0.60)
24-month event-free rate (95% CI)	0.56 (0.42, 0.68)	0.36 (0.24, 0.48)	0.29 (0.14, 0.46)	0.48 (0.42, 0.54)	0.34 (0.28, 0.39)	0.35 (0.27, 0.42)	0.57 (0.48, 0.64)	0.39 (0.31, 0.47)	0.35 (0.24, 0.45)
30-month event-free rate (95% CI)	0.47 (0.32, 0.61)	0.31 (0.19, 0.43)	0.29 (0.14, 0.46)	0.41 (0.32, 0.50)	0.30 (0.24, 0.36)	0.30 (0.22, 0.39)	0.49 (0.38, 0.60)	0.36 (0.28, 0.45)	0.35 (0.24, 0.45)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib									
p-value ^a	0.1061			0.0002			0.0084		
Hazard ratio (95% CI) ^{a,b}	0.67 (0.41, 1.09)			0.70 (0.58, 0.85)			0.67 (0.50, 0.91)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib									
p-value ^a	0.0320			0.0046			0.0014		
Hazard ratio (95% CI) ^{a,b}	0.53 (0.29, 0.96)			0.72 (0.57, 0.90)			0.58 (0.41, 0.81)		

Table 18: Summary of Objective Response Rate Based on RECIST v1.1 Criteria in Subjects with Measurable Disease at Baseline - BICR; Full Analysis Set (Study 73841937NSC3003)									
	Korean			Global			East Asian		
	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	63	68	33	429	429	216	197	194	106
Number of subjects with measurable disease at baseline	63	66	33	421	414	214	196	192	106
Objective response rate	57 (90.5%)	60 (90.9%)	31 (93.9%)	363 (86.2%)	350 (84.5%)	177 (82.7%)	174 (88.8%)	164 (85.4%)	92 (86.8%)
95% CI	(80.4%, 96.4%)	(81.3%, 96.6%)	(79.8%, 99.3%)	(82.6%, 89.4%)	(80.7%, 87.9%)	(77.0%, 87.5%)	(83.5%, 92.8%)	(79.6%, 90.1%)	(78.8%, 92.6%)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib									
p-value ^a	0.8749			0.4714			0.3046		
Odds ratio (95% CI) ^{a,b}	0.91 (0.28, 2.99)			1.15 (0.78, 1.70)			1.37 (0.75, 2.50)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib									
p-value ^a	0.4975			0.2409			0.5842		
Odds ratio (95% CI) ^{a,b}	0.56 (0.11, 2.97)			1.31 (0.83, 2.06)			1.22 (0.59, 2.52)		
Best Overall Response									
Complete Response (CR)	6 (9.5%)	2 (3.0%)	2 (6.1%)	29 (6.9%)	15 (3.6%)	9 (4.2%)	18 (9.2%)	9 (4.7%)	5 (4.7%)
Partial Response (PR)	51 (81.0%)	58 (87.9%)	29 (87.9%)	334 (79.3%)	335 (80.9%)	168 (78.5%)	156 (79.6%)	155 (80.7%)	87 (82.1%)
Stable Disease (SD)	2 (3.2%)	3 (4.5%)	1 (3.0%)	30 (7.1%)	42 (10.1%)	23 (10.7%)	12 (6.1%)	21 (10.9%)	8 (7.5%)
Progressive Disease (PD)	1 (1.6%)	0	1 (3.0%)	7 (1.7%)	11 (2.7%)	9 (4.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (3.8%)
Not Evaluable (NE)	3 (4.8%)	3 (4.5%)	0	21 (5.0%)	11 (2.7%)	5 (2.3%)	8 (4.1%)	5 (2.6%)	2 (1.9%)

3) 안전성

MARIPOSA 시험에서 아미반타맙과 레이저티닙 병용에 대한 안전성 프로파일은 잘 정의되었으며, 개별 치료 성분의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치했다. 병용에 대한 안전성 프로파일은 단일요법 대조군 대비 EGFR 경로의 더 깊은 억제를 나타낼 수 있다. 글로벌, 동아시아인, 및 한국인 집단에서 치료 독성은 지지요법, 투여 일시중지, 및 용량 감량으로 관리했을 때 전반적으로 허용 가능했다. 치료의 첫 4개월 동안 아미반타맙과 레이저티닙 병용 투여 시 안전성 문제로 더 높은 VTE 사례 위험이 확인되었다. 현지 표준치료에 따른 치료적 항응고제 치료는 안전하고 효과적인 것으로 나타났으며, 항응고 치료를 받은 3개 집단 대상자에서 재발 VTE 사례 또는 ≥3등급 출혈 사례 발생률은 매우 낮게 관찰되었다.

발진은 아미반타맙+레이저티닙군에서 글로벌 대상자의 61.8%가 보고했으며(동아시아인의 64.8% 및 한국인 대상자의 64.5% 포함), 이에 비해 오시머티닙군에서는 글로벌 대상자의 30.6%였다(동아시아인의 36.3% 및 한국인 대상자의 41.8% 포함).

여드름양 피부염은 아미반타맙+레이저티닙군에서 글로벌 대상자의 29.0%가 보고했으며(동아시아인의 24.5% 및 한국인 대상자의 25.8% 포함), 이에 비해 오시머티닙군에서는 글로벌 대상자의 12.9%였다(동아시아인의 13.0% 및 한국인 대상자의 14.9% 포함).

손발톱주위염은 아미반타맙+레이저티닙군에서 글로벌 대상자의 68.4%가 보고했으며(동아시아인의 71.4% 및 한국인 대상자의 82.3% 포함), 이에 비해 오시머티닙군에서는 글로벌 대상자의 28.3%였다(동아시아인의 32.1% 및 한국인 대상자의 28.4% 포함).

구내염은 아미반타맙+레이저티닙군에서 글로벌 대상자의 29.0%가 보고했으며(동아시아인의 34.7% 및 한국인 대상자의 35.5% 포함), 이에 비해 오시머티닙군에서는 글로벌 대상자의 21.0%였다(동아시아인의 36.8% 및 한국인 대상자의 47.8% 포함).

설사는 아미반타맙+레이저티닙군에서 글로벌 대상자의 29.2%가 보고했으며(동아시아인의 20.9% 및 한국인 대상자의 16.1% 포함), 이에 비해 오시머티닙군에서는 글로벌 대상자의 44.4%였다(동아시아인의 43.5% 및 한국인 대상자의 41.8% 포함).

말초 부종은 아미반타맙+레이저티닙군에서 글로벌 대상자의 35.6%가 보고했으며(동아시아인의 32.1% 및 한국인 대상자의 32.3% 포함), 이에 비해 오시머티닙군에서는 글로벌 대상자의 5.6%였다(동아시아인의 3.1% 및 한국인 대상자의 4.5% 포함).

Table 28: Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC 3003)

	Korean			Global			East Asian		
	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set Safety	62	67	33	421	428	213	196	193	105
Subjects with 1 or more:									
AEs	62 (100.0%)	67 (100.0%)	33 (100.0%)	421 (100.0%)	425 (99.3%)	213 (100.0%)	196 (100.0%)	192 (99.5%)	105 (100.0%)
Related AEs ^a	62 (100.0%)	56 (83.6%)	32 (97.0%)	414 (98.3%)	378 (88.3%)	201 (94.4%)	195 (99.5%)	180 (93.3%)	100 (95.2%)
Related to Amivantamab	62 (100.0%)	-	-	413 (98.1%)	-	-	195 (99.5%)	-	-
Related to Lazertinib	61 (98.4%)	-	32 (97.0%)	408 (96.9%)	-	201 (94.4%)	192 (98.0%)	-	100 (95.2%)
Related to Osimertinib	-	56 (83.6%)	-	-	378 (88.3%)	-	-	180 (93.3%)	-
Grade ≥3 AEs	46 (74.2%)	26 (38.8%)	15 (45.5%)	316 (75.1%)	183 (42.8%)	97 (45.5%)	135 (68.9%)	72 (37.3%)	45 (42.9%)
Related grade ≥3 AEs ^a	38 (61.3%)	5 (7.5%)	7 (21.2%)	252 (59.9%)	59 (13.8%)	43 (20.2%)	103 (52.6%)	22 (11.4%)	24 (22.9%)
Related to Amivantamab	37 (59.7%)	-	-	245 (58.2%)	-	-	102 (52.0%)	-	-
Related to Lazertinib	31 (50.0%)	-	7 (21.2%)	216 (51.3%)	-	43 (20.2%)	93 (47.4%)	-	24 (22.9%)
Related to Osimertinib	-	5 (7.5%)	-	-	59 (13.8%)	-	-	22 (11.4%)	-
Maximum toxicity grade									
Grade 1	0	8 (11.9%)	1 (3.0%)	2 (0.5%)	50 (11.7%)	18 (8.5%)	2 (1.0%)	23 (11.9%)	11 (10.5%)
Grade 2	16 (25.8%)	33 (49.3%)	17 (51.5%)	103 (24.5%)	192 (44.9%)	98 (46.0%)	59 (30.1%)	97 (50.3%)	49 (46.7%)
Grade 3	40 (64.5%)	22 (32.8%)	14 (42.4%)	259 (61.5%)	136 (31.8%)	78 (36.6%)	113 (57.7%)	62 (32.1%)	40 (38.1%)
Grade 4	1 (1.6%)	2 (3.0%)	0	23 (5.5%)	16 (3.7%)	7 (3.3%)	9 (4.6%)	6 (3.1%)	3 (2.9%)
Grade 5	5 (8.1%)	2 (3.0%)	1 (3.0%)	34 (8.1%)	31 (7.2%)	12 (5.6%)	13 (6.6%)	4 (2.1%)	2 (1.9%)
AEs leading to death ^b	5 (8.1%)	2 (3.0%)	1 (3.0%)	34 (8.1%)	31 (7.2%)	12 (5.6%)	13 (6.6%)	4 (2.1%)	2 (1.9%)
Serious AEs	29 (46.8%)	21 (31.3%)	10 (30.3%)	205 (48.7%)	143 (33.4%)	75 (35.2%)	92 (46.9%)	57 (29.5%)	38 (36.2%)
Related serious AEs ^a	14 (22.6%)	1 (1.5%)	3 (9.1%)	97 (23.0%)	24 (5.6%)	23 (10.8%)	51 (26.0%)	10 (5.2%)	15 (14.3%)
Related to Amivantamab	13 (21.0%)	-	-	91 (21.6%)	-	-	49 (25.0%)	-	-
Related to Lazertinib	11 (17.7%)	-	3 (9.1%)	73 (17.3%)	-	23 (10.8%)	44 (22.4%)	-	15 (14.3%)
Related to Osimertinib	-	1 (1.5%)	-	-	24 (5.6%)	-	-	10 (5.2%)	-
AEs leading to discontinuation of any study agent	16 (25.8%)	5 (7.5%)	2 (6.1%)	147 (34.9%)	58 (13.6%)	28 (13.1%)	58 (29.6%)	17 (8.8%)	12 (11.4%)
Discontinuation of Amivantamab	16 (25.8%)	-	-	145 (34.4%)	-	-	57 (29.1%)	-	-
Related to Amivantamab ^a	8 (12.9%)	-	-	100 (23.8%)	-	-	35 (17.9%)	-	-
Discontinuation of Lazertinib	11 (17.7%)	-	2 (6.1%)	85 (20.2%)	-	28 (13.1%)	37 (18.9%)	-	12 (11.4%)
Related to Lazertinib ^a	4 (6.5%)	-	1 (3.0%)	38 (9.0%)	-	11 (5.2%)	18 (9.2%)	-	7 (6.7%)
Discontinuation of Osimertinib	-	5 (7.5%)	-	-	58 (13.6%)	-	-	17 (8.8%)	-
Related to Osimertinib ^a	-	2 (3.0%)	-	-	14 (3.3%)	-	-	7 (3.6%)	-
AEs leading to dose reduction of any study agent	39 (62.9%)	1 (1.5%)	3 (9.1%)	249 (59.1%)	23 (5.4%)	27 (12.7%)	109 (55.6%)	9 (4.7%)	12 (11.4%)
Dose reduction of Amivantamab	31 (50.0%)	-	-	193 (45.8%)	-	-	89 (45.4%)	-	-
Related to Amivantamab ^a	29 (46.8%)	-	-	184 (43.7%)	-	-	86 (43.9%)	-	-
Dose reduction of Lazertinib	28 (45.2%)	-	3 (9.1%)	176 (41.8%)	-	27 (12.7%)	73 (37.2%)	-	12 (11.4%)
Related to Lazertinib ^a	27 (43.5%)	-	3 (9.1%)	165 (39.2%)	-	24 (11.3%)	70 (35.7%)	-	11 (10.5%)
Dose reduction of Osimertinib	-	1 (1.5%)	-	-	23 (5.4%)	-	-	9 (4.7%)	-
Related to Osimertinib ^a	-	1 (1.5%)	-	-	16 (3.7%)	-	-	6 (3.1%)	-
AEs leading to interruption of any study agent ^b	51 (82.3%)	22 (32.8%)	15 (45.5%)	350 (83.1%)	165 (38.6%)	92 (43.2%)	162 (82.7%)	77 (39.9%)	48 (45.7%)
Interruption of Amivantamab	50 (80.6%)	-	-	328 (77.9%)	-	-	154 (78.6%)	-	-
Related to Amivantamab ^a	42 (67.7%)	-	-	282 (67.0%)	-	-	130 (66.3%)	-	-
Interruption of Lazertinib	41 (66.1%)	-	15 (45.5%)	299 (71.0%)	-	92 (43.2%)	131 (66.8%)	-	48 (45.7%)
Related to Lazertinib ^a	33 (53.2%)	-	8 (24.2%)	241 (57.2%)	-	54 (25.4%)	102 (52.0%)	-	29 (27.6%)
Interruption of Osimertinib	-	22 (32.8%)	-	-	165 (38.6%)	-	-	77 (39.9%)	-
Related to Osimertinib ^a	-	8 (11.9%)	-	-	81 (18.9%)	-	-	35 (18.1%)	-
COVID-19 associated AEs ^d	22 (35.5%)	25 (37.3%)	14 (42.4%)	136 (32.3%)	117 (27.3%)	51 (23.9%)	76 (38.8%)	59 (30.6%)	33 (31.4%)
COVID-19 associated serious AEs ^d	1 (1.6%)	2 (3.0%)	2 (6.1%)	13 (3.1%)	11 (2.6%)	3 (1.4%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	3 (2.9%)
COVID-19 associated AEs leading to death ^d	0	0	0	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0	0	0

저알부민혈증은 아미반타맙+레이저티닙군에서 글로벌 대상자의 48.5%가 보고했으며(동아시아인의 56.6% 및 한국인 대상자의 37.1% 포함), 이에 비해 오시머티닙군에서는 글로벌 대상자의 6.1%였다(동아시아인의 8.8% 및 한국인 대상자의 1.5% 포함).

빈혈은 아미반타맙+레이저티닙군에서 글로벌 대상자의 22.8%가 보고했으며(동아시아인의 22.4% 및

한국인 대상자의 6.5% 포함), 이에 비해 오시머티닙군에서는 글로벌 대상자의 21.3%였다(동아시아인의 18.7% 및 한국인 대상자의 3.0% 포함).

혈소판 감소증은 아미반타맵+레이저티닙군에서 글로벌 대상자의 15.7%가 보고했으며(동아시아인의 18.9% 및 한국인 대상자의 4.8% 포함), 이에 비해 오시머티닙군에서는 글로벌 대상자의 19.6%였다(동아시아인의 22.8% 및 한국인 대상자의 7.5% 포함).

백혈구 감소증은 아미반타맵+레이저티닙군에서 글로벌 대상자의 6.2%가 보고했으며(동아시아인의 10.2% 및 한국인 대상자의 0% 포함), 이에 비해 오시머티닙군에서는 글로벌 대상자의 15.4%였다(동아시아인의 22.3% 및 한국인 대상자의 4.5% 포함).

중성구 감소증은 아미반타맵+레이저티닙군에서 글로벌 대상자의 4.8%가 보고했으며(동아시아인의 6.6% 및 한국인 대상자의 3.2% 포함), 이에 비해 오시머티닙군에서는 글로벌 대상자의 13.1%였다(동아시아인의 17.6% 및 한국인 대상자의 9.0% 포함).

글로벌 집단의 각 치료군에서 폐염증/ILD가 있는 대상자의 약 절반이 아미반타맵+레이저티닙군(n=1) 및 오시머티닙군(n=2)의 치명적인 사례를 포함한 ≥ 3 등급의 폐염증/ILD 중증도를 경험하였다. 한국인 집단에서는 치명적인 사례 1건이 발생했다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 3건의 3상 임상시험에서 한국인은 각각 7.5, 9.6, 15.3% 포함되어 있어 가교자료로써 충분한 시험대상자 수가 확보되었다고 생각함
 - 유효성의 경우, 화학요법제와 병용한 임상에서는 전체군보다 조금 더 높은 유효성을 보였으며 레이저티닙과 병용한 임상 결과는 유사하였음
 - 안전성의 경우, SAE 발생율은 전체군과 유사한 수준이거나 조금 낮으며 동아시아인에게 빈발하는 것으로 알려진 폐염증/ILD는 PAPILLON 임상시험에서 높은 비율이 나타났으나 치명적인 사례는 없었고 다른 임상시험에서 나타난 비율은 유사하였음

시험명	PAPILLON				MARIPOSA-2				MARIPOSA			
구분	한국인		전체		한국인		전체		한국인		전체	
	시험	대조	시험	대조	시험	대조	시험	대조	시험	대조	시험	대조
n(명)	10	13	155	151	17	21	131	263	63	68	429	429
PFS(m)	12.45	5.85	11.37	6.70	5.52	4.01	6.28	4.17	27.50	20.14	23.72	16.59
PFS HR	0.199		0.395		0.39		0.48		0.67		0.70	
ORR(%)	76.9	40.0	73.0	47.4	58.8	23.8	63.8	36.2	90.5	90.9	86.2	84.5
SAE(%)	30.8	30.0	37.1	31.0	23.5	6.3	32.3	20.2	46.8	31.3	46.9	29.5
폐염증	7.7	-	2.6	-	0	-	1.5	-	3.2	1.5	5.1	3.1

6.6. 임상에 대한 심사자 의견

- 심사자 종합 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 허가일자 : 미국 2021.05.21., 유럽 2022.02.01.

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 기허가시 제출한 자료로 같음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국안센	허가연월일	(최초) '22.2.15. (변경) '25.1.9.
제품명	리브리반트주(아미반타맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v5.1(2024.8.22.)
주성분 및 함량	1 바이알(7.0밀리리터) 중 아미반타맙 350 밀리그램		
효능·효과	백금 기반 화학요법 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자에서의 단독요법 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 1차 치료로서 카보플라틴 및 페메트렉시드와의 병용요법 이전에 EGFR TKI를 포함하여 치료받은 적이 있는 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 진행성 비소세포폐암 성인 환자에서의 카보플라틴 및 페메트렉시드와의 병용요법 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 1차 치료로서 레이저티닙과의 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
주입관련반응	일반적 의약품 감시활동 추가적 의약품 감시활동 - 시판 후 조사계획	첨부분서
간질성 폐질환		
정맥 혈전 색전증(VTE): amivantamab과 lazertinib 병용요법에만 해당		
2. 중요한 잠재적 위해성		
간독성	일반적 의약품 감시활동 추가적 의약품 감시활동 - 시판 후 조사계획	첨부분서
중증 위장관 독성		
중증 눈 독성		
수태능 장애 및 배태자 독성		
3. 부족 정보		
-	-	-