

# 의약품 품목변경허가 보고서

<b>접수일자</b>	2023.11.13.	<b>접수번호</b>	20230194043 20230194045
<b>변경신청사항</b>	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건 변경		
<b>신청인 (회사명)</b>	김상표(한국아스트라제네카(주))		
<b>제 품 명</b>	타그리소정40밀리그램(오시머티닙메실산염) 타그리소정80밀리그램(오시머티닙메실산염)		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	오시머티닙메실산염(수248-18-ND,수248-10-ND)		
<b>제조/수입 품목</b>	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입 <b>전문/일반</b> <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반		
<b>제형/함량</b>	이 약 1정 (약 262.5mg) 당 오시머티닙메실산염 47.7밀리그램(오시머티닙으로서 40mg) 이 약 1정 (약 520mg) 당 오시머티닙메실산염 95.4밀리그램(오시머티닙으로서 80mg)		
<b>기 허가 사항</b>	<b>허가일자</b>	2016.5.19.	
	<b>효능·효과</b>	EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 비소세포폐암 환자에서 완전 종양 절제술 후 보조 치료  EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료  이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료	
	<b>용법·용량</b>	이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR 변이 상태를 평가해야 한다. 다음에 대해 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다. - 보조 치료 및 1차 치료: 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이 - 이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 환자: T790M 변이; 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 사용해야 함  이 약의 권장 용량은 1일 1회 오시머티닙 80 mg이다. 이 약은 매일 일정한 시간에 식사와 관계없이 복용한다.  치료 기간 보조 치료 환자는 질병이 재발하거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때	

까지 복용을 지속한다. 3년을 초과하는 치료 기간은 연구되지 않았다. 국소 진행성 또는 전이성 폐암 환자는 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 복용을 지속한다.

**투여방법**

이 약은 경구투여하며 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 정제를 부수거나 쪼개거나 씹어서는 안 된다.

환자가 정제를 삼킬 수 없는 경우에는, 우선 비탄산수 50 mL에 녹인다. 정제를 부수지 않고 물에 넣고 녹을 때까지 저은 후 즉시 마신다. 그 다음, 잔류물이 남지 않도록 물 약 100 mL을 추가하여 즉시 마신다. 다른 액체를 추가하지 않도록 한다.

비위관(nasogastric tube)을 통한 투여가 필요한 경우, 위와 동일한 과정을 따르되 처음 녹일 때 물 15 mL를 사용하고 잔류물을 행구는데 15 mL를 사용한다.

약물을 녹인 용액과 잔류물을 행군 용액은 정제를 물에 넣은 지 30분 안에 투여되어야 한다.

**투여 누락**

이 약의 복용을 누락한 경우, 다음 투여까지 12시간 이상 남았으면 즉시 복용한다.

**용량 조절**

각 환자의 안전성 및 내약성에 근거하여 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 이 약의 용량은 1일 1회 40 mg으로 감량되어야 한다. 이상반응 독성에 대한 용량 감소 가이드라인은 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 권장 용량 조절

표적 기관	이상반응 <sup>a</sup>	용량 변경
폐 <sup>b</sup>	간질성 폐질환(ILD)/폐염증	이 약을 영구 중단한다.
심장 <sup>b</sup>	최소 2회의 별도의 ECG에서 500 msec 초과 QTC 간격	QTc 간격이 481msec 미만 이 될 때까지, 또는 베이스라인 QTc가 481msec 이상인 경우 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 중단하고, 이후에 감량된 용량(40mg)으로 다시 시작한다.
	중대한 부정맥 징후/증상이 동반된 QTc 간격 연장	이 약을 영구 중단한다.
	무증상성, 좌심실 박출률 기저치 대비 10 퍼센트포인트 이상 감소 및 50% 미만	최대 4주 동안 이 약 투여를 중지한다. 기저치로 돌아오면 투여를 다시 시작한다.

				기저치로 되돌아오지 않는다면 이 약을 영구 중단한다.
			증상성 울혈성 심부전	이 약을 영구 중단한다.
		피부 <sup>b</sup>	스티븐스-존슨증후군 및 독성 표피 괴사 용해	이 약을 영구 중단한다.
		혈액 및 림프계 <sup>b</sup>	재생 불량성 빈혈	이 약을 영구 중단한다.
		기타	3등급 이상의 이상반응	최대 3주간 이 약을 중단한다.
		3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 이후 0-2등급으로 개선되는 경우	이 약을 동일 용량(80 mg) 또는 저용량(40 mg)으로 다시 시작 할 수 있다.	
		최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않는 3등급 이상의 이상반응	이 약을 영구 중단한다.	
<p>a비고: 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상사례 표준 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 4.0에 의해 등급이 분류된 임상적 이상반응의 중증도.</p> <p>b사용상의 주의사항 1. 경고 참조.</p>				
변경 허가 사항	변경허가일자	2024.4.15.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		.		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	박향 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장	
심사부서	중앙항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 구민지 주무관, 백주현 연구관, 안미령 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장	
GMP* 평가부서		GMP 담당자		

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

## 1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

## 1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

### ○ 효능·효과

#### 단독요법

- EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 비소세포폐암 환자에서 완전 종양 절제술 후 보조 치료
- EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료
- 이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료

#### 병용요법

- EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자의 1차 치료에서 페메트렉시드와 백금 기반 항암화학요법과 병용 요법

### ○ 용법·용량

이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR 변이 상태를 평가해야 한다. 다음에 대해 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

- 보조 치료 및 1차 치료: 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이
- 이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 환자: T790M 변이; 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 사용해야 함

#### 단독요법

이 약의 권장 용량은 1일 1회 오시머티닙 80 mg이다.

#### 병용요법

페메트렉시드와 백금 기반 항암화학요법과 병용할 때 이 약의 권장 용량은 1일 1회 오시머티닙 80 mg이다.

페메트렉시드와 시스플라틴 또는 카보플라틴 각각에 대한 투여량 정보는 해당 약물의 허가사항을 참조한다(13. 전문가를 위한 정보 참조).

이 약은 매일 일정한 시간에 식사와 관계없이 복용한다.

#### 치료 기간

보조 치료 환자는 질병이 재발하거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 복용을 지속한다. 3년을 초과하는 치료 기간은 연구되지 않았다.

국소 진행성 또는 전이성 폐암 환자는 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때

까지 복용을 지속한다.

**투여방법**

이 약은 경구투여하며 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 정제를 부수거나 쪼개거나 씹어서는 안 된다.

환자가 정제를 삼킬 수 없는 경우에는, 우선 비탄산수 50 mL에 녹인다. 정제를 부수지 않고 물에 넣고 녹을 때까지 저은 후 즉시 마신다. 그 다음, 잔류물이 남지 않도록 물 약 100 mL을 추가하여 즉시 마신다. 다른 액체를 추가하지 않도록 한다.

비위관(nasogastric tube)을 통한 투여가 필요한 경우, 위와 동일한 과정을 따르되 처음 녹일 때 물 15 mL를 사용하고 잔류물을 행구는데 15 mL를 사용한다.

약물을 녹인 용액과 잔류물을 행균 용액은 정제를 물에 넣은 지 30분 안에 투여되어야 한다.

**투여 누락**

이 약의 복용을 누락한 경우, 다음 투여까지 12시간 이상 남았으면 즉시 복용한다.

**용량 조절**

각 환자의 안전성 및 내약성에 근거하여 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 이 약의 용량은 1일 1회 40 mg으로 감량되어야 한다. 이상반응 독성에 대한 용량 감소 가이드라인은 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 권장 용량 조절

표적 기관	이상반응 <sup>a</sup>	용량 변경
폐 <sup>b</sup>	간질성 폐질환(ILD)/폐염증	이 약을 영구 중단한다.
심장 <sup>b</sup>	최소 2회의 별도의 ECG에서 500 msec 초과 QTc 간격	QTc 간격이 481msec 미만이 될 때까지, 또는 베이스라인 QTc가 481msec 이상인 경우 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 중단하고, 이후에 감량된 용량(40mg)으로 다시 시작한다.
	중대한 부정맥 징후/증상이 동반된 QTc 간격 연장	이 약을 영구 중단한다.
	무증상성, 좌심실 박출률 기저치 대비 10 퍼센트포인트 이상 감소 및 50% 미만	최대 4주 동안 이 약 투여를 중지한다. 기저치로 돌아온다면 투여를 다시 시작한다. 기저치로 되돌아오지 않는다면 이 약을 영구 중단한다.
	증상성 울혈성 심부전	이 약을 영구 중단한다.
피부 <sup>b</sup>	스티븐스-존슨증후군 및 독성 표피 괴사 용해	이 약을 영구 중단한다.
혈액 및 림프계 <sup>b</sup>	재생 불량성 빈혈	이 약을 영구 중단한다.
기타	3등급 이상의 이상반응	최대 3주간 이 약을 중단한다.
	3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 이후 0-2등급으로 개선되는 경우	이 약을 동일 용량(80 mg) 또는 저용량(40 mg)으로 다시 시작할 수 있다.
	최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않는 3등	이 약을 영구 중단한다.

급 이상의 이상반응

<sup>a</sup>비고: 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상사례 표준 용어 기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 5.0에 의해 등급이 분류된 임상적 이상반응의 중증도.

<sup>b</sup> 사용상의 주의사항 1. 경고 참조.

병용요법: 이 약을 페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 병용투여 시 이상반응이 발생한 경우, 투여 약물 중 어느 하나의 투여를 적절히 조절해야 한다. 이 약의 용량 조절은 표 1을 참고한다. 페메트렉시드, 시스플라틴 또는 카보플라틴은 각각의 허가사항에 따라 투여 중지, 용량 감소, 또는 영구 중단해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)

ADAURA, FLAURA, FLAURA2 및 AURA 임상시험들에서 이 약을 단독요법으로 투여받은 1813명의 환자 중 간질성 폐질환 또는 간질성 폐질환 유사 이상반응(예. 폐염증)은 4.0%의 환자에서 보고되었으며, 이 중 치명적인 건은 0.4%(n=7) 보고되었다. 간질성 폐질환은 일본인 환자의 11.2%, 일본인이 아닌 아시아인 환자의 2.3%, 비아시아인 환자의 2.7%에게서 발생하였다. 첫 번째 투여부터 간질성 폐질환 또는 간질성 폐질환 유사 이상반응들의 발현시점의 중앙값은 2.8개월이었다.

FLAURA2에서 페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 병용하여 이 약을 투여받은 276명의 환자 중 간질성 폐질환 또는 간질성 폐질환 유사 이상반응은 3.3%에서 보고되었으며, 이 중 치명적인 건은 0.4% (n=1)이었다. 간질성 폐질환은 일본인 환자의 14.9% 및 비아시아인 환자의 1.7%에게서 발생하였다. FLAURA2 병용요법 군에서 일본인이 아닌 아시아인 환자에서는 간질성 폐질환이 발생하지 않았다. 첫 번째 투여부터 간질성 폐질환 또는 간질성 폐질환 유사 이상반응들의 발현시점의 중앙값은 5.3개월이었다.

간질성 폐질환을 시사할 수 있는 호흡기 증상(예: 호흡곤란, 기침, 발열)의 악화가 나타나는 환자는 이 약을 중단하고 즉시 간질성 폐질환에 대해 조사한다. 간질성 폐질환이 확인되면 이 약을 영구 중단한다.

2) 스티븐스-존슨증후군, 다형성 홍반 (Erythema multiforme) 및 독성 표피 괴사 용해 이 약 치료와 관련하여, 다형성 홍반 및 독성 표피 괴사 용해의 사례 보고는 흔하지 않게 보고되었고, 스티븐스-존슨증후군은 드물게 보고되었다. 치료를 시작하기 전에 환자에게 스티븐스-존슨증후군, 다형성 홍반 및 독성 표피 괴사 용해의 징후와 증상을 알려야 한다.

스티븐스-존슨증후군 또는 독성 표피 괴사 용해를 연상시키는 징후와 증상이 나타나면, 이 약을 일시 중단해야 한다. 스티븐스-존슨증후군 또는 독성 표피 괴사 용해가 진단되면, 이 약을 즉시 중지해야 한다.

다형성 홍반을 연상시키는 징후와 증상이 있는 경우, 긴밀한 환자 모니터링 및 이 약의 중단 또는 중지를 고려해야 한다.

3) QTc 간격 연장

이 약 단독요법 (80mg)으로 치료한 ADAURA, FLAURA, FLAURA2 및 AURA 임상시험들의

1813명 환자 중, 1.1%(n=20)는 500 msec 초과 QTc를, 4.3%(n=78)는 베이스라인 QTc로부터 60 msec를 초과하는 QTc 증가를 나타냈다. 이 약에 대한 약동학적 분석 시 QTc 간격 연장의 농도 의존적 증가가 예측되었다. FLAURA, FLAURA2, AURA, 또는 ADAURA 임상시험들에서 QTc와 관련된 부정맥 사례는 보고되지 않았다.

가능한 경우, 선천적으로 긴 QT 증후군이 있는 환자는 이 약의 사용을 피한다 (3.이상반응 참조). 울혈성 심부전, 전해질 이상이 있는 환자, 또는 QTc 간격이 연장되는 것으로 알려진 약물을 투여 중인 환자에서는 심전도(ECG) 및 전해질의 주기적인 모니터링을 고려한다. 심전도 검사에서 QTc 간격이 500 msec을 초과하는 결과가 적어도 2회 별도로 발생한 환자에서는 QTc 간격이 481msec 미만이 될 때까지, 또는 베이스라인 QTc가 481msec 이상인 경우 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 중단하고, 이후에 용법용량 항 표 1에 기술된 바와 같이 감소된 용량으로 투여를 재개한다. 다음 중 어느 하나와 더불어 QTc 간격 연장이 발생한 환자는 이 약을 영구 중단한다: 염전성 심실빈맥(Torsade de pointes), 다형성 심실빈맥(polymorphic ventricular tachycardia), 중대한 부정맥의 징후/증상.

#### 4) 심수축성/심장독성 변화

임상시험들에서 이 약을 투여받은 1813명의 환자 중 3.8%에서 심장독성(심부전, 만성 심부전, 울혈성 심부전, 폐부종, 박출률 감소)을 나타냈다. 이 중 1명(0.1%)은 치명적인 결과로 이어졌다.

임상시험에서 베이스라인 및 최소 1회의 좌심실박출률 추적 평가를 받은 이 약의 단독요법으로 치료받은 환자의 4.2%(65/1557)에서 좌심실 박출량이 10퍼센트포인트 이상 감소하고 50% 미만으로 나타났다. 위약 대조 시험(ADAURA)에서 이 약을 투여 받은 환자의 1.5%(5/325)와 위약을 투여 받은 환자의 1.5%(5/331)에서 10%포인트 이상 50% 미만의 좌심실박출률 감소를 경험했다. FLAURA2에서 베이스라인 및 최소 1회의 좌심실박출률 추적 평가를 받은 이 약과 페메트렉시드, 백금 기반 항암화학요법을 병용하여 치료받은 환자의 8.0%(21/262)에서 좌심실 박출량이 10%포인트 이상 감소하고 50% 미만으로 나타났다. 심장 위험인자가 있거나 좌심실박출률에 영향을 미칠 수 있는 상태의 환자에게는 베이스라인 및 치료 중 좌심실박출률 평가를 포함하는 심장 모니터링을 한다. 치료 중 관련된 심장 징후/증상이 있는 환자의 경우, 좌심실박출률 평가를 포함한 심장 모니터링을 한다. 좌심실박출률이 기저치 대비 10 퍼센트포인트 이상 감소하고 50% 미만으로 나타날 경우, 이 약 투여를 최대 4주간 중단하고 중단 후에도 증상이 개선되지 않을 때에는 이 약 투여를 영구 중단한다. 증상성 울혈성 심부전 발생 시에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

#### 5) 각막염

ADAURA, FLAURA, FLAURA2 및 AURA 임상시험들에서 이 약의 단독요법으로 치료된 1813명의 환자 중 0.6%(n=10)에서 각막염이 보고되었다. 다음과 같은 각막염의 징후 및 증상을 보이는 환자들은 즉시 안과전문의에게 상담을 받아야 한다: 눈의 염증, 눈물 분비, 빛에 민감한 눈, 시야 흐림, 눈의 통증 그리고/또는 눈의 충혈 (용법용량 항 참조)

#### 6) 재생 불량성 빈혈

재생 불량성 빈혈이 이 약의 치료와 관련하여 드물게 보고되었다. 일부 사례는 치명적인 결과가 있었다. 치료를 시작하기 전에 환자에게 지속적인 발열, 멍, 출혈, 창백을 포함하되 이에 국한되지 않는 재생 불량성 빈혈의 징후와 증상에 대해 알려야 한다. 재생 불량성 빈혈을 암시하는 징후 및 증상이 발생하면 환자를 면밀히 모니터링하고 이 약의 중지 또는 중단을 고려해야 한다. 재생 불량성 빈혈이 확인된 환자는 이 약을 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

이 약의 주성분이나 부형제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

### 3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 전반적인 요약

EGFR 변이 양성 비소세포폐암 환자에 대한 시험

이 약 단독요법의 안전성은 EGFR 변이 양성 비소세포폐암 환자 1813명으로부터 수집된 데이터를 기반으로 한다. 이러한 환자들은 4건의 무작위배정된 3상 임상시험(ADAURA: 보조 치료; FLAURA 및 FLAURA2(단독요법 군):1차 치료; AURA3: 2차 치료), 2건의 단일군 2상 임상시험(AURAx 및 AURA2: 2차 치료 이상) 및 1건의 1상 임상시험(AURA1: 1차 치료 이상) 에서 이 약 1일 80 mg을 투여 받았다.

대부분의 이상반응 중증도는 1등급 또는 2등급이었다. 가장 흔한 빈도로 보고된 약물이상반응은 설사(47%), 발진(46%), 손발톱주위염(34%), 건성 피부(32%), 및 구내염(24%)이었다. 이 약에서 나타난 3등급 및 4등급 이상반응은 각각 9.2%와 0.2%였다. 이 약 80 mg을 1일 1회 치료받은 환자들에게서, 약물이상반응으로 인한 용량감소는 3.6%의 환자들에게서 나타났다. 이상반응으로 인한 투약중단은 4.7%이었다.

페메트렉시드와 백금 기반 항암화학요법을 병용하여 투여한 이 약의 안전성은 EGFR 변이 양성 비소세포폐암 환자 276명 데이터를 기반으로 하며, 이 약의 단독요법 및 페메트렉시드와 백금 기반 항암화학요법의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다.

스테로이드 치료가 필요한 간질성 폐질환, 약물 유도 간질성 폐질환, 방사선 폐염증의 과거 병력이 있거나 임상적으로 활동성 간질성 폐질환 증거가 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. 안정 시 ECG (예를 들어, QTc 간격이 470 ms 초과)로 측정 시 리듬 및 전도가 임상적으로 중요한 비정상인 환자는 이러한 시험들에서 제외되었다. 스크리닝 및 이후 12주마다 환자의 좌심실박출률이 평가되었다.

AURAx 및 AURA2에 참여한 한국인 환자(66명)에서 전체 및 3/4등급 이상반응 발생율은 전체 환자군과 유사하였다. 다만, 한국인 환자에서 전체 환자군에 비해 상대적으로 많이 발생하는 이상반응은 발진, 소양증, 손발톱주위염, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증으로 나타났다. 상대적으로 낮은 빈도로 발생하는 이상반응은 설사, 오심으로 보고되었다. 이들 이상반응은 대부분 1등급 또는 2등급이었다.

2) 이상반응 표

이상반응은 ADAURA, FLAURA, FLAURA2, AURA3, AURAx, AURA2, 및 AURA1 시험들에서 이 약의 단독요법으로 1일 80 mg을 투여 받은 EGFR 변이 양성 환자 1813명의

통합 데이터세트에서의 비교 가능한 이상반응 발생률에 근거하여 표 2에 빈도 카테고리 분류되었다.

약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류(System Organ Class:SOC)에 따라 나열하였다. 각 기관계 분류 내에서, 약물이상반응은 빈도 내림차순으로(즉, 가장 빈번한 반응이 제일 먼저 오도록) 나열하였다. 각 빈도 군 내에서, 약물이상반응은 중대성이 감소하는 순으로 나열하였다. 또한, 각 약물이상반응의 해당 빈도 범주는 CIOMS III 분류에 근거하여 다음과 같이 정의한다: 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ), 흔하게( $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ), 흔하지 않게( $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ), 드물게( $\geq 1/10,000 \sim < 1/1000$ ), 매우 드물게( $< 1/10,000$ ), 빈도불명(사용 가능한 데이터로부터 추정할 수 없음).

**표 2. ADAURA, FLAURA, FLAURA2(단독요법 군) 및 AURA 시험들에서 보고된 이상반응<sup>a</sup>**

MedDRA SOC	CIOMS 분류/전체 빈도(모든 CTCAE 등급 <sup>b</sup> )	CTCAE 3등급 이상의 빈도
<b>MedDRA 선호 용어</b>		
<b>혈액 및 림프계 이상</b>		
재생 불량성 빈혈	드물게(0.06%)	0.06%
<b>눈 이상</b>		
각막염 <sup>c</sup>	흔하지 않게(0.6%)	0.06%
<b>호흡계, 흉부 및 종격 이상</b>		
비출혈	흔하게(6%)	0%
간질성 폐질환 <sup>d</sup>	흔하게(4.0%) <sup>e</sup>	1.4%
<b>위장관계 이상</b>		
설사	매우 흔하게(47%)	1.4%
구내염 <sup>f</sup>	매우 흔하게(24%)	0.4%
<b>피부 및 피하조직 이상</b>		
발진 <sup>g</sup>	매우 흔하게 (46%)	0.8%
손발톱주위염 <sup>h</sup>	매우 흔하게 (34%)	0.4%
건성 피부 <sup>i</sup>	매우 흔하게 (32%)	0.1%
소양증 <sup>j</sup>	매우 흔하게 (17%)	0.06%
탈모증	흔하게(5%)	0%
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	흔하게(2.1%)	0%
두드러기	흔하게(1.9%)	0.1%
다형성 홍반 <sup>k</sup>	흔하지 않게(0.3%)	0%
독성 표피 괴사 용해 <sup>l</sup>	흔하지 않게(0.2%)	
피부 혈관염 <sup>l</sup>	흔하지 않게(0.2%)	
스티븐스-존슨증후군 <sup>m</sup>	드물게(0.02%)	
<b>실험실적 수치</b>		
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	흔하게(1.9%)	0.3%
QTc 간격 연장 <sup>n</sup>	흔하게(1.1%)	
<b>(CTCAE 등급 변동으로 나타난 시험 결과에 근거한 결과)</b>		
백혈구 감소 <sup>o</sup>	매우 흔하게(65%)	1.8%
림프구 감소 <sup>o</sup>	매우 흔하게(64%)	8%
혈소판 수 감소 <sup>o</sup>	매우 흔하게(53%)	1.3%
호중구 감소 <sup>o</sup>	매우 흔하게(36%)	4.0%
혈액 크레아티닌 증가 <sup>o</sup>	흔하게(9%)	0.2%

- a ADAURA, FLAURA, FLAURA2(단독요법 군) 및 AURA 시험들(AURA3, AURAex, AURA2 및 AURA1)로부터의 데이터가 통합되었다. 무작위배정된 치료로서 이 약을 최소 1회 이상 투여 받은 환자의 사례만 요약하였다.
- b 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상사례 표준 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 5.0.
- c 각막미란, 각막내피결손, 각막염, 점상각막염 포함.
- d 간질성 폐질환(interstitial lung disease), 폐염증(pneumonitis), 기질성 폐렴 포함.
- e 7 건의 CTCAE 5등급(치명적)이 보고됨.
- f 입 궤양 형성, 구내염 포함
- g 여드름(acne), 피부염(dermatitis), 여드름양 피부염(dermatitis acneiform), 약물발진(drug eruption), 홍반(erythema), 모낭염(folliculitis), 고름 물집(pustule), 발진(rash), 홍반성 발진(rash erythematous), 모낭성 발진(rash follicular), 반상 발진(rash macular), 반상-구진 발진(rash maculo-papular), 구진 발진(rash papular), 소양성 발진(rash pruritic), 농포성 발진(rash pustular), 소수포성 발진(rash vesicular), 피부미란(skin erosion) 포함.
- h 손발톱바닥장애(nail bed disorder), 손발톱바닥감염(nail bed infection), 손발톱바닥염증(nail bed inflammation), 손발톱변색(nail discolouration), 손발톱장애(nail disorder), 손발톱이영양증(nail dystrophy), 손발톱감염(nail infection), 손발톱색소침착(nail pigmentation), 손발톱능성형성(nail ridging), 손발톱 독성(nail toxicity), 손발톱통증(onychalgia), 손발톱파손(onychoclasia), 손발톱박리증(onycholysis), 손발톱탈락(onychomadesis), 손발톱무름(onychomalacia), 손발톱주위염(paronychia) 포함.
- i 건성 피부(dry skin), 습진(eczema), 피부 열창(skin fissures), 피부건조(xeroderma), 건조증(xerosis) 포함.
- j 눈꺼풀 소양증(eyelid pruritis), 소양증(pruritis) 포함.
- k ADAURA, FLAURA, FLAURA2(단독요법 군) 및 AURA 시험의 1813명 환자 중 6명이 다형성 홍반을 보고하였다. 시판 후 조사 연구(N=3578)로부터의 7건을 포함하여, 다형성 홍반의 시판 후 보고도 있었다.
- l 추정 빈도. 추정치에 대한 95% CI의 상한은 3/1813 (0.17%)이다. 임상시험에서 보고 없음.
- m 시판 후 연구에서 보고된 한 건의 사례이며, 빈도는 ADAURA, FLAURA, FLAURA2(단독요법 군) 및 AURA 연구와 시판 후 연구 (N=5391)에서 도출되었다.
- n QTcF 연장 >500 msec를 보인 환자의 발생률을 나타낸다.
- o 실험실적 결과의 발생률을 나타낸 것으로, 보고된 이상반응이 아님.

표 3. ADAURA<sup>a</sup>시험에서 보고된 이상반응

MedDRA SOC	이 약 (N=337)		위약 (N=343)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%) <sup>c</sup>	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%) <sup>c</sup>
NCI 등급 <sup>b</sup>				

MedDRA 선호 용어				
눈 이상				
각막염 <sup>d</sup>	0.6	0	0.3	0
호흡계, 흉부 및 종격 이상				
비출혈	5.6	0	0.9	0
간질성 폐질환 <sup>e</sup>	3.0	0	0	0
위장관계 이상				
설사	46.3	2.4	19.8	0.3
구내염 <sup>f</sup>	28.2	1.8	6.4	0
피부 및 피하조직 이상				
발진 <sup>g</sup>	39.2	0.3	19.0	0
손발톱주위염 <sup>h</sup>	36.5	0.9	3.8	0
건성 피부 <sup>i</sup>	29.4	0.3	7.3	0
소양증 <sup>j</sup>	19.3	0	8.7	0
탈모증	5.6	0	2.0	0
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	1.8	0	0	0
두드러기	1.5	0	0.3	0.3
실험실적 수치				
혈액 크레아틴 인산	3.3		0.9	
활성 효소 증가				
QTc 간격 연장 <sup>k</sup>	0.6		0	
(CTCAE 등급 변동으로 나타난 시험 결과에 근거한 결과)				
백혈구 감소 <sup>l</sup>	54.0	0	25.4	0
혈소판 수 감소 <sup>l</sup>	47.2	0	6.6	0.3
림프구 감소 <sup>l</sup>	43.8	2.2	14.4	0.9
호중구 감소 <sup>l</sup>	25.6	0.3	10.2	0.3
혈액 크레아티닌 증가 <sup>l</sup>	9.8	0	4.5	0.3

ADAURA 시험에서 시험 치료기간의 중앙값은 이 약 군의 환자에서 22.5 개월이었고 위약 군의 환자에서 18.7개월이었다.

a 무작위 배정된 치료로서 1회 용량 이상 투여 받은 환자에서 발생한 사건만 요약하였다.

b 미국 국립 암 연구소 (National Cancer Institute, NCI) 이상사례 표준 용어 기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 4.0

c 모든 사례는 3등급이었다. 사망은 없었다.

d 각막염(keratitis), 점상각막염(punctate keratitis), 각막미란(corneal erosion), 각막내피결손(corneal epithelium defect) 포함.

e 간질성 폐질환(interstitial lung disease), 폐염증(pneumonitis) 포함.

f 구내염(stomatitis), 입 궤양 형성(mouth ulceration) 포함.

g 여드름(acne), 피부염(dermatitis), 여드름양 피부염(dermatitis acneiform), 약물 발진(drug eruption), 홍반(erythema), 모낭염(folliculitis), 고름 물집(pustule), 발진(rash), 홍반성 발진(rash erythematous), 모낭성 발진(rash follicular), 전신 발진(rash generalised), 반상 발진(rash macular), 반상-구진 발진(rash maculo-papular), 구진 발진(rash papular), 소양성 발진(rash pruritic), 농포성 발진(rash pustular), 소수포성발진(rash vesicular), 피부 미란(skin erosion) 포함.

h 손발톱바닥 장애(nail bed disorder), 손발톱바닥 감염(nail bed infection), 손발톱바닥 염증(nail bed inflammation), 손발톱 변색(nail discolouration), 손발톱 장애(nail disorder), 손발톱이영양증(nail dystrophy), 손발톱 감염(nail infection), 손발톱색소침착(nail pigmentation), 손발톱능성형성(nail ridging), 손발톱 독성(nail toxicity), 손발톱 통증(onychalgia), 손발톱파손(onychoclasia), 손발톱박리증(onycholysis), 손발톱 탈락(onychomadesis), 손발톱무름(onychomalacia), 손발톱주위염(paronychia) 포함.

i 건성 피부(dry skin), 습진(eczema), 피부 열창(skin fissures), 피부건조(xeroderma), 건조증(xerosis) 포함.

j 눈꺼풀 소양증(eyelid pruritis), 소양증(pruritis), 전신 소양증(pruritis generalised) 포함.

k QTcF 연장 >500 msec를 보인 환자의 발생을 나타낸다.

l 실험실적 결과의 발생률을 나타낸 것으로, 보고된 이상반응이 아님.

표 4. FLAURA<sup>a</sup>시험에서 보고된 이상반응

MedDRA SOC	이 약 (N=279)		EGFR TKI 대조약 (게피티닙 또는 엘로티닙) (N=277)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
MedDRA 선호 용어				
눈 이상				
각막염 <sup>c</sup>	0.4	0	1.4	0
호흡계, 흉부 및 종격 이상				
비출혈	6.1	0	5.1	0
간질성 폐질환 <sup>d</sup>	3.9	1.1	2.2	1.4
위장관계 이상				
설사 <sup>e</sup>	58	2.2	57	2.5
구내염 <sup>f</sup>	32	0.7	22	1.1
피부 및 피하조직 이상				
발진 <sup>g</sup>	58	1.1	78	6.9
건성 피부 <sup>h</sup>	36	0.4	36	1.1
손발톱주위염 <sup>i</sup>	35	0.4	33	0.7
소양증 <sup>j</sup>	17	0.4	17	0
탈모증	7.2	0	13	0

두드러기	2.2	0.7	0.4	0
손바닥-발바닥 홍반 성 감각 이상 증후군	1.4	0	2.5	0
실험실적 수치				
QTc 간격 연장 <sup>k</sup>	1.1		0.7	
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	0.4		0.4	
(CTCAE 등급 변동으로 나타난 시험 결과에 근거한 결과)				
백혈구 감소 <sup>l</sup>	72	0.4	31	0.4
림프구 감소 <sup>l</sup>	63	5.6	36	4.2
혈소판수 감소 <sup>l</sup>	51	0.7	12	0.4
호중구 감소 <sup>l</sup>	41	3.0	10	0
혈액 크레아티닌 증 가 <sup>l</sup>	8.8	0	6.7	0.4

FLAURA 시험에서 시험 치료기간의 중앙값은 이 약 군의 환자에서 16.2 개월이었고 EGFR TKI 대조약 군의 환자에서 11.5개월이었다.

a 무작위 배정된 치료로서 1회 용량 이상 투여 받은 환자에서 발생한 사건만 요약하였다.

b 미국 국립 암 연구소 (National Cancer Institute, NCI) 이상사례 표준 용어 기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 4.0

c 각막미란(corneal erosion), 각막내피결손(corneal epithelium defect), 각막염(keratitis), 점상각막염(punctate keratitis) 포함.

d 간질성 폐질환(interstitial lung disease), 폐염증(pneumonitis) 포함.

e EGFR TKI 대조약 군에서 1건의 CTCAE 5등급(치명적) 사건이 보고되었다.

f 입 궤양 형성(mouth ulceration), 구내염(stomatitis) 포함.

g 여드름(acne), 피부염(dermatitis), 여드름양 피부염(dermatitis acneiform), 약물 발진 (drug eruption), 홍반(erythema), 모낭염(folliculitis), 고름 물집(pustule), 발진(rash), 홍반성 발진(rash erythematous), 모낭성 발진(rash follicular), 전신 발진(rash generalised), 반상 발진(rash macular), 반상-구진 발진(rash maculo-papular), 구진 발진(rash papular), 소양성 발진(rash pruritic), 농포성 발진(rash pustular), 소수포성발진(rash vesicular), 피부 미란(skin erosion) 포함.

h 건성 피부(dry skin), 습진(eczema), 피부 열창(skin fissures), 피부건조(xeroderma), 건조증(xerosis) 포함.

i 손발톱바닥 장애(nail bed disorder), 손발톱바닥 감염(nail bed infection), 손발톱바닥 염증(nail bed inflammation), 손발톱 변색(nail discolouration), 손발톱 장애(nail disorder), 손발톱이영양증(nail dystrophy), 손발톱 감염(nail infection), 손발톱색소침착(nail pigmentation), 손발톱능성형성(nail ridging), 손발톱 독성(nail toxicity), 손발톱 통증 (onychalgia), 손발톱파손(onychoclasia), 손발톱박리증(onycholysis), 손발톱 탈락 (onychomadesis), 손발톱무름(onychomalacia), 손발톱주위염(paronychia) 포함.

j 눈꺼풀 소양증(eyelid pruritis), 소양증(pruritis), 전신 소양증(pruritis generalised) 포함.

k QTcF 연장 >500 msec를 보인 환자의 발생률을 나타낸다.  
 l 실험실적 결과의 발생률을 나타낸 것으로, 보고된 이상반응이 아님.

**표 5. FLAURA2<sup>a</sup> 시험에서 보고된 이상반응 (추가)**

MedDRA SOC	이 약과 페멕트렉시드와 백금 기반 항암화학요법 병용 (N=276)		이 약 (N=275)	
NCI 등급 <sup>b</sup>	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
MedDRA 선호 용어				
눈 이상				
각막염 <sup>c</sup>	0.7	0	0	0
호흡계, 흉부 및 종격 이상				
비출혈	7	0.4	7	0
간질성 폐질환 <sup>d</sup>	3.3	0.7 <sup>e</sup>	3.6	1.8 <sup>e</sup>
위장관계 이상				
설사	43	2.9	41	0.4
구내염 <sup>f</sup>	31	0.4	21	0.4
피부 및 피하조직 이상				
발진 <sup>g</sup>	49	2.5	44	1.5
손발톱주위염 <sup>h</sup>	27	0.7	32	0.4
건성 피부 <sup>i</sup>	24	0	31	0
탈모증	9	0	5	0
소양증 <sup>j</sup>	8	0	11	0
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	5	0	3.3	0
두드러기	1.4	0.4	1.5	0
다형성 홍반	1.4	0.7	0.4	0
실험실적 수치				
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	3.3	1.1	3.3	0
QTc 간격 연장 <sup>k</sup>	1.8		1.8	
(CTCAE 등급 변동으로 나타난 시험 결과에 근거한 결과)				
백혈구 감소 <sup>l</sup>	88	20	53	3.3
혈소판수 감소 <sup>l</sup>	85	16	44	1.8
호중구 감소 <sup>l</sup>	85	36	40	4.7
림프구 감소 <sup>l</sup>	78	16	55	7
혈액 크레아티닌 증가 <sup>l</sup>	22	0.4	8	0

FLAURA2 시험에서 시험 치료기간의 중앙값은 이 약과 페멕트렉시드와 백금 기반 항암화학요법 병용 군의 환자에서 22.3 개월이었고 이 약 단일요법 군의 환자에서 19.3개월이었다.

- a 무작위 배정된 치료로서 1회 용량 이상 투여 받은 환자에서 발생한 사건만 요약하였다.
- b 미국 국립 암 연구소 (National Cancer Institute, NCI) 이상사례 표준 용어 기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 5.0
- c 각막미란(corneal erosion), 각막내피결손(corneal epithelium defect), 각막염(keratitis), 점상각막염(punctate keratitis) 포함.
- d 간질성 폐질환(interstitial lung disease), 폐염증(pneumonitis), 기질화 폐렴(organising pneumonia) 포함.
- e 1건의 CTCAE 5등급(치명적) 사건이 보고되었다.
- f 입 궤양 형성(mouth ulceration), 구내염(stomatitis) 포함.
- g 여드름(acne), 피부염(dermatitis), 여드름양 피부염(dermatitis acneiform), 약물 발진(drug eruption), 홍반(erythema), 모낭염(folliculitis), 고름 물집(pustule), 발진(rash), 홍반성 발진(rash erythematous), 모낭성 발진(rash follicular) 발진(rash macular), 반상-구진 발진(rash maculo-papular), 구진 발진(rash papular), 소양성 발진(rash pruritic), 농포성 발진(rash pustular), 소수포성발진(rash vesicular), 피부 미란(skin erosion) 포함.
- h 손발톱바닥 장애(nail bed disorder), 손발톱바닥 감염(nail bed infection), 손발톱바닥 염증(nail bed inflammation), 손발톱 변색(nail discolouration), 손발톱 장애(nail disorder), 손발톱이영양증(nail dystrophy), 손발톱 감염(nail infection), 손발톱색소침착(nail pigmentation), 손발톱능성형성(nail ridging), 손발톱 독성(nail toxicity), 손발톱 통증(onychalgia), 손발톱파손(onychoclasia), 손발톱박리증(onycholysis), 손발톱 탈락(onychomadesis), 손발톱무름(onychomalacia), 손발톱주위염(paronychia) 포함.
- I 건성 피부(dry skin), 습진(eczema), 피부 열창(skin fissures), 피부건조(xeroderma), 건조증(xerosis) 포함.
- j 눈꺼풀 소양증(eyelid pruritis), 소양증(pruritis) 포함.
- k QTcF 연장 >500 msec를 보인 환자의 발생률을 나타낸다.
- l 실험실적 결과의 발생률을 나타낸 것으로, 보고된 이상반응이 아님.

표 6. AURA3<sup>a</sup>시험에서 보고된 이상반응

MedDRA SOC	이 약 (N=279)		항암화학요법 (페멕트렉시드/시스플라틴 또는 페멕트렉시드/카보플라틴) (N=136)	
	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
NCI 등급 <sup>b</sup>				

MedDRA 선호용어				
눈 이상				
각막염 <sup>c</sup>	1.1	0	0.7	0
호흡계, 흉부 및 종격 이상				
비출혈	5.4	0	1.5	0
간질성 폐질환 <sup>d,e</sup>	3.6	0.4	0.7	0.7
위장관계 질환				
설사	41	1.1	11	1.5
구내염 <sup>f</sup>	19	0	15	1.5
피부 및 피하조직 질환				
발진 <sup>g</sup>	34	0.7	5.9	0
건성 피부 <sup>h</sup>	23	0	4.4	0
손발톱주위염 <sup>i</sup>	22	0	1.5	0
소양증 <sup>j</sup>	13	0	5.1	0
탈모증	3.6	0	2.9	0
두드러기	2.5	0	1.5	0
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	1.8	0	0.7	0
실험실적 수치				
QTc 간격연장 <sup>k</sup>	1.4		0	
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	0.7		0.7	
(CTCAE grade 이동으로 나타난 시험 결과를 근거로 한 결과)				
백혈구 감소 <sup>l</sup>	61	1.1	75	5.3
혈소판수 감소 <sup>l</sup>	46	0.7	48	7.4
호중구 감소 <sup>l</sup>	27	2.2	49	12
혈액 크레아티닌 증가 <sup>l</sup>	6.5	0	9.2	0

AURA3 시험에서 시험 치료기간의 중앙값은 이 약 군의 환자에서 8.1개월이었고 항암화학요법 군의 환자에서 4.2개월이었다.

a 최소 1회 투여를 한 환자의 사례만 요약되어 있다.

b 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상사례 표준 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 4.0

c 각막미란(corneal erosion), 각막내피결손(corneal epithelium defect), 각막염(keratitis), 점상각막염(punctate keratitis) 포함.

d 간질성 폐질환(interstitial lung disease), 폐염증(pneumonitis) 포함.

e CTCAE 5등급(치명적) 1건이 보고되었다.

f입 궤양 형성(mouth ulceration), 구내염(stomatitis) 포함.

g 여드름(acne), 피부염(dermatitis), 여드름양 피부염(dermatitis acneiform), 홍반(erythema), 모낭염(folliculitis), 고름 물집(pustule), 발진(rash), 홍반성 발진(rash erythematous), 전신 발진(rash generalised), 반상 발진(rash macular), 반상-구진 발진(rash maculo-papular), 구진 발진(rash papular), 농포성 발진(rash pustular) 포함.

h 건성 피부(dry skin), 습진(eczema), 피부 열창(skin fissures), 건조증(xerosis) 포함.

i 손발톱바닥장애(nail bed disorders), 손발톱바닥염증(nail bed inflammation), 손발톱바닥 압통(nail bed tenderness), 손발톱변색(nail discoloration), 손발톱장애(nail disorder), 손발톱이영양증(nail dystrophy), 손발톱감염(nail infection), 손발톱능성형성(nail ridging), 손발톱 통증(onychalgalgia), 손발톱파손(onychoclasia), 손발톱박리증(onycholysis), 손발톱탈락(onychomadesis), 손발톱주위염(paronychia) 포함.

j 눈꺼풀 소양증, 소양증, 전신 소양증 포함.

k QTcF 연장 >500 msec를 보인 환자의 발생을 나타낸다.

1 실험실적 결과의 발생률을 나타낸 것으로, 보고된 이상반응이 아님.

단일군 임상2상 AURAex 및 AURA2 임상시험에서의 안전성 결과는 일반적으로 AURA3의 이 약 군에서 관찰된 것과 일치하였다. 추가적이거나 예상하지 못한 독성이 관찰되지 않았으며, 이상반응은 종류, 중증도 및 빈도 등이 알려진 것과 유사하였다.

선택된 이상반응에 대한 설명

혈액학적 독성

이 약으로 치료를 받은 환자에서 실험실적 백혈구, 림프구, 호중구 및 혈소판 수의 중앙값에 조기 감소가 관찰되었으며, 이는 시간이 지남에 따라 안정해진 후 정상 하한보다 높게 유지되었다. 백혈구 감소증, 림프구 감소증, 호중구 감소증, 및 혈소판 감소증 이상사례가 보고되었으며, 대부분은 경증 또는 중등증이었고 투여 중지로 이어지지 않았다.

3) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

• 호흡기계 : 폐색전증

#### 4. 일반적 주의

##### 1) EGFR 변이 상태 및 검사

비소세포폐암 환자에서 완전 종양 절제술 후 보조 치료로서 이 약의 사용을 고려할 때, EGFR 변이 양성 상태 (엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이)는 치료 적격성을 나타낸다.

이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 EGFR 변이 양성 상태 (1차 치료: 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이, 이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 환자: T790M 변이)를 확인하는 것이 중요하다.

국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료제로서 이 약의 사용을 고려할 때, 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 EGFR 변이 양성 상태 (1차 치료: 엑손 19 결손 또는 엑손

21(L858R) 치환 변이, 이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 환자: T790M 변이)를 확인하는 것이 중요하다.

단독요법에서 보조 치료 임상시험에서는 EGFR 변이 양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, 로슈진단(주)의 Cobas® EGFR Mutation Test를 이용하였다.

단독요법 및 페메트렉시드와 백금 기반 항암화학요법과 병용 요법의 1차 치료 임상시험에서는 EGFR 변이 양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, 로슈진단(주)의 Cobas® EGFR Mutation Test를 이용하였고, 인증받은 지역 실험실 검사도 사용되었다.

임상시험에서는 T790M 변이 양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, 로슈진단(주)의 Cobas® EGFR Mutation Test를 이용하였다.

2) 이 약은 운전 및 기계 조작하는 능력에 영향을 미치지 않거나 또는 현저한 영향을 미치지 않는다.

#### 5. 상호작용

1) 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 활성 물질

생체 외(in vitro) 시험에서 이 약의 1단계 대사는 주로 CYP3A4 및 CYP3A5를 통해 일어나는 것으로 확인되었다. 약동학적 임상시험에서, 이 약과 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 저해제) 1일 2회 200mg를 병용투여 하였을 때 이 약의 노출(커브아래면적(AUC:Area Under the Curve)은 24%(90% CI 15, 35) 증가하였고  $C_{max}$ 는 -20%(90% CI -27, -13) 감소)에는 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 따라서 CYP3A4 저해제는 이 약의 노출량에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

2) 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 활성 물질

강력한 CYP3A4 유도제는 오시머티닙의 노출을 감소시킬 수 있다. 환자를 대상으로 한 약동학적 임상시험에서, 리팜피신(21일간 600mg매일 투여)과 병용투여 시 이 약의 정상상태의 AUC는 -78%(90% CI -81, -76) 감소하였다. 이 약과 강력한 CYP3A 유도제(예, 페니토인, 리팜피신, 카바마제핀, 세인트존스워드(St. John's Wort))와의 병용투여는 피하는 것이 권장된다.

3) 위산을 감소시키는 활성 성분이 이 약의 대사 미치는 영향

환자를 대상으로 한 약동학적 임상시험에서, 오메프라졸과의 병용투여는 이 약의 노출량에 대하여 임상적으로 관련 있는 변화를 야기하지 않았다. 위내 pH를 변화시키는 약물들은 제한 없이 이 약과 병용투여 할 수 있다.

4) 이 약에 의해 혈장 농도가 변할 수 있는 활성 성분

생체 외 시험에 근거하였을 때, 이 약은 BCRP 수송체의 경쟁적 저해제이다. 이 약은 breast cancer resistant protein(BCRP) 및 P-gp 기질의 노출을 증가시킬 수 있다.

환자를 대상으로 한 약동학적 임상시험에서, 이 약과 로수바스타틴(민감한 BCRP 기질)의 병

용투여는 로수바스타틴의 AUC와  $C_{max}$ 를 각각 35%(90% CI 15, 57), 72%(90% CI 46, 103) 증가시켰다.

BCRP에 약물 분포가 의존적이며 치료영역이 좁은 약물을 병용 투여하는 환자는 초기용량 설정 시 약동학적 상호작용 가능성을 면밀히 고려하고 이 약 투여 중 병용약물의 노출량 증가에 기인하여 발생할 수 있는 내약성 변화의 징후에 대해 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

환자를 대상으로 한 약동학적 임상시험에서, 이 약과 심바스타틴(민감한 CYP3A4 기질)의 병용투여는 심바스타틴의 AUC와  $C_{max}$ 를 각각 -9% (90% CI -23, 8), -23 % (90% CI -37, -6) 감소시켰다. 이 변화는 작고, 임상적으로 유의하지 않은 것으로 보인다. CYP3A4 기질의 임상적 약동학적 상호작용은 없는 것으로 보인다.

임상 약동학 시험에서, 이 약과 펙소페나딘(PXR/P-gp 기질)의 병용 투여는 펙소페나딘의 AUC 및  $C_{max}$ 를 단회 투여 후 각각 56% (90% CI 35, 79) 및 76% (90% CI 49, 108) 증가시켰고 항정상태에서 각각 27% (90% CI 11, 46) 및 25% (90% CI 6, 48) 증가시켰다. P-gp에 약물 분포가 의존적이며 치료 영역이 좁은 약물(예, 디곡신, 다비가트란, 알리스키렌)을 병용 투여하는 환자는 이 약 투여 중 병용 약물의 노출 증가에 기인한 내약성 변화의 징후에 대해 주의 깊게 모니터링 되어야 한다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 남성 및 여성에서의 피임

가임 여성은 이 약 투여 중 임신을 피하여야 한다. 환자는 이 약 투여 완료 후 여성은 최소 2개월, 남성은 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 계속 사용하도록 해야 한다.

### 2) 임부

이 약을 임부에게 투여한 자료는 없거나 제한적이다. 동물시험에서는 생식독성을 보였다.

작용기전 및 비임상시험 데이터에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아 독성을 유발할 수 있다. 임신한 랫드에게 오시머티닙 투여 시, 사람에게 예상되는 노출량과 유사한 수준에서 배자 치사, 태자 성장 감소 및 신생자(neonate) 사망과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이 약은 임부 및 피임을 하지 않고 임신할 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않는다.

### 3) 수유부

오시머티닙 또는 그 대사체가 사람 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다.

임신한 랫드 및 초기 수유 중인 랫드에게 이 약의 투여는 성장을 감소와 신생자 사망(neonatal death)을 포함한 이상반응과 관련이 있었다. 이 약 또는 그 대사체가 동물의 모유로 분비되는지에 대한 정보는 충분하지 않다. 젖먹이 아이에게의 위험을 배제할 수 없다. 수유부에게 이 약 치료 중 수유를 중단하도록 해야 한다.

### 4) 수태능

사람의 수태능에 이 약이 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물실험 결과 이 약이 남성 및 여성 생식기관에 영향을 주어 생식능력을 저하시킬 수 있는 것으로 나타났다.

## 7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

## 8. 고령자에 대한 투여

집단 약동학 분석에서 연령은 오시머티닙의 노출량에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

ADAURA, FLAURA, FLAURA2 및 AURA (이 약의 단독요법 군 (N = 1813))에서, 42 % 환자가 65세 이상이었고, 11%가 75세 이상이었다. 젊은 환자(65세 미만)와 비교하여, 65세 이상의 환자에서 시험약 용량 변경이 필요한 이상반응이 더 많이 보고되었다(일시중단 또는 용량감소)(14% vs 10%). 보고된 이상반응의 종류는 연령에 관계없이 유사하였다. 고령의 환자가 젊은 환자에 비해 3등급 이상의 이상반응을 더 많이 보고하였다(11% vs 9%). 고령의 환자와 젊은 환자 간 유효성에 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

#### 9. 간장애 환자에 대한 투여

임상시험에 근거할 때 경증(Child Pugh A) 또는 중등증 간장애(Child Pugh B) 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다. 이와 유사하게, 집단 약동학 분석에 근거할 때, 경증의 간장애 환자(총빌리루빈 ≤ 정상 상한치[ULN] 이고 AST >ULN 또는 총빌리루빈이 1.0배의 ULN과 1.5배의 ULN 및 모든 수치의 AST 사이) 또는 중등증의 간장애 환자(총빌리루빈이 1.5배의 ULN 과 3배의 ULN 및 모든 수치의 AST 사이)에서 용량 조절은 필요하지 않다.

중증의 간장애 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

#### 10. 신장애 환자에 대한 투여

임상시험 및 집단 약동학 분석에 근거할 때, 경증, 중등증 또는 중증의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

말기 신질환 환자 [Cockcroft and Gault 방정식에 의해 계산된 크레아티닌 청소율 (CLcr)이 15 mL/min 미만] 또는 투석 중인 환자에 대한 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다. 중증 및 말기 신장애 환자 치료 시 주의해야 한다.

#### 11. 과량투여시의 처치

이 약을 사용한 임상시험에서 제한된 수의 환자들이 이 약 1일 최대 240mg까지 용량 제한적 독성(dose limiting toxicities)없이 투여되었다. 이 연구들에서, 이 약을 1일 160mg 및 240mg 투여받은 환자들은 80mg을 투여받은 환자들보다 전형적인 EGFR-유도 이상반응(주로 설사와 피부발진)의 빈도 및 중증도의 증가를 경험하였다.

이 약의 과량투여 시 특별한 치료방법이 없다. 의사는 일반적인 보조 조치를 실시하고 대증적으로 치료해야 한다.

#### 12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

#### 13. 전문가를 위한 정보

##### 1) 약리작용

이 약은 티로신 키나제 억제제 (Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI)이다. 이 약은 감작 돌연변이 (EGFRm) 및 TKI-내성 돌연변이 T790M을 가진 표피 성장인자 수용체 (EGFRs)의 강력한 선택적 비가역적 경구 억제제이다.

In vitro 시험에서 이 약은 임상적으로 관련된 모든 EGFR 감작 돌연변이체 및 T790M 돌연변이체 비소세포폐암 (NSCLC) 다양한 세포주에 대하여 높은 효력 및 억제 활성을 나타내는 것을 입증하였다. (phospho-EGFR에 대한 겔보기 IC<sub>50</sub> 6 nM에서 54 nM) 이로 인해 세포 성

장이 억제되는 반면, 야생형 세포주에서는 EGFR에 대한 활성이 유의하게 낮게 나타난다. (phospho-EGFR에 대한 겔보기 IC<sub>50</sub> 480 nM에서 1.9 μM) In vivo에서 이 약의 경구 투여는 EGFRm 및 T790M 모두의 NSCLC 이종이식 및 유전자 이식 마우스 폐 종양 모델에서 종양 축소를 나타낸다.

#### 심장 전기생리학

이 약의 QTc 간격 연장 가능성은 AURA2에서 오시머티닙 1일 80 mg을 투여 받은 210 명의 환자에서 평가되었다. QTc 간격에 대한 오시머티닙의 영향을 평가하기 위해 연속적 ECG를 단회 투여 및 정상상태에서 수집했다. 이 약의 약동학/약력학 분석은 80 mg에서 14 msec의 약물 관련 QTc 간격 연장을 상한 16 msec (90% CI)으로 예측했다.

#### 2) 약동학적 정보

오시머티닙 약동학 파라미터는 건강한 시험대상자 및 NSCLC 환자들에서 확인되었다. 집단 약동학 분석에 근거하여, 오시머티닙 겔보기 혈장 청소율은 14.3 L/h이며, 겔보기 분포 용적은 918 L이고, 말단 반감기는 약 44시간이다. 이 약과 폐메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법을 병용하여 치료한 환자의 약동학은 이 약 단독요법으로 치료받은 환자의 약물동태와 유사하다. AUC 및 C<sub>max</sub> 는 20에서 240mg 용량 범위에서 용량에 비례하여 증가하였다. 이 약을 1일 1회 투여한 결과, 약 3배의 축적을 나타내며, 정상 상태 노출은 투여 15일에 도달되었다. 정상 상태에서, 순환혈장농도는 일반적으로 24시간 투여 간격 동안 1.6배 범위 내에서 유지된다.

#### 흡수

이 약을 경구 투여한 후, 오시머티닙의 최고 혈장 농도는 t<sub>max</sub> 중앙값(최소-최대)은 6시간 (3-24)에 도달되었으며, 일부 환자들에서 처음 24시간 동안 여러 개의 피크가 관찰되었다. 이 약의 절대 생체 이용률은 70%이다. (90% CI 67, 73) 80 mg을 투여 받은 환자에 대한 임상 약동학 시험에 근거하여, 음식은 오시머티닙의 생체 이용률을 임상적으로 의미 있는 정도로 변경하지 않는다. (AUC 6% 증가 (90% CI -5, 19) 및 C<sub>max</sub>-7%감소 (90% CI -19, 6)). 5일 간 오메프라졸 투여에 의해 위장 pH가 상승한 건강한 시험대상자에서 80 mg 정제를 투여했을 때, 오시머티닙 노출은 영향을 받지 않았으며 (AUC 및 C<sub>max</sub> 증가 각각 7% 및 2%), 노출비에 대한 90% CI는 80-125% 한도 내에 포함되었다.

#### 분포

모집단에서 평가된 오시머티닙의 정상 상태에서의 평균 분포 용적은 (V<sub>ss</sub>/F) 918L이며, 이는 조직으로의 광범위한 분포를 시사한다. In vitro에서, 오시머티닙의 혈장 단백질 결합은 94.7%이다. (비결합 5.3%) 오시머티닙은 또한 랫드와 사람의 혈장 단백질, 사람 혈청 알부민 및 랫드와 사람 간세포에 공유 결합하는 것으로 확인되었다.

#### 생체 내 변환

In vitro 시험에서 오시머티닙은 주로 CYP3A4 및 CYP3A5에 의해 대사되는 것을 보여준다. In vitro 시험에 근거하여, 두가지 약리학적 활성 대사체 (AZ7550 및 AZ5104)가 이 약을 경구 투여한 후 전임상 종의 혈장 및 사람에서 이후 확인되었다; AZ7550은 이 약과 유사한 약리학적 프로파일을 나타낸 반면, AZ5104는 돌연변이 및 야생형 EGFR 모두에서 더 큰 효력을 보였다. 환자들에게 이 약을 투여한 후 두 대사체 모두 혈장에서 서서히 나타났으며, t<sub>max</sub>

중양값 (최소-최대)은 각각 24 (4-72) 및 24 (6-72) 시간이었다. 사람 혈장에서, 모성분 오시머티닙은 0.8%를 차지하였고, 두 대사체는 총 방사능의 0.08% 및 0.07%에 기여하였으며, 방사능의 대부분은 혈장 단백질에 공유 결합하였다. AUC에 근거한 AZ5104 및 AZ7550의 기하 평균 노출은 정상 상태에서 오시머티닙 노출의 각각 약 10%였다.

오시머티닙의 주요 대사 경로는 산화 및 탈알킬화였다. 사람의 뇨 및 분변 통합 검체에서 최소 12개의 성분들이 관찰되었으며, 5개 성분은 투여량의 >1%를 차지하였고, 이 중 미변화 오시머티닙, AZ5104, 및 AZ7550은 투여량의 약 1.9, 6.6, 및 2.7%를 차지한 반면, cysteinyl 부가생성물 (M21), 및 알려지지 않은 대사체 (M25)는 투여량의 각각 1.5% 및 1.9%를 차지하였다.

In vitro 시험에 근거하여 오시머티닙은 임상적으로 관련된 농도에서 CYP 3A4/5의 경쟁적 억제제이지만, CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 2E1 에 대해서는 아니다. In vitro 시험에 근거하여 오시머티닙은 간에서 임상적으로 관련된 농도에서 UGT1A1 및 UGT2B7의 억제제가 아니다. UGT1A1의 장에서의 억제는 가능하지만, 임상적 영향은 알려지지 않았다.

#### 배설

20 mg 단회 경구 투여 후, 투여량의 67.8%가 분변으로 회수된 반면 (모성분으로 1.2%), 투여량의 14.2% (모성분으로 0.8%)는 84일의 표본 수집 시까지 소변에서 발견되었다. 미변화된 오시머티닙은 배설의 약 2%를 차지하였으며, 0.8%는 소변으로, 1.2%는 분변으로 배설되었다.

#### 특수 집단

집단 기반 PK 분석에서 (n=1367), 예측된 정상 상태 노출 ( $AUC_{ss}$ )과 환자의 연령 (범위: 25-91세), 성별 (65% 여성), 인종 (백인, 아시아인, 일본인, 중국인 및 비아시아-비백인 환자), 치료 차수 및 흡연 상태 (n=34 현재 흡연자, n=419 과거 흡연자) 간에 임상적으로 유의한 관련성은 확인되지 않았다. 집단 PK 분석에서 체중이 유의한 공변량으로 나타났으며, 체중 중앙값 61 kg의  $AUC_{ss}$ 와 비교했을 때, 88 kg에서 43 kg 체중 범위에서 오시머티닙  $AUC_{ss}$  변화가 20% 미만으로 예상된다. (95%-5% 사분위) 체중의 극단을 고려하여 43 kg 미만에서 88 kg 초과까지 AZ5104 대사체 비는 11.8% 에서 9.6% 범위이며, AZ7550의 경우 그 범위는 12.8%에서 8.1%이다. 집단 PK 분석에 근거하여 혈청 알부민은 유의한 공변량으로 확인되었으며, 베이스라인 알부민 중앙값 39 g/L에 대한  $AUC_{ss}$ 와 비교했을 때 알부민 범위 29에서 46 g/L의 알부민 범위에서 오시머티닙  $AUC_{ss}$  변화는 30% 미만으로 예상된다. (95% - 5% 사분위수) 체중 또는 베이스라인 알부민 차이에 의한 이러한 노출 변화는 임상적으로 관련이 없는 것으로 고려된다.

#### 뇌 전이 환자

뇌 전이가 있는 EGFR 돌연변이 양성 NSCLC 환자 (n=4)를 대상으로 한 마이크로도즈 PET 연구에서 오시머티닙의 뇌 침투 및 분포(중앙값  $T_{max}$ : 22분; 평균  $C_{max}$ : 투여된 용량의 1.5%가 뇌에 도달)는 건강한 지원자 연구에서 관찰된 것과 유사했다 (n=7; 중앙값  $T_{max}$ : 11분; 평균  $C_{max}$ : 투여된 용량의 2.2%가 뇌에 도달).

#### 3) 임상적 유효성 및 안전성

이전 보조 화학 요법을 받았거나 받지 않은 EGFR 변이 양성 비소세포폐암의 보조 치료 - ADAURA

이전 보조 화학 요법을 받았거나 받지 않은 완전 종양 절제술을 받은 EGFR 변이 양성 (엑손 19 결손 또는 L858R 치환 변이) 비소세포폐암 환자의 보조 치료에 대한 이 약의 유효성 및 안전성은 무작위 이중 맹검 위약 대조 시험 (ADAURA)에서 입증되었다.

절제 가능한 종양 (IA기 제외)이 있는 환자들은 중앙 실험실에서 생검 또는 수술 검체를 사용하여 전향적으로 실시된 cobas EGFR Mutation Test에 의해 확인된 EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환 변이가 있어야 했다.

환자들은 무작위 배정되어 (1:1) 이 약 80 mg 경구 1일 1 회 또는 위약을 수술에서 회복된 후 투여 받고 제공된 경우 표준 보조 화학 요법을 받았다. 보조 화학 요법을 받지 않은 환자들은 수술 후 10 주 이내에, 보조 화학 요법을 받은 환자들은 수술 후 26 주 이내에 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 돌연변이 유형 (엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환 변이), 민족성 (아시아인 또는 비아시아인) 및 AJCC 7판에 따른 pTNM (IB 또는 II 또는 IIIA) 기반 병기 별로 계층화되었다. 질병이 재발하거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 또는 3년 동안 투여를 받았다.

주요 유효성 결과 측정은 연구자 평가에 따른 무병 생존 기간 (disease-free survival, DFS) 이었다. 추가적 유효성 결과 측정은 DFS 비율, 전체 생존기간 (overall survival, OS), OS 비율 및 건강 관련 삶의 질 (HRQL) SF-36이 악화되는 시간을 포함한다.

총 682 명의 환자가 이 약 (n = 339) 또는 위약 (n = 343)에 무작위 배정되었다. 중앙 연령은 63세 (30-86세 범위)였고 11%는 75세 이상; 70%는 여성, 64%는 아시아인, 72%는 흡연 미경험자였다. 베이스라인 WHO 수행 능력은 0 (64%) 또는 1 (36%)이었다; 31%는 IB기, 34% II기, 그리고 35%는 IIIA기였다. EGFR 돌연변이 상태와 관련하여, 55%는 엑손 19 결손 이었고 45%는 엑손 21 L858R 치환 변이였다; 9명의 환자 (1%)는 de novo T790M 변이도 있었다. 환자의 대다수 (60%)는 무작위 배정 전 보조 화학 요법을 받았다 (26% IB; 71% IIA; 73% IIB; 80% IIIA).

II-III기 집단과 전체 집단 (IB-IIIa)에 대해 DFS 분석을 했다. ADAURA는 위약으로 치료받은 환자 대비 이 약으로 치료받은 환자에 대해 질병 재발 또는 사망의 위험이 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 감소함을 입증하였다. 이 약으로 치료받은 II-III기 질환 환자들은 위약 대비 질병 재발 또는 사망의 위험이 83% 감소했다 (중앙값은 각각 계산되지 않음 (not calculated, NC) 및 19.6개월, HR=0.17, 99.06% CI:0.11, 0.26; P<0.0001). 위약 대비 이 약으로 치료 받은 전체 집단 (IB-IIIa)은 질병 재발 또는 사망의 위험이 80% 감소한 것으로 나타났다 (중앙값은 각각 NC 및 27.5개월, HR=0.20, 99.12% CI:0.14, 0.30; P<0.0001).

이 약에서 질병이 재발한 환자는 37명이었다. 가장 흔하게 보고된 재발 부위는 다음과 같다; 폐 (19 명); 림프절 (10명) 및 CNS (5명). 위약으로 질병이 재발한 환자는 157명이었다. 가장 흔하게 보고된 부위는 다음과 같다; 폐 (61명); 림프절 (48명) 및 CNS (34명).

OS의 최종 분석은 II-IIIa기 집단 (21.3% 성숙; HR=0.49; 95.03% CI: 0.33, 0.73;

p-값=0.0004) 및 전체 집단 (IB-IIIa; 18.2% 성숙; HR=0.49; 95.03% CI: 0.34, 0.70; p 값 < 0.0001) 둘 모두에 대해 위약과 비교하여 이 약을 투여받은 환자의 51% 사망 위험 감소를

보이며 임상적으로 의미 있고 통계적으로 크게 유의한 OS 개선을 입증하였다. 전체 집단 (IB-III A)에서, 중도절단된 환자의 추적관찰 시간의 중앙값은 두 치료군 모두 61.5개월이었다. 연구자 평가에 따른 ADAURA의 유효성 결과는 표 7 및 8에 요약되어 있으며, II-III A기 환자 및 전체 집단 (IB-III A)의 DFS 및 OS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 1부터 그림 4에 제시하였다.

표 7. 연구자 평가에 따른 II-III A기 환자에서의 유효성 결과

유효성 지표	이 약 (N=233)	위약 (N=237)
<b>무병 생존 기간 (Disease Free Survival)</b>		
사건 수 (%)	26 (11.2)	130 (54.9)
질병 재발 (%)	26 (11.2)	129 (54.4)
사망 (%)	0	1 (0.4)
중앙값, 개월(95% CI)	NC (38.8, NC)	19.6 (16.6, 24.5)
HR (99.06% CI); P-값 <sup>a</sup>	0.17 (0.11, 0.26); <0.0001	
12개월 시점 DFS 비율 (%) (95% CI)	97.2 (93.9, 98.7)	60.8 (54.1, 66.8)
24개월 시점 DFS 비율 (%) (95% CI)	89.5 (84, 93.2)	43.6 (36.5, 50.6)
36개월 시점 DFS 비율 (%) (95% CI) <sup>b</sup>	78.3 (64.5, 87.3)	27.9 (18.9, 37.6)
<b>전체 생존 기간 (Overall Survival)</b>		
사망 수 (21% 성숙)	35 (15.0)	65 (27.4)
OS 중앙값, 개월 (95% CI)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
HR (95.03% CI); P-값 <sup>c</sup>	0.49 (0.33, 0.73); 0.0004	
24개월 시점 OS 비율 (%) (95% CI) <sup>d</sup>	99.5 (96.8, 99.9)	92.6 (88.3, 95.3)
36개월 시점 OS 비율 (%) (95% CI) <sup>d</sup>	94.1 (90.1, 96.5)	85.9 (80.6, 89.8)
48개월 시점 OS 비율 (%) (95% CI) <sup>d</sup>	91.0 (86.3, 94.1)	79.9 (74.0, 84.6)
60개월 시점 OS 비율 (%) (95% CI) <sup>d</sup>	85.0 (79.3, 89.2)	72.6 (66.0, 78.1)

HR (Hazard Ratio)=위험비; CI (Confidence Interval)=신뢰 구간; NC (Not Calculable)=계산 불가능

DFS 결과는 연구자 평가에 근거한 것이다.

HR < 1은 이 약에 유리하다.

DFS 추적관찰 시간의 중앙값은 이 약을 투여 받은 환자에서 22.1개월이었고 위약을 투여 받은 환자에서 14.9개월이었다.

중도절단된 환자의 OS에 대한 추적관찰 시간의 중앙값은 이 약 투여 군(stage II-III A 집단)에서 61.7개월, 위약 군에서 60.4개월이었다.

a 중간분석 (33% 성숙)을 위해 조정된 p-값 < 0.0094이 통계적 유의성을 달성하기 위해 필요했다.

b 36개월 시점에 추적 관찰 환자 (patient at risk) 수는 이 약 투여군은 18명이고, 위약군은 9명이었다.

c 중간 분석을 위해 조정된 통계적 유의성을 달성하려면 p-값 < 0.0497이 필요했다.

d Kaplan-Meier 방법으로 계산했다.

그림 1. 연구자 평가에 따른 무병 생존 기간 (II-III기 환자)의 Kaplan-Meier 곡선

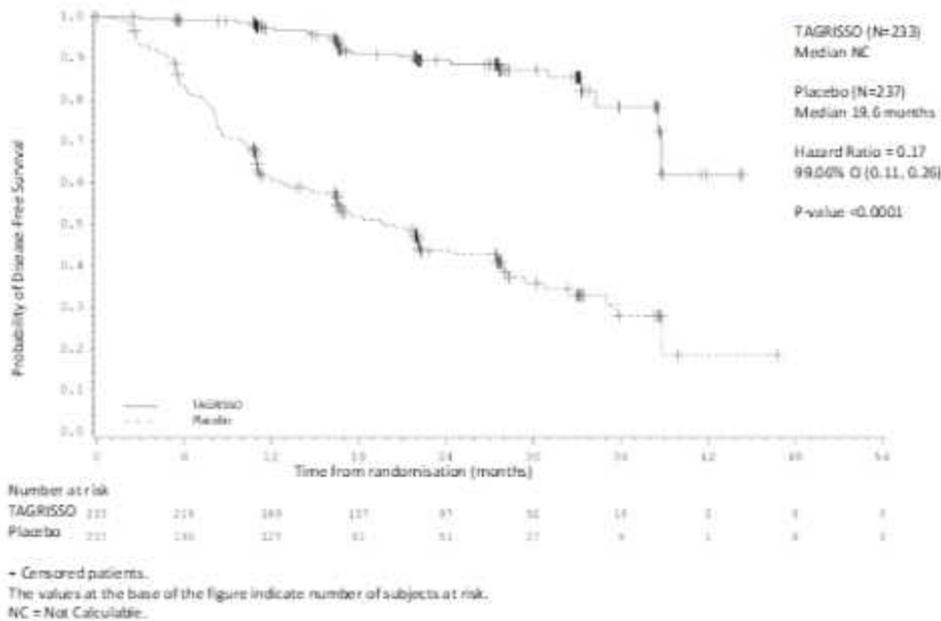


그림 2. 전체 생존 기간 (Overall Survival)의 Kaplan-Meier 곡선(II-III기 환자)

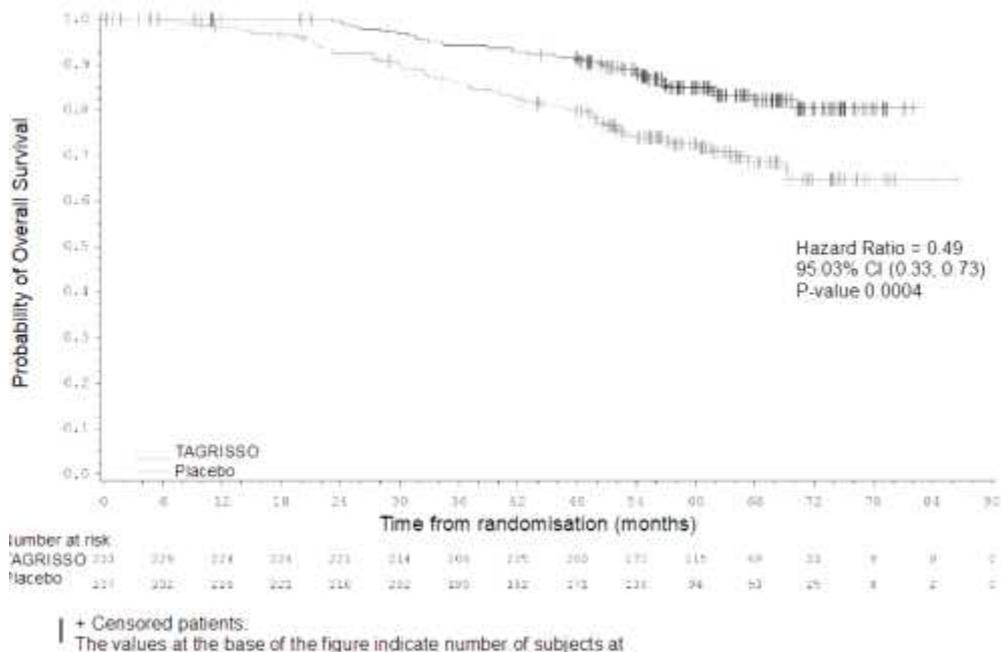


표 8. 연구자 평가에 따른 전체 (IB-III기) 환자에서의 유효성 결과

유효성 지표	이 약 (N=339)	위약 (N=343)
--------	----------------	---------------

무병 생존 기간 (Disease Free Survival)		
사건 수 (%)	37 (10.9)	159 (46.4)
질병 재발 (%)	37 (10.9)	157 (45.8)
사망 (%)	0	2 (0.6)
중앙값, 개월 (95% CI)	NC (NC, NC)	27.5 (22.0, 35.0)
HR (99.12% CI); P-값 <sup>a</sup>	0.20 (0.14, 0.30); <0.0001	
12개월 시점 DFS 비율 (%) (95% CI)	97.4 (94.9, 98.7)	68.5 (63.2, 73.2)
24개월 시점 DFS 비율 (%) (95% CI)	89.1 (84.5, 92.4)	52.4 (46.4, 58.1)
36개월 시점 DFS 비율 (%) (95% CI) <sup>b</sup>	78.9 (68.7, 86.1)	40.0 (32.1, 47.8)
전체 생존 기간 (Overall Survival)		
사망 수 (18% 성숙)	42 (12.4)	82 (23.9)
OS 중앙값, 개월 (95% CI)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
HR (95.03% CI); P-값 <sup>c</sup>	0.49 (0.34, 0.70); <0.0001	
24개월 시점 OS 비율 (%) (95% CI) <sup>d</sup>	99.4 (97.5, 99.8)	99.4 (97.5, 99.8)
36개월 시점 OS 비율 (%) (95% CI) <sup>d</sup>	95.3 (92.3, 97.1)	95.3 (92.3, 97.1)
48개월 시점 OS 비율 (%) (95% CI) <sup>d</sup>	92.8 (89.4, 95.2)	92.8 (89.4, 95.2)
60개월 시점 OS 비율 (%) (95% CI) <sup>d</sup>	87.6 (83.3, 90.9)	87.6 (83.3, 90.9)

HR (Hazard Ratio)=위험비; CI (Confidence Interval)=신뢰 구간; NC (Not Calculable)=계산 불가능

DFS 결과는 연구자 평가에 근거한 것이다.

HR < 1은 이 약에 유리하다.

DFS 추적관찰 시간의 중앙값은 이 약을 투여 받은 환자에서 22.1개월이었고 위약을 투여 받은 환자에서 16.6개월이었다.

중도절단된 환자의 OS에 대한 추적관찰 시간의 중앙값은 이 약 투여 군 및 위약 군에서 모두 61.5개월이었다.

DFS 결과는 1차 분석(2020년 1월 17일)에서 나왔다. OS 결과는 최종 분석(2023년 1월 27일)에서 나왔다.

a 중간분석 (29% 성숙)을 위해 조정된 p-값 < 0.0088이 통계적 유의성을 달성하기 위해 필요했다.

b 36개월 시점에 추적 관찰 환자 (patient at risk) 수는 이 약 투여 군은 27명이고, 위약 군은 20명이었다.

c 중간 분석을 위해 조정된 통계적 유의성을 달성하려면  $p$ -값  $< 0.0497$ 이 필요했다.  
d Kaplan-Meier 방법으로 계산했다.

그림 3. 연구자 평가에 따른 무병 생존 기간 (전체 집단)의 Kaplan-Meier 곡선

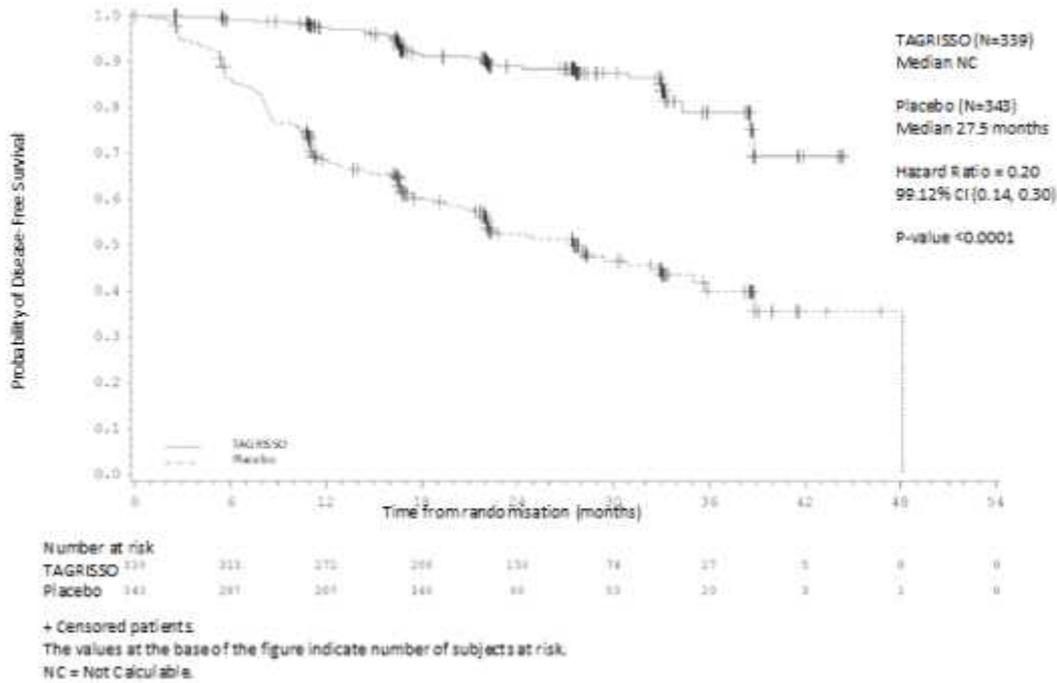
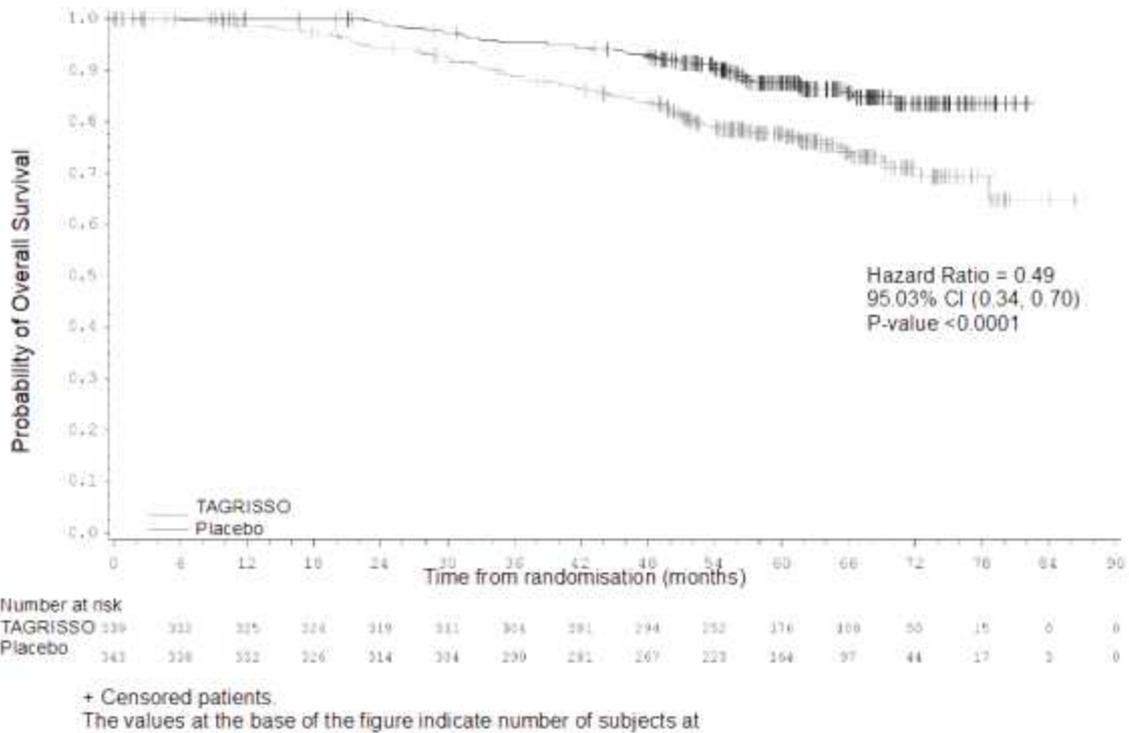


그림 4. 전체 생존 기간 (Overall Survival)의 Kaplan-Meier 곡선(전체 집단)

그림 4. 전체 생존 기간 (Overall Survival)의 Kaplan-Meier 곡선(전체 집단)



위약 대비 이 약의 DFS 유의성은 민족성, 연령, 성별 및 EGFR 돌연변이 유형 (Exon 19 결

손 또는 L858R 치환 변이)을 포함하여 분석된 사전 정의된 모든 하위 그룹에서 일관적이었다.

위약 환자 대비 이 약 환자에 대한 CNS DFS (CNS 재발 또는 사망까지의 시간)의 탐색적 분석에서 임상적으로 의미있는 개선이 전체 집단에서 HR 0.18 (95% CI:0.10, 0.33; P < 0.0001)로 관찰되었으며, 이는 위약 대비 이 약 군에서 CNS 질환 재발 또는 사망의 위험이 82% 감소함을 나타낸다.

#### 환자 보고 결과

ADAURA에서 건강 관련 삶의 질 (HRQL)은 Short Form (36) Health Survey version 2 (SF-36v2) 설문지를 사용하여 평가되었다. SF-36v2는 치료가 완료되거나 중단될 시까지 무작위 배정과 관련하여 12주, 24주, 그 후 24주마다 관리되었다. 전반적으로, HRQL은 두 군 모두에서 유지되었으며, II-III기 집단에서 75%를 넘는 환자가 SF-36의 물리적 구성요소에서 임상적으로 의미있는 악화 또는 사망을 경험하지 않았거나 (이 약 대 위약에 대해 75.1% 대 83.5%) 또는 SF-36의 정신적 구성요소에서 임상적으로 의미있는 악화 또는 사망 (이 약 대 위약에 대해 77.7% 대 78.1%)을 경험하지 않았다. 이 약 군에서 SF-36의 물리적 구성요소 또는 사망에 대한 악화 시간 (time to deterioration, TTD)이 짧은 경향이 관찰되었으며 (HR=1.43, 95% CI:0.96, 2.13), 두 군 모두에서 중앙값 TTD에 도달하지 않았다. SF-36의 정신적 구성요소 또는 사망에 대한 TTD에서 군 간의 차이는 없었으며 (HR=0.90, 95% CI: 0.61, 1.33), 중앙값 TTD는 이 약 군에서 39.0개월 (95% CI: NC, NC)이고 위약 군에서는 도달하지 않았다.

#### 이전에 치료 받은 적 없는 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 - FLAURA -단독요법

진행성 질환에 대하여 이전에 전신 치료를 받지 않은 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 치료 시 이 약의 유효성 및 안전성이 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조 시험(FLAURA)에서 입증되었다.

환자들은 이 약 (n=279, 80 mg 1일 1회 경구 투여) 또는 EGFR TKI 대조약(n=277; 게피티닙 250 mg 1일 1회 경구 투여 또는 엘로티닙 150 mg 1일 1회 경구 투여)을 투여 받도록 1:1로 무작위 배정 되었다. 무작위 배정은 EGFR 변이 유형(Ex19del 또는 L858R) 및 민족성 (아시아인 또는 비아시아인)에 따라 층화되었다. 환자들은 치료에 불내성이 생길 때까지 또는 연구자가 판단하기에 환자가 더 이상 임상적 유익성을 경험하지 않을 때까지 시험 치료를 투여 받았다. EGFR TKI 대조약을 투여 받은 환자의 경우, 진행이 발생한 후 종양 샘플 검사 시 T790M 변이에 양성인 경우 이 약 공개라벨로 교차가 허용되었다.

이 약은 EGFR TKI 대조약과 비교하여 임상적으로 의미 있고 통계적으로 크게 유의한 PFS 개선을 입증하였다 (중앙값 각각 18.9 개월 및 10.2 개월, HR=0.46, 95% CI: 0.37, 0.57; P<0.0001). 연구자 평가에 의한 FLAURA에서의 유효성 결과가 표 9에 요약되어 있으며, PFS 에 대한 Kaplan-Meier 곡선을 그림 5에 나타내었다. 전체 생존 기간 최종 분석 (58% 성숙) 은 EGFR TKI 대조약과 비교하여 이 약에 무작위 배정된 환자에서 0.799의 HR (95% CI: 0.641, 0.996; P = 0.0462)로 통계적으로 유의한 개선 및 임상적으로 의미 있는 보다 긴 중앙 생존 기간을 입증했다 (표 9 및 그림 6). 12개월, 18개월, 24개월 및 36개월 시점에 생존

한 환자 비율은 이 약 (각각 89%, 81%, 74% 및 54%) 치료 시 EGFR TKI 대조약 (각각 83%, 71%, 59% 및 44%) 치료에 비해 높았다.

표 9. 연구자 평가에 따른 FLAURA에서의 유효성 결과

유효성 지표	이 약 (N=279)	EGFR TKI 대조약 (게피티닙 또는 엘로티닙) (N=277)
무진행 생존 기간(Progression-Free Survival)		
사건 수 (62% 성숙)	136 (49)	206 (74)
PFS 중앙값, 개월 (95% CI)	18.9 (15.2, 21.4)	10.2 (9.6, 11.1)
HR (95% CI); P-값	0.46 (0.37, 0.57); P<0.0001	
전체 생존 기간(Overall Survival)		
사망 수, (58% 성숙)	155 (56)	166 (60)
OS 중앙값, 개월 (95% CI)	38.6 (34.5, 41.8)	31.8 (26.6, 36.0)
HR (95% CI); P-값	0.799 (0.641, 0.996); P=0.0462	
객관적 반응률(Objective Response Rate)* <sup>1</sup>		
반응자 수 (n), 반응률 % (95% CI)	223 80 (75, 85)	210 76 (70, 81)
오즈비 (95% CI); P-값	1.3 (0.9, 1.9); P=0.2421	
반응 기간 (Duration of Response, DoR)*		
DoR 중앙값, 개월 (95% CI)	17.2 (13.8, 22.0)	8.5 (7.3, 9.8)

HR (Hazard Ratio) = 위험비; CI (Confidence Interval) = 신뢰 구간, NC (Not Calculable) = 계산 불가능

PFS, ORR, DoR 결과는 RECIST 연구자 평가에 근거한 것이다.

\* 확인되지 않은 반응에 근거한 것이다.

PFS 추적관찰 시간의 중앙값은 이 약을 투여 받은 환자에서 15.0개월이었고 EGFR TKI 대조약을 투여 받은 환자에서 9.7개월이었다.

OS 추적관찰 시간의 중앙값은 이 약을 투여 받은 환자에서 35.8개월이었고 EGFR TKI 대조약을 투여 받은 환자에서 27.0개월이었다.

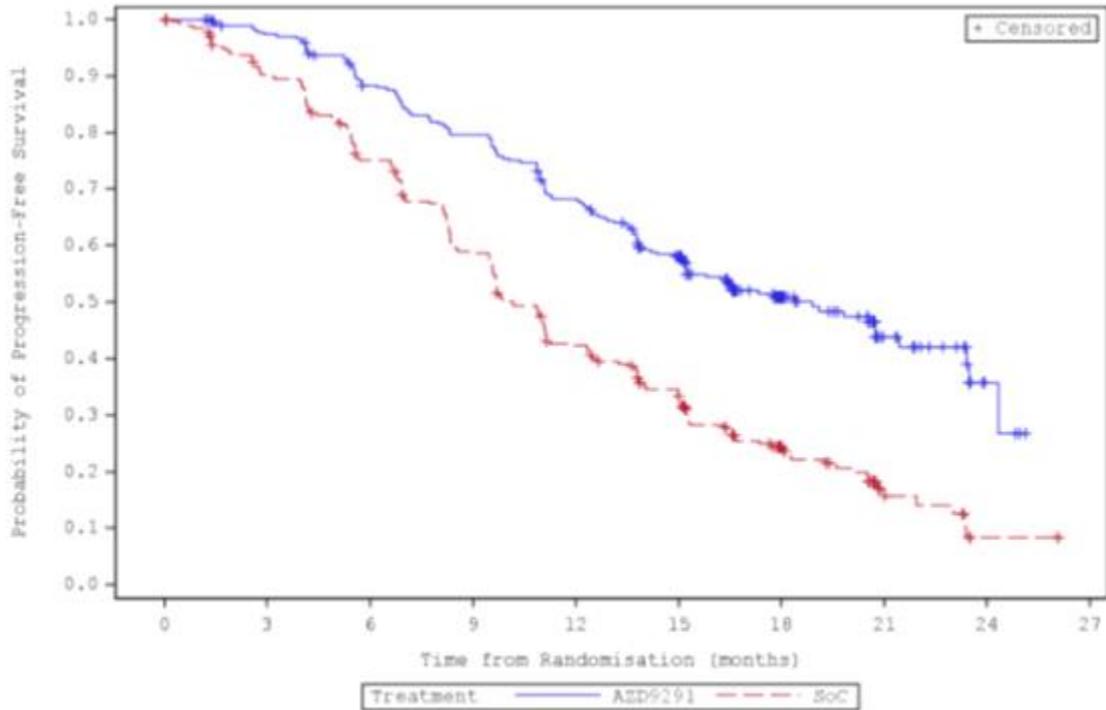
PFS, ORR, DoR 결과는 자료마감일 (data cut-off) 2017년 6월 12일이다. OS 결과는 자료마감일 2019년 6월 25일이다.

HR < 1 및 오즈비 >1은 이 약에 유리하다.

a 중간 분석(25% 성숙)을 위해 조정된 통계적 유의성을 달성하려면 p-값 < 0.0495이 필요했다

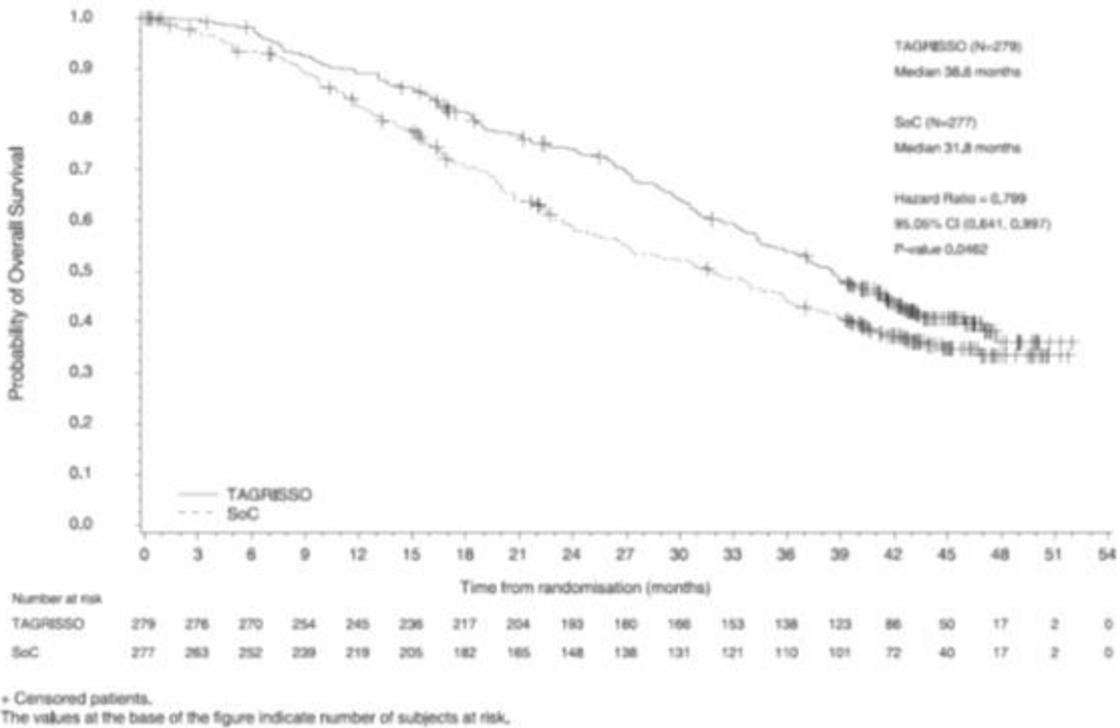
b 눈가림된 독립적 중앙 검토(BICR)에서 평가한 ORR 결과는 연구자 평가에서 보고된 것과 일치하였다; BICR 평가에 따른 ORR은 이 약에서 78% (95% CI:73, 83)였고 EGFR TKI 대조약에서 70% (95% CI:65, 76)였다.

그림 5. FLAURA에서 연구자에 의해 평가된 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선



AED9291	279	242	233	210	178	139	71	24	4	0
SoC	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

그림 6. FLAURA에서 전체 생존률에 대한 Kaplan-Meier 곡선



PFS에 있어 EGFR TKI 대조약과 비교하여 이 약의 유익성은 민족성, 나이, 성별, 흡연 유무, 시험 시작 시 CNS 전이 상태, 및 EGFR 변이 유형 (엑손 19 결손 또는 L858R)을 포함하여 사전에 정의된 모든 분석 하위군에 걸쳐 일관성 있게 관찰되었다.

### FLAURA2 - 병용요법

진행성 질환에 대하여 이전에 전신 치료를 받지 않은 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 치료 시 페메트렉시드와 백금 기반 항암화학요법과 병용하는 이 약의 유효성 및 안전성이 무작위배정, 공개, 활성 대조 시험 (FLAURA2)에서 입증되었다. 환자의 종양 조직 샘플은 현지 또는 중앙 검사로 확인된, EGFR TKI 민감도와 관련이 있는 것으로 알려진 두 가지 일반적인 EGFR 변이 (Ex19del 또는 L858R) 중 하나가 있어야 했다.

환자들은 다음의 치료군 중 하나에 무작위 배정되었다 (1:1):

- 이 약 (80 mg) 1일 1회 경구 투여 시, 페메트렉시드 (500 mg/m<sup>2</sup>) 그리고 시스플라틴 (75 mg/m<sup>2</sup>) 또는 카보플라틴 (AUC5) 중 연구자가 선택한 약물을 4주기 동안 21일 주기의 Day1에 정맥 내 투여한 후, 이 약 (80 mg) 1일 1회 경구 투여 및 페메트렉시드 (500 mg/m<sup>2</sup>) 3주마다 정맥 내 투여 (n=279)
- 이 약 (80 mg) 1일 1회 경구 투여 (n=278)

무작위 배정은 인종 (중국인/아시아인, 비중국인/아시아인 또는 비아시아인), WHO 수행 능력 (0 또는 1), 및 조직 검사 방법 (중앙 또는 현지)에 따라 층화되었다. 환자는 치료에 불내성이 생길 때까지 또는 연구자가 판단하기에 환자가 더 이상 임상적 유익성을 경험하지 않을 때까지 시험 치료를 투여 받았다.

일차 유효성 평가변수는 RECIST 1.1에 따라 연구자가 평가한 PFS였다. 추가적인 유효성 평가변수에는 연구자의 평가에 따른 OS, ORR, DoR, 질병 조절률 (DCR), 반응 깊이, PFS2, TFST 및 TSST가 포함되었다. BICR에 의해 평가된 CNS PFS, CNS ORR, CNS DoR, 및 CNS 반응 깊이, 그리고 PRO도 평가되었다.

전체 시험 집단에 대한 베이스라인 인구통계학적 특성 및 질병 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 61세 (범위 26-85세), ≥75세 (8%), 여성 (61%), 아시아인 (64%), 백인 (28%), 흡연 미경험자 (66%). 모든 환자는 WHO 수행 능력이 0 또는 1이었다; 환자의 49%는 전이성 골 질환이 있었고, 환자의 53%는 흉곽 외 전이가 있었으며 20%는 간 전이가 있었다. 환자의 41%는 CNS 전이가 있었다 (베이스라인에 CNS 병변 부위, CNS 전이에 대한 병력, 및/또는 이전 수술, 및/또는 이전 방사선요법을 근거로 연구자가 확인함).

페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 병용하는 이 약은 이 약의 단일요법과 비교하여 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 PFS 개선을 입증하였다 (51% 성숙; HR=0.62, 95% CI: 0.49, 0.79; P<0.0001; 중앙값 각각 25.5개월 및 16.7개월). OS 중간 분석 시점에, 페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 병용한 이 약 투여 군의 환자들은 이 약의 단일요법 군에 비해 OS에 영향을 받지 않았다 (27% 성숙; HR=0.90, 95% CI: 0.65, 1.24; P = 0.5238).

연구자 평가에 따른 FLAURA2의 유효성 결과는 표 10에 요약되어 있으며, PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 7에 나타내었다.

표 10. 연구자 평가에 따른 FLAURA2에서의 유효성 결과

유효성 지표	이 약과 페멕트렉시드와 백금 기반 항암화학요법 병용 (N=279)	이 약 (N=278)
무진행 생존 기간(Progression-Free Survival)		
사건 수 (%)	120 (43)	166 (60)
PFS 중앙값, 개월 (95% CI)	25.5 (24.7, NC)	16.7 (14.1, 21.3)
HR (95% CI): P-값	0.62 (0.49, 0.79); P<0.0001	
전체 생존 기간(Overall Survival)		
사망 수 (%)	71 (25)	78 (28)
OS 중앙값, 개월 (95% CI)	NC (31.9, NC)	NC (NC, NC)
HR (95% CI): P-값	0.90 (0.65, 1.24); P=0.5238 <sup>a</sup>	
객관적 반응률(Objective Response Rate) <sup>b,c</sup>		
반응자 수 (n), 반응률 % (95% CI)	232 83 (78, 87)	210 76 (70, 80)
오즈비 (95% CI): P-값	1.61 (1.06, 2.44); P=0.0261	
반응 기간 (Duration of Response, DoR) <sup>b</sup>		
DoR 중앙값, 개월 (95% CI)	24.0 (20.9, 27.8)	15.3 (12.7, 19.4)
질병 조절률 (Disease Control Rate)		
질병 조절되는 환자 수 (n), 조절률 % (95% CI)	266 95 (92, 98)	261 94 (90, 96)
오즈비 (95% CI): P-값	1.33 (0.63, 2.81); P=0.4483	
첫 번째 후속 치료 시작 후 두 번째 PFS(PFS2)		
PFS2 사건 수 (%)	81 (29)	110 (40)
PFS2 중앙값, 개월 (95% CI)	30.6 (29.0, NC)	27.8 (26.0, NC)
HR (95% CI): P-값	0.70 (0.52, 0.93); P=0.0132	
무작위 배정부터 첫 번째 후속 치료 또는 사망까지의 시간(TFST)		
첫 번째 후속 치료를 받았거나 사망한 환자 수(%)	104 (37)	129 (46)
TFST 중앙값, 개월 (95% CI)	30.7 (27.3, NC)	25.4 (22.8, NC)
HR (95% CI): P-값	0.73 (0.56, 0.94); P=0.0159	
무작위 배정부터 두 번째 후속 치료 또는 사망까지의 시간(TSST)		
두 번째 후속 치료를 받았거나 사망한 환자 수(%)	74 (27)	103 (37)
TSST 중앙값, 개월 (95% CI)	NC (NC, NC)	33.2 (28.2, NC)

HR (95% CI): P-값

0.69 (0.51, 0.93); P=0.0157

HR (Hazard Ratio) = 위험비; CI (Confidence Interval) = 신뢰 구간, NC (Not Calculable) = 계산 불가능

PFS, ORR, DoR, DCR 결과는 RECIST 연구자 평가에 근거한 것이다.

PFS 추적관찰 시간의 중앙값은 이 약과 페멕트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법을 병용 투여 받은 환자에서 19.5개월이었고 이 약의 단독요법 군에서는 16.5개월이었다.

HR < 1 및 오즈비 > 1은 이 약과 페멕트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법을 병용 투여 군에 유리하다.

a 중간 분석(27% 성숙)에 따르면 통계적 유의성을 달성하려면 p-값 < 0.00158 이 필요했다.

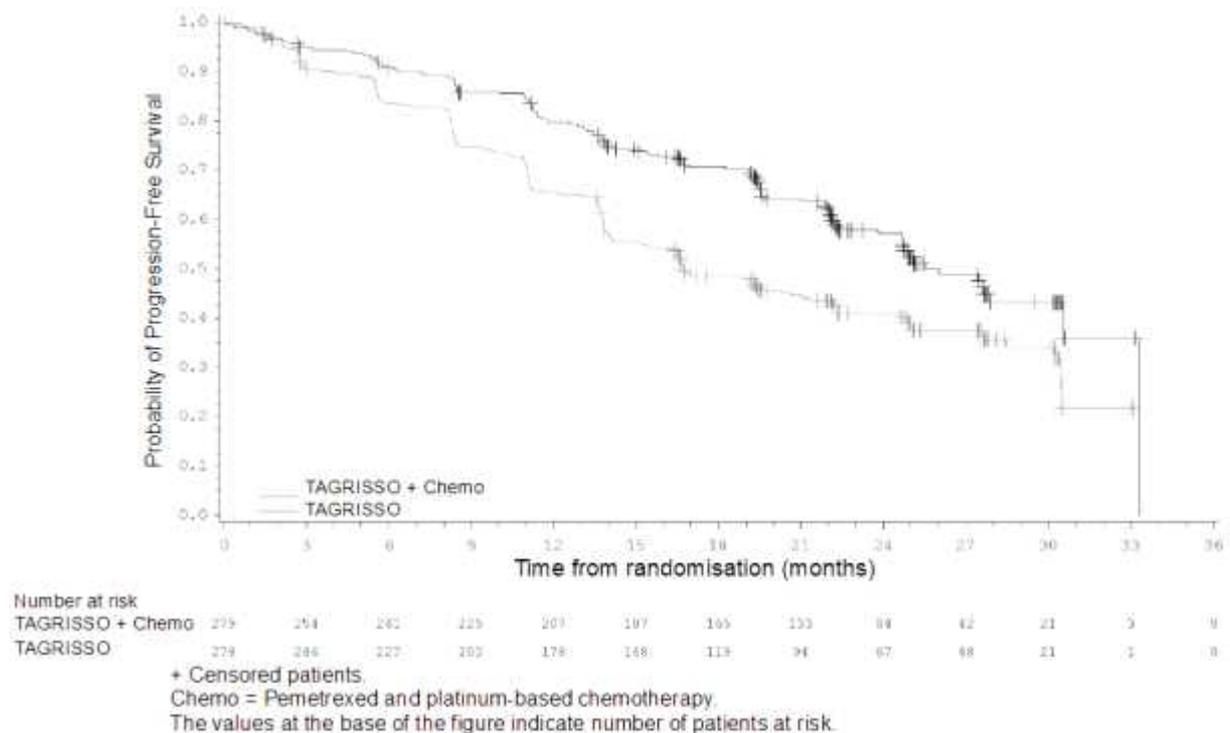
b 확인되지 않은 응답을 기반으로 했다.

c BICR에서 평가한 ORR 결과는 연구자 평가에서 보고된 것과 일치하였다; BICR 평가에 따른 ORR은 이 약과 페멕트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법을 병용 투여 군에서 92% (95% CI: 88, 95)였고 이 약의 단독요법 군에서 83% (95% CI: 78, 87)였다.

d 분석은 인종 (중국인/아시아인 vs. 비중국인/아시아인 vs. 비아시아인), WHO 수행 능력 (0 또는 1), 및 조직 검사 방법 (중앙 또는 현지)에 따라 계층화된 로지스틱 회귀 분석을 사용하여 수행되었다.

e Kaplan-Meier 방법으로 계산했다.

그림 7. FLAURA2에서 연구자에 의해 평가된 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선



PFS의 민감도 분석은 BICR에 의해 실시되었으며, PFS 중앙값은 페멕트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 병용하는 이 약 투여 시 29.4개월로 나타났고 이에 비해 이 약의 단일요법

투여 시에는 19.9개월이었다. 이러한 분석은 연구자 평가에서 관찰된 것과 일관된 치료 효과 (HR 0.62; 95% CI: 0.48, 0.80; P=0.0002[명목])를 증명하였다.

이 약의 단일요법 대비 페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 병용하는 이 약의 PFS 유익성은 민족성, 연령, 성별, 흡연 유무, 시험 시작 시 CNS 전이 상태, 및 EGFR 돌연변이 유형 (엑손 19 결손 또는 L858R)을 포함하여 사전에 정의된 모든 분석 하위군에 걸쳐 일관성 있게 관찰되었다.

베이스라인 대비 표적 병변 크기의 가장 우수한 백분율 변화 중앙값은 페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 이 약 병용 투여 군에서 -53% (범위: 100%~20%)였고 이 약의 단일요법 군에서는 -50% (범위: -100%~40%)였다.

1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 이 약 병용 투여 군에 무작위 배정된 환자도 이 약의 단일요법 군에 무작위 배정된 환자에 비해 임상적으로 의미있는 PFS2, TFST 및 TSST 개선을 보였다. 이러한 진행 후 평가변수 분석은 PFS 유익성이 후속 차수의 치료까지 대부분 유지되었음을 입증하였다.

FLAURA2에서 CNS 전이 유효성 데이터

스테로이드가 필요하지 않은 무증상 CNS 전이 환자와 최종 치료 및 스테로이드 치료 완료 후 최소 2주 동안 신경학적 상태가 안정적인 환자는 FLAURA2 연구에 무작위 배정될 자격이 있었다. 모든 환자는 베이스라인 뇌 스캔이 가능했다. 수정된 RECIST를 사용한 BICR 평가에서는 CNS 측정 가능 및/또는 측정 불가능 병변(cFAS)이 있는 환자 222/557명(40%)의 하위 그룹과 CNS 측정 가능 병변(cEFR)이 있는 환자 78/557 (14%) 의 하위 그룹이 추가로 생성되었다. FLAURA2에 대한 BICR의 CNS 효능 평가 관련하여, 이 약의 단독요법 군에 비해 페메트렉시드와 백금 기반 항암화학요법과 이 약의 병용 투여 군에서 cFAS 및 cEFR에 대한 CNS PFS에서 임상적으로 의미 있는 개선을 입증했다(cFAS: 27% 성숙도, HR= 0.58, 95% CI 0.33, 1.01, P=0.0548[명목] 및 cEFR: 37% 성숙도, HR=0.40, 95% CI 0.19, 0.84, P=0.0157[명목]). CNS 효능 데이터는 표 11에 요약되었다.

표 11. FLAURA2에서 베이스라인 뇌 스캔에서 CNS 전이가 있는 환자에 대해 BICR 평가된 CNS 유효성

	CNS 측정가능 및/또는 측정 불가능 병변(cFAS)		CNS 측정가능 병변 (cEFR)	
	이 약과 페메트렉시드와 백금 기반 항암화학요법 병용 (N=118)	이 약 (N=104)	이 약과 페메트렉시드와 백금 기반 항암화학요법 병용 (N=40)	이 약 (N=38)
유효성 지표				
CNS 무진행 생존 기간(CNS PFS) <sup>a</sup>				

사건 수 (%)	28 (24)	31 (30)	11 (28)	18 (47)
CNS PFS 중앙값, 개월 (95% CI)	30.2 (28.4, NC)	27.6 (22.1, NC)	NC (23.0, NC)	17.3 (13.9, NC)
HR (95% CI); P-값	0.58 (0.33, 1.01); P=0.0548		0.40 (0.19, 0.84); P=0.0157	
CNS 진행 없이 12개월째 생존 (%) (95% CI)	87 (79, 92)	83 (73, 89)	89 (74, 96)	73 (55, 85)
CNS 진행 없이 24개월째 생존 (%) (95% CI)	74 (63, 82)	54 (39, 67)	65 (43, 80)	37 (18, 57)
CNS 객관적 반응률 <sup>a</sup>				
CNS 반응 수(n), CNS 반응률 % (95% CI)	86 73 (64, 81)	72 69 (59, 78)	35 88 (73, 96)	33 87 (72, 96)
완전 관해 (Complete response)	70 (59)	45 (43)	19 (48)	6 (16)
부분 관해 (Partial response)	16 (14)	27 (26)	16 (40)	27 (71)
오즈비 (95% CI); P-값 <sup>b,c</sup>	1.19 (0.67, 2.14); P=0.5492		1.06 (0.28, 4.00); P=0.9308	
CNS Duration of Response <sup>a</sup>				
CNS DoR 중앙값, 개월 (95% CI)	NC (23.8, NC)	26.2 (19.4, NC)	NC (21.6, NC)	20.9 (12.6, NC)
12개월 시점에 반응 보이는 환자 (%) (95% CI)	93 (85, 97)	81 (68, 89)	93 (75, 98)	74 (53, 87)
24개월 시점에 반응 보이는 환자 (%) (95% CI)	62 (40, 77)	57 (38, 72)	57 (27, 78)	45 (22, 65)

HR (Hazard Ratio) = 위험비; CI (Confidence Interval) = 신뢰 구간, NC (Not Calculable) = 계산 불가능

HR < 1 및 오즈비 > 1은 이 약과 페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법을 병용 투여 군에 유리하다.

a 확인되지 않은 응답을 기반으로 했다.

b 명목(Nominal) P-값

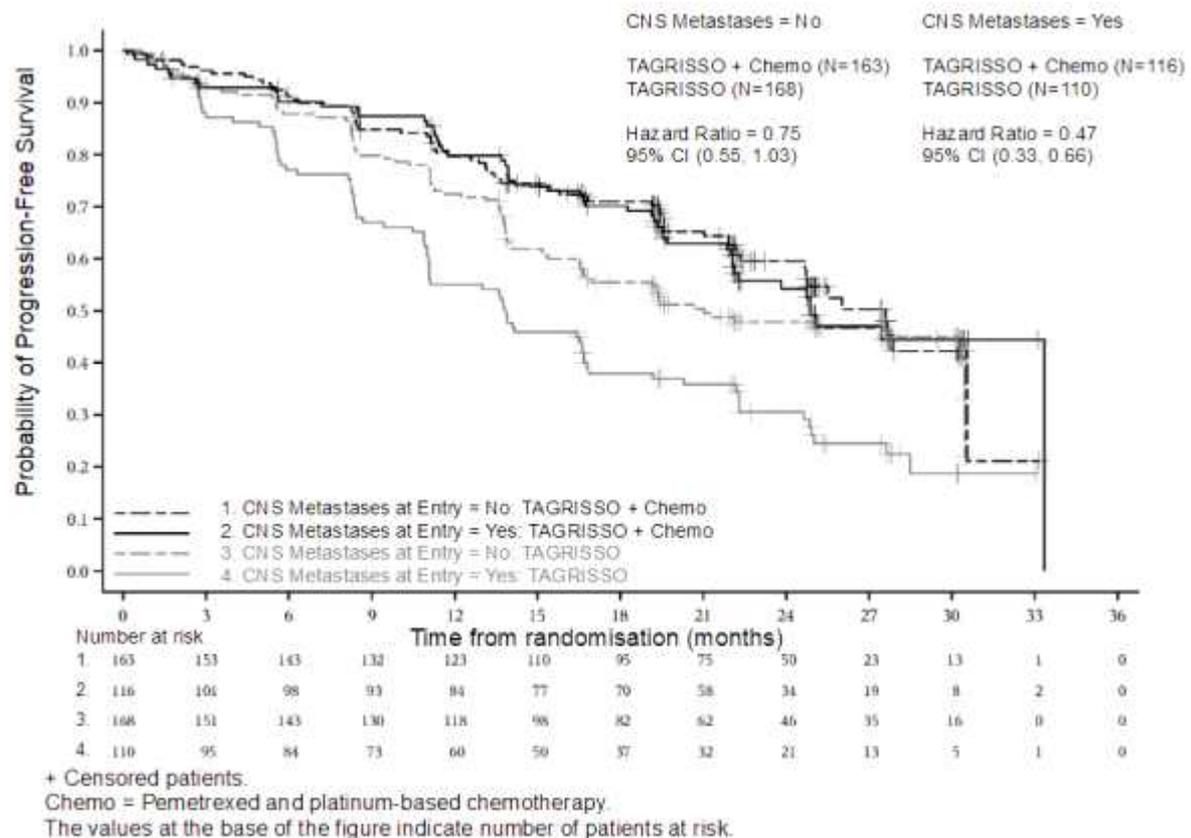
c 분석은 치료 요인에 대한 로지스틱 회귀분석을 이용하여 수행했다.

베이스라인 대비 표적 CNS 병변 크기의 최고 백분을 변화 중앙값은 페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 이 약의 병용 투여 군에서 -94%(범위: -100% ~ 7%)였고, 이 약의

단독요법 군에서 -61%(범위: -100% ~ 68%)이었다.

FLAURA2에서는 CNS 전이 상태(기준시 CNS 병변 부위, 병력 및/또는 이전 수술 및/또는 CNS 전이에 대한 이전 방사선 치료를 기반으로 연구자가 식별함)를 기반으로 사전 지정된 PFS 하위군으로 연구를 시작했다. 연구 시작 시 CNS 전이 상태와 관계없이, 이 약의 단독요법 군에 비해 페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 이 약의 병용 투여 군에서의 PFS 개선이 입증되었다. 연구 시작 시 CNS 전이 상태별 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선을 그림 8에 제시했다.

그림 8. FLAURA2에서 연구자에 의해 평가된 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선



### 환자 보고 결과

환자 보고 증상 및 HRQL은 EORTC QLQ C30 및 그에 대한 폐암 모듈 (EORTC QLQ-LC13)을 이용해 전자적으로 수집되었다. LC13은 첫 8주 동안 주 1회 시행되었고, 이후 진행 전에는 3주마다 그리고 진행 후에는 8주마다 시행되었다. C30은 첫 8주 동안 3주마다 평가되었고, 이후 진행 전에는 6주마다 그리고 진행 후에는 8주마다 평가되었다.

베이스라인에, 환자 보고 증상, 신체 기능 또는 전반적인 건강 상태/삶의 질 (GHS/QoL)에서 페메트렉시드 및 백금기반 화학요법과 병용하는 이 약 군과 이 약의 단일요법군 간에 차이는 관찰되지 않았다. 첫 19개월에 걸친 순응도는 전반적으로 높았고 ( $\geq 80\%$ ) 두 군 모두 유사했다.

주요 폐암 증상 분석

베이스라인부터 제19개월까지 수집된 자료는 페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 이 약의 병용 투여 군과 이 약의 단일요법 군에서 사전 명시된 5가지 일차 PRO 증상 중 3가지 (기침, 호흡곤란, 및 흉통)에 대해 유사한 개선을 나타냈으며, 기침에서의 개선은 두 군 모두 확립된 임상적으로 관련된 기준치 (베이스라인 대비 변화  $\leq -10$ )에 도달했다. 이 약의 단일요법군에서는 식욕 상실 및 피로에 대해 개선되는 추세를 보였다. 페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 이 약의 병용 투여 군에서는 화학요법의 첫 4주기 동안 피로가 악화되는 추세를 보이다가 이후 개선되는 추세를 보였으며, 식욕 상실은 악화되는 추세를 보였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미가 없었다. 이러한 자료는 표 12에 제시되어 있다.

표 12. 혼합 모델 반복 측정 - 주요 폐암 증상 - 이 약 단독 요법으로 치료받은 환자와 페메트렉시드 및 백금 기반 항암화학요법과 이 약을 병용하여 치료받은 환자의 베이스라인으로부터의 평균 변화

	이 약과 페메트렉시드와 백금 기반 항암화학요법 병용 (N=279)		이 약 (N=278)		치료에서의 예상되는 차이 (95%CI)
	N	Adjusted mean	N	Adjusted mean	
기침	253	-13.23	251	-11.19	-2.04 (-4.35, 0.26)
호흡 곤란	253	-3.09	251	-5.67	2.57 (0.28, 4.86)
가슴 통증	253	-6.33	251	-6.61	0.29 (-1.62, 2.20)
식욕 감퇴	253	2.87	253	-4.58	7.45 (4.52, 10.38)
피로감	253	-0.03	253	-6.31	6.28 (3.60, 8.96)

전반적인 건강상태/QoL 및 신체기능 개선 분석

두 군 모두 신체 기능 및 GHS/QoL에 임상적으로 의미 있는 변화가 없다고 보고했다.

이전에 치료 받은 적 있는 T790M 양성 비소세포폐암 환자 - AURA3

TKI 치료 후 또는 치료 중 진행되면서 국소진행 또는 전이된 T790M 비소세포폐암 환자 치료 시 이 약의 유효성 및 안전성은 무작위 배정된, 공개, 활성 대조군 임상 3상시험(AURA 3)에서 증명되었다.

환자들은 이 약 (n=279) 또는 백금기반 이중 항암화학요법제(n=140)에 2:1 (이 약: 백금기반

이중 항암화학요법제) 비율로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 민족성 (아시아인 및 비아시아인)에 따라 층화되었다. 이 약 군의 환자는 치료에 불내성이 생길 때까지 또는 연구자가 판단하기에 환자가 더이상 임상적 유익성을 경험하지 않을 때까지 이 약 80 mg을 1일 1회 경구 투여 받았다.

화학요법은 최대 6주기동안 매 21일 주기의 제 1일째에 페메트렉시드 500mg/m<sup>2</sup>와 카보플라틴 AUC5 병용요법 또는 페메트렉시드 500mg/m<sup>2</sup>와 시스플라틴 75mg/m<sup>2</sup>병용요법으로 이루어졌다. 4주기의 백금기반 화학요법 후에 질병이 진행되지 않은 환자는 페메트렉시드 유지요법을 받을 수 있었다 (매 21일 주기의 제 1일째에 페메트렉시드 500mg/m<sup>2</sup>). 화학요법군의 시험대상자 중 객관적인 방사선학적 진행이 있는 환자 (연구자에 의해 그리고 독립적인 중앙영상 검토에 의해 확정된)는 이 약으로 치료를 시작할 수 있는 기회가 주어졌다.

AURA 3시험에서 항암화학요법군 대비 이 약으로 치료받은 환자군에서 통계적으로 유의한 PFS 개선이 증명되었다. AURA 3 연구자 평가에 따른 AURA 3의 유효성 결과는 표 13에 요약되어 있고, 그림 9에 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선을 나타내었다. 최종 OS 분석 (67% 성숙 시 실시)에서 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았으며, 이 시점에는 항암화학요법에 무작위 배정된 99명의 환자 (71%)가 이 약 치료로 넘어가 있었다.

표 13. 연구자 평가에 따른 AURA3에서의 유효성 결과

유효성 지표	이 약(N=279)	항암화학요법 (N=140)
무진행생존기간(Progression-Free Survival)		
사건 수 (% maturity)	140 (50)	110 (79)
PFS 중앙값, 개월 (95% CI)	10.1 (8.3, 12.3)	4.4 (4.2, 5.6)
HR (95% CI) ; P-값	0.30 (0.23,0.41); P < 0.001	
전체 생존기간(Overall Survival, OS) <sup>1</sup>		
사망 수 (% maturity)	188 (67.4)	93 (66.4)
OS 중앙값, 개월 (95% CI)	26.8 (23.5, 31.5)	22.5 (20.2, 28.8)
HR (95.56% CI); P-값	0.87 (0.67, 1.13); P= 0.277	
객관적 반응률(Objective Response Rate) <sup>2</sup>		
반응자 수, 반응률 (95% CI)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
오즈비 (95% CI) ; P-값	5.4 (3.5, 8.5); P <0.001	
반응 기간(Duration of Response, DoR) <sup>2</sup>		
DoR 중앙값, 개월 (95% CI)	9.7 (8.3, 11.6)	4.1 (3.0, 5.6)

HR=위험비; CI=신뢰구간; OS=전체 생존기간

RECIST 연구자 평가에 근거한 모든 유효성 결과

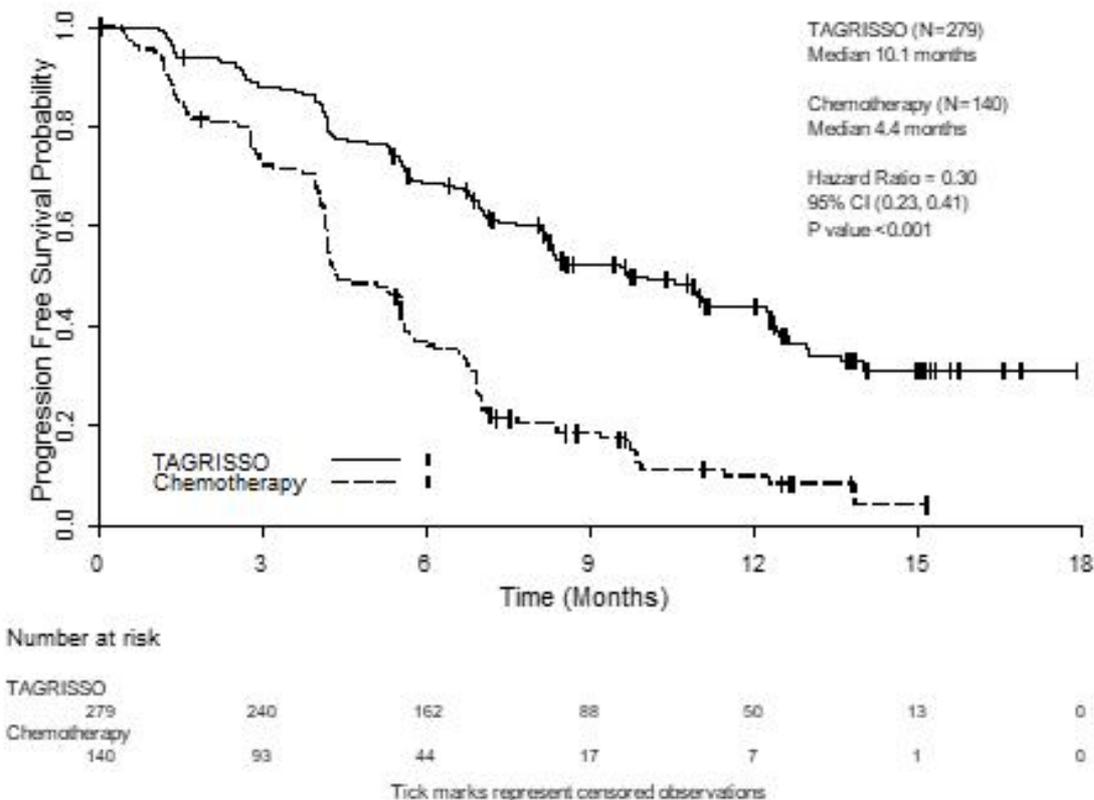
HR< 1 및 오즈비 >1은 이 약에 유리하다.

1 OS의 최종 분석은 67% 성숙 시 실시되었다. HR에 대한 CI는 이전 중간 분석을 위해 조정되었다. OS 분석은 교차에 대한 잠재적인 교란효과(교란효과)는 보정되지 않았다(항암화학요법군의 99명 [71%] 환자는 이후 오시머티닙 치료를 받았다.).

2 연구자 평가에 의한 ORR 및 DoR 결과는 눈가림된 독립적 중앙 검토(Blinded

Independent Central Review, BICR)를 통해 보고된 것과 일치한다; BICR 평가에 의한 ORR은 오시머티닙 치료 시 64.9% [95% CI: 59.0, 70.5], 항암화학요법제 치료 시 34.3% [95% CI: 26.5, 42.8]였다. ; BICR에 의한 DoR은 오시머티닙 치료 시 11.2개월(95% CI: 8.3, NC), 항암화학요법제 치료 시 3.1 개월(95% CI: 2.9, 4.3)이었다.

그림 9. AURA3에서 연구자에 의해 평가된 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선



PFS의 민감도 분석은 눈가림된 독립적 중앙 검토(Blinded Independent Central Review, BICR)에 의해 실시되었고, PFS 중앙값은 항암화학요법제의 4.2 개월과 비교 시 이 약은 11.0 개월이었다. 이러한 분석은 연구자 평가에서 관찰된 것과 함께 일관된 치료 효과(HR 0.28; 95% CI: 0.20, 0.38)를 증명하였다.

항암화학요법제를 투여 받은 환자군과 비교하여 이 약을 투여 받은 환자군에게 유리한 0.50 미만 HR을 보이는 임상적으로 의미 있는 PFS 개선은 민족성, 나이, 성별, 흡연 유무, 시험 시작 시 CNS 전이 상태, EGFR 변이 (엑손 19 결손 또는 L858R), 및 EGFR-TKI 1차 치료 기간을 포함하여 사전에 정의된 모든 분석 하위군에서 일관성 있게 관찰되었다.

#### 4) 독성시험 정보

##### 반복 투여 독성

랫드와 개에 대한 반복 투여 독성시험에서 관찰된 주요 결과는 눈(각막), 위장관(혀 포함), 피부 및 수컷과 암컷 생식기관의 상피에 영향을 미치는 위축성, 염증성 그리고/또는 퇴행성 변화로 구성되었다. 이러한 결과는 80 mg 치료 용량의 환자들에서 관찰된 것보다 낮은 혈장

농도에서 발생하였다. 투여 1개월 후 발생한 결과는 투여 중단 후 1개월 이내에 대체로 회복을 나타내었다.

#### 발암성 및 돌연변이성

오시머티닙은 26주 동안 Tg rasH2 유전자 이식 마우스에게 경구 투여했을 때 발암 가능성을 보이지 않았다.

랫드의 104주 발암성 연구에서 1일 1회 80 mg의 권장 임상 용량에서 관찰된 AUC의 0.2배 노출에서 수정체 섬유 변성 및 장간막 림프절에서 증식성 혈관 병변 (혈관종 과형성 및 혈관종)의 발생률 증가가 관찰되었다. 수정체 섬유 변성은 52주차에 처음 관찰되고 투여 기간이 증가함에 따라 발생률 및 중증도가 점진적으로 증가하는 수정체 혼탁에 대한 검안경 관찰과 일치했다. 이러한 결과의 임상적 연관성은 배제할 수 없다. 장간막 림프절에서의 증식성 혈관 병변(혈관종 과형성 및 혈관종)은 인간의 혈관 신생물에 대한 발암 가능성을 예측하는 것은 아니다.

오시머티닙은 *in vitro* 및 *in vivo* 시험에서 유전적 손상을 유발하지 않았다.

#### 생식 독성

동물에 대한 시험에 근거하여 수컷 수태능은 이 약 치료로 손상될 수 있다. 1개월 이상 오시머티닙에 노출된 랫드와 개에서 퇴행성 변화를 고환에서 보였으며, 3개월 동안 오시머티닙에 노출된 후 랫드에서 수컷 수태능이 감소하였다. 이러한 결과들은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 관찰되었다. 1개월 투여 후 보인 고환에서의 병리학적 소견은 랫드에서 가역적이었으나, 개에서 이러한 병변의 가역성에 대한 확정적인 진술은 할 수 없다.

동물에서의 시험에 근거하여 암컷 수태능은 이 약 치료로 손상될 수 있다. 반복투여 독성시험에서 임상적으로 관련된 혈장 농도로 오시머티닙에 1개월 이상 노출된 랫드에서 발정휴지기 증가, 난소에서 황체 퇴행 및 자궁과 질의 상피 얇아짐이 관찰되었다. 1개월 투여 후 관찰된 난소에서의 결과는 가역적이었다. 랫드에 대한 암컷 수태능 시험에서, 오시머티닙 20 mg/kg/day 투여 (권장 1일 임상 용량인 80 mg과 거의 동등한 용량)는 발정 주기 또는 임신하는 암컷의 수에 영향이 없었으나, 초기 배아 사망을 야기했다. 이러한 결과는 1개월간 휴약 후 가역성의 증거를 보였다.

랫드에 대한 수정된 배태자 발달 시험에서, 오시머티닙은 임신한 랫드에게 배아 착상 전 투여 시 배아 치사를 초래했다. 이러한 영향은 권장 용량 1일 80 mg에서의 사람 노출과 동등한 노출 (총 AUC에 근거)인 20 mg/kg/day의 모체 내약 용량 (maternally tolerated dose)에서 관찰되었다. 기관 형성기에 20 mg/kg 이상의 용량에 대한 노출은 태자 무게 감소를 유발하였으나, 태자의 외형 또는 내장 형태에는 유해한 영향을 미치지 않았다. 오시머티닙을 임신한 암컷 랫드에게 임신 기간에 걸쳐서, 그리고 이후 수유 초기에 투여했을 때, 수유를 받는 차산자에서 오시머티닙 및 그 대사체에 대한 노출을 보였으며, 차산자의 생존 감소 및 차산자 성장 감소가 있었다. (20 mg/kg 이상의 용량에서)

[Redacted]

[Redacted] (업체에서 비공개 요청)

**1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)**

- 해당사항 없음

**1.5 사전검토 (해당하는 경우)**

- 해당사항 없음

**1.6 검토이력**

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

(업체에서 비공개 요청)

**[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과**

**[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약**

※ [붙임1] 및 [붙임2]는 [별지 1] 의약품 품목허가 보고서'을 준용하여 해당사항을 작성하고, 조건부 허가 품목의 허가조건 변경은 작성 불필요

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호  
 [별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

제출자료 구분	자료번호																			비고					
	1	2		3				4						5			6		7		8				
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다				가	나		
				1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)										
제출범위	○	해 당 없 음	해 당 없 음	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	△	△	△	○	△	△	○	X	○	○	
제출여부	○	해 당 없 음	해 당 없 음	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	

면제여부 :

## ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 동 건은 EGFR 돌연변이가 있는 비소세포폐암 환자에서의 1차 및 2차 치료와 중양의 완전 절제술 이후 보조 치료로서 국내 기허가 된 의약품 '타그리소정 40, 80밀리그램(오시머티닙메실산염)'의 새로운 효능·효과 추가와 함께, 허가조건 이행 및 허가조건 삭제를 위한 변경허가 신청 건임
- 현재 적응증 중 'Ex19del 또는 L858R 변이 대상, 수술 후 보조요법'의 경우 ADAURA 결과(DCO 2020.01.17.)에 따라 승인되었으며, 당시 전체 생존(OS)에 대한 자료의 성숙도가 낮아 [REDACTED] 최종 OS 분석을 포함하는 결과보고서가 미제출되어 해당 자료를 제출하는 것이 허가조건으로 부여되었음 (업체에서 비공개 요청)
  - 동 민원을 통해 회사는 ADAURA의 최종 OS 결과를 포함하는 결과보고서를 제출하고 허가조건을 이행하고자 함
- 'ADAURA(3상)'의 최종 결과보고서를 검토한 결과,
  - 1) (유효성) 주요 2차 유효성 평가변수로서 OS가 계획된 바와 같이 약 20% OS 성숙도 시점에 최종 분석되었으며, 그 결과 위약군 대비 시험군에서 사망의 위험을 51% 감소시킨 것으로 관찰됨(HR=0.49, 95.03% CI 0.34, 0.70; p<0.0001). K-M plot에서 최종 분석 시점의 치료 군 간 곡선의 분리가 초기부터 관찰되고 그 상태가 투여의 지속과 함께 유지되는 결과도 확인되었으며, 5년 생존률에서 위약 대비 시험군에서 10%의 생존률 증가가 관찰된 바, 동 품목의 치료적 유의성이 간접적으로 재확인되었다고 판단됨
  - 2) (안전성) 최종 OS 분석과 함께 추적관찰이 포함된 안전성 자료 업데이트 자료를 검토한 결과, 기존에 보고된 혈액학적 독성 등이 유사한 빈도로 보고되었으며 새롭게 추가되거나 가중된 이상반응의 경향은 관찰되지 않음
- 아울러, 새로운 적응증으로서 'Ex19del 또는 L858R 변이 대상, 1차, 병용요법'을 신청하고 해당 적응증에 대한 치료적 확증 임상시험 자료로서 FLAURA2(3상) 결과를 제출하였음
  - 동 시험은 오시머티닙이 EGFR 돌연변이(T790M 포함)를 비가역적으로 강력하게 억제하는 경우용 TKI 제제로서 이전 임상시험의 결과를 통해 NSCLC 환자(CNS 전이를 포함)에서 임상적 활성을 확인한 결과를 근거로 설계되었음. 현재 동 약물은 Ex19del 또는 L858R 치환 돌연변이 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서의 1차 치료로서 단독요법이 품목허가되어 있음
- 'FLAURA2(3상)'의 결과보고서를 검토한 결과,
  - 1) (유효성) 동 시험에서 오시머티닙을 항암화학요법과 병용하여 투여받은 군은 오시머티닙을 단독으로 투여받은 군 대비 질병의 진행과 사망이 통계적으로 유의하게 감소한 것이 관찰되었으며, 이와 같은 결과는 하위군 분석에서도 전반적으로 유사한 경향으로 관찰됨
    - 1차 유효성 평가변수의 PFS 결과는 오시머티닙 단독투여군 16.7개월(95% CI: 14.1, 21.3), 화학항암요법과 병용 투여군 25.5개월(95% CI: 24.7, NC)로 단독투여군 대비 병용투여군에서 PFS 위험도 약 38개월의 감소가 확인됨. 이와 같은 유효성 결과는 통계적으로 유의하며 계획된 통계적 차이가 임상시험 결과에서 확인되었음 (p-value <0.0001). K-M plot에서도 치료 군 간 곡선의 분리가 초기에 관찰되고(~3개월), 그 상태가 유지되는 결과가 관찰됨. 하위군 분석에서는 전반적으로 성별, 나이, 인종, 흡연력, EGFR 돌연변이 종류, CNS 전이 여부 등에서 모두 병용투여군에 유리한 결과가 관찰되었음

- 2차 유효성 평가변수의 OS 결과는 DCO 2023.04.03. 기준, 총 149건의 OS 사건이 발생하였으며, OS 중앙값은 양쪽 군 모두 도달하지 못했음. 동 분석 시점에서 OS 사건의 군 간 차이는 관찰되지 않았고(HR=0.90(adjusted 99.84% CI: 0.54, 1.51; p-value = 0.5238), 전체 생존(OS)을 포함하는 최종 결과보고서는 제출되지 않았으며 OS를 포함한 최종 결과보고서는 '26년 시점으로 예상됨
  - OS 외의 2차 유효성 평가변수(ORR, DoR, DCR, Tumour Shrinkage 등)에서는 단독투여군 대비 병용투여군에서 유리한 경향이 관찰되었음. 특히 자료의 성숙도가 전반적으로 낮은 편이나, 병용투여는 단독투여 대비 TFST를 약 6개월 이상 지연하는 것으로 확인되었으며 PFS2 평가에서도 HR=0.70(CI: 0.52, 0.93; p-value = 0.0132)으로 약 30%의 위험도 감소 경향이 관찰되었음
- 2) (안전성) 전반적으로 전체 AEs는 단독투여군 대비 병용투여군에서 높게 관찰되었으며 동 임상시험에서 확인된 결과는 이전의 임상들에서 확인된 오시머티닙의 안전성 프로파일과 전반적으로 일치하였음. 두 군 모두에서 대부분의 환자가 AEs를 보고하였으며 시험자가 임상시험용 의약품에 의한 것으로 판단한 AEs는 병용요법군에서 높게 관찰되었음. 특히 단독투여군에 비해 병용투여군에서  $\geq 10\%$  환자가 보고한 AEs는 빈혈, 메스꺼움, 호중구 감소증, 식욕 감소, 구토, 변비, 피로, 호중구 수 감소, 혈소판감소증, 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파테이트 아미노전이효소 증가, 혈중 크레아티닌 증가, 혈소판 수 감소, 말초부종으로서 모두 잘 규명된 화학요법 관련 ADRs임
- 3) (허가사항) 신청된 사용상의 주의사항과 제출된 근거자료(CSR)를 검토한 결과, 근거자료와 유효성 결과 등이 상이한 부분이 있는 바, 해당 내용은 타당하게 제작성함

## [약어]

- DFS : Disease-free survival
- EGFR : Epidermal growth factor receptor
- EGFRm : Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor sensitising mutation, including exon 19 deletions and point mutations in exon 21 (L858R, L861Q) and exon 18 (G719X)
- EGFR-TKI : Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor
- Ex19del : Exon 19 deletion, an in-frame deletion occurring within exon 19, which encodes part of the kinase domain
- HRQoL : Health Related Quality of Life
- L858R : Sensitising mutation in the EGFR gene with substitution of a leucine with an arginine at position 858 in exon 21
- NSCLC : Non-small cell lung cancer
- ORR : Objective Response Rate
- OS : Overall Survival
- PFS : Progression-free survival
- T790M : EGFR mutation resulting in substitution of threonine with methionine at amino acid position 790 in exon 20 of EGFR
- TFST : Time to first subsequent therapy

- TKI : Tyrosine kinase inhibitor
- TSST : Time to second subsequent therapy
- TTD : Time to deterioration

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명: 타그리소정40밀리그램, 80밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 약리작용 기전: EGFR 티로신 키나제 저해제(Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI)
  - 오시머티닙은 TKI 제제로서, EGFR 돌연변이 선택성이 높은 비가역적 EGFR-TKI로 야생형 EGFR을 보존하면서 활성 EGFR 돌연변이 Ex19del, L858R 및 T790M 돌연변이를 표적으로 하고 뇌혈관장벽(blood brain barrier, BBB)을 통과하는 특징이 있음

### 1.2. 기원 및 개발경위

[Redacted text]  
[Redacted text]  
[Redacted text]  
[Redacted text] (업체에서 비공개 요청)

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- NCCN NSCLC 가이드라인(ver2, 2023.02.17.) - 진행성 또는 전이성 비소세포폐암
  - EGFR, ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, METex14 skipping, RET 및 PD-L1 검사를 수행, EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 오시머티닙(타그리소정, 한국아스트라제네카)이 제안됨(카테고리 1)

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- EGFR TKIs의 일반적인 이상반응인 위장관계 부작용(설사, 구내염), 피부 부작용(발진, 손발톱 주위염, 건성 피부, 소양증) 및 혈액학적 독성
- 기타 중요한 안전성 쟁점: 간질성 폐질환(폐염증), QT 연장, 심수축성/심장독성 변화, 각막염, 재생 불량성 빈혈, 스티븐스-존슨증후군, 다형성 홍반 (Erythema multiforme) 및 독성 표피 괴사 용해

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

- 해당 없음

## 3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

#### 4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

#### 5. 약리작용에 관한 자료

- '허가규정' 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 같음

#### 6. 임상시험성적에 관한 자료

##### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 제출

##### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 2편 (3상 2편) 제출

##### 6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

##### 6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

##### 6.5. 유효성 및 안전성

###### 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 2편임

###### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

###### [D5164C00001(ADAURA)]

- EGFR 돌연변이 양성, IB-III A 병기에 해당하는 비소세포성폐암 환자에서 보조 화학항암요법의 유무와 상관 없이 종양의 수술적 완전 절제 이후 투여한 AZD9291 또는 위약의 안전성 및 유효성을 평가하는 이중눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 다기관, 임상 3상 시험
  - 1차 유효성 평가변수인 DFS 결과는 1차 분석(DCO 2020.01.17.)에서, 최종 OS 결과(성숙도 18%)는 최종 분석(DCO 2023.01.27.)에 수행됨
  - DFS 1차 분석(DCO 2020.01.17.)의 경우 계획되지 않은 중간분석이었으며, II~III A 병기의 환자에서 DFS HR 0.17(99.06% CI: 0.11, 0.26)으로 질병의 재발 또는 사망의 위험을 위약 대비 83% 감소하였고, 전체 집단에 대한

DFS HR 0.20(99.12% CI: 0.14, 0.30)으로 질병의 재발 또는 사망의 위험을 위약 대비 80% 감소함

- 보완 후 제출된 DFS 중간 분석(DCO 2022.04.11.)의 자료에서도 1차 분석의 결과와 유사하게 시험군에서 위약군 대비 질병의 진행 또는 사망의 위험이 낮았음을 확인함(HR 0.27)

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	주요 결과																																										
<p><b>[D5164C00001(ADAURA)] A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy</b></p>																																																		
3상	D5164 C00001	EGFR 돌연변이 양성, IB-III A 병기에 해당하는 비소세포성 폐암 환자에서 동약물의 단독요법에 대한 효과 및 안전성을 위약 대비 평가	이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 다기관, 임상 3상	총 682명 -군 A 339명 -군 B 343명 (1:1 무작위 배정)	1일 1회, 경구투여 이 약 80mg -군 B : 위약  *치료 기간: 3년 (156주), 또는 질병의 개발 또는 관리할 수 없는 독성이 발생할 경우 그 시점 까지	DOC '22.04.11. 1. 기준 투여 증양값: 시험군 35.8 개월, 위약군 25.1 개월 (목표 투여 유지 기간은 3년)	1차 평가변수 • 유효성 -유효성 : 위약군 대비 시험군에서 무질병 생존(DFS)  2차 평가변수 • 유효성 -2년, 3년, 4년, 5년 시점의 DFS 비율 -전체 생존(OS) -2년, 3년, 4년, 5년 시점의 OS 비율 -건강-관련 삶의 질(HRQoL) 변화 -PK 파라미터 특성  • 안전성 -안전성 및 내약성 등	<p><b>&lt;1차 평가변수&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>유효성</li> <li>-1차 DCO(2020.01.17.) 시점</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>유효성 지표</th> <th>이 약 (N=339)</th> <th>위약 (N=343)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>무병 생존 기간 (DFS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>사건 수 (%)</td> <td>37 (10.9)</td> <td>159 (46.4)</td> </tr> <tr> <td>질병 재발 (%)</td> <td>37 (10.9)</td> <td>157 (45.8)</td> </tr> <tr> <td>사망 (%)</td> <td>0</td> <td>2 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>중양값, 개월(95% CI)</td> <td>NC (NC, NC)</td> <td>27.5 (22.0, 35.0)</td> </tr> <tr> <td>HR (99.06% CI); P-값</td> <td colspan="2">0.20 (0.14, 0.30); &lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>-중간분석 DCO(2022.04.11.) 시점</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>유효성 지표</th> <th>이 약 (N=339)</th> <th>위약 (N=343)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>무병 생존 기간 (DFS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>사건 수 (%)</td> <td>94 (27.7)</td> <td>211 (61.5)</td> </tr> <tr> <td>질병 재발 (%)</td> <td>93 (27.4)</td> <td>205 (59.8)</td> </tr> <tr> <td>사망 (%)</td> <td>1 (0.3)</td> <td>6 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>중양값, 개월(95% CI)</td> <td>NC (NC, NC)</td> <td>27.5 (22.0, 35.0)</td> </tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td> <td colspan="2">0.27 (0.21, 0.34)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>&lt;2차 평가변수&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS</li> <li>-1차 DCO(2020.01.17.) 시점</li> </ul>	유효성 지표	이 약 (N=339)	위약 (N=343)	무병 생존 기간 (DFS)			사건 수 (%)	37 (10.9)	159 (46.4)	질병 재발 (%)	37 (10.9)	157 (45.8)	사망 (%)	0	2 (0.6)	중양값, 개월(95% CI)	NC (NC, NC)	27.5 (22.0, 35.0)	HR (99.06% CI); P-값	0.20 (0.14, 0.30); <0.0001		유효성 지표	이 약 (N=339)	위약 (N=343)	무병 생존 기간 (DFS)			사건 수 (%)	94 (27.7)	211 (61.5)	질병 재발 (%)	93 (27.4)	205 (59.8)	사망 (%)	1 (0.3)	6 (1.7)	중양값, 개월(95% CI)	NC (NC, NC)	27.5 (22.0, 35.0)	HR (95% CI)	0.27 (0.21, 0.34)	
유효성 지표	이 약 (N=339)	위약 (N=343)																																																
무병 생존 기간 (DFS)																																																		
사건 수 (%)	37 (10.9)	159 (46.4)																																																
질병 재발 (%)	37 (10.9)	157 (45.8)																																																
사망 (%)	0	2 (0.6)																																																
중양값, 개월(95% CI)	NC (NC, NC)	27.5 (22.0, 35.0)																																																
HR (99.06% CI); P-값	0.20 (0.14, 0.30); <0.0001																																																	
유효성 지표	이 약 (N=339)	위약 (N=343)																																																
무병 생존 기간 (DFS)																																																		
사건 수 (%)	94 (27.7)	211 (61.5)																																																
질병 재발 (%)	93 (27.4)	205 (59.8)																																																
사망 (%)	1 (0.3)	6 (1.7)																																																
중양값, 개월(95% CI)	NC (NC, NC)	27.5 (22.0, 35.0)																																																
HR (95% CI)	0.27 (0.21, 0.34)																																																	

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	주요 결과																											
								<table border="1"> <tr> <td>유효성 지표</td> <td>이 약 (N=339)</td> <td>위약 (N=343)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">전체 생존 (OS)</td> </tr> <tr> <td>사건 수 (%)</td> <td>9 (2.7)</td> <td>20 (5.8)</td> </tr> <tr> <td>HR (99.98% CI); P-값</td> <td colspan="2">0.48 (0.12, 1.98); 0.0553</td> </tr> <tr> <td colspan="3">-최종 DCO(2023.01.27.) 시점</td> </tr> <tr> <td>유효성 지표</td> <td>이 약 (N=339)</td> <td>위약 (N=343)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">전체 생존 (OS)</td> </tr> <tr> <td>사건 수 (%)</td> <td>42 (12.4)</td> <td>82 (23.9)</td> </tr> <tr> <td>HR (95.03% CI); P-값</td> <td colspan="2">0.49 (0.34, 0.70); &lt;0.0001</td> </tr> </table>	유효성 지표	이 약 (N=339)	위약 (N=343)	전체 생존 (OS)			사건 수 (%)	9 (2.7)	20 (5.8)	HR (99.98% CI); P-값	0.48 (0.12, 1.98); 0.0553		-최종 DCO(2023.01.27.) 시점			유효성 지표	이 약 (N=339)	위약 (N=343)	전체 생존 (OS)			사건 수 (%)	42 (12.4)	82 (23.9)	HR (95.03% CI); P-값	0.49 (0.34, 0.70); <0.0001	
유효성 지표	이 약 (N=339)	위약 (N=343)																																	
전체 생존 (OS)																																			
사건 수 (%)	9 (2.7)	20 (5.8)																																	
HR (99.98% CI); P-값	0.48 (0.12, 1.98); 0.0553																																		
-최종 DCO(2023.01.27.) 시점																																			
유효성 지표	이 약 (N=339)	위약 (N=343)																																	
전체 생존 (OS)																																			
사건 수 (%)	42 (12.4)	82 (23.9)																																	
HR (95.03% CI); P-값	0.49 (0.34, 0.70); <0.0001																																		
<p><b>&lt;주요 선정기준&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-만 18세 이상 성인</li> <li>-원발성 비소세포 폐암(NSCLC)으로 조직학적 확진을 받은 환자</li> <li>-병리적 기준에 기반하여 수술 후 분류된 병기가 반드시 IB, II 또는 IIIA에 해당</li> <li>-중양 임상실험실에서 EGFR-TKI 감수성과 연관이 있는 것으로 알려진 두 가지의 흔한 EGFR 돌연변이 (Ex19del, L858R) 중 하나가 단독으로 또는 기타 EGFR 돌연변이(T790M 포함)와 동시에 존재하는 중양이 확인된 경우</li> <li>-원발성 NSCLC에 대해 외과적 완전 절제술을 수행한 환자로서 수술 종료 시 모든 전체 질병 부위가 반드시 제거 (외과적 절제면이 반드시 중양 음성)</li> <li>-무작위배정 시 수술 및 수술 후 표준요법(해당되는 경우)으로부터 완전히 회복되어야 함</li> <li>-수술 후 4주 이내에는 치료를 시작할 수 없으며, 수술 후 보조 항암화학요법을 받지 않은 환자는 수술일부터 무작위 배정까지의 기간이 10주 이하, 수술 후 보조 항암화학요법을 받은 환자는 수술일부터 무작위 배정까지의 기간이 26주 이하임</li> <li>-수술 후 보조 백금-기반 항암화학요법을 받은 환자는 반드시 항암화학요법의 마지막 용량을 투여 받은 후 적어도 2주 이상, 10주 이하의 기간 후 무작위 배정이 가능</li> <li>-WHO PS 0 또는 1</li> <li>-임신 가능한 여성의 경우 매우 신뢰할 수 있는 피임을 사용중(투여 종료 후 2개월까지)이고, 투여 전 임신 검사에서 반드시 음성</li> </ul> <p><b>&lt;주요 제외기준&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-수술전 또는 수술후 방사선 요법을 받았거나 계획된 경우</li> <li>-수술전(neo-adjuvant) 백금 기반 또는 다른 항암화학요법을 받은 경우</li> <li>-표준적인 수술후 백금 기반 2제 보조 항암화학요법 외에 NSCLC 치료를 위해 이전에 항암 요법(임상시험 포함)을 받은 경우</li> <li>-이전에 수술전 보조 또는 수술후 보조 EGFR-TKI 제제를 투여 받은 경우</li> <li>-CYP3A4의 강력한 유도제(최소 3주 전 이내)로 알려진 약물이나 생약/한약 제제를 현재 투여 받고 있는(또는 임상시험 치료의 첫 용량 투여 전에 사용을 중단할 수 없는) 환자</li> <li>-폐구역절제술 또는 폐부분절제술만 받은 환자</li> <li>-이전 요법으로 인한 해결되지 않은 독성의 등급이 임상시험 치료 시작 시점에 CTCAE 등급 1 보다 큰</li> </ul>																																			

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	주요 결과
								<p>경우. 단 탈모 및 등급 2의 이전 백금 요법 관련 신경병증은 예외</p> <p>-3회 ECG 검사 결과에서 평균 안정 보정 QT 간격(QTc) &gt;470 msec</p> <p>-QTc 연장의 위험 또는 심부전, 저칼륨혈증, 선천성 QT 연장 증후군, QT 연장 증후군의 가족력 또는 1촌과 형제자매 중 원인 불명의 40세 미만 돌연사와 같은 부정맥 사건의 위험을 증가시키는 인자가 있거나 혹은 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 병용 약물이 있는 경우</p> <p>-스테로이드 치료를 요하는 ILD, 약인성 ILD, 방사선 폐렴의 과거 병력이나 임상적으로 활동성인 ILD 의 증거가 있는 경우</p> <p>-임상실험실 수치에 기반하여 골수 보존이나 장기 기능이 불충분한 경우</p> <p>-임부 또는 수유부</p> <p><b>&lt;EGFR 변이 검사&gt;</b></p> <p>-중앙 실험실 검사를 통해 로슈진단(주)의 Cobas® EGFR Mutation Test를 사용하여 EGFR 양성 여부를 확인</p> <p><b>&lt;1차 평가변수&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 유효성(우월성)</li> </ul> <p>-(일차 목적) 무질병 생존(DFS)으로 측정된 이 약의 유효성을 위약과 비교하여 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 무질병 생존은 무작위 배정일부터 질병 재발일 또는 질병 재발이 없는 경우 모든 원인으로 인한 사망일까지의 기간으로 정의하며, 질병 재발은 시험기관이 평가한 CT 또는 MRI 스캔 상 질병 재발의 증거 및/또는 생검 상 병리적 질병으로 정의함</li> <li>* 재발은 국소/구역 또는 원격으로 범주를 분류해야 하며, 어느 부위든 재발이 처음 문서화되면, 모든 재발 부위를 확인하도록 함</li> <li>* 국소 또는 구역 재발은 중앙 기저.bed), 문(hilum) 또는 종격동 림프절 부위의 재발로 정의하며, 세포학적/조직학적으로 확진됨</li> <li>* 원격 재발은 중앙 기저.bed), 문(hilum) 또는 종격동 림프절 부위를 벗어나 질병이 확산된 경우로 정의하며, 방사선적 검사 및/또는 조직병리학적 확진(생검을 위한 전이성 병변의 접근이 용이한 경우)을 통해 진단됨</li> </ul> <p><b>&lt;2차 평가변수&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 유효성 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 2년, 3년, 4년 및 5년 시점의 DFS 비율</li> <li>2) 전체 생존(OS)</li> <li>3) 2년, 3년, 4년 및 5년 시점의 OS 비율</li> </ol> </li> <li>• 안전성</li> </ul> <p>-안전성 및 내약성은 AEs, 사망, 임상실험실 자료, 활력징후 및 ECG 측면 등 안전성 및 내약성 평가</p> <p><b>&lt;결론&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 베이스라인 특성</li> </ul> <p>-총 682명이 무작위 배정, 이 약 339명과 위약 343명이 포함됨(1:1 배정, FAS군)</p> <p>-최종 DCO(2023.01.27.) 시점에 대부분의 환자(72.6%)가 DFS 상태로 치료를 완료하였으며, 총 94건의 OS 사건이 II~IIIA 병기에서 발생, 약 20%의 성숙도에 도달함</p>

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

• 1차 유효성 평가 결과

	1차 DCO(2020.01.17.) 시점		2차 DCO(2022.04.11.) 시점	
	이 약 (N=339)	위약 (N=343)	이 약 (N=339)	위약 (N=343)
무병 생존 기간 (DFS)				
사건 수 (%)	37 (10.9)	159 (46.4)	94 (27.7)	211 (61.5)
질병 재발 (%)	37 (10.9)	157 (45.8)	93 (27.4)	205 (59.8)
국소/국부	23 (6.8)	61 (17.8)	42 (12.4)	78 (22.7)
원격	10 (2.9)	78 (22.7)	45 (13.3)	107 (31.2)
국소/국부/원격	4 (1.2)	18 (5.2)	6 (1.8)	20 (5.8)
사망 (%)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	6 (1.7)
중앙값, 개월(95% CI)	NC (NC, NC)	27.5 (22.0, 35.0)	65.8 (61.7, NC)	28.1 (22.1, 35.0)
6개월 시점 비율 % (95% CI)	99.1 (97.2, 99.7)	86.3 (82.1, 89.5)	99.4 (97.6, 99.8)	86.3 (82.1, 89.5)
12개월 시점 비율 % (95% CI)	97.4 (94.9, 98.7)	68.5 (63.2, 73.2)	97.8 (95.4, 98.9)	68.9 (63.6, 73.6)
18개월 시점 비율 % (95% CI)	91.6 (87.6, 94.4)	60.2 (54.6, 65.4)	92.7 (89.2, 95.1)	61.4 (56.0, 66.4)
24개월 시점 비율 % (95% CI)	89.1 (84.5, 92.4)	52.4 (46.4, 58.1)	90.1 (86.2, 92.9)	54.5 (49.0, 59.7)
36개월 시점 비율 % (95% CI)	78.9 (68.7, 86.1)	40.0 (32.1, 47.8)	84.5 (79.9, 88.1)	44.4 (39.0, 49.7)
48개월 시점 비율 % (95% CI)	-	-	72.7 (66.9, 77.6)	37.8 (32.4, 43.1)
60개월 시점 비율 % (95% CI)	-	-	60.9 (53.1, 67.8)	33.6 (28.0, 39.2)
추적 중앙값(개월)	22.1	16.6	44.2	27.7
HR (99.06% CI); P-값	0.20 (0.14, 0.30); <0.0001		0.27 (0.21, 0.34)	
질병의 재발 또는 사망 없음 (%)	302 (89.1)	184 (53.6)	245 (72.3)	132 (38.5)
재발 또는 사망 없음으로 중단	279 (82.3)	175 (51.0)	216 (63.7)	119 (34.7)

↳ 질병의 재발 유형 중 국소/국부, 원격, 국소/국부/원격의 모든 항목에서 위약군 대비 시험군에서 재발의 위험이 50% 수준으로 감소된 경향이 관찰되었음

<2차 평가변수>

• OS

	1차 DCO(2020.01.17.) 시점		최종 DCO(2023.01.27.) 시점	
	이 약 (N=339)	위약 (N=343)	이 약 (N=339)	위약 (N=343)
전체 생존 (OS)				
사건 수 (%)	9 (2.7)	20 (5.8)	42 (12.4)	82 (23.9)
중앙값, 개월(95% CI)	NC (NC, NC)	48.2 (48.2, NC)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
24개월 시점 비율 % (95% CI)	99.6 (96.9, 99.9)	94.7 (91.4, 96.8)	99.4 (97.5, 99.8)	94.3 (91.2, 96.3)
36개월 시점 비율 % (95% CI)	93.9 (87.4, 97.1)	91.8 (87.1, 94.9)	95.3 (92.3, 97.1)	88.8 (84.9, 91.8)
48개월 시점 비율 % (95% CI)	-	-	92.8 (89.4, 95.2)	83.9 (79.4, 87.4)
60개월 시점 비율 % (95% CI)	-	-	87.6 (83.3, 90.9)	77.7 (72.7, 81.9)
추적 중앙값(개월)	26.1	25.9	60.4	59.4
HR (99.98%/95.03% CI); P-값	0.48 (0.12, 1.98); 0.0553		0.49 (0.34, 0.70); <0.0001	

↳ 최종 분석 시점의 K-M plot에서 치료 군 간 곡선의 분리가 초기에 관찰되고, 그 상태가 유지되는 결과 확인. 5년 생존률에서 위약 대비 시험군에서 10%의 생존률 증가 확인

• TFST

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	주요 결과																									
								<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">1차 DCO(2020.01.17.) 시점</th> <th colspan="2">최종 DCO(2023.01.27.) 시점</th> </tr> <tr> <th>첫 번째 후속요법까지의 시간 (TFST)</th> <th>이 약 (N=339)</th> <th>위약 (N=343)</th> <th>이 약 (N=339)</th> <th>위약 (N=343)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>사건 수 (%)</td> <td>31 (9.1)</td> <td>134 (39.1)</td> <td>42 (12.4)</td> <td>82 (23.9)</td> </tr> <tr> <td>중앙값, 개월(95% CI)</td> <td>NC (NC, NC)</td> <td>39.8 (30.8, NC)</td> <td>NC (NC, NC)</td> <td>NC (NC, NC)</td> </tr> <tr> <td>HR (95% CI); P-값</td> <td colspan="2">0.20 (0.14, 0.27); &lt;0.0001</td> <td colspan="2">0.49 (0.34, 0.70); &lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table>		1차 DCO(2020.01.17.) 시점		최종 DCO(2023.01.27.) 시점		첫 번째 후속요법까지의 시간 (TFST)	이 약 (N=339)	위약 (N=343)	이 약 (N=339)	위약 (N=343)	사건 수 (%)	31 (9.1)	134 (39.1)	42 (12.4)	82 (23.9)	중앙값, 개월(95% CI)	NC (NC, NC)	39.8 (30.8, NC)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	HR (95% CI); P-값	0.20 (0.14, 0.27); <0.0001		0.49 (0.34, 0.70); <0.0001	
	1차 DCO(2020.01.17.) 시점		최종 DCO(2023.01.27.) 시점																														
첫 번째 후속요법까지의 시간 (TFST)	이 약 (N=339)	위약 (N=343)	이 약 (N=339)	위약 (N=343)																													
사건 수 (%)	31 (9.1)	134 (39.1)	42 (12.4)	82 (23.9)																													
중앙값, 개월(95% CI)	NC (NC, NC)	39.8 (30.8, NC)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)																													
HR (95% CI); P-값	0.20 (0.14, 0.27); <0.0001		0.49 (0.34, 0.70); <0.0001																														
								<p>• PFS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">1차 DCO(2020.01.17.) 시점</th> <th colspan="2">최종 DCO(2023.01.27.) 시점</th> </tr> <tr> <th>무진행 생존 (PFS)</th> <th>이 약 (N=339)</th> <th>위약 (N=343)</th> <th>이 약 (N=339)</th> <th>위약 (N=343)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>사건 수 (%)</td> <td>13 (3.8)</td> <td>46 (13.4)</td> <td>50 (14.7)</td> <td>116 (33.8)</td> </tr> <tr> <td>중앙값, 개월(95% CI)</td> <td>NC (NC, NC)</td> <td>48.2 (NC, NC)</td> <td>70.1 (66.4, NC)</td> <td>66.2 (57.6, 72.4)</td> </tr> <tr> <td>HR (95% CI); P-값</td> <td colspan="2">0.24 (0.14, 0.41); &lt;0.0001</td> <td colspan="2">0.32 (0.23, 0.44); &lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>• 안전성 평가</p> <p>1) 중간 DCO(2022.04.11.) 시점</p> <p>-투여 중앙값은 시험군이 35.8 개월, 위약군이 25.1 개월로 시험군에서의 투여 유지가 길게 관찰되었음.</p> <p>시험자가 보고한 치료 완료 환자는 시험군이 65.9%/222명, 위약군이 40.5%/139명이었음</p> <p>-전반적으로 이전 DCO에서 관찰된 것과 유사한 이상반응이 관찰되었으며, ≥10% 빈도로 보고된 이상반응으로 새롭게 관찰된 이상반응은 Nausea(오심) 및 Arthralgia(관절통) 2가지가 새롭게 확인되었음.</p> <p>오심은 시험군에서 10.1%, 위약군에서 5.8% 관찰되었으나 약물의 투여에 의한 위장관계 반응으로 판단되며, 관절통은 시험군에서 6.8%, 위약군에서 10.8% 관찰되었으며 약물의 투여에 의한 것으로 판단되지 않음</p> <p>-전반적으로 추가 분석에서 보고된 안전성 업데이트 자료에서 기존에 보고된 이상반응 외에 가중된 이상반응의 경향은 관찰되지 않았음</p> <p>2) 최종 DCO(2023.01.27.) 시점</p> <p>-업데이트 된 자료에서 중대한 이상사례는 1건으로 COVID-19 폐렴(4등급)이 보고되었으나, 이 약의 투여와는 관련이 없는 것으로 판단되었음. 추가로 보고된 특별 관심 대상 이상반응(AESI)도 관찰되지 않았음</p> <p>-전반적으로 최종 OS 분석과 함께 추적관찰이 포함된 안전성 업데이트 자료에서 기존에 보고된 이상반응 외에 가중된 이상반응의 경향은 관찰되지 않았음</p>		1차 DCO(2020.01.17.) 시점		최종 DCO(2023.01.27.) 시점		무진행 생존 (PFS)	이 약 (N=339)	위약 (N=343)	이 약 (N=339)	위약 (N=343)	사건 수 (%)	13 (3.8)	46 (13.4)	50 (14.7)	116 (33.8)	중앙값, 개월(95% CI)	NC (NC, NC)	48.2 (NC, NC)	70.1 (66.4, NC)	66.2 (57.6, 72.4)	HR (95% CI); P-값	0.24 (0.14, 0.41); <0.0001		0.32 (0.23, 0.44); <0.0001	
	1차 DCO(2020.01.17.) 시점		최종 DCO(2023.01.27.) 시점																														
무진행 생존 (PFS)	이 약 (N=339)	위약 (N=343)	이 약 (N=339)	위약 (N=343)																													
사건 수 (%)	13 (3.8)	46 (13.4)	50 (14.7)	116 (33.8)																													
중앙값, 개월(95% CI)	NC (NC, NC)	48.2 (NC, NC)	70.1 (66.4, NC)	66.2 (57.6, 72.4)																													
HR (95% CI); P-값	0.24 (0.14, 0.41); <0.0001		0.32 (0.23, 0.44); <0.0001																														

[D5169C0001(FLAURA2)]

- EGFR 돌연변이 양성, 국소 진행성 또는 전이성 병기에 해당하는 비소세포성폐암 환자에서 백금 기반의 화학요법과 페메트렉시드의 병용요법의 여부와 상관 없이 1차 요법으로 투여한 오시머티닙의 안전성 및 유효성을 평가하는 공개 라벨, 무작위배정, 임상 3상

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[D5169C0001(FLAURA2)] A Phase III, Open-label, Randomised Study of Osimertinib With or Without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer								
3상	D5169C00001	EGFR 돌연변이 양성, 국소 진행성 또는 전이성 비소세포성 폐암 환자에서 등록 약물과 페메트렉시드 병용요법에 대한 효과 및 안전성을 평가	무작위 배정, 공개, 활성약 대조, 다기관 시험	*안전성 도입기 30명 -시스플라틴 또는 카보플라틴 1:1 배정 *무작위배정 치료기 557명 -병용투여군 279명 -단독투여군 278명	이 약 1일 1회, 경구투여 <유도> -시스플라틴 75 mg/m <sup>2</sup> 또는 카보플라틴 500 mg/m <sup>2</sup> 를 Q3W, 총 4주기 <유지> -페메트렉시드 500mg/m <sup>2</sup> 를 Q3W	DOC 기준 투여 증양값: 21.09 개월 (단독) 19.02 vs 병용 21.83) AUC 5 mg/mL /min 및 페메트렉시드 500 mg/m <sup>2</sup> 를 Q3W	1차 평가변수 • 유효성 -무진행 생존 기간(PFS) 주요 2차 평가변수 • 유효성 -OS 2차 평가변수 • 유효성 -객관적 반응률(ORR), 반응 기간(DoR), 무작위배정 부터 후속 치료 중 2차 질병진행까지 시간(PFS2) 등 • 안전성 -안전성 및 내약성 등	<1차 평가변수> • 유효성 -DCO(2023년 4월 3일) 시점에 286 PFS 사건(51.3% 성숙도) 발생 -PFS 증양값은 단독투여군에서는 16.7개월 vs 병용투여군에서는 25.5개월 -HR 0.62 (95% CI 0.49-0.79, P<0.0001)  <주요 2차 평가변수> • 유효성 -(OS) 26.8% 성숙도 중간 분석 OS 결과에서 HR 0.90 (보정된 99.84% CI: 0.54, 1.51; p 값 = 0.5238)으로, 중간 차이는 관찰되지 않았음 [Redacted] [Redacted] [Redacted] (업체에서 비공개 요청)
<p>&lt;시험설계&gt;</p> <p>-(안전성 도입기) 총 30명을 비-무작위배정 방식으로 두 개 코호트에 등록, 백금 기반 화학요법(카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 페메트렉시드 화학요법과 병용투여하는 오시머티닙의 안전성과 내약성을 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>코호트 1(15명): 오시머티닙 80mg QD + 시스플라틴(75 mg/m<sup>2</sup>)과 페메트렉시드(500 mg/m<sup>2</sup>)를 Q3W로 총 4주기 동안 투여한 후 RECIST 1.1에 정의된 질병 진행이 발생하거나 다른 영구중단 기준에 해당될</li> </ul>								

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>때까지 유지치료로서 오시머티닙 80mg QD + 페메트렉시드(500 mg/m<sup>2</sup>)를 Q3W를 투여</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 코호트 2(15명): 오시머티닙 80mg QD + 카보플라틴(AUC 5)과 페메트렉시드(500 mg/m<sup>2</sup>)를 Q3W로 총 4주기 동안 투여한 후 RECIST 1.1에 정의된 질병 진행이 발생하거나 다른 영구중단 기준에 해당될 때까지 유지치료로서 오시머티닙 80mg QD + 페메트렉시드(500 mg/m<sup>2</sup>)를 Q3W를 투여</li> </ul> <p>(무작위배정 치료기) 총 556명을 오시머티닙 단일요법 군과 오시머티닙 + 시스플라틴/카보플라틴 + 페메트렉시드 군에 1:1의 비로 무작위배정 등록.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 군 1(278명): 오시머티닙 80mg QD</li> <li>· 군 2(278명): 오시머티닙 80mg QD + 시스플라틴(75 mg/m<sup>2</sup>) 또는 카보플라틴(AUC 5)과 페메트렉시드(500 mg/m<sup>2</sup>)를 Q3W로 총 4주기 동안 투여한 후 RECIST 1.1에 정의된 질병 진행이 발생하거나 다른 영구중단 기준에 해당될 때까지 유지치료로서 오시머티닙 80mg QD + 페메트렉시드(500 mg/m<sup>2</sup>)를 Q3W를 투여</li> </ul> <p><b>&lt;주요 선정기준&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-18세 이상 성인</li> <li>-병리학적으로 확진된 비-편평세포 NSCLC. 존재하는 조직학의 NSCLC도 허용 가능</li> <li>-완치 목적의 수술이나 방사선요법으로 치유 불가능한, 새로 진단된 국소 진행성(임상 병기 IIIB 기 또는 IIIC 기) 또는 전이성 NSCLC(임상 병기 IVA기 또는 IVB기) 환자 혹은 재발한 NSCLC 환자</li> <li>-인증된 지역 실험실에서 평가된 이전 결과가 있거나 또는 중앙 실험실에서 전향적으로 조직 검체 분석 결과에서 EGFR TKI 감수성과 관련이 있는 것으로 알려진 2가지 EGFR 돌연변이(Ex19del 또는 L858R) 중 하나가 단독 또는 T790M 돌연변이 등 다른 EGFR 돌연변이가 함께 있는 환자</li> <li>-이전 치료 경험이 없는 환자. 보조요법 및 선행보조요법(화학요법제, 방사선요법, 면역요법제, 생물학적 제제, 임상시험용 의약품) 또는 면역요법제, 생물학적 제제, 임상시험용 의약품을 포함한 치료방법과 함께 또는 단독으로 사용한 근치적 방사선요법/화학방사선요법의 이전 경험은 암이 재발하기 최소 12개월 이상 이전에 완료되었다면 허용)</li> <li>-WHO PS 0 또는 1</li> <li>-Day 1 기준, 기대 여명이 12주 이상</li> <li>-임신 가능한 여성의 경우 매우 신뢰할 수 있는 피임을 사용중</li> </ul> <p><b>&lt;주요 제외기준&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-ILD, 약인성 ILD, 스테로이드 투여를 요하는 방사선 간질폐렴의 과거 병력 또는 임상적으로 활동성 ILD</li> <li>-3회 측정된 심전도(ECG)의 QTcF 값 기준, 휴식 시 보정 QT 간격(QTc) 평균 &gt;470 ms</li> <li>-휴식 시 ECG 기준, 임상적으로 중요한 이상(예: 완전 좌각 차단, 3도 심장 차단, 2도 심장 차단)</li> <li>-혈청/혈장 중 정상하한치(LLN)보다 낮은 칼륨, 마그네슘, 칼슘을 포함한 전해질 비정상치, 심부전, 선천성 QT 연장 증후군, QT 연장 증후군의 가족력, 직계가족 중 40세 이하의 설명되지 않는 돌연사의 가족력, QT 간격을 연장시키거나 Torsades de Pointes를 유발하는 것으로 알려진 병용약물과 같이 QTc 연장 또는 부정맥 사건의 위험을 높이는 모든 인자</li> <li>-임상실험실적 수치에서 적절하지 않은 골수 예비능 또는 장기 기능이 불충분한 경우</li> <li>-완치 목적의 수술이나 방사선요법으로 치유 불가능한 진행성 NSCLC에 대해 전신 항암요법제를 이용한 이전의 치료 경험</li> </ul>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>-이전의 EGFR TKI 치료 -CYP3A4의 강력한 유도제로 알려진 약물 또는 생약제제를 투약하고 있는 환자(최소 3주 전 이내 포함) -임부 또는 수유부</p> <p><b>&lt;EGFR 변이 검사&gt;</b> -Ex19del 또는 L858R이 존재하는 환자만 본 임상시험의 선정에 적합하며, 다음 중 하나를 근거로 적합 여부 판단</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 지역 실험실에서 해당 실험실의 매뉴얼에 따라 확인된 EGFR 돌연변이 양성 결과가 존재하거나,</li> <li>· 중앙 실험실에서 전향적 조직검체로 Cobas® 돌연변이 검사 v2 분석을 실시했을 때 EGFR 돌연변이 양성 결과</li> </ul> <p>-다만 지역 실험실에서 선정된 시험대상자의 경우, 시험대상자 등록 후 다시 중앙 실험실에서 FFPE 중앙조직 검체를 이용하여 Cobas® 돌연변이 검사 v2를 통해 확증함(무작위배정 또는 안전성 도입 기간의 최초 투여 이전의 중앙 확증은 의무 사항이 아니며, 스크리닝과 돌연변이 평가 동시 진행 가능)</p> <p><b>&lt;1차 평가변수&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 유효성(우월성)</li> </ul> <p>-(무작위배정 치료기, 일차 목적) RECIST 1.1 에 따른 시험자 평가에 근거한 PFS로 오시머티닙+화학요법의 유효성을 오시머티닙 단독요법과 비교하여 평가</p> <p><b>&lt;주요 2차 평가변수&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 유효성(우월성)</li> </ul> <p>-(무작위배정 치료기) OS</p> <p><b>&lt;2차 평가변수&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 유효성</li> </ul> <p>-지표 시점인 1년째, 2년째, 3년째 시점을 포함하는 OS, ORR, DoR, 반응 크기, 시험자 평가에 근거한 DCR, PFS2, TFST, TSST 등</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 안전성</li> </ul> <p>-안전성 및 내약성은 AE, 사망, 임상실험실 자료, 활력징후 및 ECG 측면 등 안전성 및 내약성 평가</p> <p><b>&lt;결론&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 안전성 도입기</li> </ul> <p>-(1차 분석 DCO, 2020.02.19.) 27/30명(90.0%) 환자가 투약을 유지하고 있었으며, 13명(86.7%)은 카보플라틴 코호트, 14명(93.3%)은 시스플라틴 코호트에 해당했음</p> <p>-(최종 분석 DCO, 2023.04.03.) 14/30명(46.7%) 환자가 적어도 1가지 이상의 시험약의 투약을 유지하고 있었으며, 6명(40.0%)은 카보플라틴 코호트, 8명(53.3%)은 시스플라틴 코호트에 해당했음. 투약을 중단한 16명 중 10명은 질병의 진행으로 시험약 투여를 중단, AEs로 인한 중단은 2명이었음(각각의 코호트에 1명씩)</p>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p><b>1) 약물 노출도</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 전체 시험약의 전체 노출기간 중앙값은 38.64개월(범위: 1.9~44.8개월)</li> <li>· 오시머티닙의 전체 노출기간 중앙값은 38.62개월로 전체 시험약 중앙값과 유사하였음</li> <li>· 대부분의 환자가 백금 기반 화학요법의 4 cycle 투여를 완료함(카보플라틴 13/15명(86.7%), 시스플라틴 11/15명(73.3%))</li> <li>· 페메트렉시드의 경우 전체 노출기간 중앙값은 11.35개월(중앙값 15 cycle, 범위: 0.7~44.8개월)로, 오시머티닙의 투여 유지 기간 대비 짧게 관찰되었음</li> </ul> <p><b>2) 안전성</b></p> <p>-전반적으로 병용요법의 내약성이 높았으며, 화학요법의 병용으로 인해 새롭게 발생한 안전성 징후의 변화는 관찰되지 않았음</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 대부분의 시험대상자(29명, 96.7%)에서 AEs가 보고되었으며, 2명(카보플라틴 코호트 해당) 환자의 경우 투여 중 AE를 경험하고 사망을 보고하였으나 시험약물과의 연관성은 없는 것으로 확인됨. 가장 높은 빈도로 보고된 AEs PT는 설사(50.0%)였으며, 변비, 손발톱주위염, 발진(43.3%), 오심(40.0%), 구내염(33.3%) 등이 보고됨</li> <li>· SAEs를 보고한 환자는 11명(36.7%)으로 각각의 코호트에 5명과 6명으로 균등하게 보고됨. 1건 이상으로 보고된 SAEs PT는 백내장 외에 없었음(2명 보고). 오시머티닙 투여에 의한 SAEs는 보고되지 않았으며, 백금 기반 화학요법에 의한 SAEs는 3건(10%), 페메트렉시드에 의한 SAEs는 2건(6.7%)으로 보고됨</li> <li>· 3등급 이상의 AEs를 보고한 환자는 15/30명(50%)으로 1건 이상으로 보고된 3등급 이상의 AEs는 빈혈(5/30명, 16.7%), 호중구감소증(3/30명, 10.0%) 및 혈소판감소증(2/30, 6.7%) 외에 없었으며, 모두 화학 항암요법으로 인해 예상했던 혈액학적 독성의 범주에 해당하였음</li> <li>· 특별 관심대상 이상반응 중 ILD/Pneumonitis는 없었으며, LVEF의 변화(절대값의 <math>\geq 10\%</math>, <math>&lt;50\%</math> 감소)가 1명에서 보고됨</li> <li>· 투여기간 중 사망이 발생한 환자는 2명(6.7%, 시험약물과 관계 없음)이며, 추가로 7명의 환자가 최종 DCO 이전에 사망하였으나 6명은 질병의 진행으로, 1명은 COVID-19의 감염에 의했음</li> <li>· 실험실적 검사에서 크레아티닌 절대값 수치에 변화가 관찰하였으나, 중앙값은 투여 종료까지 정상 범위 안에서 안정적으로 유지되었으며, 크레아티닌 청소율도 임상적으로 의미있는 변화가 관찰되지 않았음</li> <li>· 용량 감량의 원인으로 보고된 AEs는 없었으며, 투여 중지의 원인이 된 AEs는 4건(13.3%)으로 모두 페메트렉시드 투여에 의한 것으로 확인됨</li> </ul> <p><b>3) 유효성</b></p> <p>-전반적으로 오시머티닙과 백금 기반 화학요법의 병용에 대한 높은 수준의 치료적 이점이 관찰됨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 최종 분석 DCO 기준(2023.04.03.), ORR은 86.7%(26/30명, 95% CI; 69.28, 96.24)이었으며, 남은 4명(13.3%)의 경우에도 BOR이 SD로 DCR은 100%(95% CI; 88.43, 100.0)였음</li> <li>· 반응자 26명에서의 반응의 지속 기간은 긴 편으로, DoR 중앙값은 33.99개월(범위: 2~43개월)이었음</li> <li>· 시험대상자 30명 모두 target lesion size의 감소가 관찰되었으며, 베이스라인 대비 최대 변화량 중앙값은 -59.55%(범위: -100~-6.4%)이었음</li> <li>· 최종 분석 DCO 기준(2023.04.03.), 9/30명(30%)에서 OS 사건이 발생하였으며(카보플라틴 코호트 6명, 시스플라틴 코호트 3명 포함), OS 비율은 12개월 시점에 96.7%, 24개월 시점에 90%, 36개월 시점에 69.1%로 중앙값에는 미도달(추적 관찰 기간 중앙값 40.5개월)</li> </ul>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>· 최종 분석 DCO 기준(2023.04.03.), 14/30명(46.7%)에서 PFS 사건이 발생하였으며, PFS 비율은 12개월 시점에 86.2%, 24개월 시점에 75.9%, 36개월 시점에 55.2%로 중앙값에는 미도달</p> <p>· 무작위배정 치료기</p> <p><b>1) 시험대상자 분포</b></p> <p>-총 887명을 스크리닝, 총 557명이 무작위 배정되고(1:1 배정), 시험약을 적어도 1회 이상 투여한 환자는 551명임</p> <p>-PFS 1차 분석 DCO 시점(2023.04.03.),</p> <p>· 병용투여군 276명 중 154명(55.8%)이 오시머티닙 투여를 유지하고 있었음. 투여를 중단한 122명 중 68명(24.6%)은 질병의 진행으로 인한 투여 중단이었음. 212명(76.8%)이 백금 기반 화학요법의 4 cycle을 완료하였으며, 완료하지 못한 환자 중 47명(17.0%)은 AEs에 의한 투여 중단이었음. 페메트렉시드 투여를 유지하고 있는 환자는 68명(24.6%)으로 투여를 중단한 환자 중 119명(43.1%)은 AEs에 의한 투여 중단이었음</p> <p>· 단독투여군 275명 중 123명(44.7%) 이 오시머티닙 투여를 유지하고 있었음. 투여를 중단한 152명 중 118명(42.9%)은 질병의 진행으로 인한 투여 중단이었음</p> <p><b>2) 분석군</b></p> <p>-FAS군 557명(병용투여군 279명, 단독투여군 278명 포함), SA군 551명(병용투여군 276명, 단독투여군 275명 포함)</p> <p><b>3) 배이스라인 특징</b></p> <p>-전체 환자 중 아시아인 63.7%, 백인 28.2% 여성 61.4%, 비흡연자 66.2% 포함</p> <p>-연령 중앙값은 61.0세(범위: 26~85세)로, 65세 이상 75세 미만의 경우 30.5%, 75세 이상은 8.4% 포함</p> <p>-환자의 대부분은 병기 IVB(60.1%) 또는 IVA(36.3%)에 해당하였으며, 전이성 단계가 대부분(96.2%)이었음</p> <p>-조직학적 타입은 대부분이 선암(Adenocarcinoma, 98.7%)이었으며, 최초 진단까지의 시간 중앙값이 1.1개월로서 최초 진단에서부터 전이성, IV기 환자였음</p> <p>-EGFR 돌연변이 상태는 전체 환자 중 240명(43.1%)은 중앙 실험실 v2 검사에서, 317명(56.9%)는 이전의 지역 실험실 검사 결과에서 확인된 환자였음. 317명 환자 중 310명은 중앙 실험실 v2 검사에서 재검사를 수행, 295/317명(93.1%)은 confirmed 되었으며, 15/317명(4.7%)은 not detected, 남은 7/317명(2.2%)은 unknown 상태였음(샘플의 부적절 또는 중앙 실험실 검사의 실패로 인한)</p> <p>-EGFR 돌연변이의 종류는 Ex19del이 337명(60.5%), L858R이 213명(38.2%) 포함됨</p> <p>-DCO 시점 이후 약 50% 환자는 임상시험용의약품 투여를 중단한 후 다음 항암치료를 진행한 환자의 비율은 병용투여군의 57명(20.4%) 대비 단독투여군은 91명(32.7%)으로 높게 관찰되었으며, 후속 2번째 항암치료를 진행한 환자의 비율은 병용투여군의 54명(19.4%) 대비 단독투여군 21명(7.5%)으로 약 2.5배 차이가 확인됨</p> <p>↳ 초기 병용투여의 치료적 이점을 간접적으로 확인할 수 있음</p> <p><b>4) 1차 유효성 평가변수(PFS)</b></p> <p>-DCO 기준(2023.04.03.), 단독투여군 대비 병용투여군에서 통계적으로 유의적인 차이를 관찰함</p> <p>-HR은 0.62(95% CI: 0.49, 0.79; p-value &lt;0.0001)으로, 단독투여 대비 병용투여시 질병의 진행 또는 사망의 위험을 약 38% 감소한 것으로 관찰됨</p>



단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								오즈비 (95% CI); P-값 1.61 (1.06, 2.44); P=0.0261
								반응 기간 (Duration of Response, DoR)
								DoR 중앙값, 개월 (95% CI) 24.0 (20.9, 27.8)      15.3 (12.7, 19.4)
								질병 조절률 (Disease Control Rate)
								질병 조절되는 환자 수 (n), 조절률 % (95% CI) 266 95 (92, 98)      261 94 (90, 96)
								오즈비 (95% CI); P-값 1.33 (0.63, 2.81); P=0.4483
								첫 번째 후속 치료 시작 후 두 번째 PFS(PFS2)
								PFS2 사건 수 (%) 81 (29)      110 (40)
								PFS2 중앙값, 개월 (95% CI) 30.6 (29.0, NC)      27.8 (26.0, NC)
								HR (95% CI); P-값 0.70 (0.52, 0.93); P=0.0132
								무작위 배정부부터 첫 번째 후속 치료 또는 사망까지의 시간(TFST)
								첫 번째 후속 치료를 받았거나 사망한 환자 수(%) 104 (37)      129 (46)
								TFST 중앙값, 개월 (95% CI) 30.7 (27.3, NC)      25.4 (22.8, NC)
								HR (95% CI); P-값 0.73 (0.56, 0.94); P=0.0159
								무작위 배정부부터 두 번째 후속 치료 또는 사망까지의 시간(TSST)
								두 번째 후속 치료를 받았거나 사망한 환자 수(%) 74 (27)      103 (37)
								TSST 중앙값, 개월 (95% CI) NC (NC, NC)      33.2 (28.2, NC)
								HR (95% CI); P-값 0.69 (0.51, 0.93); P=0.0157

**7) 약동학적 평가변수**

-Day 22(C2D1), Day 43(C3D1), 및 Day 106(C6D1)의 PK에서 오시머티닙의 약동학적 차이는 관찰되지 않았음

**8) 안전성 평가변수**

- 동 시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 오시머티닙 및 화학항암요법에 대해 알려진 안전성 프로파일과 전반적으로 일치하는 것으로 판단됨

- (노출도) DCO 기준(2023.04.03.), 전반적인 두 군의 노출도는 중앙값 21.09개월(범위: 0.1-33.8개월)로, 단독투여군 대비 병용투여군에서 더 긴 약물 노출이 관찰되었으며 이는 병용투여군에서 PFS 기간의 연장으로 인한 경향으로 판단됨(투여중단 등을 제외한 실제 투여 중앙값: 단독투여군 19.02개월 vs 병용투여군 21.83개월)

- (오시머티닙 노출도) 높은 비율의 환자가 용량 감량 또는 투여 중단을 경험하였음(단독투여군 84명/30.5%, 병용투여군 150명/54.3%). 투약 missing을 제외한 환자 중 가장 높은 비율의 투여 중단 이유는 AEs였으며, 오시머티닙의 투여 중단은 단독투여군에서 11명(4.0%), 병용투여군에서 29명(10.5%)으로 보고됨. 병용투여군에서 용량 감량 또는 투여 중단 비율이 더욱 높았지만 상대 용량 강도는 군 간 유사하였음

- (항암화학요법 노출도) 투여 cycle 중앙값은 백금 화학요법이 4회(범위: 1-6), 페메트렉시드 12회(범위: 1-48)임. 백금 화학요법은 83.7%가 3 cycle 이상, 76.4%가 4 cycle 이상 투여하였음. 페메트렉시드는

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>54.7%가 10 cycle 이상 투여를 유지함(페메트렉시드 투여 중앙값 8.28개월(범위 0.7-33.8개월), 12 cycle(범위: 1-48 cycle), 약 절반(47.8%)의 환자가 9개월 이상 투여 유지)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· (이상반응) 높은 비율의 시험대상자에서 1회 이상 AEs가 보고됨(단독투여군 87.6% vs 병용투여군 97.5%). 병용투여군에서 AEs의 원인이 된 시험약물 종류별 비율은 오시머티닙이 87.3%, 백금 화학요법이 88.8%, 페메트렉시드가 92.8%임. 3등급 이상의 AEs는 병용투여군에서 5배 이상 증가하였으며(단독투여군 10.5% vs 병용투여군 52.9%), 3등급 이상의 AEs의 원인이 된 시험약물 중 화학항암요법에 의한 AEGA 50.0%이었음. 오시머티닙 자체에 의한 3등급 이상의 AEs도 2배 이상 증가함(단독투여군 10.5% vs 병용투여군 29.3%)</li> <li>· (AEs SOC) 가장 높은 빈도로 보고된 SOC는 GI, 피부 조직, 감염(각각 군 당 60% 이상)이었음. 가장 높은 빈도로 보고된 AEs는 병용투여군에서 빈혈, 설사, 오심이었으며, 단독투여군에서는 설사, 손발톱주위염, 건성 피부이었음. 단독투여군 대비 병용투여군에서 <math>\geq 10\%</math> 높은 빈도로 보고된 AEs는 빈혈, 오심, 호중구감소증, 식욕 감소, 구토, 변비, 피로, 호중구 수 감소, 혈소판감소증, ALT 증가, AST 증가, 혈중 크레아티닌 증가, 혈소판 수 감소, 말초 부종 등, 화학항암요법에서 주로 관찰되어 예측 가능한 AEs이었음</li> <li>· (Causality) 시험약물에 의해 <math>\geq 15\%</math> 이상 보고된 AEs <ul style="list-style-type: none"> <li>- 오시머티닙 : 병용투여군은 설사(30.8%), 손발톱주위염(22.5%), 발진(22.5%), 구내염(20.3%), 건성 피부(15.6%). 단독투여군은 설사(34.2%), 손발톱주위염(25.8%), 건성 피부(21.5%), 발진(17.8%), 구내염(17.5%)으로 군 간 유사</li> <li>- 백금 화학요법 : 오심(34.1%), 빈혈(31.9%), 호중구감소증(19.6%), 피로 및 식욕 감소(각각 18.1%), 구토(16.7%), 혈소판 수 감소(16.3%), 호중구 수 감소(15.9%), 설사(15.2%)</li> <li>- 페메트렉시드 : 빈혈(38.8%), 오심(31.2%), 피로(22.1%), 호중구감소증(21.7%), 호중구 수 감소(21.4%), 식욕 감소(19.9%), 설사(19.2%), 구토(18.5%), 혈소판 수 감소(17.0%), ALT 증가 및 혈소판감소증(각각 16.3%) 백혈구 수 감소(15.6%)</li> </ul> </li> <li>· (Severity) <math>\geq 3</math>등급 AEs는 병용투여군에서 더욱 높은 빈도로 관찰되었으며, 많은 원인은 항암화학요법에 의한 AEs로 판단됨(table 47). 단독투여군 대비 병용투여군에서 <math>\geq 5\%</math> 높은 빈도로 보고된 <math>\geq 3</math>등급 AEs는 빈혈, 호중구감소증, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소, 혈소판감소증으로 모두 화학항암요법의 추가로 인한 혈액학적 독성으로 판단됨(아래 table 50 외의 <math>\geq 3</math>등급 AEs는 10명(3%) 미만으로 관찰되었음)</li> <li>· (AESIs) <ul style="list-style-type: none"> <li>- IDL/Pneumonitis : 두 군에서 모두 낮은 빈도로 유사하게 관찰(단독투여군 10명/3.6%, 병용투여군 9명/3.3%), <math>\geq 3</math>등급 이상의 경우도 단독투여군 5명(1.8%), 병용투여군 2명(0.4%)로 화학항암요법의 병용으로서 해당 AEs의 빈도 및 중증도에 미치는 영향은 관찰되지 않았음</li> <li>- Cardiac Failure : 투여 도중 베이스라인 대비 LVEF의 변화는 두 군 모두에서 관찰되지 않음. 베이스라인 대비 <math>\geq 10\%</math> 감소하고 절대량이 <math>&lt; 50\%</math>인 환자의 비율은 단독투여군에서 8명(3.0%), 병용투여군에서 21명(8.0%)임. 전반적으로 심장 관련 AEs의 빈도는 병용투여군에서 26명(9.4%), 단독투여군에서 10명(3.6%)로 더욱 높게 관찰되었으며, 이는 100 patient-years으로 환산할 경우에도 5.7 vs 2.4로 2배 이상에 해당함. 두 군 모두 대부분의 심장 관련 AE PTs는 박출률 감소였음. 심장 관련 AEs로 투여 중단이 발생한 경우는 단독투여군은 없었으며, 병용투여군은 5명(1.8%)이었음. 3건의 5등급 심장 관련 AESI가 보고되었으며(심부전 AE 2건, 폐부종 AE 1건, 모두 병용투여군), 단독투여군에서는 1건(울혈성 심부전)이 보고됨</li> <li>- Haematological Toxicities : 단독투여군에서는 66명(24.0%), 병용투여군에서는 197명(71.4%)로 3배 높게</li> </ul> </li> </ul>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>관찰됨. 병용투여군에서 대부분의 환자가 보고한 AE PTs는 호중구감소증, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소, 혈소판감소증, 백혈구 수 감소, 백혈구감소증으로, 항암화학요법의 병용으로 인한 것으로 판단됨</p> <p>· (Deaths)</p> <p>- AEs로 인한 사망 사건은 단독투여군에서 5명(1.8%), 병용투여군에서 8명(2.9%)로 보고됨. 2명 이상 보고된 AE PTs은 단독투여군은 COVID-19 폐렴이며, 병용투여군은 폐색전증, 폐렴, 심부전으로 약물과의 인과관계가 있는 사망은 단독투여군의 1명(0.4%), 병용투여군의 3명(1.1%)으로 모두 임상시험 대상 질환과 관련된 AEs임(폐렴, 폐색전증)</p> <p>· (SAEs)</p> <p>- 단독투여군에서 53명(19.3%), 병용투여군에서 104명(37.7%)로 보고되었으며, 병용투여군에서 ≥2%이상 보고된 SAEs는 폐색전증, 열성 호중구감소증, 혈소판 수 감소였음(단독투여군의 경우 폐렴)</p>

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- ‘ADAURA(3상)’의 최종 결과보고서를 검토한 결과, 주요 2차 유효성 평가변수로서 OS가 계획된 바와 같이 약 20% OS 성숙도 시점에 최종 분석되었으며, 그 결과 위약군 대비 시험군에서 사망의 위험을 51% 감소시킨 것이 확인됨(HR=0.49, 95.03% CI 0.34, 0.70; p<0.0001). K-M plot에서 최종 분석 시점의 치료 군 간 곡선의 분리가 초기에 관찰되고 그 상태가 투여 지속과 함께 유지되는 결과도 확인되었으며, 5년 생존률에서 위약 대비 시험군에서 10%의 생존률 증가가 관찰됨
- ‘FLAURA2(3상)’의 결과보고서를 검토한 결과, 동 시험에서 오시머티닙을 항암화학요법과 병용하여 투여받은 군은 오시머티닙을 단독으로 투여받은 군 대비 질병의 진행과 사망이 통계적으로 유의하게 감소한 것이 관찰되었으며, 이와 같은 결과는 하위군 분석에서도 전반적으로 유사한 경향으로 관찰됨

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- ‘ADAURA(3상)’의 최종 결과보고서를 검토한 결과, 최종 OS 분석과 함께 추적관찰 결과가 포함된 안전성 자료 업데이트 결과에서 기존에 보고된 혈액학적 독성 등이 유사한 빈도로 보고되었으며 새롭게 추가되거나 가중된

이상반응의 경향은 관찰되지 않음

- 'FLAURA2(3상)'의 결과보고서를 검토한 결과, 전반적으로 전체 AEs는 단독투여군 대비 병용투여군에서 높게 관찰되었으며 동 임상시험에서 확인된 결과는 이전 임상시험들에서 확인된 오시머티닙의 안전성 프로파일과 전반적으로 일치함

#### 6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

##### [D5164C00001(ADAURA)]

- EGFR 돌연변이 양성, IB-IIIa 병기에 해당하는 비소세포성폐암 환자에서 보조 화학항암요법의 유무와 상관 없이 종양의 수술적 완전 절제 이후 투여한 AZD9291 또는 위약의 안전성 및 유효성을 평가하는 이중눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 다기관, 임상 3상 시험이 제출되었음
- 제출된 자료를 검토한 결과, 전체 집단에서 무병 생존 기간 (DFS)의 위험도(HR) 0.27 (95% CI: 0.21, 0.34)으로 시험군에서 위약군 대비 질병의 진행 또는 사망의 위험이 낮았음을 확인함
- 동 시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 오시머티닙의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

##### [D5169C00001(FLAURA2)]

- EGFR 돌연변이 양성, 국소 진행성 또는 전이성 병기에 해당하는 비소세포성폐암 환자에서 백금 기반의 화학 요법과 폐메트렉시드의 병용요법의 여부와 상관 없이 1차 요법으로 투여한 오시머티닙의 안전성 및 유효성을 평가하는 공개 라벨, 무작위배정, 임상 3상 시험이 제출되었음
- 제출된 자료를 검토한 결과, 무진행 생존 (PFS) 중앙값은 단독투여군에서는 16.7개월 및 병용투여군에서는 25.5개월(HR=0.62 (95% CI: 0.49-0.79, P<0.0001)으로, 병용투여 시 단독투여 대비 무진행 생존 기간이 연장되었음
- 동 시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 오시머티닙의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

#### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

#### 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	허가일	2024.4.
제품명	타그리소정 40, 80밀리그램 (오시머티닙메실산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v11.0 (2023.11.10.)
주성분 및 함량	이 약 1정 중 주성분 '오시머티닙메실산염'(별규) 47.7, 95.4mg - 오시머티닙으로서 40, 80mg		
효능·효과 (추가)	병용요법 EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료에서 페메트렉시드와 백금 기반 항암 화학요법과 병용 요법		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>간질성 폐질환(ILD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>일반적인 의약품 감시 활동</li> <li>추가적인 의약품 감시 활동</li> <li>시판 후 조사(KOREA, KOREA PLUS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>첨부분서</li> <li>환자용 사용설명서</li> </ul>
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>심부전</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>일반적인 의약품 감시 활동</li> <li>추가적인 의약품 감시 활동</li> <li>시판 후 조사(KOREA, KOREA PLUS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>첨부분서</li> <li>환자용 사용설명서</li> </ul>
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
없음	해당사항 없음	해당사항 없음

\* 첨부분서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)