리브리반트주(아미반타맙)((주)한국얀센)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1병 중 amivantamab 350mg/7mL
제형 및 성상	투명 내지 유백광이 있는, 무색이거나 연한 노란색의 액이 무색 투명한 유리바이알에 든 주사제
효능·효과	1. **백금 기반 화학요법 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자에서의 단독요법** **[엑손 20 2차 이상 - 급여기준 설정]** 2. 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 1차 치료로서 카보플라틴 및 페메트렉시드와의 병용요법 **[엑손 20 1차 - 급여기준 미설정]** 3. 이전에 EGFR TKI를 포함하여 치료받은 적이 있는 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자에서의 카보플라틴 및 페메트렉시드와의 병용요법 **[엑손 common 2차 이상 - 급여기준 미설정]** 4. 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암성인 환자의 1차 치료로서 레이저티닙과의 병용요법 **[엑손 common 1차 - 급여기준 미설정]**
용법·용량	주입관련 반응 발생시 관리를 위하여, 주입 전 처치 약물을 투여한다 (아래 '주입 전 처치 약물' 참조). 이 약 투여를 시작하기 전에, 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법에 의하여 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손, 엑손 21(L858R) 치환, 또는 엑손 20 삽입 변이상태를 확인한다. 용량 - 18세 이상 성인 **매 3주 간격** 카보플라틴 및 페메트렉시드와 병용 시 이 약의 권장용량은 아래 표 1과 같다. (주입 속도 - 표 4 참조)

구 분	내 용

표 1. 이 약의 권장용량 및 3주 간격 투여일정

투여시작시 환자의 체중[a]	권장 용량	투여일정	이 약 바이알 (350mg/7mL) 수
80 kg 미만	1400 mg	제1주부터 제4주까지 주1회(총4회 용량) • 제1주 – 제1일과 제2일에 분할투여 • 제2, 3, 4주 – 제1일에 투여	4
	1750 mg	제7주부터 3주마다 1회 투여	5
80 kg 이상	1750 mg	제1주부터 제4주까지 주1회(총4회 용량) • 제1주 – 제1일과 제2일에 분할투여 • 제2, 3, 4주 – 제1일에 투여	5
	2100 mg	제7주부터 3주마다 1회 투여	6

[a] 이후 체중 변화가 있더라도 용량 변경은 필요하지 않다.

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

매 2주 간격

이 약의 단독요법 또는 레이저티닙과의 병용 시에 권장용량은 아래 표2와 같다. (주입 속도 –표 5 참조)

표 2. 이 약의 권장용량 및 2주 간격 투여일정

투여시작시 환자의 체중[a]	권장 용량	투여일정	이 약 바이알 (350mg/7mL) 수
80 kg 미만	1050 mg	제1주부터 제4주까지 주 1회 (총 4회 용량) • 제1주 – 제1일과 제2일에 분할투여 • 제2, 3, 4주–제1일에 투여	3
		제5주부터 2주마다 1회 투여	
80 kg 이상	1400 mg	제1주부터 제4주까지 주 1회 (총 4회 용량) • 제1주 – 제1일과 제2일에 분할투여 • 제2, 3, 4주 – 제1일에 투여	4
		제5주부터 2주마다 1회 투여	

[a] 이후 체중 변화가 있더라도 용량 변경은 필요하지 않다.

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

치료기간

질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여한다.

주입 전 처치 약물

이 약을 주입하기 전에 항상 항히스타민제와 해열제를 투여한다. 제

<table>
<tr><th>구 분</th><th>내 용</th></tr>
<tr><td></td><td>1주 제 1, 2일에는 글루코코르티코이드를 투여해야 하며, 이후 주입 시에는 필요에 따라 투여한다.

표 3: 전처치 약물
<table>
<tr><th>약물</th><th>용량</th><th>투여경로</th><th>전처치 약물 투여시점</th></tr>
<tr><td rowspan="2">항히스타민제*</td><td rowspan="2">디펜히드라민(25~50mg) 또는 이와 동등한 약</td><td>정맥</td><td>이 약 투여 전 15~30분</td></tr>
<tr><td>경구</td><td>이 약 투여 전 30~60분</td></tr>
<tr><td rowspan="2">해열제*</td><td rowspan="2">아세트아미노펜 (650~1,000mg)</td><td>정맥</td><td>이 약 투여 전 15~30분</td></tr>
<tr><td>경구</td><td>이 약 투여 전 30~60분</td></tr>
<tr><td>글루코코르티코이드‡</td><td>덱사메타손(20mg) 또는 이와 동등한 약</td><td>정맥</td><td>이 약 투여 전 60~120분</td></tr>
<tr><td>글루코코르티코이드 +</td><td>덱사메타손(10mg) 또는 이와 동등한 약</td><td>정맥</td><td>이 약 투여 전 45~60분</td></tr>
</table>
*이 약 투여 시 항상 필요하다.
‡이 약 처음 투여 시(제1주 제1일) 필요하다.
+이 약 두번째 투여 시(제1주 제2일) 필요하다; 이후 투여시에는 선택적이다.</td></tr>
<tr><td>의약품 분류</td><td>421(항악성종양제), 전문의약품</td></tr>
<tr><td>ATC</td><td>L01FX18</td></tr>
<tr><td>약리기전</td><td>EGFR-Met Bispecific Antibody
- EGFR 및 MET을 동시에 억제하는 이중특이적 항체</td></tr>
<tr><td>품목허가일</td><td>2022년 2월 15일</td></tr>
</table>

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

[엑손 20 관련]

○ EGFR 엑손 20 삽입 변이 비소세포폐암

- 폐암 유발 변이 중 EGFR(Epidermal growth factor receptor, 상피 성장인자 수용체) 활성화는 가장 보편적인 변이로서, 대부분 비소세포폐암 중에서 선암(adenocarcinoma)에서 발생함.[1)2)] EGFR 변이는 비소세포폐암 선암 환자 중 서양에서는 약 15~20%, 아시아인에서는 약 40~50%로 다른 지역에 비해 특히 아시아 지역에서 높은 유병률을 나타냄[3)4)]. 한국에서 진행된 연구에서는 비소세포폐암 선암 환자 중 약 43.5%의 환자가 EGFR 변이를 보이는 것으로 발표되었음.[5)6)]

- 이 중에서도 EGFR 엑손 20 삽입 변이는 common EGFR 변이로 불리는 엑손 19 결손, 엑손 21 L858R 변이에 이어 EGFR 변이 중 3번째로 나타나는 변이로, EGFR 변이 환자의 약 5~12%로 확인되는 매우 희귀한 변이임[7)8)9)].

---

1) Shi, Yuankai, et al. "A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)." Journal of thoracic oncology 9.2 (2014): 154-162.

2) Yoon, Hee-Young, et al. "Clinical significance of EGFR mutation types in lung adenocarcinoma: A multi-centre Korean study." PLoS One 15.2 (2020): e0228925.

3) Midha, Anita, Simon Dearden, and Rose McCormack. "EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII)." American journal of cancer research 5.9 (2015): 2892.

4) Melosky, Barbara, et al. "Worldwide prevalence of epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: a meta-analysis." Molecular Diagnosis & Therapy 26.1 (2022): 7-18.

5) Lee SH et al. “Analysis of mutations in epidermal growth factor receptor gene in Korean patients with non-small cell lung cancer: summary of a nationwide survey”. Journal of Pathology and Translational Medicine (2015); 49: 481-488

6) Choi et al. “Report of the Korean Association of Lung Cancer Registry (KALC-R), 2014”, 51(4) (2019); 1400-1410

7) Okahisa, Masanobu, et al. "Clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR Exon20 in-frame insertions in the near-loop and far-loop: Results from LC-SCRUM-Asia." Lung Cancer 191 (2024): 107798.

8) Robichaux, Jacqulyne P., et al. "Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC." Nature 597.7878 (2021): 732-737.

9) Lee, Jeonghyo, et al. "Landscape of EGFR mutations in lung adenocarcinoma: a single institute experience with comparison of PANAMutyper testing and targeted next-generation sequencing." Journal of Pathology and Translational Medicine 56.5 (2022): 249-259.

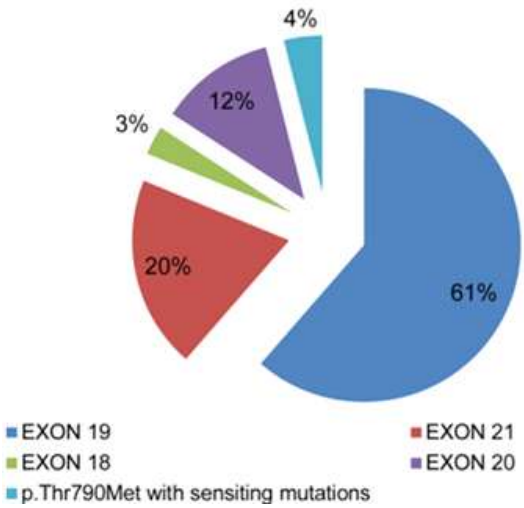


그림 1 EGFR 변이별 빈도

- 엑손 20 삽입 변이는 common mutation과 달리 ATP 친화력 감소와 TKI의 감수성을 높이지 않고, TKI domain의 C-helix를 활성화 형태로 변형시키며, 이러한 변형은 수용체 drug binding 부위에 대한 접근을 입체-구조적으로 막아 EGFR TKIs에 의한 효과적인 결합을 막는 것으로 알려져 있음[10)11)]. 따라서, 엑손 20 삽입 변이로부터 비롯된 비소세포폐암은 3세대 TKIs를 비롯하여 현재 허가된 모든 EGFR TKIs에 대한 저항성을 보임[12)13)].

○ 환자 특성 및 예후

- 비소세포폐암 중에서도 EGFR 엑손 20 삽입 변이 환자의 진단 시 임상적 특징은 common EGFR 변이와 비슷하나, 여성, 아시아인, 비흡연자에서 좀 더 흔하게 관찰되며 발병 연령이 비교적 젊은 경향을 보임[14)15)16)].

- EGFR 엑손 20 삽입 변이 환자는 기존의 EGFR-TKI에 반응하지 않으며, 백금기반 화학요법 치료 이후 2차 이상 치료 차수에서 정립된 표준치료요법이 없고, 현재 사용가능한 치료제의 효과는 무진행생존기간이 4개월, 전체생존기간은 1년 반도 채 되지 않아 효과가 극히 제한적임.

---

10) Simon Vyse et al. Amivantamab for the tr eatment of EGFR Exon 20 insertion mutant non-small cell lung cancer. Expert Review Of Anticaner Therapy 2022;22(1)

11) Simon Vyse et al. Targeting EGFR Exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. Signal Transduct Target Ther. 2019 Mar 8;4:5.

12) NCCN guideline Non-small cell lung cancer version 5.2026

13) Kwon, Christina Soeun, et al. "Non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutation: a systematic literature review and meta-analysis of patient outcomes." Current Medical Research and Opinion 38.8 (2022): 1341-1350.

14) Geoffrey R Oxnard et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR Exon 20 insertions. J Thorac Oncol. 2013 Feb;8(2):179-84.

15) Fang, Wenfeng, et al. "EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer." BMC cancer 19 (2019): 1-9.

16) Choudhury, Noura J., et al. "Response to standard therapies and comprehensive genomic analysis for patients with lung adenocarcinoma with EGFR exon 20 insertions." Clinical Cancer Research 27.10 (2021): 2920-2927.

○ 현행 치료

- (1차) pemetrexed + platinum 또는 pembrolizumab + pemetrexed + platinum 가 사용됨.
- (2차 이상) 1차 백금기반 화학요법 이후 진행된 환자에서, 백금기반 이외의 항암 화학요법 단독요법 (docetaxel, vinorelbine, gemcitabine)를 투여함.
  - NCCN, ASCO, ESMO, pan-Asian ESMO 가이드라인에서는 2차 이상의 subsequent therapy로 신청품을 권고하고 있고, docetaxel, pemetrexed, gemcitabine 등 백금기반 이외 화학요법과 면역항암제는 신청품 치료 이후 진행된 환자에서 투여하도록 권고하고 있으며, TKI는 엑손 20 삽입 변이 환자에서는 권고하고 있지 않음.

[엑손 common 관련]

○ EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 비소세포폐암

- EGFR 변이 중 가장 흔하게 확인되는 주요 변이인 Exon 19 결실(19del) 또는 Exon 21 치환(L858R substitution)은 전체 EGFR 변이 환자에서 각각 52.1%, 34.1%로 비소세포폐암 변이 중 약 86.2%를 차지하며, 2가지 변이를 통틀어 common EGFR 변이라고 일컬음.

○ 환자 특성 및 예후

- 비소세포폐암은 대부분 질병이 상당히 진행된 상태에서 진단되며, 질병이 빠르게 악화되고 높은 뇌전이 발생율을 보여 타 암종 대비 낮은 생존결과를 보이고, 환자의 삶의 질을 크게 낮추는 중증 질병임.
- EGFR변이가 있는 비소세포폐암 환자에서 EGFR변이가 없는 환자 보다 뇌전이 비율이 더 높게 보고되었음. 2011년부터 2017년 10월까지 미국 Flatrion Health Foundation Medicine에서 비소세포폐암 환자의 database를 후향적으로 분석 했을 때, 뇌전이가 있는 비소세포폐암 환자에서 EGFR 변이 비율이 뇌전이가 없는 비소세포폐암 환자에서의 EGFR 변이 비율보다 더 높게 분석되었음(13.56% vs. 9.60%, $p<0.0001$)

○ 현행 치료

- (1차) EGFR 변이 종양은 EGFR signaling의 비정상적인 과활성에 기인하므로, EGFR 변이 비소세포폐암 치료에는 주로 EGFR Tyrosine kinase inhibitor(TKI) 약제가 사용됨.
  - 1세대 EGFR-TKIs인 gefitinib, erlotinib은 EGFR만을 target하는 표적치료제로, 기존 표준치료였던 백금기반 항암요법 대비 개선된 반응률과

무진행생존(PFS)를 보여 비소세포폐암 치료의 패러다임을 바꾸는 역할을 하였음. afatinib, dacomitinib 등의 2세대 EGFR-TKI는 1세대에 비해 치료 효과가 높고 1세대에 내성이 있는 변이체에도 효과를 나타냈음.

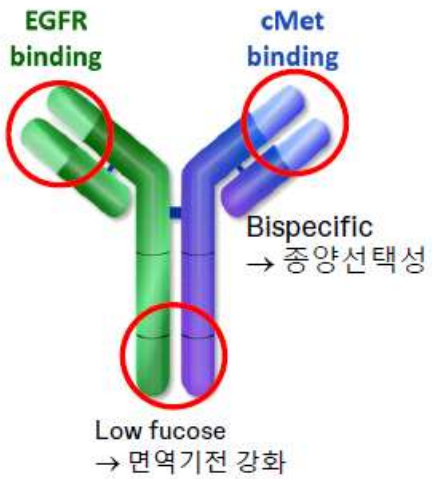
- 3세대 EGFR-TKI인 osimertinib, lazertinib은 1, 2세대 치료제로는 효과가 나타나지 않는 EGFR T790M 변이를 표적으로 개발되었으나, wild-type EGFR을 최소한으로 억제하면서 common EGFR(엑손 19 결손 및 엑손 21(L858R) 치환 변이) 및 T790M 변이를 선택적으로 억제함으로써, 기존 1, 2세대 치료제 대비 개선된 효과를 보여 전 세계적으로 1차 표준치료로 권고되고 있음.

- (2차 이상) 1세대 또는 2세대 치료 후 진행한 경우, EGFR T790M 돌연변이가 추가로 확인되면 3세대 EGFR TKI (osimertinib, lazertinib) 사용가능하고, 그렇지 않은 경우는 세포독성 항암제 (pemetrexed + platinum 등)을 사용함.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “①백금 기반 화학요법 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자에서의 단독요법, ②표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 1차 치료로서 카보플라틴 및 페메트렉시드와의 병용요법, ③이전에 EGFR TKI를 포함하여 치료받은 적이 있는 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자에서의 카보플라틴 및 페메트렉시드와의 병용요법, ④표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암성인 환자의 1차 치료로서 레이저티닙과의 병용요법”에 허가된 약제임.

- 신청품은 EGFR-Met Bispecific Antibody로 EGFR 및 MET을 동시에 억제하는 이중특이적 항체임.
  - EGFR 및 MET 수용체의 세포외 domain에 결합하여 신호전달 기능을 억제하고, 리간드 유도 활성화를 차단하여 보완적 경로 pathway 활성화를 제한하여 더 좋은 효과를 나타냄.
  - 아미반타맙은 receptor-antibody complex endocytosis를 통해 EGFR, MET 수용체 분해를 유도하여, 해당 신호전달 경로를 방해하여 리간드와 무관하게 receptor-driven disease에도 관여하여 종양의 성장과 진행을 막음.
  - 아미반타맙의 낮은 fucose 수준은 표적된 세포를 자연살해세포, 대식세포와 같은 면역 효과기 세포가 각각, ADCT와 ADCC를 통해 파괴하도록 더욱 효과적으로 유도함(immune cell-directing activity).



(3) 교과서 및 임상진료지침[17)18)19)20)]

① 엑손 20 2차이상

○ 신청품은 교과서[21)22)23)] 및 임상진료지침에서 이전 백금기반요법으로 치료 후 질병이 진행된 EGFR 엑손 20삽이 변이 비소세표폐암 성인환자의 치료제로 신청품을 권고하고 있음.

- NCCN (Category 2A)
- ASCO (Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Strong)
- ESMO (III, B; ESMO-MCBS v2.0 score: 3)
- Pan-Asian adapted ESMO (II, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3)

② 엑손 20 1차

○ 신청품은 교과서[24)25)26)] 및 임상진료지침에서 EGFR 엑손 20삽이 변이 비소세포폐암 성인환자의 1차 치료제로 신청품+chemotherapy를 권고하고 있음.

- NCCN (Category 1)(preferred)
- ASCO (Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong)
- ESMO (I, B; ESMO-MCBS v2.0 score: 3)
- Pan-Asian adapted ESMO (I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3)

③ 엑손 common 2차이상

○ 신청품은 교과서[27)] 및 임상진료지침에서 이전에 EGFR TKI를 포함하여 치료받은 적이 있는 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 비소세포폐암 성인환자의 치료제로 신청품+chemotherapy를 권고하고 있음.

- NCCN (Category 1)(preferred)

---

17) NCCN Guidelines Version 5.2026 Non-Small Cell Lung Cancer

18) ASCO Living Guideline, Version 2026.3

19) ESMO Living Guideline v1.3 (2026.2) - Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

20) Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guideline (2024.11.29.)

21) Cancer, 12th Edition. Chapter 30. Non-small-cell Lung Cancer

22) Ferri's Clinical Advisor 1. 2025, 674-681.e3. Chapter. Lung Neoplasms, Primary

23) Conn's Current Therapy 2023, 916-927. Chapter. Lung Cancer

24) Cancer, 12th Edition. Chapter 30. Non-small-cell Lung Cancer

25) Conn's Current Therapy 2025, 959-970. Chapter. Lung Cancer

26) Harrison's principles of internal medicine 21st edition. Chapter: Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR mutation

27) Cancer, 12th Edition. Chapter 30. Non-small-cell Lung Cancer

- ASCO (Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong)
- ESMO (I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: 2)
- Pan-Asian adapted ESMO (I, A)

④ 엑손 common 1차

○ 신청품은 교과서[28)29)30)] 및 임상진료지침에서 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 비소세포폐암 성인환자의 1차 치료제로 신청품+lazertinib을 권고하고 있음.

- NCCN (Category 1)(preferred)
- ASCO (Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong)
- ESMO (I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: 4)
- Pan-Asian adapted ESMO(I, A; not EMA approved)

28) Cancer, 12th Edition. Chapter 30. Non-small-cell Lung Cancer

29) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition, 2023

30) Goldman-Cecil Medicine, 27th Edition, 2024

(4) 임상 연구 논문

▢ 신청품의 임상시험으로 엑손20 2차이상 관련 총 7편과, 엑손20 1차관련 2편, 엑손 common 2차 이상과 1차는 각각 1편을 분석함.

① 엑손 20 2차이상

○ **[CHRYSALIS, 단일군, 1상]**[31] 백금기반 화학요법 치료에도 질병이 진행된 EGFR 엑손 20 삽입 변이가 있는 비소세포폐암 환자(n=114)를 대상[32]으로 신청품의 2상 권장 용량 결정 및 유효성과 안전성을 평가하기 위해 시행된 2-part 코호트[33], 오픈라벨, 다기관, 1상 임상시험[34] 결과,

– [1차 평가결과[35]]

- (Part 1) 최대 내약 용량은 최대 평가 용량인 1750mg까지 규명되지 않았으며, 안전성, 약물동태학/약물역학 자료를 토대로 RP2D를 1050mg (1450mg ≥80kg)로 결정함.
- (Part 2) 81명 중 3명이 CR, 29명이 PR에 도달하여 전체반응률 ORR[36]은 40%(95% CI, 29 to 51), CBR[37]은 74%(95% CI, 63 to 83)로 관찰됨.

– [2차 평가결과[38]]

---

31) Keunchil et al, Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion- Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol. 2021; 20;39(30):3391-3402.

32) 대상환자 기준 및 특성 (발췌)

포함기준	배제기준	피험자 특성
• 18세 이상 성인 • 전이성 또는 절제불가능한 비소세포폐암 환자 • 표준치료에도 질병이 진행되거나, 부적합하거나, 표준치료를 거부한 환자 • Local testing 또는 central NGS testing (ctDNA or tumor tissue)으로 EGFR 엑손 20 삽입 변이가 진단된 환자 • ECOG performance status가 1 이하인 환자	• 이전에 EGFR 엑손 20 삽입 변이를 타겟으로 하는 TKI 치료 경험이 있는 환자 • 치료되지 않거나 활성이 있는 뇌 전이가 있는 환자	• 엑손 20ins 유효성 평가 대상 환자는 총 81명으로 median 연령은 62세로 48명(59%)이 여성, 40명(49%)이 아시아인이었으며 모든 환자가 백금 기반 화학요법 치료를 받았음. • 이전 치료의 median 차수는 2(range, 1-7)였으며, 20명(25%)은 EGFR TKIs, 37명(46%)은 면역항암치료제 치료를 받았음.

33) 연구설계 : 1상, 오픈라벨, 2-part 코호트 연구, 전향적, 참여국가(대한민국, 미국, 일본, 캐나다 등 9개국)

Part 1 (n=77)	[dose-escalation] 최대내약용량, 2상 권장 용량(RP2D; recommended phase 2 dose)을 결정
Part 2 (n=285, 총 6개 코호트 그룹-EGFR 및 MET변이) * 코호트 D (EGFR 엑손20 변이) : 안전성평가: 114명, 유효성평가: 81명	[dose-expansion study] RP2D의 유효성·안전성 평가(코호트 D: EGFR Exon20ins mutation) - Cohort D(엑손 20ins) 중 이전 백금 치료 환자에서 cutoff 시점에 3번 이상의 질병 평가가 가능했던 환자(n= 81)에 대한 유효성 평가 - 1,050mg(<80kg) or 1400mg(≥80kg) amivantamab C1 weekly and C2+ biweekly

34) 연구기간 : 환자 등록 (2016.5.27.~ 2020.6.8.)

Safety Data cutoff	2020.6.8.	median follow-up 5.1개월(0.2-29.3)
Efficacy Data cutoff	2020.10.8.	median follow-up 9.7개월(1.1-29.3)

35) 1차 평가지표: ① Part 1: DLT(dose-limiting toxicity) / ② Part 2: ORR(overall response rate) by BIC(Blinded Independent Central, 독립적 중앙검토회)

36) ORR: Proportion of total patients in the efficacy population who had partial and complete response

37) CBR: Proportion of total patients in the efficacy population who had partial and complete response or stable disease for at least 11 weeks (corresponding to two disease assessments).

38) 2차 평가지표: 반응 기간(DOR; Duration of Response), 임상적 이점 비율(CBR; Clinical Benefit Rate), 무진행 생존율(PFS; Progression Free Survival), 전체 생존율(OS; Overall Survival)

- mPFS는 8.3개월(95% CI, 6.5-10.9)이었으며, mOS는 22.8개월(95% CI, 14.6-NR)로 아직 도달하지 않았음.
- Data cutoff 시점에 투여 중인 15명의 반응 환자의 mDOR은 11.1개월(95% CI, 6.9-NR)이었으며, 75%는 첫 평가 때 반응이 나타났음.
- 질병 진행 또는 사망은 47명(58%)에서 관찰됨.

– [안전성[39]]

- EGFR 엑손20ins군의 안전성은 RP2D를 투여한 전체군과 유사하였음.
- Grade ≥3 이상반응은 40명(35%)에서 관찰되었으며, 가장 흔한 반응은 저칼륨혈증(5%), 발진(4%), 폐색전증(4%), 설사(4%), 호중구감소증(4%)이었음.
- 치료관련 Grade ≥3 이상반응은 18명(16%)에서 관찰되었으며, 가장 흔한 반응은 발진(4%), Infusion related reaction (3%), 호중구감소증(3%)이었음.
- 치료관련 심각한 이상반응은 10명(9%)에서 관찰되었으며, IRR(2명), 설사(2명), 연조직염(1명), 감염성 피부낭종(1명), 간질성 폐질환(1명), 폐렴(1명), 심방조동(1명), toxic epidermal necrolysis(1명)이었음.
- Grade 5 치료관련 부작용은 없었음.

○ **[간접비교1, (CHRYSALIS) vs (미국 RW data)]**[40] EGFR 엑손 20 삽입 변이가 있는 비소세포폐암 환자에서 CHRYSALIS 연구의 신청품 투여군(n=81)과 Real-world data에서 임상의가 선택한 항암 치료제 투여군(n=125)과의 효과를 비교[41]한 결과,

– [평가결과[42]]

- ORR은 신청품 40%, 외부 대조군 16%로 관찰됨(OR 3.47; 95% CI 1.90-6.33)
- mPFS는 신청품군 대비 외부 대조군이 8.3개월 vs 2.9개월으로 신청품

39) 코호트D군(EGFR 엑손20ins군)의 안전성 평가군(n=114), RP2D(recommended phase 2 dose) 투여한 환자군 (n=258)

40) Minchom et al, Amivantamab compared with real-world therapies in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations who progressed after platinum-based chemotherapy, Lung Cancer 168 (2022) 74-82

41) 대상환자 기준 및 특성 (발췌)

포함기준	피험자 특성
• CHRYSALIS군은 백금 기반 화학요법 이후 EGFR 엑손 20 삽입 변이 환자 (n=81) • 외부 대조군은 RW data 환자 중 CHRYSALIS 포함기준을 만족하는 환자 - 외부자료원: 미국기반회사인 ConcertAI, COTA, Flatiron의 전자의무기록(EHR)	• 중복 환자와 ECOG missing 환자을 제외한 Pooled RW dataset은 125명으로 분석되었음 • 외부 대조군이 치료받은 치료제는 백금기반 이외의 화학요법(25.1%), 면역항암제(24.2%), 백금 기반 화학요법(16.3%), EGFR TKIs(16.3%)였음.

42) 평가지표: 전체 반응률(ORR; Overall Response Rate), 다음 치료까지의 시간(TTNT; Time to next treatment), 무진행 생존율(PFS; Progression Free Survival), 전체 생존율(OS; Overall Survival)

군이 유의하게 53% 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.47, 95%CI 0.34-0.65)

- mTTNT는 신청품군 대비 외부 대조군이 14.8개월 vs 4.8개월으로 신청품군이 유의하게 60% 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.40, 95%CI 0.28-0.57)
- mOS는 신청품군 대비 외부 대조군이 22.8개월 vs 12.8개월으로 신청품군이 유의하게 51% 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.49, 95%CI 0.31-0.77)
- ORR, PFS, TTNT, OS에 대한 여러 민감도 분석은 기본 분석과 일관된 결과를 보여주었음.

○ **[간접비교2, (CHRYSALIS) vs (유럽/미국 RW data)]**[43] EGFR 엑손 20 삽입 변이가 있는 비소세포폐암 환자의 2차 이상 치료에서 CHRYSALIS 연구의 신청품 투여군(n=114)과 Real-world data에서 임상의가 선택한 항암 치료제 투여군(n=349)과의 효과를 비교[44]한 결과,

- [평가결과[45]]
  - ORR은 신청품은 36.8%, 외부 대조군 17.0%로 관찰됨(OR 2.84; 95% CI 1.68-4.79).
  - mPFS는 신청품군 대비 외부 대조군이 6.93개월 vs 4.17개월으로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.55, 95%CI 0.43-0.70)
  - mTTNT는 신청품군 대비 외부 대조군이 12.42개월 vs 5.36개월으로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.44, 95%CI 0.33-0.57)
  - mOS는 신청품군 대비 외부 대조군이 22.77개월 vs 12.52개월으로 신청

43) Chouaid et al, An Adjusted Treatment Comparison Comparing Amivantamab Versus Real-World Clinical Practice in Europe and the United States for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Activating Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Mutations. Adv Ther. 2023; Mar;40(3):1187-1203.

44) 대상환자 기준 및 특성 (발췌)

포함기준	피험자 특성
• CHRYSALIS군: 백금 기반 화학요법 이후 EGFR 엑손 20 삽입 변이 환자 (n=114), • 외부 대조군은 RW data 환자 중 CHRYSALIS 포함기준을 만족하는 환자 - 외부자료원: National Registry ✓ 영국 Public Health England ✓ 독일 the Network Genomic Medicine, CRISP ✓ 프랑스 ESME ✓ 미국 Flatiron, ConcertAI, COTA	• EU+US cohort의 조정 전 baseline 특성은 CHRYSALIS 군과 유사하였음. IPW-ATT 조정을 통해 두 코호트간 면밀하게 매칭된 특성으로 인해 비교가능성이 개선되었음. • 외부대조군이 치료받은 치료제는 EU에서는 EGFR TKIs(21.5%), 백금기반 이외의 화학요법(20.0%), 면역항암제(19.0%)이었으며, 미국에서는 EGFR TKIs(26.7%), 백금기반 이외의 화학요법(25.2%), 면역항암제(16.5%)이었음.

45) 평가지표: 전체 반응률(ORR; Overall Response Rate), 다음 치료까지의 시간(TTNT; Time to next treatment), 무진행 생존율(PFS; Progression Free Survival), 전체 생존율(OS; Overall Survival). IPW-ATT(Inverse Probability Weighting-Average Treatment effect among the Treated) scheme을 통한 조정으로 주요 예후인자의 차이를 보정하였음.

품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.47, 95%CI 0.34-0.62)

- ORR, PFS, TTNT, OS에 대한 EU cohort, US cohort 분석은 EU+US pooled 분석과 일관된 결과를 보여주었음

○ **[간접비교3, (CHRYSALIS) vs (유럽 RW data)]**[46] EGFR 엑손 20 삽입 변이가 있는 비소세포폐암 환자의 2차 이상 치료에서 CHRYSALIS 연구의 신청품 투여군(n=115)과 Real-world data에서 임상의가 선택한 항암 치료제 투여군(n=38)과의 효과를 비교[47]한 결과,

- [평가결과[48]]

  - ORR은 신청품은 36.8%, 외부 대조군 17.2%로 관찰됨(OR 2.80; 95% CI 1.26-6.22).
  - mPFS는 신청품군 대비 외부 대조군이 6.93개월 vs 3.38개월으로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.42, 95%CI 0.29-0.61)
  - mTTNT는 신청품군 대비 외부 대조군이 12.42개월 vs 5.95개월으로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.47, 95%CI 0.27-0.81)
  - mOS는 신청품군 대비 외부 대조군이 23.13개월 vs 10.25개월으로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.48, 95%CI 0.26-0.90)

○ **[간접비교4, (CHRYSALIS) vs (일본 RW data)]**[49] EGFR 엑손 20 삽입 변이가 있는 비소세포폐암 환자에서 CHRYSALIS 연구의 신청품 투여군(n=115)과 Real-world data에서 임상의가 선택한 항암 치료제 투여군(n=94)과의 효과를 비교[50]한 결과,

---

46) Christopoulos P et al, Amivantamab Compared with Real-World Physician's Choice after Platinum-Based Therapy from a Pan-European Chart Review of Patients with Lung Cancer and Activating EGFR Exon 20 Insertion Mutations. Cancers (Basel). 2023 Nov 8;15(22):5326.

47) 대상환자 기준 및 특성 (발췌)

포함기준	피험자 특성
• CHRYSALIS군: 백금 기반 화학요법 이후 EGFR 엑손 20 삽입 변이 환자 (n=115) 2021.3.30 data cut-off • 외부 대조군은 RW data 환자 중 CHRYSALIS 포함기준을 만족하는 환자 (전체군 및 아시아군) - 외부자료원: 전유럽 다기관 연구(CATERPILLAR-RWE) ✓ 폐암 유전체 스크리닝 프로젝트로, 암 표지자, 환자의 임상적 특징, 치료제 기록, 임상 효과를 수집함	• 외부대조군 환자들이 CHRYSALIS 대비 이전 치료 차수가 유의하게 많았음(all p<0.001, Asian p=0.048) • 나이, 성별, 흡연 기록은 두 군과 유사하였음 • 분석에 포함된 309개의 이전 치료 차수 중 외부 대조군은 docetaxel(22.0%), 면역항암제(21.7%), EGFR TKIs(19.1%)를 백금기반 이후에 투여받았음

48) 평가지표: 전체 반응률(ORR; Overall Response Rate), 다음 치료까지의 시간(TTNT; Time to next treatment), 무진행 생존율(PFS; Progression Free Survival), 전체 생존율(OS; Overall Survival).

49) Tae Min Kim et al. Amivantamab compared with real-world therapies in patients with advanced non-small cell lung cancer EGFR Exon 20 insertion mutations after platinum-based chemotherapy. Acta Oncol. 2023 Dec;62(12):1689-1697.

- [전체군 평가결과[51)]]
  - ORR은 신청품은 41.7%, 외부 대조군 14.1%로 관찰됨(OR 4.40; 95% CI 2.62-7.40).
  - mPFS는 신청품군 대비 외부 대조군이 6.74개월 vs 4.73개월으로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.59, 95%CI 0.45-0.78)
  - mTTNT는 신청품군 대비 외부 대조군이 12.16개월 vs 5.09개월으로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.39, 95%CI 0.29-0.53)
  - mOS는 신청품군 대비 외부 대조군이 19.88개월 vs 14.09개월으로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.59, 95%CI 0.40-0.88)
- [아시아군 평가결과[52)]]
  - ORR은 신청품은 44.3%, 외부 대조군 13.3%로 관찰됨(OR 5.18; 95% CI 2.80-9.60).
  - mPFS는 신청품군 대비 외부 대조군이 6.74개월 vs 4.30개월으로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.59, 95%CI 0.41-0.84)
  - mTTNT는 신청품군 대비 외부 대조군이 8.94개월 vs 4.96개월으로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.39, 95%CI 0.27-0.58)
  - mOS는 신청품군 대비 외부 대조군이 NE vs 13.40개월으로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.44, 95%CI 0.26-0.74)

50) 대상환자 기준 및 특성 (발췌)

포함기준	피험자 특성
• CHRYSALIS군: 백금 기반 화학요법 이후 EGFR 엑손 20 삽입 변이 환자 (n=115) 2021.3.30 data cut-off • 외부 대조군은 RW data 환자 중 CHRYSALIS 포함기준을 만족하는 환자. (전체군 및 아시아군) - 외부자료원: 일본 LC-SCRUM-Asia data ✓ 환자 의무기록이 유럽 전역의 19개 병원에서 2011년 1월부터 2021년 5월까지 수집되었으며 최종 17개 병원의 자료가 포함되었음	• 외부대조군 환자들이 CHRYSALIS 대비 이전 치료 차수가 유의하게 많았음(all p<0.001, Asian p=0.048) • 나이, 성별, 흡연 기록은 두 군과 유사하였음 • 분석에 포함된 309개의 이전 치료 차수 중 외부 대조군은 docetaxel(22.0%), 면역항암제(21.7%), EGFR TKIs(19.1%)를 백금기반 이후에 투여받았

51) 평가지표: 전체 반응률(ORR; Overall Response Rate), 다음 치료까지의 시간(TTNT; Time to next treatment), 무진행 생존율(PFS; Progression Free Survival), 전체 생존율(OS; Overall Survival).

52) 평가지표: 전체 반응률(ORR; Overall Response Rate), 다음 치료까지의 시간(TTNT; Time to next treatment), 무진행 생존율(PFS; Progression Free Survival), 전체 생존율(OS; Overall Survival).

○ **[간접비교5, (CHRYSALIS) vs (일본 RW data)]**[53] EGFR 엑손 20 삽입 변이가 있는 비소세포폐암 환자의 2차 이상 치료에서 CHRYSALIS 연구의 신청품 투여군(n=115)과 Real-world data에서 현재 가능한 치료제 투여군[54]과의 효과를 비교[55]한 결과,

- [평가결과[56]]
  - DTX(n=114, docetaxel with or without bevacizumab/ramucirumab) 대조군
    - ✓ mOS는 신청품군 대비 DTX대조군이 19.9개월 vs 16.6개월이었음(HR 0.67, 95%CI 0.43-1.04, p-value=0.07)
    - ✓ mPFS는 신청품군 대비 DTX대조군이 6.74개월 vs 6.21개월이었음(HR 0.81, 95%CI 0.57-1.16, p-value=0.25)
  - TKIs(n=114, classical tyrosine kinase inhibitors) 대조군
    - ✓ mOS는 신청품군 대비 TIK대조군이 19.9개월 vs 10.4개월로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.43, 95%CI 0.26-0.71, p-value<0.001)
    - ✓ mPFS는 신청품군 대비 TKI대조군이 6.74개월 vs 2.83개월로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.39, 95%CI 0.26-0.59, p-value<0.001)
  - ICIs(n=115, immune checkpoint inhibitors)대조군
    - ✓ mOS는 신청품군 대비 ICIs대조군이 19.9개월 vs 14.6개월로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.63, 95%CI 0.41-0.99, p-value=0.046)
    - ✓ mPFS는 신청품군 대비 ICIs대조군이 6.74개월 vs 3.45개월로 신청품군이 유의하게 더 큰 위험 감소를 보여주었음(HR 0.44, 95%CI 0.30-0.66, p-value<0.001)

---

53) Masanobu Okahisa, et al. Clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR Exon20 in-frame insertions in the near-loop and far-loop: Results from LC-SCRUM-Asia. Lung Cancer. 2024 May;191:107798.

54) DTX(n=114, docetaxel with or without bevacizumab/ramucirumab), TKIs(n=114, classical tyrosine kinase inhibitors), ICIs(n=115, immune checkpoint inhibitors)

55) 대상환자 기준 및 특성 (발췌)

포함기준	피험자 특성
• CHRYSALIS군: 백금 기반 화학요법 이후 EGFR 엑손 20 삽입 변이 환자 (n=115) 2021.3.30 data cut-off • 외부 대조군은 RW data 환자 중 CHRYSALIS 포함기준을 만족하는 환자. - 외부자료원: 일본 LC-SCRUM-Asia data	• NGS와 PCR이 성공적으로 분석된 10,719명 중 엑손 20 삽입변이가 있는 환자는 189명(9%)였음. 환자 연령 중앙값은 62세(32-90)였음. • 1차, 2차, 3차, 4차 치료를 받은 환자가 각각 100%, 69%, 53%, 38%였으며, 1차 치료 대부분은 백금기반 화학요법(75%)이었음.

56) 평가지표: 무진행 생존율(PFS; Progression Free Survival), 전체 생존율(OS; Overall Survival)

○ **[국내 단일군연구]**[57] EGFR 엑손 20 삽입 변이가 있는 비소세포폐암 환자의 국내 단일군(n=42) 연구[58] 결과,

- [평가결과[59]] ORR은 33%, DCR은 76%, OS는 27.2개월(95% CI, 17.4-37.0), PFS는 11.8개월(95% CI, 5.6-18.0)로 나타남.
- [안전성] 신청품 관련 부작용 중 발진이 가장 흔했으며, 29명(69%)이 경험함. 이 중 2명(5%)는 grade 3 발진, 14명(33%)은 손톱 독성, 9명(21%)은 부종이 나타남.

57) Choi, Dae-Ho, et al. Effectiveness and safety of amivantamab in EGFR exon 20 insertion (E20I) mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC). Transl Lung Cancer Res. 2023 Dec26;12(12):2448-2459

58) 대상환자 기준 및 특성 (발췌)

포함기준	피험자 특성
• E20I 변이 환자 중 삼성서울병원에서 Amivantamab 치료를 받은 환자를 포함 - 자료원: 전자 의무기록(EMR) database	• 총 42명의 환자가 분석 대상에 포함되었으며 이 중 16명은 1상 연구에 등록되었고, 26명은 EAP(early access program)를 통해 amivantamab 치료를 받았음. • 9명(21%)은 TKIs, 16명(38%)은 면역관문억제제, 40명(95%)은 백금기반 화학요법을 Amivantamab 투여 이전에 진행함.

59) 평가 지표: 무진행 생존율(PFS; Progression Free Survival), 전체 생존율(OS; Overall Survival), 전체 반응률(ORR; Objective Response Rate), 질병통제율(DCR; disease control rate)

② 엑손 20 1차

○ [PAPILLON, RCT 3상][60] 이전에 치료를 받지 않은 EGFR 엑손 20 삽입 변이가 있는 비소세포폐암 환자(n=308)를 대상[61]으로 신청품+화학요법(pemetrexed + carboplatin) 병용요법과 화학요법(pemetrexed + carboplatin)의 효능 및 안전성을 비교[62]한 다기관, 무작위배정 3상 임상시험[63] 결과,

- [1차 평가결과[64]] mPFS는 신청품 병용요법군에서 11.4개월(95% CI, 9.8-13.7), 대조군에서 6.7개월(95% CI, 5.6-7.3)로, 신청품 병용요법군에서 유의하게 길었음(HR 0.40, 95% CI 0.30-0.53; P<0.001)

- [2차 평가결과[65]]
  - ORR은 신청품 병용요법군에서 73%(95% CI, 65-80), 대조군에서 47%(95% CI, 39-56)였음. (rate ratio 1.50; 95% CI, 1.32-1.68; P<0.001)
  - mOS는 신청품 병용요법군에서 도달하지 않았고, 대조군에서 24.4개월(95% CI, 22.1-NE)였음 (HR 0.67, 95% CI, 0.42-1.09; P=0.11).
  - 객관적 반응 지속 기간의 중앙값은 신청품 병용요법군에서 9.7개월(95% CI, 8.2-13.5),대조군에서 4.4개월(95% CI, 4.1-5.6)이었음.

---

60) Caicun Zhou et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. N Engl J Med 2023;389:2039-2051

61) 대상환자 기준 및 특성 (발췌)

포함기준	배제기준
• 18세 이상의 EGFR 엑손20 삽입 돌연변이를 가진 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자. • ECOG status가 1 이하인 환자	• 이전에 국소 진행성 또는 전이성 암의 전신 치료를 받았던 환자. 단, 다음은 제외되지 않음. ✓ 12개월 전에 완료된, 수술 전/후 보조요법으로 백금 기반 항암 요법을 받은 환자. ✓ 무작위 배정 6개월 전에 완료된, 국소 방사선치료를 받은 환자. ✓ 승인된 EGFR tyrosine kinase inhibitor(TKI)를 사용하였으나 약물 반응이 없었다고 입증된 환자.

62) 무작위배정 308명 (시험기간: 2015년 7월 ~ 2016년 6월), 참여국가(미국, 영국, 일본, 중국, 한국 등 24개국)

구분	시험군 ACP (n=153)	대조군 CP (n=155)
Treatment (1주기: 21일)	**Amivantamab** - 첫 4주: 1주마다 1400/1750*mg IV - 제 7주부터: 1주기마다 1750/2100*mg IV * *체중80kg 이상* **Carboplatin** 1주기 당 AUC5 IV 처음 4주기 **Pemetrexed** 1주기 당 500mg/m^2 IV	**Carboplatin** 1주기 당 AUC5 IV 처음 4주기 **Pemetrexed** 1주기 당 500mg/m^2 IV

* 윤리적인 이유로 인해 CP군에서 질병진행이 확인된 환자는 Amivantamab 치료를 받을 수 있도록 교차투여(Crossover)를 허용함

63) 추적 관찰기간 중앙값 : 14.9개월 / 치료 기간 중앙값 : 시험군(9.7개월), 대조군(6.7개월)

64) 1차 평가지표: 무진행 생존기간(PFS; Progression Free Survival) - 독립중앙검토위원회(ICR)가 평가한 무작위 배정 이후 질병 진행 또는 사망까지의 시간으로 정의됨.

65) 2차 평가지표
- 객관적 반응률(ORR; objective response rate) : RECIST 정의에 따른 완전 반응 또는 부분 반응으로 정의됨.
- 전체 생존율(OS; Overall Survival) : 무작위 배정 이후 모든 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의됨.
- 반응 지속 기간(Response duration) : 후속치료까지의 시간(time to subsequent therapy):첫 번째 후속치료 후 무진행 생존기간 (progression-free survival after first subsequent therapy)
- 증상적 무진행 생존기간 (symptomatic progression-free survival)
- 안전성(safety)

- 후속치료 후 무진행생존 (PFS2) 중앙값은 신청품 병용요법군에서는 아직 도달하지 않았고, 대조군에서 17.2개월이었음(HR 0.49, 95% CI, 0.32-0.76).

- [대조군 중 신청품 단독요법으로 전환한 환자 결과(n=65)]
  - ORR은 39%(95% CI, 26-53), mDoR은 11.1개월(95% CI, 5.2-NE), mPFS는 6.8개월(95% CI, 4.4-9.6), mOS는 17.7개월(95% CI, 12.1-NE)로 관찰되었음.

- [안전성]
  - 3등급 이상의 이상 사례는 신청품 병용요법군에서 호중구감소증(33%), 백혈구감소증(11%), 발진(11%)이었고, 대조군에서는 호중구감소증(23%), 빈혈(12%), 혈소판감소증(10%)이었음.
  - 신청품 병용요법군 및 대조군에서 심각한 이상 사례는 각각 37%, 31%이었고 신청품 관련 심각한 피부 발진은 보고되지 않았음. 사망은 각각 28명(18%), 42명(27%)이 보고되었고 이 중 각각 20명과 30명이 질병 진행으로 인해 사망했음.
  - 3등급 이상의 대부분의 부작용은 신청품에서 관찰된 피부 관련 EGFR 독성 효과(발진, 손톱주위염 등)와 화학요법과 관련된 호중구 감소증 같은 혈액학적 효과에 의해 유발되었음. 신청품 병용요법군의 대부분의 혈액학적 효과는 높은 등급의 부작용이 아니었고, 이러한 AE로 인한 약물 중단은 드물었음. 대부분의 발진은 외래 환자를 대상으로 관리되었으며, Grade 4,5 이상의 발진은 보고되지 않았음.

○ **[PAPILLON 처치전환, RCT 3상]**[66] PAPILLON 임상시험에서 화학요법군에서 신청품군으로 처치전환 영향을 분석한 결과,

- [평가결과[67]]
  - PAPILLON 임상시험과 동일 기간(median follow-up 14.9 month) 추적한 결과, 치료를 중단한 환자는 신청품 병용요법군과 대조군에서 각각 54%, 85%이었으며, TTD 중앙값은 각각 13.2개월과 7.5개월이었음(HR 0.38[95% CI 0.28-0.51]; p<0.0001).

---

66) R. E. Sanborn et al. Amivantamab-Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertions: Impact of Treatment Crossover and Other Endpoints from the Phase III PAPILLON Study. Targeted Oncology (2025) Nov;20(6):979-989.

67) 평가항목
- 후속 치료까지의 시간 (TTST, Time to subsequent therapy)
- 치료 중단까지의 시간 (TTD, Time to treatment discontinuation)
- 처치전환 보정한 생존기간 (crossover adjusted OS)
  * 처치전환 보정방법: IPCW(Inverse probability of censoring weighting), TSE(Two-stage estimation), RPSFT(rank-preserving structural failure time) 세 가지 방법으로 분석함.

- 추적 관찰 기간의 중앙값은 14.9개월으로, 후속치료를 받은 환자들의 비율은 신청품 병용요법군과 대조군에서 각각 28%, 61%이었으며, TTST 중앙값은 각각 17.7개월과 9.9개월이었음 (HR 0.35 [95% CI 0.25-0.49]).
- 세 가지 처치전환 보정한 14.9개월째 생존기간 모두에서 ITT 분석기법 (0.67) 대비 더 낮은 위험도가 확인됨

Outcome	14.9개월째 생존율		HR (95% CI)	HR range (민감도분석)	P Value
	ACP군 (N=153)	CP군 (N=155)			
crossover-adjusted OS (Overall survival)					
ITT (no adjustment)	80%	72%	HR 0.67 (0.42-1.09)	HR 0.67 (0.42-1.09)	0.11
IPCW		58%	HR 0.52 (0.28-0.94)	0.51-0.54	<0.031
TSE		65%	HR 0.55 (0.31-0.92)	0.55-0.64	<0.032
RPSFT		70%	HR 0.60 (0.32-1.12)	0.59-0.61	<0.0001

③ 엑손 common 2차이상

○ **[MARIPOSA2, RCT 3상]**[68] Osimertinib 치료 이후 질병이 진행된 EGFR 엑손 19결손 및 엑손 21(L858R) 치환 변이가 있는 비소세포폐암 환자(n=657)를 대상[69]으로 신청품+화학요법(pemetrexed + carboplatin) 병용요법과 화학요법(pemetrexed + carboplatin)의 효능 및 안전성을 비교[70]한 다기관, 무작위배정 3상 임상시험[71] 결과,

- [1차 평가결과[72]] mPFS는 신청품 병용요법군에서 6.3개월(95% CI, 5.6-8.4), 대조군에서 4.2개월(95% CI, 4.0-4.4)로, 신청품 병용요법군에서 유의하게 길었음(HR 0.48, 95% CI 0.36-0.6; P<0.001)

- [2차 평가결과[73]]
  - ORR은 신청품 병용요법군에서 64%(95% CI, 55-72), 대조군에서 36%(95% CI, 30-42). (P<0.001)
  - 첫 번째 중간분석에서 확인된 OS 위험비는 0.77(95% CI: 0.49-1.21)

---

68) A. Passaro et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Ann Oncol. 2024 Jan;35(1):77-90.

69) 대상환자 기준 및 특성 (발췌)

포함기준	배제기준
• 18세 이상의 EGFR 엑손 19결손 및 엑손 21(L858R) 치환 돌연변이를 가진 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자. • 가장 최근 치료로서 osimertinib 단독요법을 받은 환자로, 1,2세대 EGFR TKI 단독 치료 이후 2차로 osimertinib 단독을 받은 환자 또는 1차로 osimertinib을 받은 환자.	• 이전에 국소 진행성 또는 전이성 암의 전신 치료를 받았던 환자. 다만, 이전에 neo-adjuvant/adjuvant 치료를 받았던 환자는 해당 치료 이후 12개월 이후 질병이 진행되고, 그 이후 osimertinib 치료를 국소진행성/전이성 setting에서 받고 난 후 질병이 진행한 환자의 경우 적격자로 간주함. • 무작위 배정 전 14일 이내 비소세포폐암 완화 치료를 위한 국소 방사선치료를 받은 환자. • 승인된 EGFR tyrosine kinase inhibitor(TKI)를 사용하였으나 약물 반응이 없었다고 입증된 환자.

70) 무작위배정 657명 (시험기간: 2021.11.17~2023.7.10), 참여국가(미국, 한국, 대만, 일본, 캐나다, 중국, 인도, 브라질 등 12개국, 247개 기관)

구분	시험군 ACP (n=131)	대조군 CP (n=263)	참고 대조군 (n=263)
Treatment (1주기: 21일)	**Amivantamab** - 첫 4주: 1주마다 1400/1750*mg IV - 제 7주부터: 1주기마다 1750/2100*mg IV ** 체중80kg 이상* **Carboplatin** 1주기 당 AUC5 IV 처음 4주기 **Pemetrexed** 1주기 당 500mg/m^2 IV	**Carboplatin** 1주기 당 AUC5 IV 처음 4주기 **Pemetrexed** 1주기 당 500mg/m^2 IV	**Amivantamab** - 첫 4주: 1주마다 1400/1750*mg IV - 제 7주부터: 1주기마다 1750/2100*mg IV ** 체중80kg 이상* **Lazertinib** 5주기부터* 매일 240mg 경구투여 **Carboplatin** 1주기 당 AUC5 IV 처음 4주기 **Pemetrexed** 1주기 당 500mg/m^2 IV

* cytopenia 및 gastrointestinal toxicities 때문에, 5주기부터 투여하는 것으로 중간에 변경됨

71) 추적 관찰기간 중앙값 : 8.7개월 / 치료 기간 중앙값 : 시험군(6.3개월), 대조군(3.7개월)

72) 1차 평가지표: 무진행 생존기간(PFS; Progression Free Survival) - 독립중앙검토위원회(ICR)가 평가한 무작위 배정 이후 질병 진행 또는 사망까지의 시간으로 정의됨.

73) 2차 평가지표
- 객관적 반응률(ORR; objective response rate) : RECIST 정의에 따른 완전 반응 또는 부분 반응으로 정의됨.
- 전체 생존율(OS; Overall Survival) : 무작위 배정 이후 모든 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의됨.
- 반응 지속 기간(Response duration) : 후속치료까지의 시간(time to subsequent therapy):첫 번째 후속치료 후 무진행 생존기간 (progression-free survival after first subsequent therapy)
- 증상적 무진행 생존기간 (symptomatic progression-free survival)
- 안전성(safety)

- 두 번째 중간분석[74]에서 mOS는 신청품 병용요법군에서 17.7개월(95% CI, 16.5-N.E.A.2.4), 대조군에서 15.3개월(95% CI, 13.7-16.8)이였음 (HR 0.73, 95% CI, 0.54-0.99; P=0.039).

- [안전성]
  - 3등급 이상의 부작용은 주로 혈액학적 독성으로 인해 발생했으며, 신청품 병용요법군의 72%, 대조군의 48%가 보고함. 가장 흔한 3등급 이상의 부작용로는 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈, 백혈구감소증이 포함됨.
  - 사망으로 이어지는 치료 관련 부작용은 모든 그룹에서 드물게 나타났으며, 신청품 병용요법군에서 2%, 대조군에서 0.4%였으며, 사망으로 이어지는 특정 부작용의 명확한 패턴은 감지되지 않았음.

74) Popat, S., et al. "LBA54 Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy in EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer after disease progression on osimertinib: Second interim overall survival from MARIPOSA-2." Annals of Oncology 35 (2024): S1244-S1245.

④ 엑손 common 1차

○ [MARIPOSA, RCT 3상][75] 이전에 치료를 받지 않은 EGFR 엑손 19결손 및 엑손 21(L858R) 치환 변이가 있는 비소세포폐암 환자(n=1,074)를 대상[76]으로 신청품+lazertinib 병용요법과 osimertinib 단독요법의 효능 및 안전성을 비교[77] 한 다기관, 무작위배정 3상 임상시험[78] 결과,

- [1차 평가결과[79]] mPFS는 신청품 병용요법군에서 23.7개월(95% CI, 19.1-27, 대조군에서 16.6개월(95% CI, 14.8-18.5)로, 신청품 병용요법군에서 유의하게 길었음.(HR: 0.70, 95% CI 0.58-0.85; P<0.001)

- [2차 평가결과[80]]
  - ORR은 신청품 병용요법군에서 86%(95% CI, 83-89), 대조군에서 85%(95% CI, 81-88)였음. (rate ratio: 1.15, 95% CI 0.78-1.70)
  - mOS는 두 군에서 모두 아직 도달하지 않았음 (HR: 0.80, 95% CI 0.61-1.05)
    - ✓ 중간분석에서 신청품 병용요법군의 18개월 및 24개월 기준 환자 생존율은 각각 82% (95% CI, 78-85), 74%(95% CI, 69-78)였고, 대조군에서는 각각 79% (95% CI, 75-83), 69% (95% CI, 64-74)였음.

- [안전성]

---

75) Byoung C. Cho et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2024 Oct 24;391(16):1486-1498.

76) 대상환자 기준 및 특성 (발췌)

포함기준	배제기준
• 이전 치료를 받지 않은, 18세 이상의 EGFR 엑손 19 결손(Ex19del) 또는 엑손 21 치환(L858R) 돌연변이를 가진 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자.	• 이전에 국소 진행성(3기) 또는 전이성(4기) 암의 전신 치료를 받았던 환자. (단, 진행성 비소세포폐암으로 진행되기 최소 12개월 전에 1기 또는 2기에 대해 받은 수술 전/후 보조요법은 허용됨.) • 이전에 EGFR TKI 치료를 받은 환자

77) 무작위배정 1,074명 (시험기간: 2020-09-30 ~ 2023-08-11), 참여국가(미국, 영국, 일본, 중국, 한국 등 29개국)

구분	시험군 (n=131)	대조군 (n=263)	참고 대조군 (n=263)
Treatment	Amivantamab - 첫 4주: 1주마다 1,050/1,400*mg IV - 2주기 이후: 2주마다 1,050/1,400*mg IV * 체중 80kg 이상 Lazertinib - 매일 240mg 경구투여	Osimertinib 매일 80mg 경구투여	Lazertinib 매일 240mg 경구투여

78) 추적 관찰기간 중앙값 : 22.0개월 / 치료 기간 중앙값 : 시험군(18.5월), 대조군(18.0개월)

79) 1차 평가지표: 무진행 생존기간(PFS; Progression Free Survival) - 독립중앙검토위원회(ICR)가 평가한 무작위 배정 이후 질병 진행 또는 사망까지의 시간으로 정의됨.

80) 2차 평가지표
- 객관적 반응률(ORR; objective response rate) : RECIST 정의에 따른 완전 반응 또는 부분 반응으로 정의됨.
- 전체 생존기간(OS; Overall Survival) : 무작위 배정 이후 모든 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의됨.
- 반응 지속 기간(Response duration) : 후속치료까지의 시간(time to subsequent therapy):첫 번째 후속치료 후 무진행 생존기간 (progression-free survival after first subsequent therapy)
- 안전성(safety)

- 3등급 이상의 이상 사례는 신청품 병용요법군에서 75%, 대조군에서 43%의 환자에서 발생했으며, 조갑주위염과 발진이 가장 흔했음.
- 심각한 이상 사례는 신청품 병용요법군 및 대조군에서 각각 49%, 34%의 환자에서 발생했으며, 사망으로 이어지는 이상 사례는 각각 34명(8%), 31명(7%)의 환자에서 발생했음.

(5) 학회 의견[81)]

① 엑손 20 2차이상

○ Exon20 변이 비소세포폐암은 예후가 불량하며, 2차 이상 치료대상 환자에서 신청품과 기존약제와의 간접비교시 우월한 결과를 보였고, 기존약제와는 다른 기전의 표적치료제로 모든 가이드라인에서 신청품의 치료를 권고하고 있기 때문에, 급여가 필요하다는 의견임.

② 엑손 20 1차

○ Exon20 변이 비소세포폐암에서 국내에서 보험급여되는 표적치료제가 없고, PAPILLON 연구결과에서 신청품+화학요법 병용요법군은 병용요법군 대비 임상적 개선을 보인 점, 새로운 기전의 표적치료제로 모든 가이드라인에서 신청품의 치료를 권고하고 있는 점을 고려시 급여가 필요하지만, 비용효과성을 고려하여 약제 가격인하가 필요하다는 의견임.

③ 엑손 common 2차이상

○ 3세대 EGFR TKI 내성 환자군은 효과적인 치료 옵션이 부재하여 의학적 미충족 수요가 매우 큰 영역이며, 신청품+화학요법 병용요법군은 임상시험에서 질병진행을 52%감소시키는 등 이점을 입증했으므로 급여적용이 적절하지만, 안전성 분석 필요성이 평가에 고려되어야 한다는 의견임.

- 한편 임상연구의 전체생존기간에 대한 보고가 나온 후 급여 적정성 논의가 적절하다는 의견도 존재함.

④ 엑손 common 1차

○ 임상시험에서 신청품+lazertinib병용요법군이 기존표준치료제인 osimertinib군 대비 사망위험을 25% 감소 시켜 우월성을 입증하였으므로 급여적용이 가능하다는 의견임.

81) 대한폐암학회([redacted]), 대한항암요법연구회([redacted]), 대한종양내과학회([redacted])

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “①백금 기반 화학요법 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자에서의 단독요법, ②표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 1차 치료로서 카보플라틴 및 페메트렉시드와의 병용요법, ③이전에 EGFR TKI를 포함하여 치료받은 적이 있는 표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자에서의 카보플라틴 및 페메트렉시드와의 병용요법, ④표피성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암성인 환자의 1차 치료로서 레이저티닙과의 병용요법”에 허가 받은 약제로, 현재 대체가능한 약제가 급여되고 있음을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

○ 2025년 제7차 암질환심의위원회(일자: 2025년 9월 3일)

① 엑손 20 2차이상: 급여기준 설정

- 급여기준(안)

2 비소세포폐암(Non-Small Cell Lung Cancer)

4. 고식적요법(palliative)

다. 투여단계: 2차 이상

연번	항암요법	투여대상
7	Amivantamab	이전에 백금기반 화학요법 투여 후 질병 진행이 확인된 EGFR 엑손 20 삽입 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성

② 엑손 20 1차, ③ 엑손 common 2차이상, ④ 엑손 common 1차: 급여기준 미설정

○ 2026년 제1차 암질환심의위원회(일자: 2026년 1월 21일)

② 엑손 20 1차, ③ 엑손 common 2차이상, ④ 엑손 common 1차: 급여기준 미설정

(8) 제외국 등재 현황

▢ 신청품은 A8 국가 중 5개국(미국, 영국, 이탈리아, 스위스, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

▢ 제외국 평가결과

① 엑손 20 2차이상

○ PBAC (2024.11.) : 권고

- CHRYSALIS 임상시험에 더해 PAPILLON 교차투여 이후 효과를 통해 2차 이상에서의 임상적 유용성을 인정함.

○ CDA-AMC (2023.3.) : 권고 (가격인하 조건)

- 신청품의 의미있는 효과와 상당한 미충족 수요를 인정하여 급여권고함.
- 비용-효과성이 매우 불확실하여 $50,000 ICER/QALY를 위해 77% 가격인하가 요구됨.

○ NICE (2022.12.) : 비권고

- 면역치료제, 백금기반 화학요법, docetaxel등에 근거한 real-world와의 간접 비교의 불확실성으로 인해 비용효과성 평가가 불확실함.

○ SMC(2023.11.) : 비권고

- 해당 적응증에 급여신청되지 않음.

② 엑손 20 1차

○ PBAC (2024.11.) : 권고

- 기존 치료에 대한 반응이 제한적이며, 추가 치료 옵션에 대한 상당한 임상적 필요성이 있음을 인정함.
- PAPILLON 임상시험 결과, 대체약제 대비 PFS 및 OS에서 임상적 이점을 고려하였으나 OS관련 이점의 규모가 불확실함.

○ CDA-AMC (2025.1.) : 권고 (가격인하 조건)

- PAPILLON 임상시험에서 대조군 대비 유의한 mPFS를 보였으나, 미성숙 OS와 높은 crossover 전환율로 인한 불확실성이 존재함.
- $50,000 ICER/QALY를 위해 83% 가격인하가 요구됨.

○ SMC(2025.11.) : 권고 (PAS 조건)

- 3상임상에서 유의하게 PFS를 향상시켰으나, 미성숙 OS에 대한 불확실

성이 있음.

○ NICE: 평가 진행 중

③ 엑손 common 2차이상

○ CDA-AMC (2025.9.) : 권고 (가격인하 조건)

- MARIPOSA2 임상시험에서 PFS, OS에서 유의한 향상을 보임.
- $50,000 ICER/QALY를 위해 70% 가격인하가 요구됨.

○ SMC(2025.2.) : 비권고

- 해당 적응증에 급여신청되지 않음.

○ NICE, PBAC: 평가 없음

④ 엑손 common 1차

○ NICE (2026.1.) : 권고 (commercial arrangement)

- amivantamab+lazertinib 병용요법은 osimertinib 단독요법과 비교하여 PFS, OS를 향상시켰지만 osmertinib+chemotherapy와 비교는 사용된 방법의 한계로 불확실함.
- 단, 가장 가능성 높은 비용-효과성 추정치는 수용 가능한 NHS 자원 내에 있으므로, 이용가능함.

○ CDA-AMC (2025.7.) : 권고 (가격인하 조건)

- MARIPOSA2 임상시험에서 PFS, OS에서 유의한 향상을 보임.
- $50,000 ICER/QALY를 위해 87% 가격인하가 요구됨.

○ PBAC(2025.3.) : 비권고

- amivantamab+lazertinib 병용요법의 osimertinib 단독요법 대비 임상적 이익의 정도가 불확실하고, 신청품 병용요법의 부작용 관련하여 안전성이 떨어지지만 관리가능하다는 주장이 뒷받침되지 않음.

○ SMC: 평가 없음