



# Afatinib Real World Evidence Cohort from Multi-center Setting

고려대학교 구로병원

호흡기내과 이승룡

# Contents

- EGFR Cohort 구성
- 데이터 수집 및 입력
- 실제 자료 분석하기
- 결과 분석 및 발표
- 장점 & 제한점
- 결론

# 코호트 연구

- 코호트 (Cohort)

- **특정한** 기간에 태어나거나 결혼을 한 사람들의 집단과 같이 통계상의 인자를 공유하는 집단
- 폐암, EGFR Mutation, ALK etc.

- 코호트 연구


- 처음 조건이 주어진 집단(코호트)에 대하여 이후의 경과와 결과를 알기 위해 **미래**에 대해서 조사하는 방법
- 전향적인 조사의 일종



# 대한 결핵및 호흡기학회 산하 eCRF 구축

EGFR(+) NSCLC 환자를 대상으로 1st generation부터 3rd generation EGFR TKI 약제 및 이와 관련된 data 수집을 통해서 전반적인 임상양상, 진단 및 치료 성적을 분석하는 다기관 후향적 코호트 연구를 진행하기 위한 eCRF 구축.

(주)프로큐라티오

	Protocol No.	Document[Ver.]	Version Date
	KATRDEGFR	EDC Completion Guideline [V1.0]	2018-05-08

## EDC Completion Guideline For Site Users

Electronic Data Capture (EDC)

CI	서울아산병원 최창민
Protocol No.	KATRDEGRF
Protocol Title	EGFR 양성 돌연변이를 가진 비소세포폐암 환자 코호트 구축 사업 Multicenter Analysis of Lung Cancer Patients with EGFR mutation positive in Korea : Retrospective Cohort
Document Version	1.0
Version Date	2018-05-08
System	MEGIC eCRF 5



Data e-Capture



Realtime Analysis



Study Report

The Korean Academy of  
Tuberculosis and Respiratory Disease  
대한결핵 및 호흡기학회 eCRF



## 🔒 eCRF Log in

사용자ID:

비밀번호:   ID기억하기

- 아이디, 비밀번호 찾기
- 회원가입을 하려면 여기를 클릭하세요.

※ Notice  
**로그인 하신 후 부여된 임시 비밀번호를 먼저 변경 후에 환자를 등록하여 주시기 바랍니다.**  
[초기 PW는 User ID와 동일]

※ Notice  
**After logging in, please change the assigned temporary password first and then register the patient.**  
[Initial PW is same as User ID]



▶ KATRD eCRF

연구코드	연구명	등록일	권한
KATRDALK	ALK 돌연변이 양성 비소세포폐암 환자에서 crizotinib의 실제임상결과에 대한 다기관 코호트 연구 (CRF version V1.4_20190218)	2019-01-18	책임연구자
KATRDEGFR	EGFR 양성 돌연변이를 가진 비소세포폐암 환자 코호트 (CRF version V1.3_20180430)	2018-02-13	책임연구자

## IRB 서류 접수 및 승인

연구 Title

EGFR 양성 돌연변이를 가진 비소세포폐암  
환자 코호트 구축 사업

참여기관수: 13

## 심사결과 통보서

접수번호	K2017-4410-001					
IRB No.	2018GR0013					
과제명	EGFR 양성 돌연변이를 가진 비소세포폐암 환자 코호트 구축 사업					
연구책임자	소속	호흡기내과	직위	교수	성명	이승룡
의뢰자	소속					
연구 상세분류	생명윤리법	해당없음				
	연구대상	의무기록이용연구				
	연구구분	해당없음				
	연구단계	해당없음				
심사유형	신규					
심사결과	승인					
서류접수일	2017-12-19		심사일	2018-01-11		
지속심사주기	1년		승인유효기간	2019-01-10		
심사의견	<p>[권고사항]</p> <p>1. 연구계획서 상의 1차 목적은 "EGFR 돌연변이가 있는 환자에서 임상양상을 분석하여 기술한다." 입니다. 이에 따른 '12. 통계 분석 방법'에 적합한 분석 방법이 계획되어야 합니다. 1차 목적은 군간 비교 목적이 아니므로 임상양상 평가변수에 대해 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중위수, 최소값, 최대값으로 기술할 수 있으며 범주형 변수는 빈도와 백분율로 기술할 수 있습니다. 또한, '12. 통계 분석 방법'에 기술된 내용은 2차 목적과 연관된 것으로 사료되는 데 "각 군간 자료를 비교"에서 각 군의 정의가 명확하지 않습니다. 이에 각각 군에 대해 추가 기술하시길 권고드립니다.</p> <p>[안내사항]</p> <p>]IRB에서는 본 연구의 위험수준 평가: Level I(최소위험(minimal risk))으로 평가하였습니다.(중간보고주기 : 12개월)</p>					



- 연구대상자 목록
- 신규 등록
- BLANK CRF

연구대상자 정보

연구대상자 번호 : S03046  
 이니셜 : ○ ○ ○  
 소속기관 : 03. 고려대학교 구로병원

대상자정보수정    입력현황 조회

- 아이콘설명:
- 정보없음
  - 입력중
  - 미해결 Query 있음
  - 🔒 데이터보호
  - (#) 미해결 Query 수

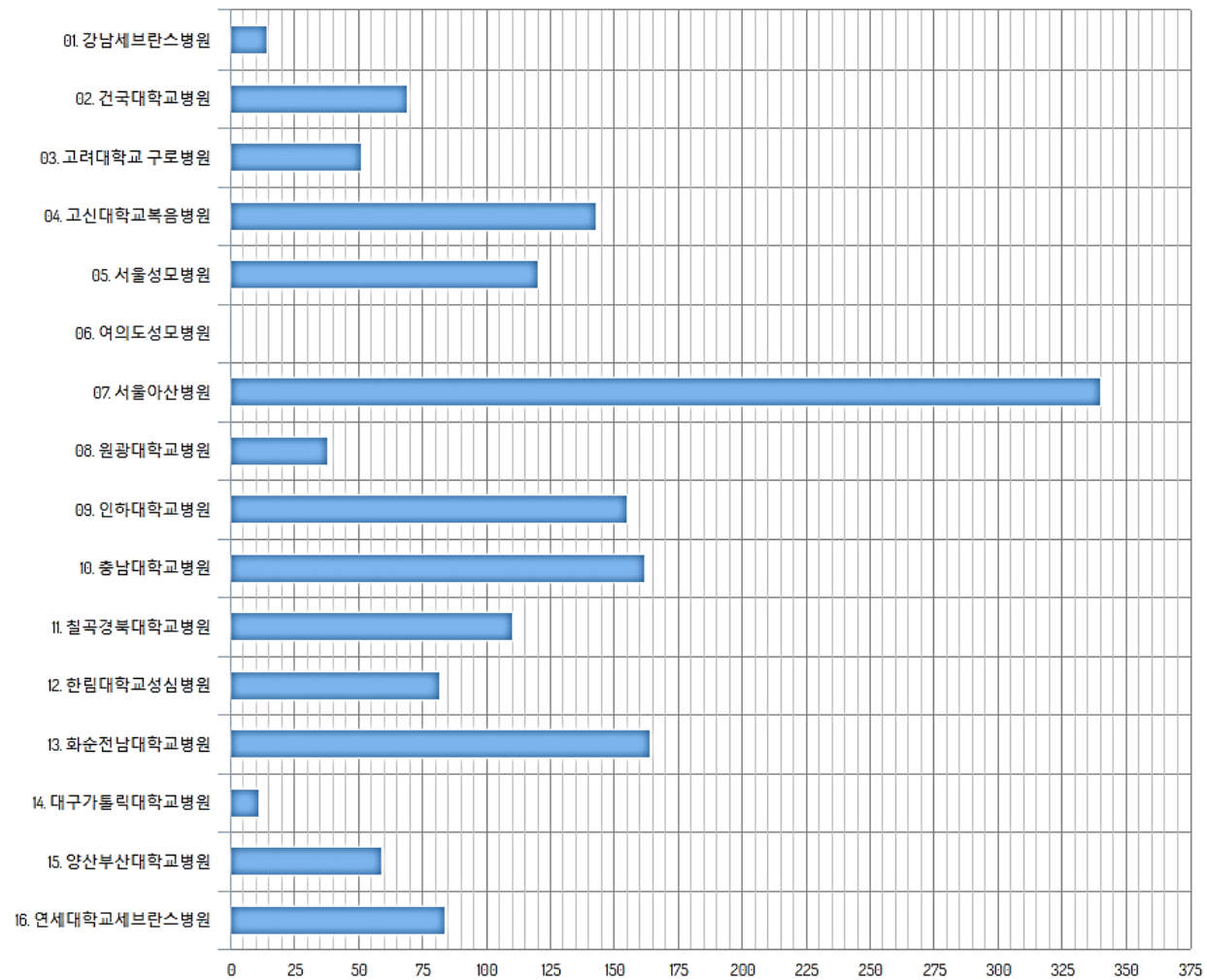
MEGIC eCRF  
**Technical Support**

EGFR 양성 돌연변이를 가진 비소세포폐암 환자 코호트 (CRF version V1.3\_20180430)

소속기관: 03. 고려대학교 구로병원  
 연구대상자 번호: S03046    이니셜: ○ ○ ○

저장    취소    입력현황 조회

연구센터별 등록 현황 / 그룹별 등록 현황



- 연구대상자 목록
- 신규 등록
- BLANK CRF

연구대상자 정보

연구대상자 번호 : S03051  
 이니셜 : \* \* \* \* \*  
 소속기관 : 03. 고려대학교 구  
 로병원

대상자정보수정    입력현황 조회

Visit / Form

Baseline

- 선정/제외 기준
- Demography/Diagnosis
- Smoking History
- Clinical Stage

- ▣ Treatment
- ▣ Dose Control
- ▣ Adverse Event
- ▣ Final Follow up
- ▣ Signature

아이콘설명:

- 정보없음
- 입력중
- 미해결 Query 있음
- 🔒 데이터보호
- (#) 미해결 Query 수



EGFR 양성 돌연변이를 가진 비소세포폐암 환자 코호트 (CRF version V1.3\_20180430)

소속기관: 03. 고려대학교 구로병원    연구대상자 번호 /이니셜:     부분검색허용       

선정/제외 기준 (Baseline)

선정/제외 기준

본 연구 참여를 위해 선정기준은 모두 Yes, 제외기준은 모두 No를 만족해야 합니다.

No	선정기준	Yes / No
1	EGFR mutation이 있는 비소세포폐암으로 EGFR-TKI 를 투약받은 환자	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
2	2007년 1월 1일부터 2017년 6월 30일까지 진단된 환자	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
3	진단 시 나이가 20세 이상 성인	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

No	제외기준	Yes / No
1	조직학적, 세포학적으로 비소세포폐암이 확진되지 않은 환자	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
2	조직학적으로 확진된 소세포폐암 또는 기타 전이성 종양	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No

점검완료:    DATA SAVE:  
 -    2019-03-26 오후 1:12  
 NA    jhh2park (박정훈)

DATA 보호

-

- 연구대상자 목록
- 신규 등록
- BLANK CRF

연구대상자 정보

연구대상자 번호 : S03050  
 이니셜 : G O S  
 소속기관: 03. 고려대학교 구로병원

대상자정보수정    입력현황 조회

Visit / Form

- Baseline
- Treatment
  - Pathology & Re-Biopsy
  - EGFR/ALK/KRAS/PD-L1/Other
  - Surgery/Radiotherapy
  - Chemotherapy**
  - Brain Treatment
- Dose Control
- Adverse Event
- Final Follow up
- Signature

EGFR 양성 돌연변이를 가진 비소세포폐암 환자 코호트 (CRF version V1.3\_20180430)

소속기관: 03. 고려대학교 구로병원    연구대상자 번호 /이니셜:     부분검색 허용       

Chemotherapy (Treatment)

Chemotherapy

Chemotherapy 여부     No     Yes

폐암 진단 후 시행된 Chemotherapy를 모두 수집한다.

투약 종료일은 경구항암제는 마지막 복용일로, 주사제 항암제는 마지막 투약일(처방일)로 수집한다.

Chemotherapy 상세

#	Regimen No	치료종류	항암제 종류	항암제종류_기타상세	투약 시작일	투약 종료일	Ongoing	주기	
1	1st	Palliative	Afatinib		2018-01-15		<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="radio"/> UK <input checked="" type="radio"/> NA(경구항암제)

점검완료:    DATA SAVE:  
 -    2019-03-26 오전 10:03  
 NA    jjh2park (박정훈)

DATA 보호

-

- 연구대상자 목록
- 신규 등록
- BLANK CRF

**연구대상자 정보**

연구대상자 번호 : S03050  
 이니셜 : GOS  
 소속기관: 03. 고려대학교 구로병원

[대상자정보수정](#)   [입력현황 조회](#)

**Visit / Form**

- Baseline
- Treatment
- Dose Control
- Adverse Event
  - Adverse Event**
- Final Follow up
- Signature

- 아이콘설명:**
- 정보없음
  - 입력중
  - 미해결 Query 있음
  - 🔒 데이터보호
  - (#) 미해결 Query 수

**EGFR 양성 돌연변이를 가진 비소세포폐암 환자 코호트 (CRF version V1.3\_20180430)**

소속기관: 03. 고려대학교 구로병원    연구대상자 번호 /이니셜:      부분검색허용    [검색](#)    [목록](#)

**Adverse Event (Adverse Event)**

Adverse Event    [Query](#)    [Comment](#)    [Audit Trail](#)

AE 여부     No     Yes

EGFR TKI 치료 중 발생한 AE 중 Grade 3 이상의 AE, 용량 조절에 영향을 준 AE를 모두 수집한다.

Adverse Event 상세    [Query](#)    [Comment](#)    [Audit Trail](#)

#	AE 명	AE명_기타상세	Grade(CTCAE V4.03)	용량 조절 유무	EGFR TKI
1	Mucositis		Grade 2(moderate)	Yes	Afatinib

점검완료:    DATA SAVE:  
 -    2019-03-26 오전 10:10  
 NA    jhjh2park (박정훈)

[저장](#)
[취소](#)
**DATA 보호**

-

# 데이터 모니터링 및 Newsletter

- 연구의 전반적인 진행 사항을 파악할 수 있는 Newsletter 발행



대한결핵및호흡기학회  
KATRD

KATRD EGFR COHORT

Newsletter #01

EGFR 양성 돌연변이를 가진 비소세포폐암 환자 코호트 구축 사업  
Multicenter Analysis of Lung Cancer Patients with EGFR mutation positive in Korea :  
Retrospective Cohort

본 연구에 참여하시는 책임 연구자님들께

안녕하세요.

KATRD EGFR Cohort 연구의 전체 진행 상황을 담당하고 있는 ㈜프로큐라티오 홍정숙 입니다.  
본 연구에 참여하시는 여러 교수님들께 먼저 서면으로 첫 인사를 올려 대단히 송구합니다.  
앞으로 Newsletter를 통해서 본 연구의 전반적인 진행 현황을 자세히 전달해 드릴 예정이며 많은 관심과 도움을 부탁드립니다.

### > Study Status

본 연구는 EGFR-positive NSCLC 환자를 대상으로 1<sup>st</sup> generation부터 3<sup>rd</sup> generation EGFR TKI 약제 및 이와 관련된 data 수집을 통해서 전반적인 임상양상, 진단 및 치료 성적을 분석하는 다기관 후향적 코호트 연구입니다.

또한, 운영위원회에서는 연구의 효율을 높이기 위해, 1차로 Afatinib을 사용한 환자(Afatinib 그룹)의 자료를 먼저 입력하고 2차로 내성이 생겨서 re-biopsy를 시행한 환자(re-biopsy 그룹)의 자료를 2018년 12월까지 입력을 완료하는 것을 목표로 하고 있습니다. 자세한 일정은 추후 다시 공지 드릴 예정입니다.

연구 기간	IRB 승인일 ~ 2019년 12월 31일
Data 수집기간	2018년 5월 ~ 2018년 12월(약 8개월 예정)
선정기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>· EGFR mutation 이 있는 비소세포폐암으로 EGFR-TKI 를 투약 받은 환자</li> <li>· 2007 년 1 월 1 일부터 2017 년 6 월 30 일까지 진단된 환자</li> <li>· 진단 시 나이가 20 세 이상 성인</li> </ul>
제외기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 조직학적, 세포학적으로 비소세포폐암이 확진되지 않은 환자</li> <li>· 조직학적으로 확진된 소세포폐암 또는 기타 전이성 종양</li> </ul>

# 데이터 분석 단계

## 1<sup>ST</sup> Line afatinib real world data 요청사항

등록된 총 환자수

Age

Sex

Baseline ECOG : 0, 1, 2-4

Smoking hx. : non-smoker, exsmoker, current smoker(흡연량), unknown

Histologic type

Stage 별 환자 분포

Brain metastasis 유무(폐암 진단시 뇌전이, afatinib 치료기간 중 뇌전이 발생환자), 치료 방법(radiation therapy, gamma knife, surgery etc)

EGFR mutation status: exon18, 19, 20, 21/ rare mutation (other)/ unknown

ALK/KRAS 양성인 환자 비율

PD L1 test 시행한 환자에서 PD L1 발현율(각 면역화학염색 방법별 %, 1 미만 %, 1~50% %, 50~90% %, 90%이상 %)

EGFR mutation detection method : tumor tissue( direct sequencing, PNA clamping etc.), blood or liquid

Afatinib 전체 환자 : overall response rate (ORR), PFS, OS

Afatinib with(폐암 진단시 뇌전이 있는 환자) or without brain metastasis : ORR, PFS, OS

EGFR mutation 별 ORR, PFS

Afatinib 투여 중간에 dose reduction rate

Afatinib 투여 환자에서 용량 감량 없었던 군과 용량 감량 있는 군에서의 ORR, PFS

Afatinib 투여 중 부작용으로 gefitinib or erlotinib 으로 변경한 비율

Afatinib 투여 후 progressive disease (PD)로 진행하였을 때 2nd biopsy 시행을 및 EGFR mutation 별 (T790M, exon 18,19, 21, no mutation), small cell ca 등 다른 암종으로 변화

Afatinib 투여 환자에서 brain metastasis 가 PD 원인인 경우와 다른 원인인 PD 의 비교(CNS progression vs non-CNS progression)

파일 홈 삽입 페이지 레이아웃 수식 데이터 검토 보기 도움말 어떤 작업을 원하시나요?

잘라내기 붙여넣기 복사 서식 복사

클립보드 글꼴 맞춤 표시 형식 스타일

표준 2 표준\_AEL 표준 나쁨 보통 좋음 경고문 계산 메모 설명 텍스트

삽입 삭제 서식 자동 합계 채우기 지우기 정렬 및 필터 찾기 및 선택

B17 : 13) Afatinib with(폐암 진단시 뇌전이 있는 환자) AND without brain metastasis : ORR, PFS, OS

A	B	C	D	E	F
1	분석요청 내용	사용 변수 및 분석 방법	DM팀 요청	분석	분석 사항
2	1) 등록된 총 환자수			0	
3	2) Age	- AGE		0	
4	3) Sex	- SEX		0	
5	Baseline ECOG : 0, 1, 2-4			0	
6	4) Smoking hx. : non-smoker, exsmoker, current smoker(흡연량), unknown	- SMOKCLASS + PY		0	
7	5) Histologic type	- adeno vs. non-adeno		0	
8	6) Stage 별 환자 분포	- CSTAG		0	
9	7) Brain metastasis 유무(폐암 진단시 뇌전이, afatinib 치료기간 중 뇌전이 발생환자), 치료 방법(radiation therapy, gamma knife, surgery etc)	- 진단 시 brain meta Y인 경우의 treat - 진단 시 brain meta N/진단 후 brain meta Y인 경우의		0	>치료일자와 진단일자가 연도가 다른 경우 / 치료일자가 여러
10	8) EGFR mutation status: exon18, 19, 20, 21/ rare mutation (other)/ unknown	- EGFRMLOC(돌연변이위치) - EGFRMTYP(돌연변이종류)		0	>1st EGFR 결과 > 이경신 과장님 data 수정본으로 완료
11	9) ALK/KRAS 양성인 환자 비율	- ALKFISHRESU(FISH결과) - KRASRESU(KRAS결과)		0	
12	10) PD L1 test 시행한 환자에서 PD L1 발현율(각 면역화학염색 방법별 %, 1미만 %, 1~50% %, 50~90% %, 90%이상 %)	- PDL1RESU	* 이경신 과장님		
13	11) EGFR mutation detection method : tumor tissue( direct sequencing, PNA clamping etc.), blood or liquid	- EGFRSTYP(검체종류) - EGFRMETH(검사방법)		0	>1st EGFR 결과 > 이경신 과장님 data 수정본으로 완료
14	12) Afatinib 전체 환자 : overall response rate (ORR), PFS, OS	ORR		0	>BR의 값을 afatinib 복용 날짜의 BR 값 사용
15		PFS		0	
16		OS		0	
17	13) Afatinib with(폐암 진단시 뇌전이 있는 환자) AND without brain metastasis : ORR, PFS, OS	ORR		0	
18		PFS		0	
19		OS		0	
20	14) EGFR mutation 별 ORR, PFS	- EGFRMLOC(돌연변이위치)		0	
21				0	
22	15) Afatinib 투여 중간에 dose reduction rate	- DOSMDFNUM = 1,2,3		0	> AFATINIBDOSMDFYN=Y이나 DOSMDFNUM이 용량증량
23	16) Afatinib 투여 환자에서 용량 감량 없었던 군과 용량 감량 있는 군에서의 ORR, PFS	ORR		0	
24		PFS		0	
25	17) Afatinib 투여 중 부작용으로 gefitinib or erlotinib으로 변경한 비율		* 이경신 과장님		>16명(4.5%)
26	18) Afatinib 투여 후 progressive disease (PD)로 진행하였을 때 2nd biopsy 시행율	- PDDAT(PD 날짜)가 있는 환자 (분모) - REBXYN=3 & REBXPOINT=2인 환자(분자)		0	>아파티닙시작일보다 PD날짜가 앞인 경우는 제외 >PD날짜보다 REBX 날짜가 앞인 경우는 제외 (30일전까지는 포함 >56명/172명

# Real World Experience of Afatinib as a First Line Therapy for Advanced EGFR (+) Lung Cancer in KOREA

Sung Yong Lee<sup>1</sup>, Yoon Soo Chang<sup>2</sup>, Kye Young Lee<sup>3</sup>, Seung Joon Kim<sup>4</sup>, Chang Min Choi<sup>5</sup>, Sei Hoon Yang<sup>6</sup>, Jeong Seon Ryu<sup>7</sup>, Jeong Eun Lee<sup>8</sup>, Shin Yup Lee<sup>9</sup>, Seung Hoon Jang<sup>10</sup>, Young Chul Kim<sup>11</sup>, Chi Young Jung<sup>12</sup>, Sang Hoon Lee<sup>13</sup>, Tae Won Jang<sup>14</sup>

1. Korea University Medical Center, Seoul, Korea
2. Yonsei University Gangnam Severance Hospital, Seoul , Korea
3. Konkuk University Medical Center, Seoul , Korea
4. Catholic University Seoul St. Mary's Hospital, Seoul, , Korea
5. Ulsan University Asan Medical Center, Seoul , Korea
6. Wonkwang University Hospital, Iksan , Korea
7. Inha University Hospital, Incheon , Korea
8. Chungnam National University Hospital, Daejeon , Korea
9. Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu , Korea
10. Hallym University Medical Center, Anyang , Korea
11. Chonnam National University Hwasun Hospital, Hwasun , Korea
12. Daegu Catholic University Medical Center, Daegu , Korea
13. Yonsei University Severance Hospital, Seoul, , Korea
14. Kosin University, Gospel Hospital, Pusan , Korea





# Real World Experience of Afatinib as a First Line Therapy for Advanced EGFR (+) Lung Cancer in KOREA

## Update on afatinib RWE cohort from multi-center setting

### 2<sup>nd</sup> RWE PLUS AdBoard Meeting Pulmonologists Lung Cancer Study

Venue: Doubletree Hotel, The Intermark, Kuala Lumpur

Time: 09:00 – 15:00, 27<sup>th</sup> Apr 2019

Chaired by Prof Tae Won Jang & Dr Luke Lin

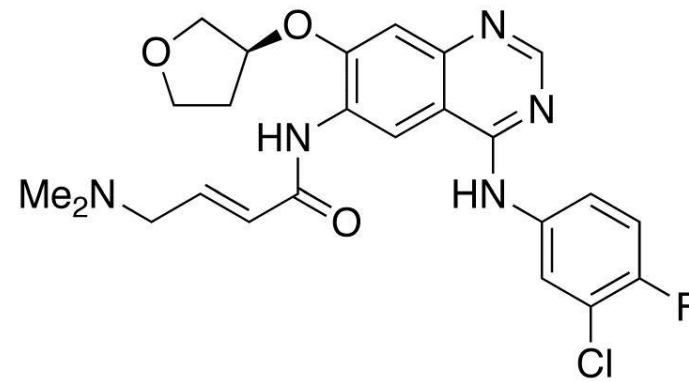
BI ROPU SEASK MA Oncology

# Acknowledgement

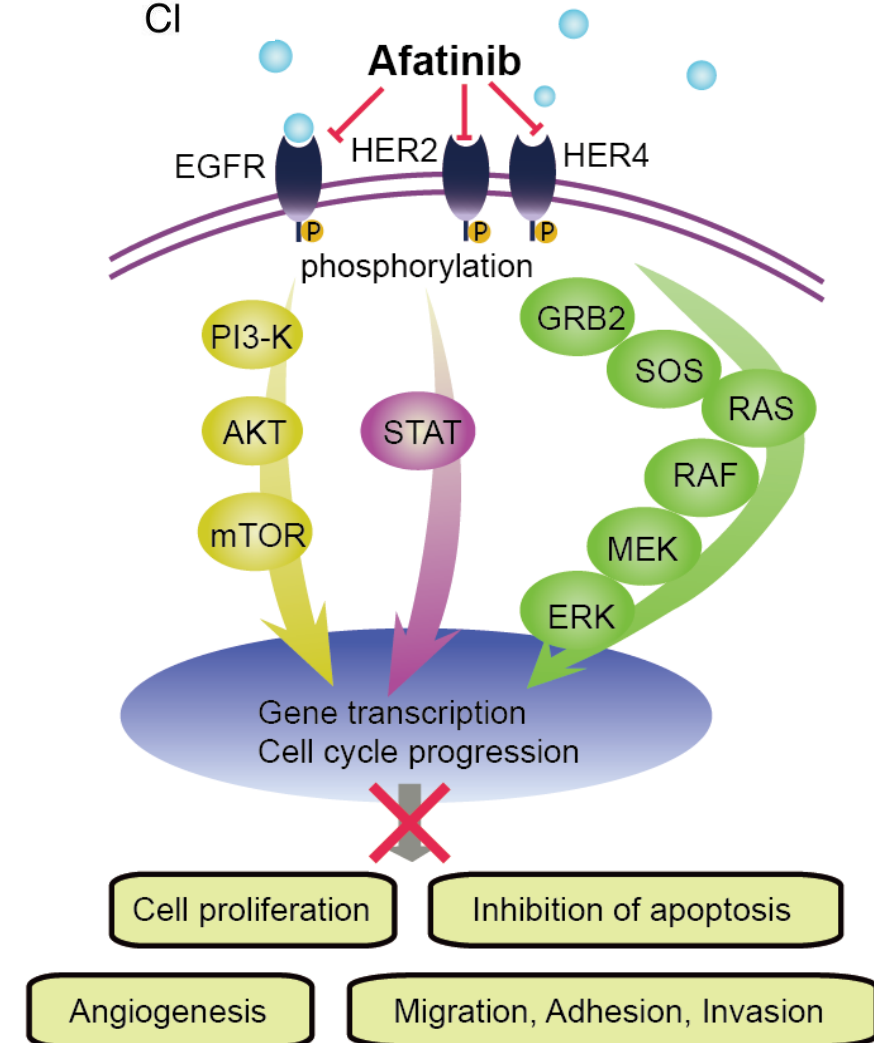
## KATRD EGFR cohort Registration Team

- Yoon Soo Chang : Yonsei University Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea
- Kye Young Lee : Konkuk University Medical Center, Seoul, Korea
- Seung Joon Kim : Catholic University Seoul St. Mary's Hospital, Seoul, Korea
- Chang Min Choi : Ulsan University Asan Medical Center, Seoul, Korea
- Sei Hoon Yang : Wonkwang University Hospital, Iksan, Korea
- Jeong Seon Ryu : Inha University Hospital, Incheon, Korea
- Jeong Eun Lee : Chungnam National University Hospital, Daejeon , Korea
- Shin Yup Lee : Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu, Korea
- Seung Hoon Jang : Hallym University Medical Center, Anyang, Korea
- Young Chul Kim : Chonnam National University Hwasun Hospital, Hwasun , Korea
- Chi Young Jung : Daegu Catholic University Medical Center, Daegu, Korea
- Sang Hoon Lee : Yonsei University Severance Hospital, Seoul, Korea
- Tae Won Jang : Kosin University, Gospel Hospital, Pusan, Korea
- Seong Hoon Yoon : Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan, Korea
- Sung Yong Lee : Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

# Afatinib (GILOTRIF™)

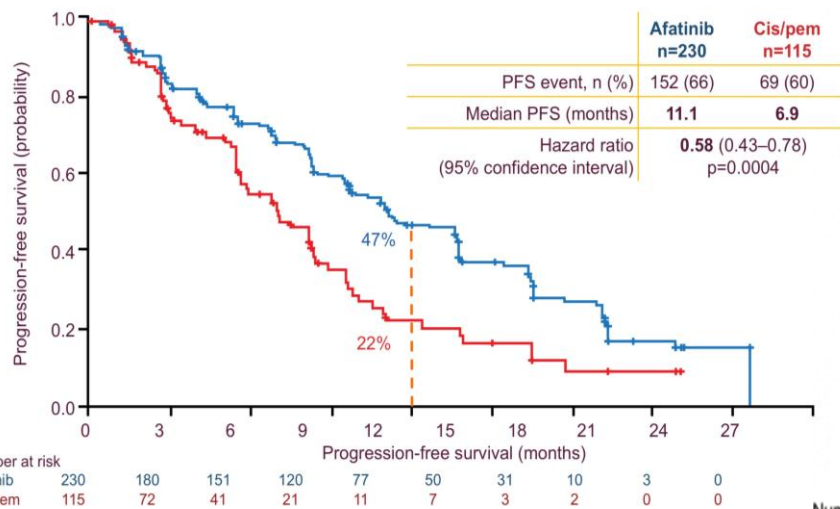


- an irreversible **second-generation** EGFR TKI
- has activity against
  - “classical” EGFR mutations
  - rare EGFR mutations
    - exon 18 p.G719X
    - exon 21 p.L861Q point mutations

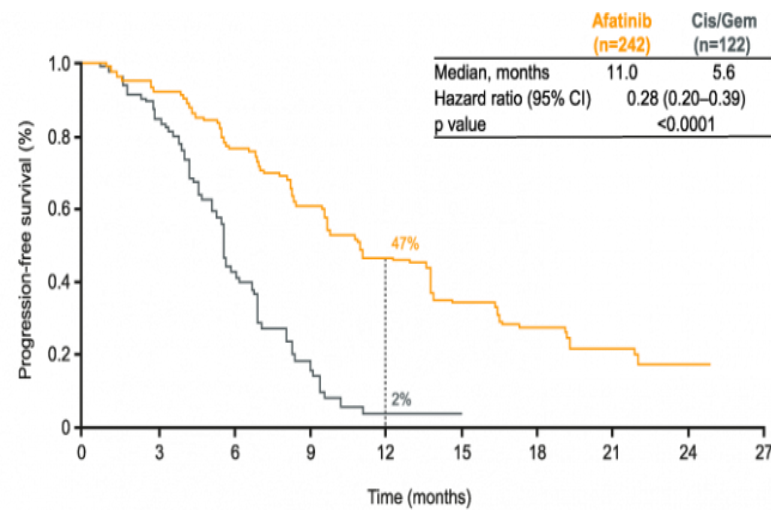


# Afatinib has shown good clinical efficacy in 1<sup>st</sup> line treatment of advanced EGFR m(+) patients

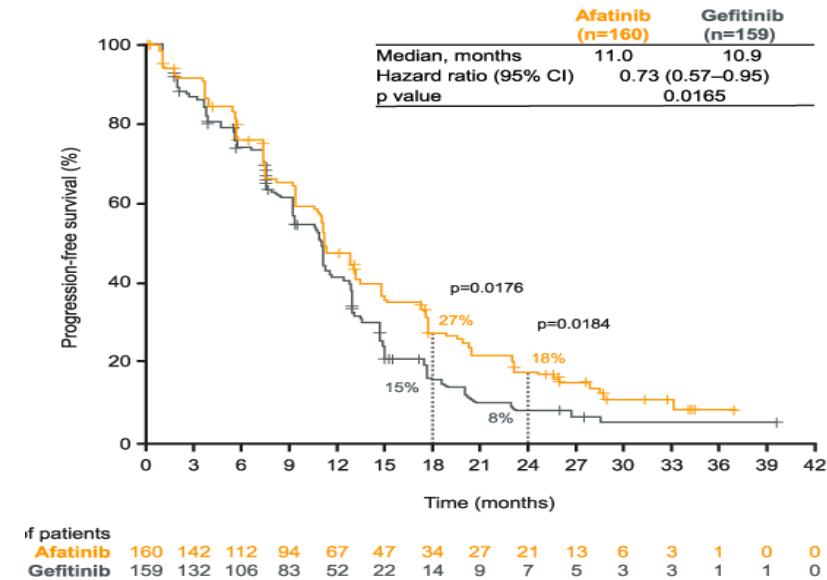
## LUX-Lung 3 (PFS)



## LUX-Lung 6 (PFS)



## LUX-Lung 7 (PFS)



**Median PFS : 11 months**

# Why real world data is important

- These **well-designed** randomized **controlled trials** emphasize the efficacy and safety of the study drugs **in an extremely controlled environment and patient population.**
- However, drug effectiveness may be confounded by several factors (e.g., patient group selection, comorbidities, adherence, and other organizational factors).
- The **real world experiences reflect** these variations in **influential factors** that **may be excluded from randomized controlled trials**
- **Real world data better reflects the actual clinical situations.**

# Methods

- **KATRD**(Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease) **cohort** Study
  - Multicenter Analysis of Lung Cancer Patients in Korea who are EGFR mutation positive
- Retrospective Study, n=422 ← 356 (2018 Fall KALC Conference)
  - Between April 2007 and Dec 2018.
  - **A total of 15 sites** participated in patient registration.
  - Reviewed data from 422 patients who started **afatinib** therapy as a **1<sup>st</sup> line** treatment.

# Baseline characteristics

		Patients (n=422)		
		No.	Value	SD
age, yr (median)			64(36-89)	
Sex	Female	193	45.7%	
	Male	229	54.3%	
Smoking status N=355	Never	220	52.1%	
	Ex-smoker	120	28.4%	
	Current smoker	61	14.5%	
	Unknown	21	5.0%	
Amount of smoking	Ex-smoker		23.5 PY	15.4
	Current smoker		30.0 PY	17.1

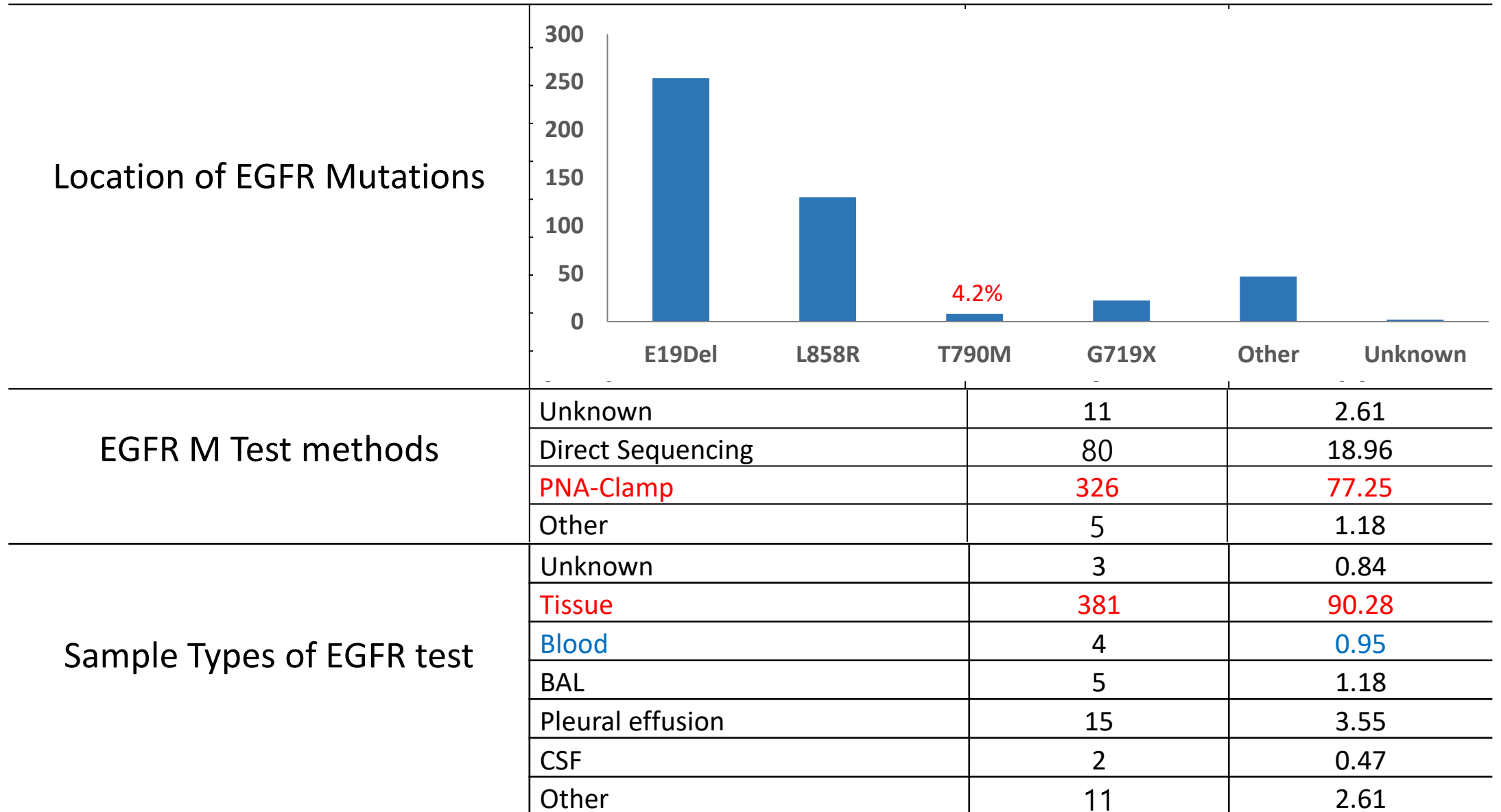
# Baseline characteristics

---

	No.	Percentage (%)	
Histology (N=421)	<b>Adenocarcinoma</b>	<b>401</b>	<b>95.3</b>
	Squamous cell carcinoma	8	1.9
	Adenosquamous carcinoma	5	1.2
	Sarcomatoid carcinoma	1	0.2
	NSCLC NOS	3	0.7
	Others	2	0.2

---

# EGFR mutation status

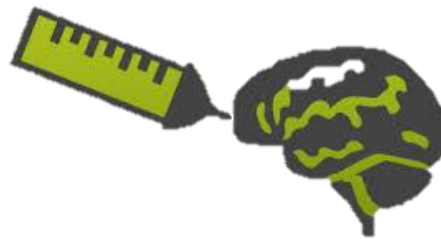


# Clinical characteristics of brain metastasis



	n	422	%
Brain metastasis (before afatinib tx)	Absent	249	59
	Present	168	40
	UK	5	1
Brain metastasis (after afatinib tx)	n	229	
	N -> N	185	80.8
	N -> Y	44	19.2

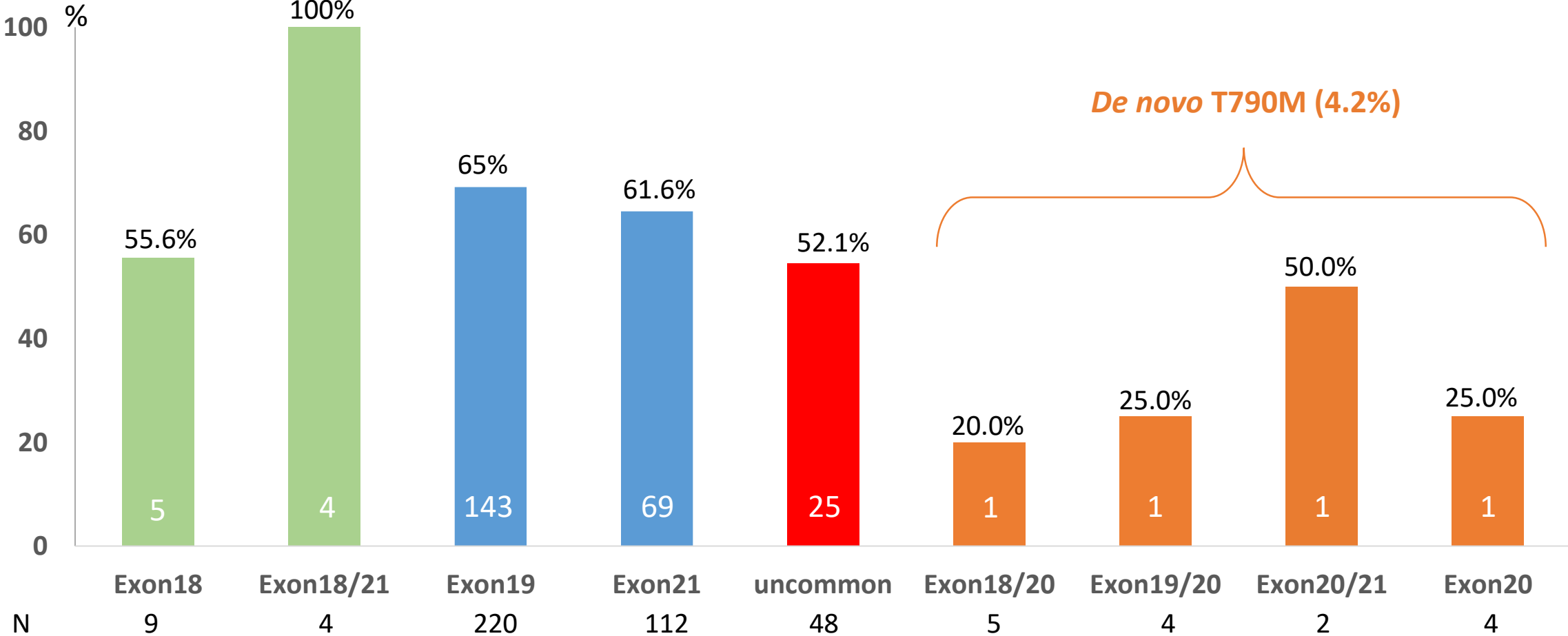
# Treatment Response



Overall response rate (N=382)			Brain metastasis patients (N=148)		Dose reduction (N=233)	
	number	%	number	%	number	%
CR	6	2	1	0.7	4	1.7
PR	223	61	102	68.9	149	64.0
SD	107	29	29	19.6	64	27.5
PD	36	8	16	10.8	16	6.8
ORR		<b>63%</b>		<b>69.6%</b>		<b>65.7%</b>

# Response Rate by mutational type(s)

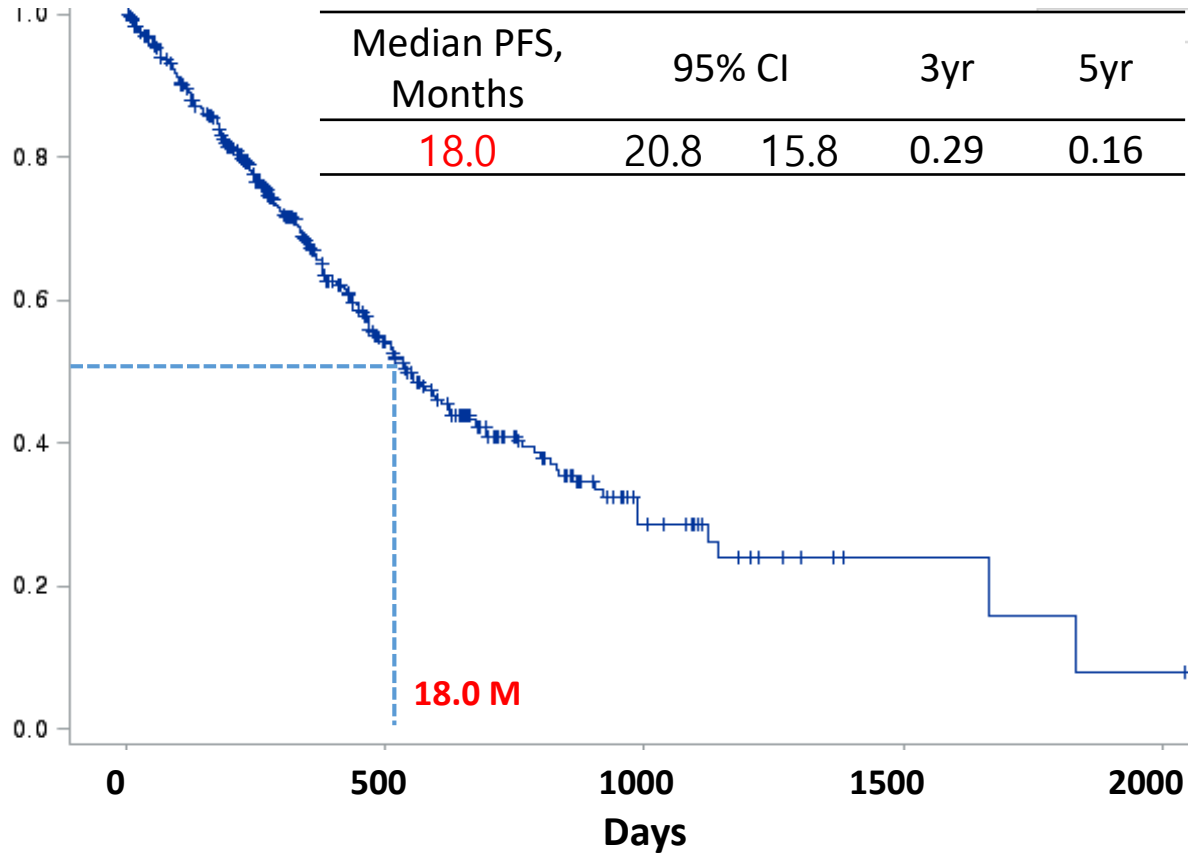
T790M *de novo* variants' response rate was lower than that of other mutations.



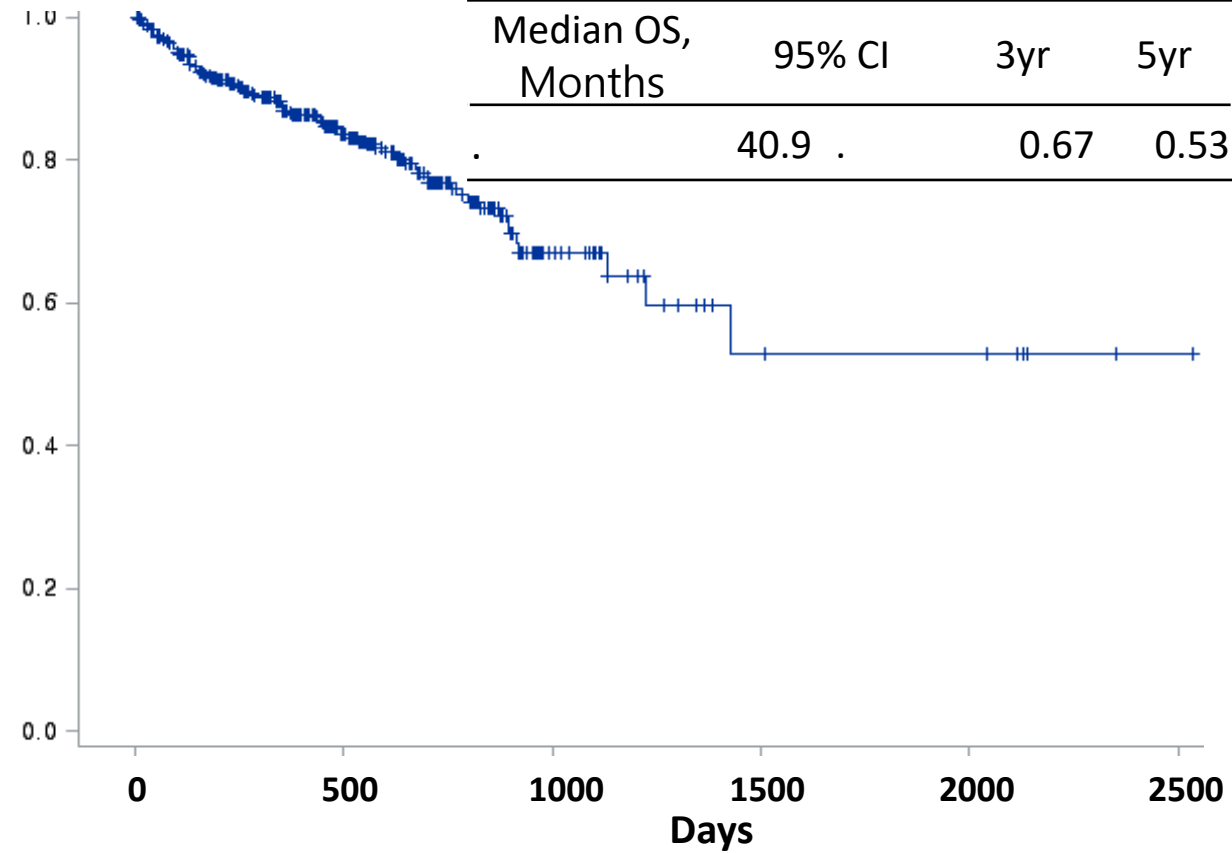
Uncommon mutations: G719X, S768I, L861Q

# PFS & OS (N=419)

## PFS



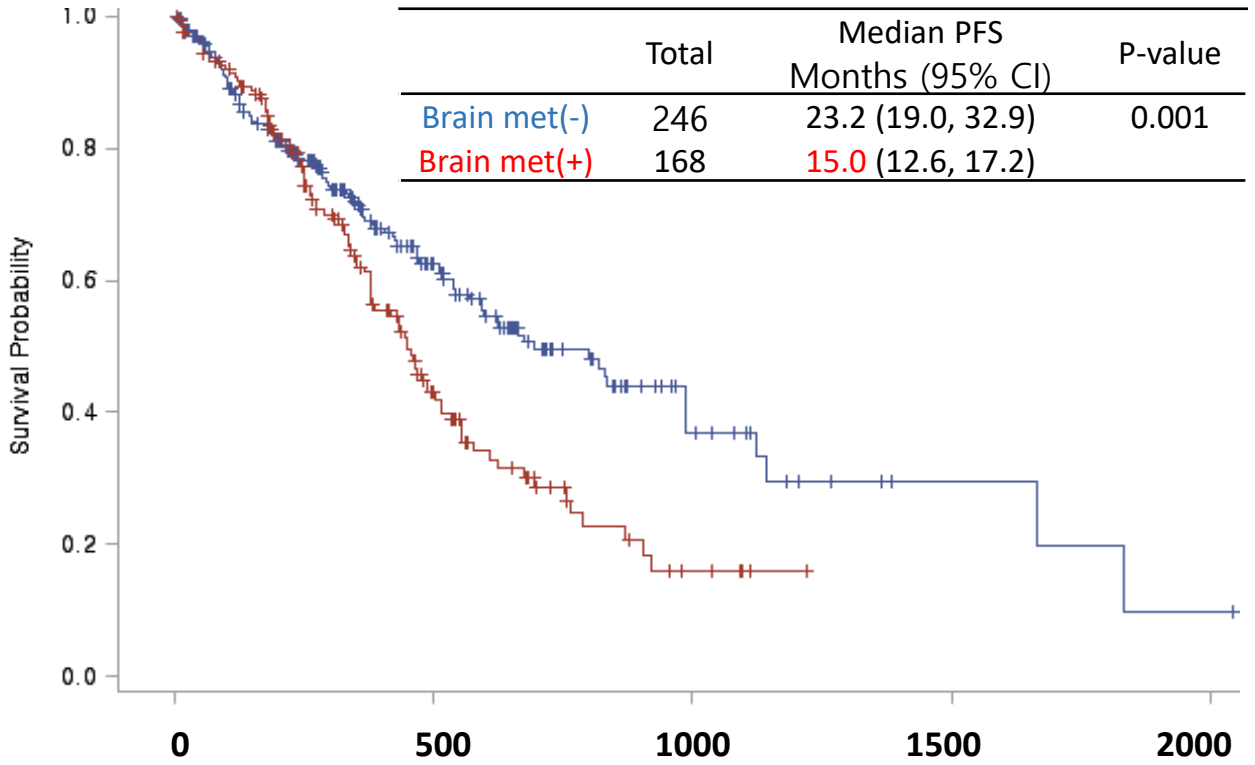
## OS



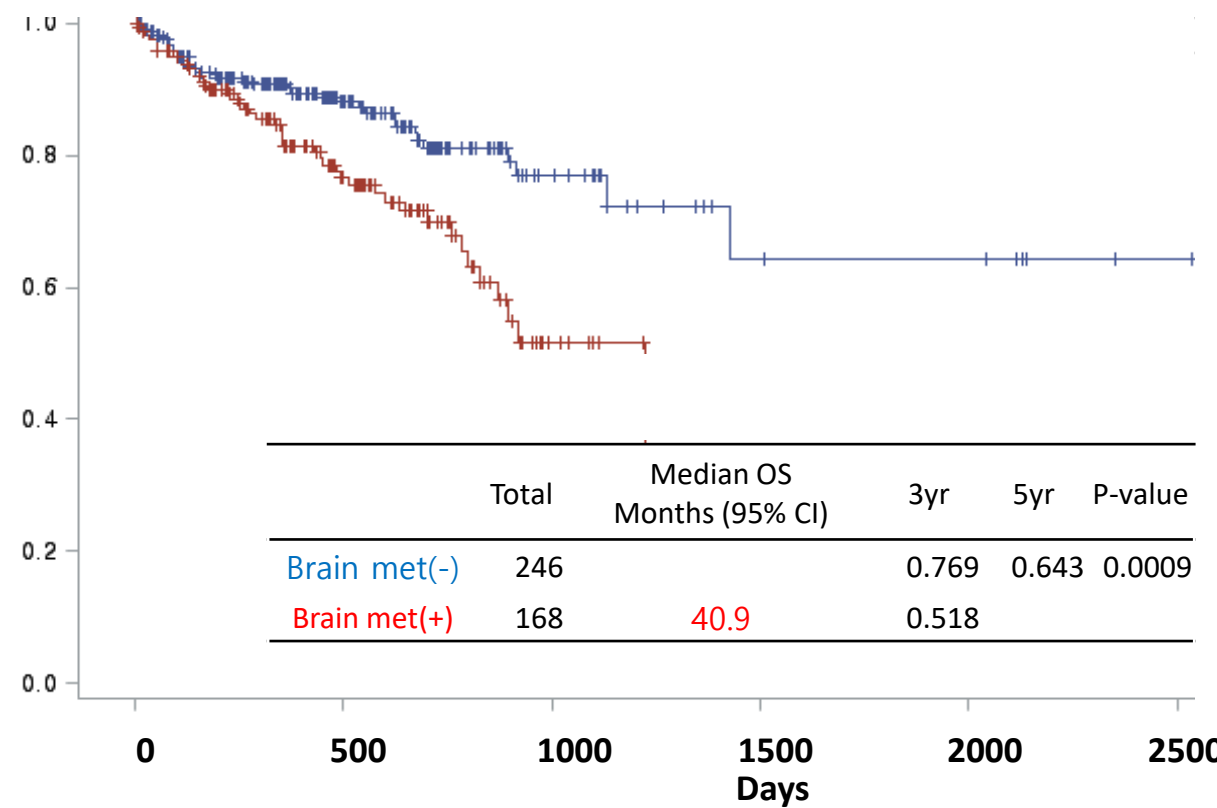
# PFS & OS by brain metastasis (N=414)

Patients who don't have brain mets showed prolonged survival rate.

PFS



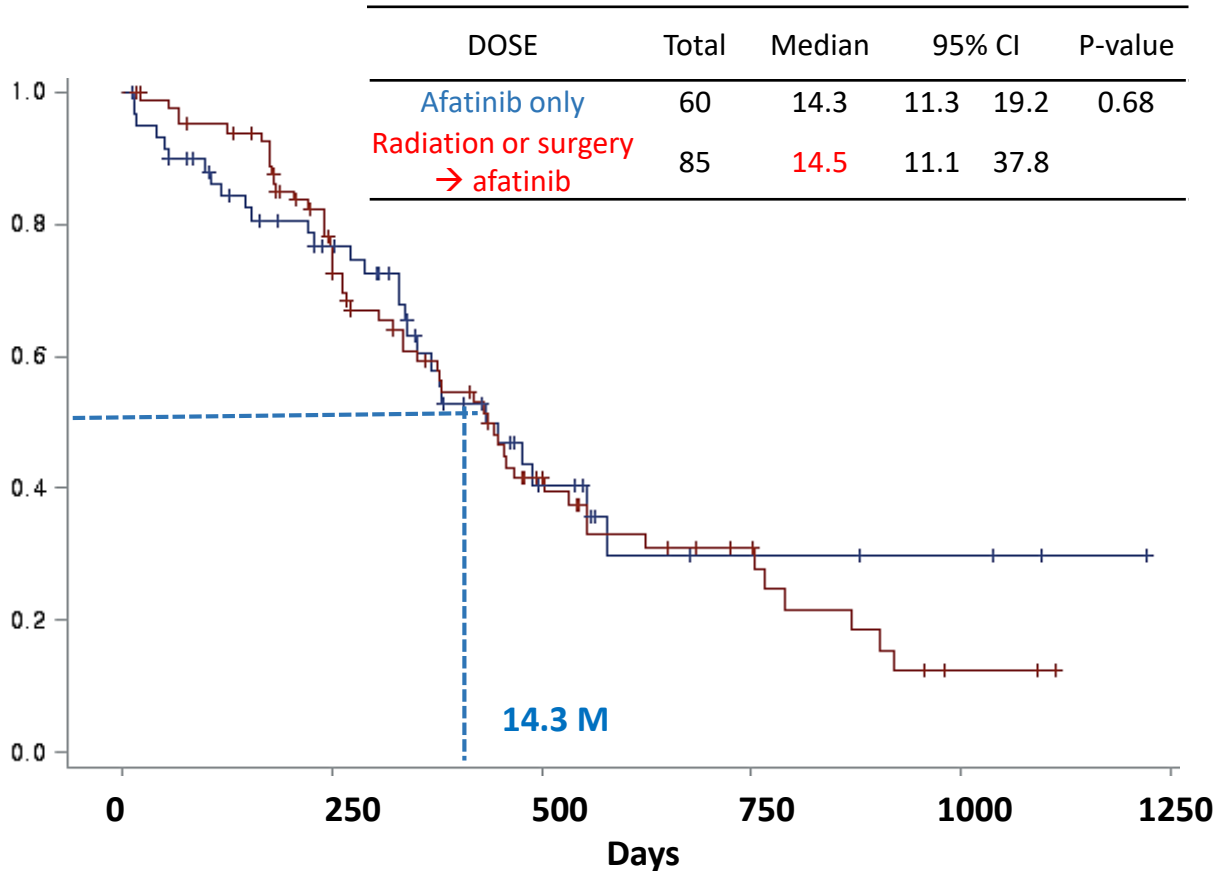
OS



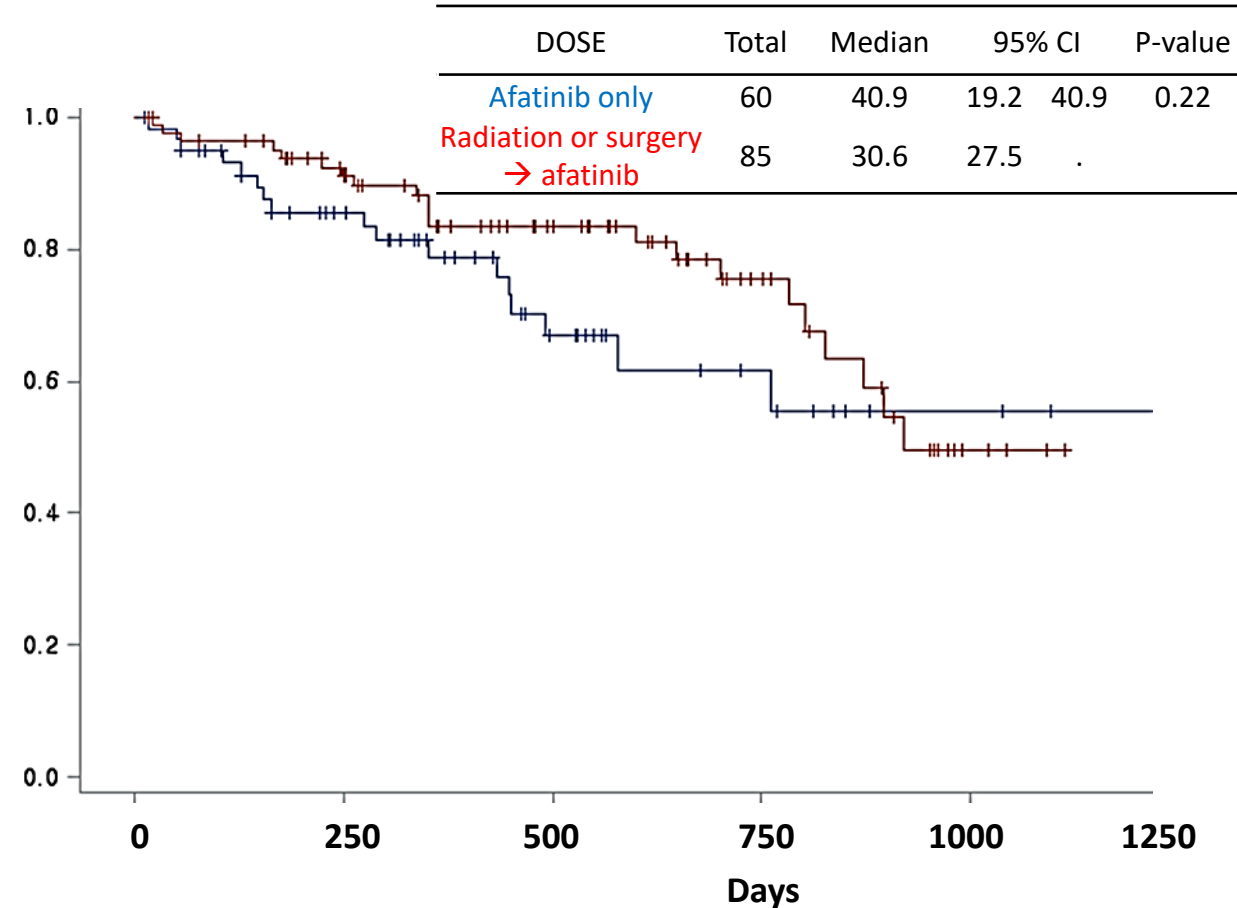
# PFS & OS by brain metastasis

Patients initially treated with **afatinib only** showed near similar PFS and OS

## PFS



## OS

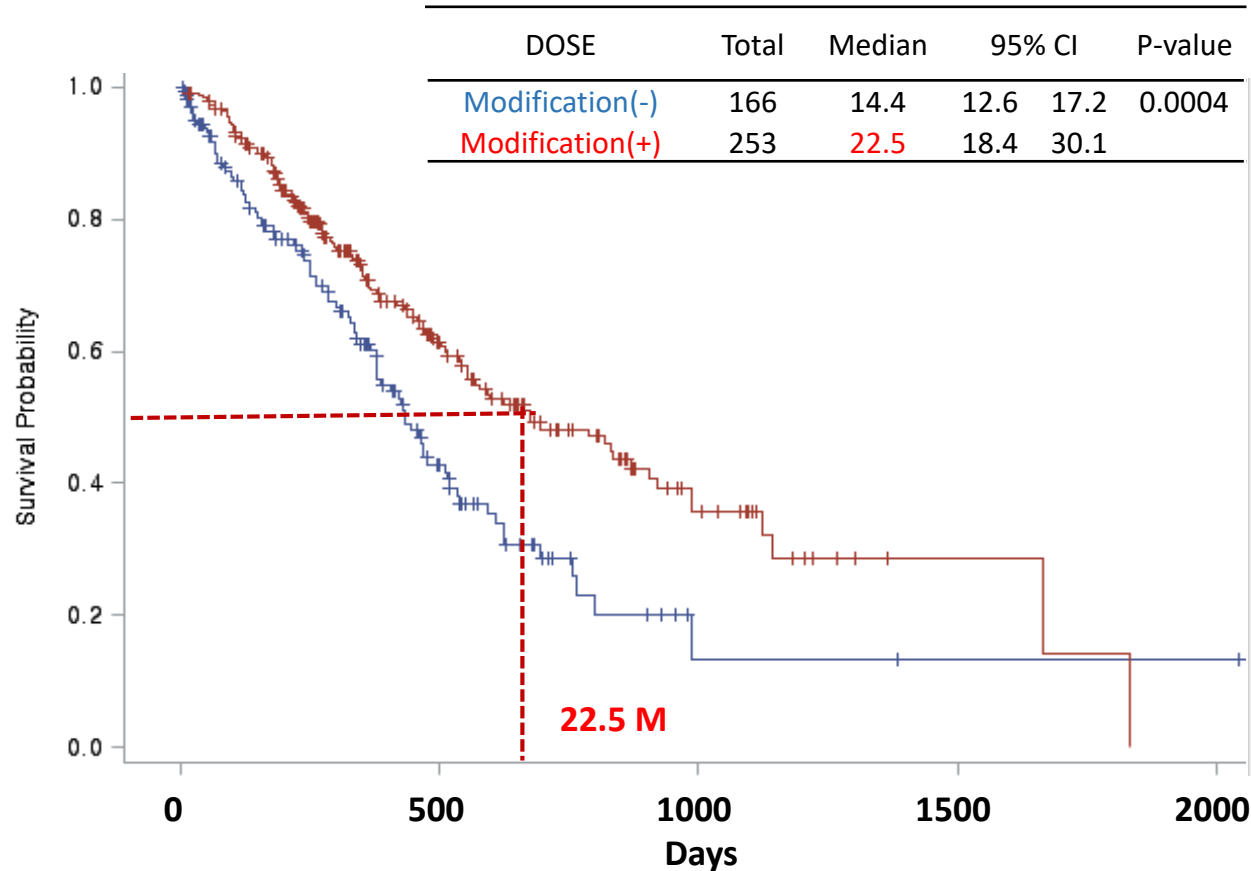


— Treatment with Afatinib only    — Treatment with radiation or surgery followed by afatinib

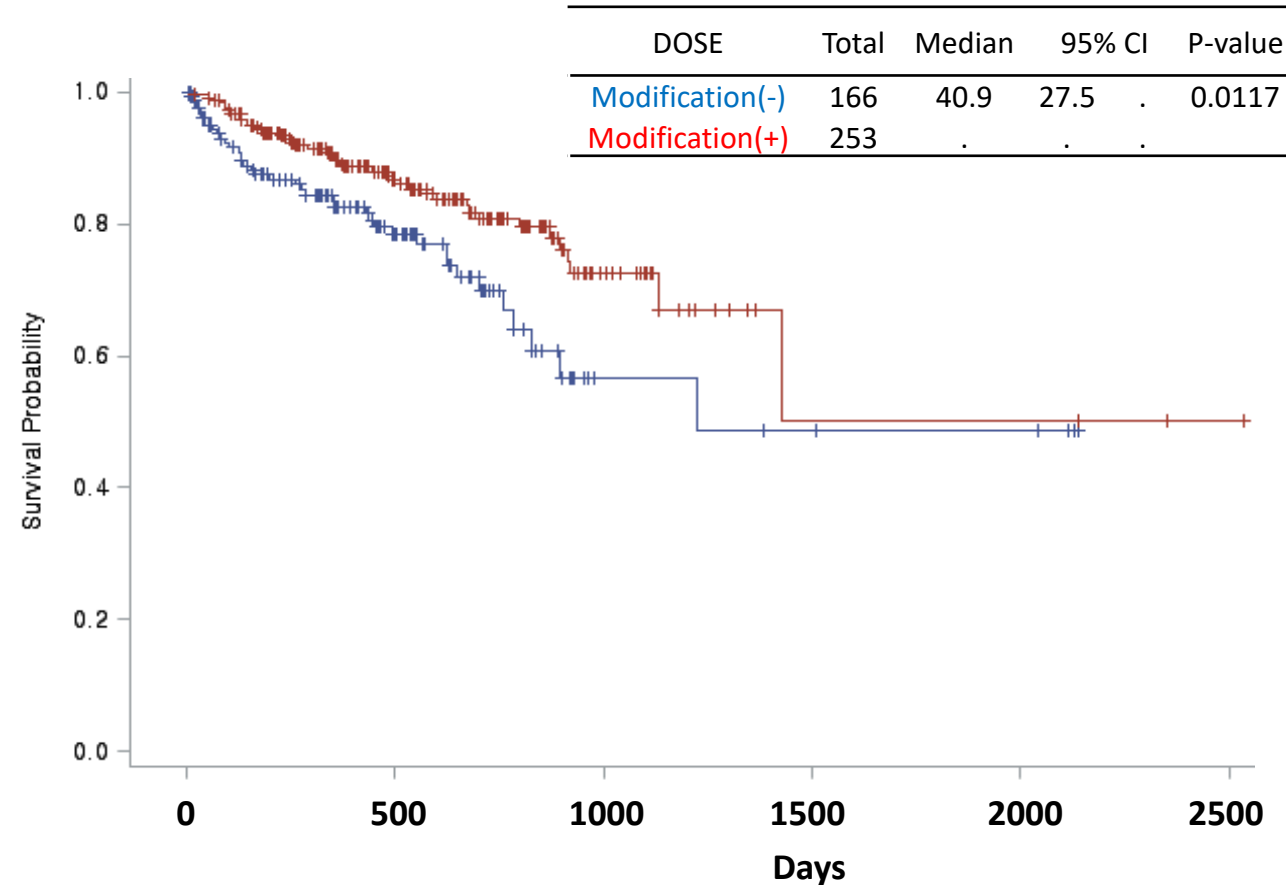
# PFS & OS by Dose modification

The dose modification group showed more prolonged survival rate.

## PFS



## OS

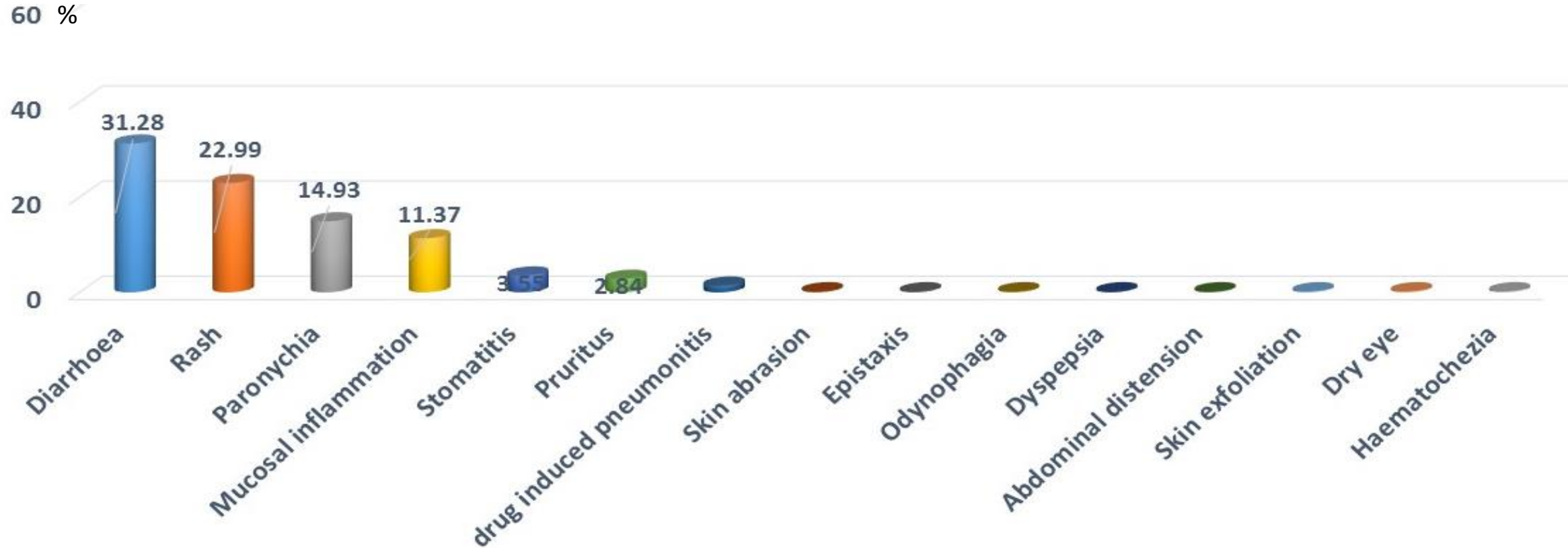


# T790M rate (2<sup>nd</sup> biopsy) 18/53 = 34.0%

EGFR Mutation Type 2 (2 <sup>nd</sup> bx)	EGFR Mutation Type 1(initial)							
	1	1,3	2	2,5	3,4	5	99	
1	19	1	0	0	0	0	0	[1] Exon 19 del
1,3	13	0	0	0	0	0	0	[2] L858R
2	0	0	7	3	0	0	1	[3] T790M
2,3	0	0	2	1	0	0	0	[4] G719X
2,5	0	0	0	2	0	0	0	[5] Other
3	1	0	0	0	0	0	0	[99] Unknown
3,4	0	0	0	0	0	1	0	
5	0	0	0	0	0	0	1	
	42.4%		22.2%		16.7%			

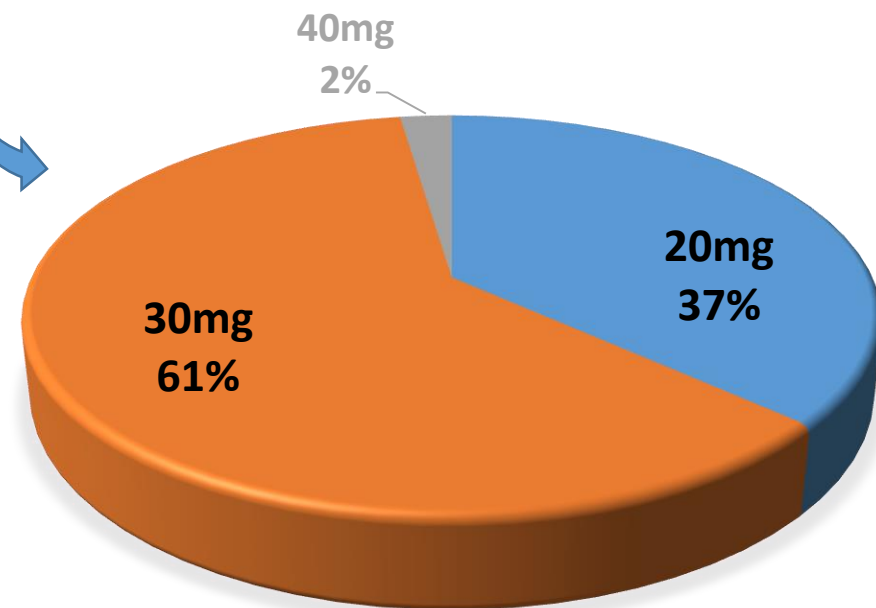
# Treatment-related adverse events n=422

	All grades Number (%)	Grade 3 Number (%)
Stomatitis	13(3.6)	0(0)
Diarrhea	132(31.3)	36(8.5)
Rash	97(23.0)	34(8.1)
Paronychia	63(15.0)	10(2.4)
Mucositis	48(11.4)	10(2.4)
drug induced pneumonitis	6(1.4)	4(1.0)



# Dose reduction or Drug change due to side effects

Dose Change	n	422	
	N	166	39.3
	Y	256	60.7



Change afatinib to gefitinib due to toxicity	
	N=422
Afatinib → Gefitinib	18(4.23%)

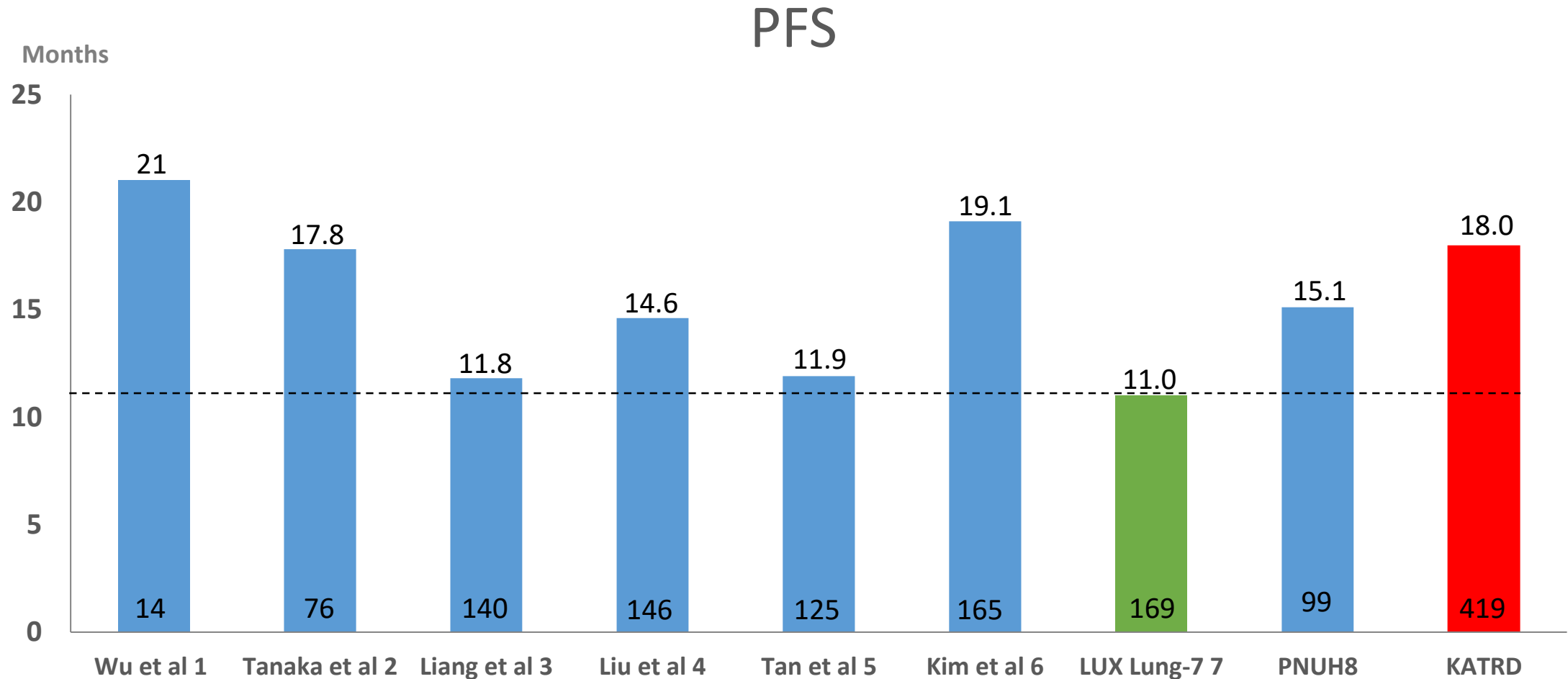
# Comparison of efficacy & safety of 1st line Afatinib real-world data

Study	Country	EGFR M+, N	mPFS, Months	mOS, Months	ORR, %	Side effect, %	+T790M, %
Wu et al <sup>1</sup>	Taiwan	14	21.0	-	-	-	50.0 (7/14)
Tanaka et al <sup>2</sup>	Japan	76	17.8	39.5	64	Pneumonitis 5.4	57.1 (16/48)
Liang et al <sup>3</sup>	Taiwan	140	11.8	NR	67.2	GI 22.9; skin 70.7 (Gr ≥ 2)	32.0 (9/28)
Liu et al <sup>4</sup>	Taiwan	146	14.6	NR	71.9	-	-
Tan et al <sup>5</sup>	Singapore	125	11.9	29.6	70.4	GI 4.1; skin 4.1 (Gr ≥ 3)	20.0 (5/15)*
Kim et al <sup>6</sup>	Korea	165	19.1	NR		GI 2.4; skin 4.8 (Gr ≥ 3)	35.0 (7/20)
LUX Lung-7 <sup>7</sup>	multinational	169	11.0	27.9	70.0	Diarrhea 13, skin 9 (Gr ≥ 3)	
PNUH <sup>8</sup>	Korea	99	15.1	NR	63.4	Diarrhea 10.1, Skin 15.2, ILD 2.0	63.6%(7/11)
<b>KATRD</b>	<b>Korea</b>	<b>422</b>	<b>18.0</b>	<b>NR</b>	<b>63.0</b>	<b>Diarrhea 9; skin 8; pneumonitis 1 (Gr ≥ 3)</b>	<b>34% (18/53)</b>

1. Wu SG et al., Oncotarget 2016;7(11):12404-13; 2. Tanaka K et al., JCO 2018(e21173); 3. Liang SK et al., Oncotarget 2017;8(52):90430-90443; 4. Liu CY et al., Oncotarget 2017;8(57):97602-976127; 5. Tan WL et al., CSCO 2017 (poster# B0129); 6. Kim YJ et al., WCLC 2017 (poster# P3.01-023). \*Unpublished data from Dr WL Tan, NCC, Singapore. 7. Park Kc et al., Lancer Oncology 2016;17(5):577-89. 8. Yeon SH. Unpublished data.

# Comparison of PFS of 1st line Afatinib real-world data

## Real world data show more prolonged PFS



1. Wu SG et al., Oncotarget 2016;7(11):12404-13; 2. Tanaka K et al., JCO 2018(e21173); 3. Liang SK et al., Oncotarget 2017;8(52):90430-90443; 4. Liu CY et al., Oncotarget 2017;8(57):97602-976127; 5. Tan WL et al., CSCO 2017 (poster# B0129); 6. Kim YJ et al., WCLC 2017 (poster# P3.01-023). \*Unpublished data from Dr WL Tan, NCC, Singapore. 7. Park Kc et al., Lancer Oncology 2016;17(5):577-89. 8. Yeon SH. Unpublished data.

# Conclusions

- PFS data shows a numerical **improvement of 7 months** in the real world setting.
- The group with **brain metastasis showed a decrease in PFS** compared to the group without brain metastasis.
- Afatinib has a **manageable safety profile** consistent with known safety risks; no new safety signals were identified.
- **Sixty one percent** of patients were **given a reduced dose** because of the side effects.
- However, **in the dose modification group, PFS and OS were statistically increased** compared to the group without dose modification.

# 1st Line afatinib real world 코호트 연구

장점

&

제한점

- 다기관 의 환자 임상자료들의 축적으로 좋은 Idea 만 있으면 **high quality data**를 얻을 수 있음.
- 다기관 의 환자 자료들이 점차 축적이 되어 **많은 수의 환자 자료**를 분석할 수 있다.
- 임상 연구와 Real world data 와의 **차별점**을 확인할 수 있다.

- 후향적 연구는 대상 환자 데이터 수집에 제한이 있음.
  - 연구 자료 수집 기간의 제한이 있다 (IRB 승인 이전 자료까지 수집 가능)
  - 새로 시작하는 연구마다 새로운 변수를 추가하여야 하며 필요에 따라서는 IRB의 승인을 받아야 한다.

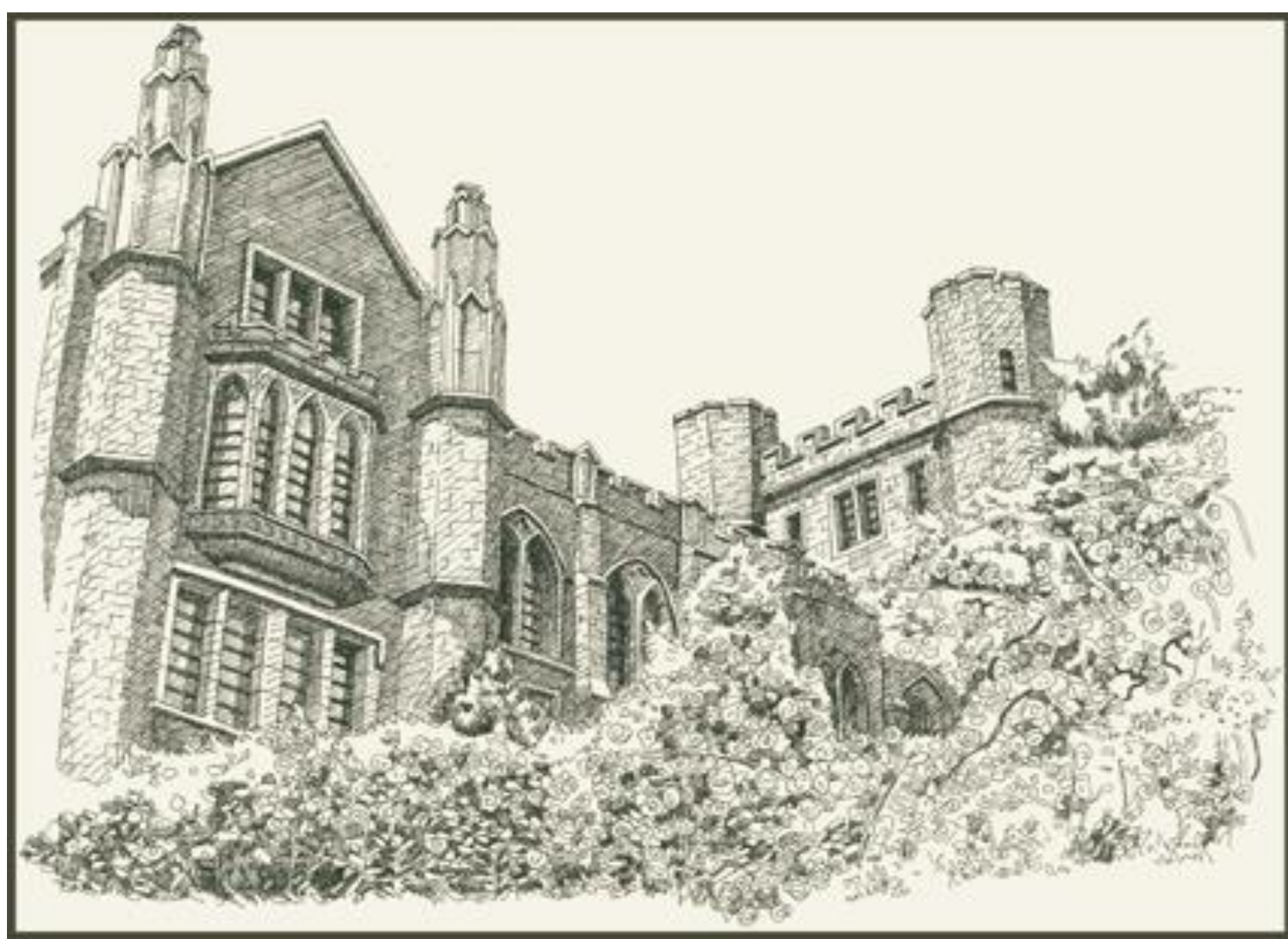


전향적인 코호트 구축

# 결론

## *Afatinib RWE Cohort from Multi-center Setting*

- 1) 코호트 연구를 위한 Idea 또는 unmet need 를 찾기
- 2) 연구계획서 작성 및 공동 연구 사이트 선정
- 3) 특화된 변수 지정을 통한 eCRF tuning
- 4) 수집된 데이터를 근거로 한 자료 분석
- 5) 학회 발표 및 논문화 작업



thank  
YOU

감사합니다.



[syl0801@korea.ac.kr](mailto:syl0801@korea.ac.kr)

Sung Yong Lee, M.D., Ph.D.

