



서울아산병원
Asan Medical Center



ALK/ROS1/EGFR T790M 코호트

서울아산병원 호흡기내과

지원준

Contents

- 1. Introduction – Real world data**
- 2. Real World ALK (RW-ALK) Cohort Study**
- 3. Real World ROS1 (RW-ROS) Cohort Study**
- 4. Real World EGFR T790M (RW-TAG) Cohort Study**

Introduction

- **Clinical Trial** *versus* **Real world data (RWD)**



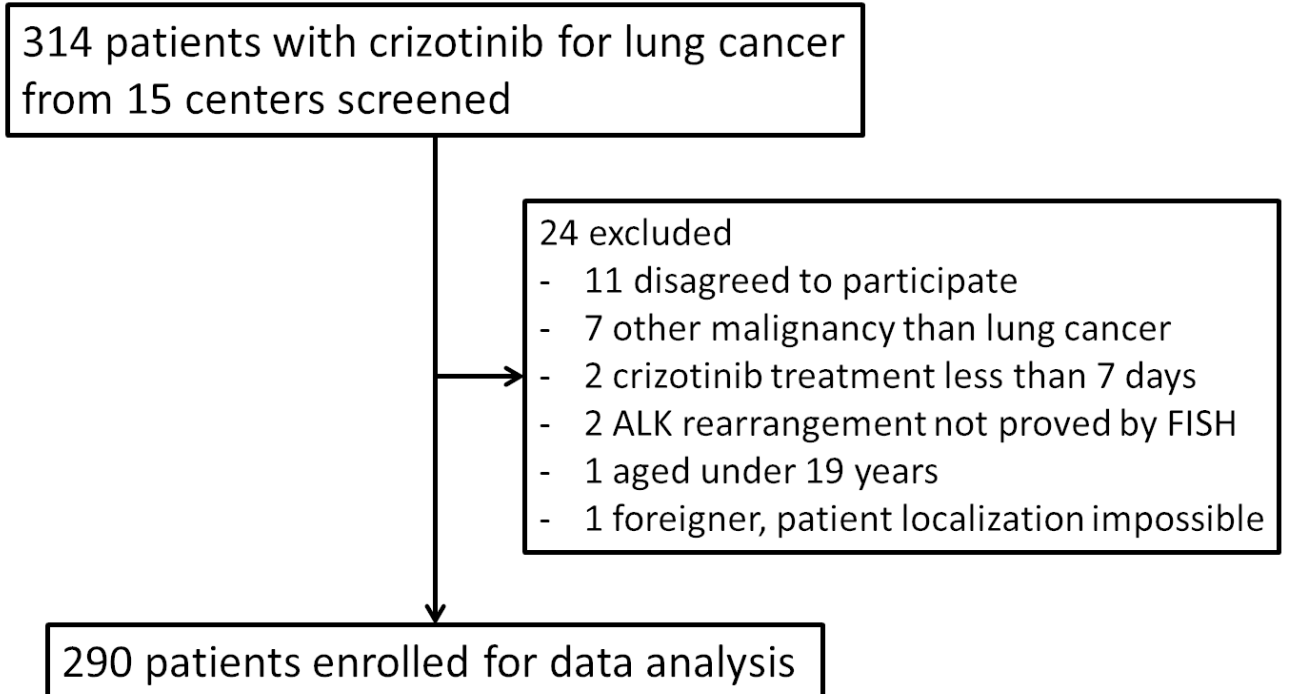
Real World ALK Cohort

Real World ALK (RW-ALK) Cohort Study

- ALK 돌연변이 양성 비소세포폐암 환자에서 crizotinib의 실제 임상결과에 대한 다기관 후향적 코호트 연구
 - 연구약물: Crizotinib
 - 참여기관: 국내 15개 기관
 - 연구대상: 2009년 1월 1일~ 2017년 12월 31일까지 ALK 양성인 진행성 비소세포폐암으로 crizotinib을 투약 받은 19세 이상 성인 환자
 - 연구기간: 2019년 8월~2021년 2월

Real World ALK (RW-ALK) Cohort Study

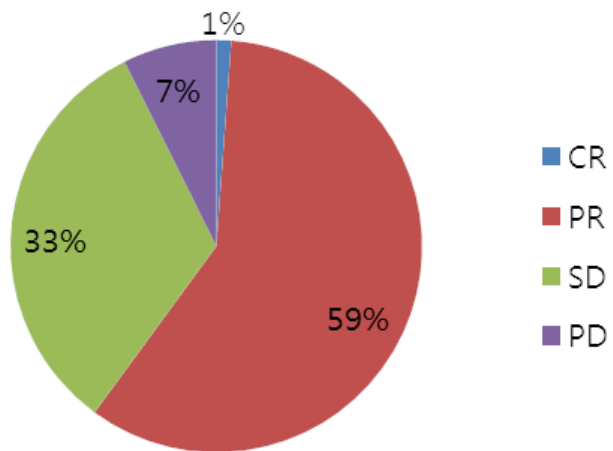
기관명	최종건수
01. 강남세브란스병원	12
02. 건국대학교병원	7
03. 고려대학교 구로병원	9
04. 고신대학교복음병원	7
05. 가톨릭대학교 서울성모병원	21
06. 가톨릭대학교 여의도성모병원	17
07. 대구가톨릭대학교병원	10
08. 서울아산병원	162
09. 연세대학교 세브란스병원	2
10. 양산부산대학교병원	4
11. 인하대학교병원	8
12. 충남대학교병원	8
13. 칠곡경북대학교병원	9
14. 한림대학교성심병원	8
15. 화순전남대학교병원	30
전체	314



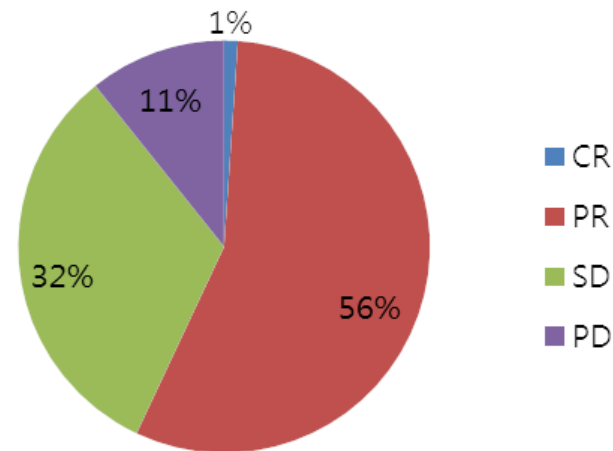
Real World ALK (RW-ALK) Cohort Study

- Best clinical response during crizotinib treatment

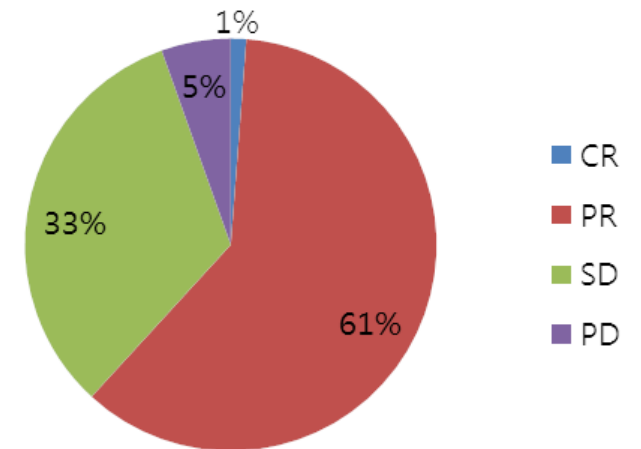
Overall patients



1st-line



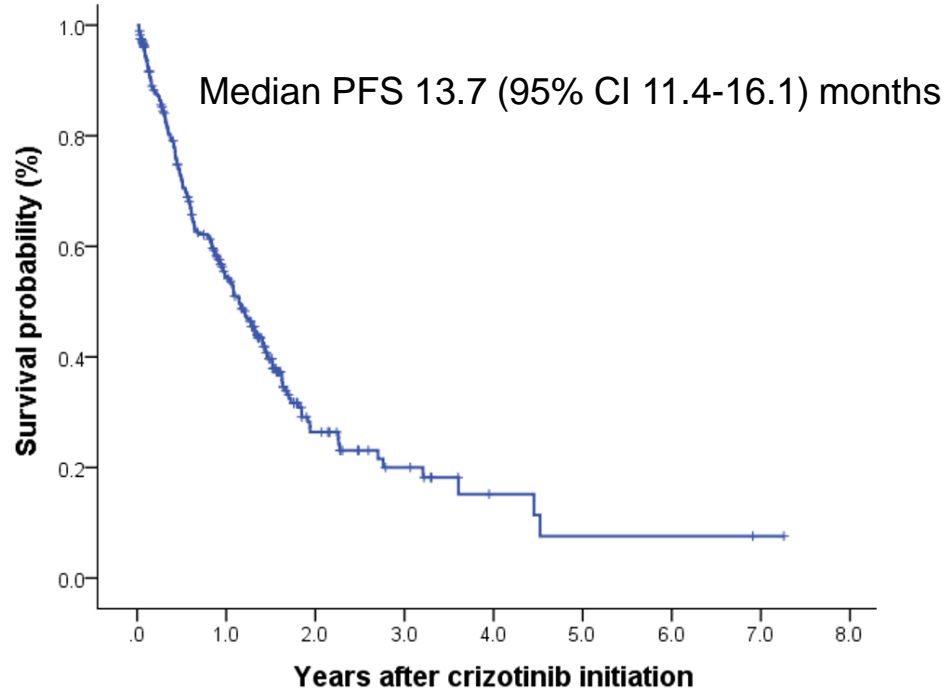
2nd-/ later-line



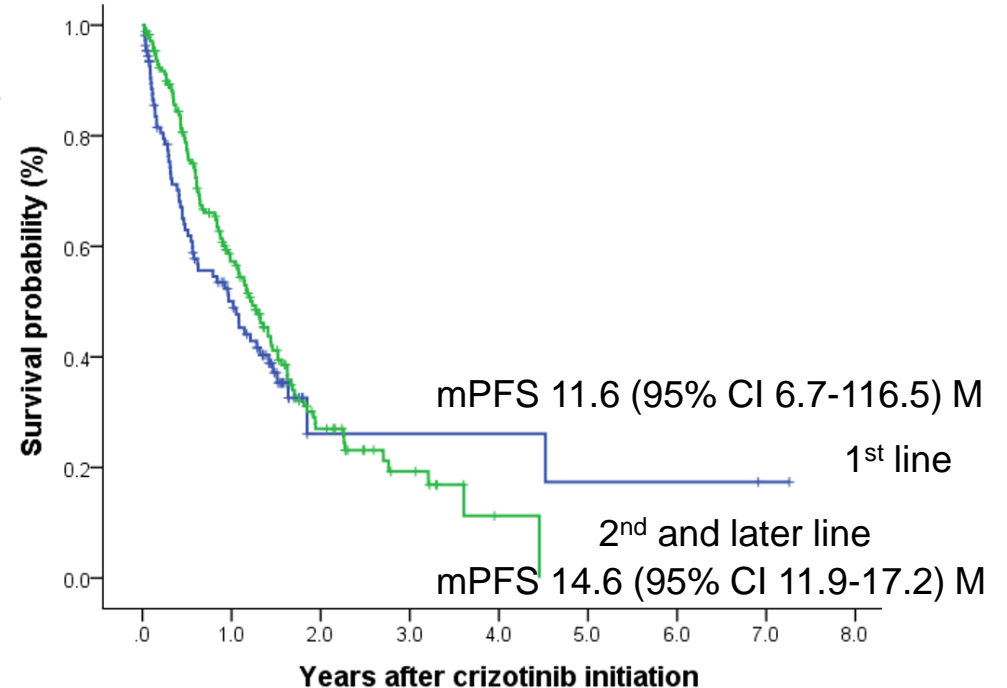
Real World ALK (RW-ALK) Cohort Study

- Progression-free survival from crizotinib initiation

A Overall population



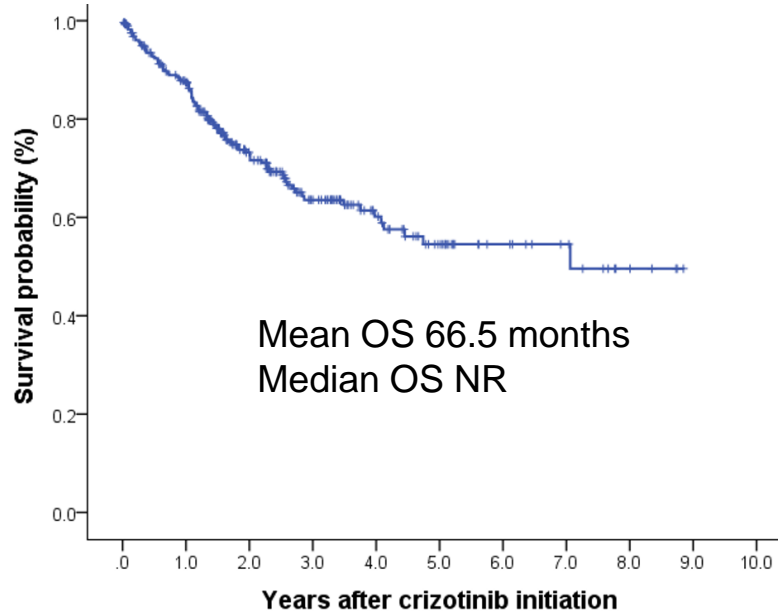
B



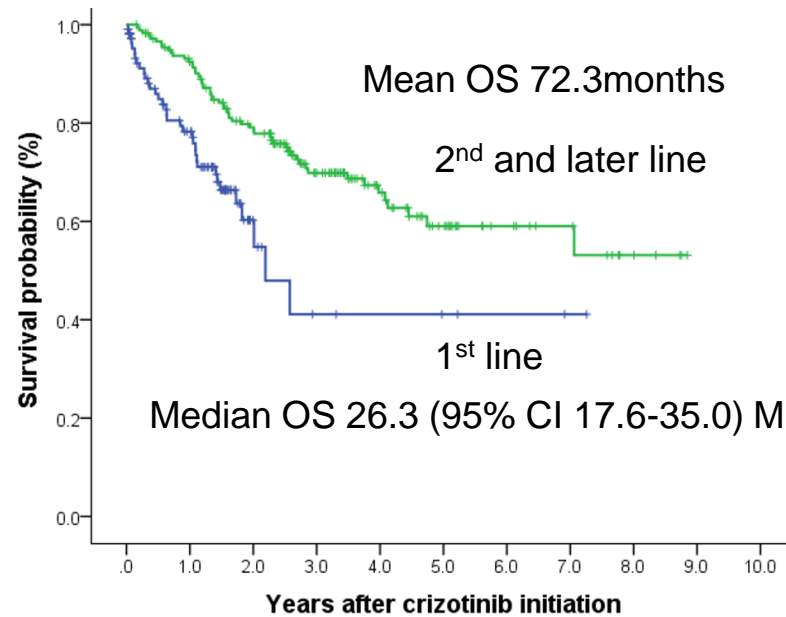
Real World ALK (RW-ALK) Cohort Study

- Overall survival from crizotinib initiation

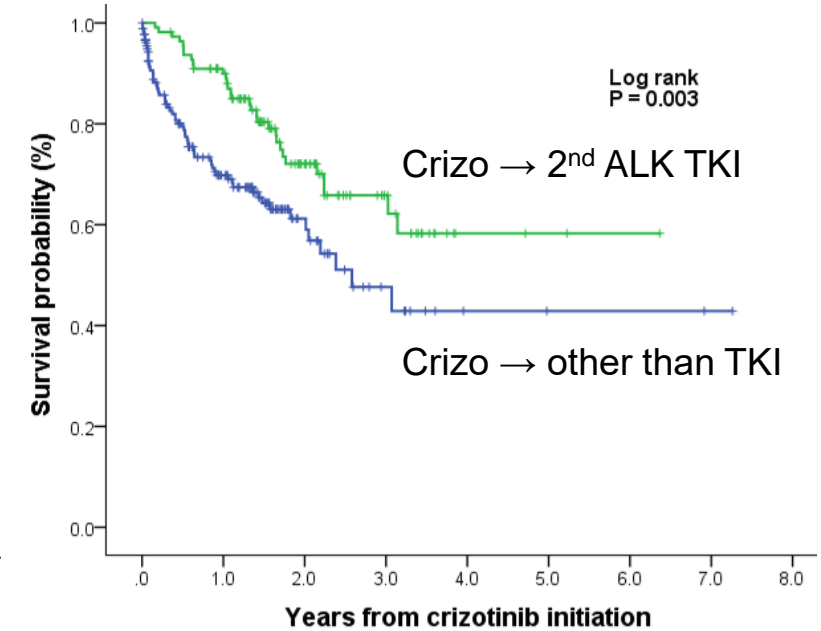
A Overall population



B



C



Real World ALK (RW-ALK) Cohort Study

• Cox analysis for PFS, OS

Variables	Progression-free survival			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Age	1.016 (1.003-1.029)	0.012	1.020 (1.007-1.033)	0.002
Male	1.498 (1.128-1.988)	0.005	1.671 (1.112-2.512)	0.013
Smoking history				
Non-smoker	1		1	
Current smoker	1.824 (1.271-2.618)	0.001	0.728 (0.458-1.156)	0.178
Ex-smoker	1.083 (0.758-1.548)	0.660	1.318 (0.821-2.117)	0.253
Palliative reason				
Recurred	1		1	
Initially metastatic	2.244 (1.438-3.501)	<0.001	2.106 (1.333-3.326)	0.001
No. of meta ≥ 3	2.385 (1.753-3.246)	<0.001	2.124 (1.548-2.914)	<0.001
Baseline brain metastasis	1.914 (1.400-2.615)	<0.001	1.330 (0.937-1.886)	0.111
Line of crizotinib				
First-line	1			
Second- or later-line	0.816 (0.608-1.095)	0.175		
Response to crizotinib				
Responder (CR + PR)	1			
No responder (SD + PD)	1.133 (0.836-1.536)	0.420		

Variables	Overall survival			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Age	1.023 (1.005-1.041)	0.011	1.018 (1.001-1.036)	0.042
Male	1.624 (1.075-2.454)	0.021	1.790 (1.182-2.710)	0.006
Smoking history				
Non-smoker	1			
Current smoker	1.513 (0.890-2.574)	0.126		
Ex-smoker	1.150 (0.695-1.904)	0.586		
Palliative reason				
Recurred	1		1	
Initially metastatic	1.545 (1.075-2.221)	0.019	2.266 (1.179-4.358)	0.014
No. of meta ≥ 3	2.395 (1.571-3.652)	<0.001	2.136 (1.376-3.314)	0.001
Baseline brain metastasis	1.693 (1.091-2.628)	0.019		
Line of crizotinib				
First-line	1			
Second- or later-line	0.705 (0.463-1.071)	0.102		
Use of ALKis after crizotinib failure	0.525 (0.340-0.810)	0.004	0.479 (0.306-0.751)	0.001
Response to crizotinib				
Responder (CR + PR)	1			
No responder (SD + PD)	1.087 (0.703-1.682)	0.707		

Under review

Real World ALK (RW-ALK) Cohort Study

	Setting of Crizotinib Initiation			P value
	All patients (n = 290)	First-Line (n = 113)	Second- or Later-Line (n = 177)	
Adverse events	81 (27.9)	25 (22.1)	56 (31.6)	0.078
Nausea	9 (3.1)	2 (1.8)	7 (4.0)	0.490
Vomiting	13 (4.5)	3 (2.7)	10 (5.6)	0.229
Neutropenia	9 (3.1)	2 (1.8)	7 (4.0)	0.490
Hepatotoxicity	10 (3.4)	5 (4.4)	5 (2.8)	0.519
Heartburn	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1.000
General malaise	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1.000
Anorexia	5 (1.7)	1 (0.9)	4 (2.3)	0.652
Complicated kidney cyst	5 (1.7)	1 (0.9)	4 (2.3)	0.652
Leg edema	3 (1.0)	1 (0.9)	2 (1.1)	1.000
Pneumonitis	7 (2.4)	3 (2.7)	4 (2.3)	1.000
Pneumonia	6 (2.1)	1 (0.9)	5 (2.8)	0.410
Skin rash	3 (1.0)	2 (1.8)	1 (0.6)	0.562
Other intolerability reported by patient	31 (10.7)	12 (10.6)	19 (10.7)	0.975

Table 3. Adverse Events from Any Cause in the As-Treated Population.^a

Adverse Event	Crizotinib (N=171)		Chemotherapy (N=169) [†]	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Higher frequency in crizotinib group				
Vision disorder‡	122 (71)	1 (1)	16 (9)	0
Diarrhea	105 (61)	4 (2)	22 (13)	1 (1)
Edema§	83 (49)	1 (1)	21 (12)	1 (1)
Vomiting	78 (46)	3 (2)	60 (36)	5 (3)
Constipation	74 (43)	3 (2)	51 (30)	0
Elevated aminotransferases§	61 (36)	24 (14)	22 (13)	4 (2)
Upper respiratory infection§	55 (32)	0	21 (12)	1 (1)
Abdominal pain§	45 (26)	0	20 (12)	0
Dysgeusia	45 (26)	0	9 (5)	0
Headache	37 (22)	2 (1)	25 (15)	0
Pyrexia	32 (19)	0	18 (11)	1 (1)
Dizziness§	31 (18)	0	17 (10)	2 (1)
Pain in extremity	27 (16)	0	12 (7)	0
Higher frequency in chemotherapy group				
Fatigue	49 (29)	5 (3)	65 (38)	4 (2)
Neutropenia§	36 (21)	19 (11)	51 (30)	26 (15)
Stomatitis§	24 (14)	1 (1)	34 (20)	2 (1)
Asthenia	22 (13)	0	41 (24)	2 (1)
Anemia§	15 (9)	0	54 (32)	15 (9)
Leukopenia§	12 (7)	3 (2)	26 (15)	9 (5)
Thrombocytopenia§	2 (1)	0	31 (18)	11 (7)
Similar frequency in the two treatment groups				
Nausea	95 (56)	2 (1)	99 (59)	3 (2)
Decreased appetite	51 (30)	4 (2)	57 (34)	1 (1)
Cough§	39 (23)	0	33 (20)	0
Neuropathy§	35 (20)	2 (1)	38 (22)	0
Dyspnea§	30 (18)	5 (3)	26 (15)	4 (2)

Real World ROS1 Cohort

Real World ROS-1 (RW-ROS) Cohort Study

- ROS1 양성 비소세포폐암 환자에서 크리조티닙의 실제 임상 결과 (전향적 코호트 연구)
 - 연구약물: Crizotinib
 - 참여기관: 국내 12개 기관
 - 목표대상자: 30명
 - 연구대상: ROS1 양성 비소세포폐암으로 Crizotinib을 투약 받은 환자
 - 연구기간: 2020년 4월~2023년 3월 / 환자 등록 기간 2021년 6월까지

Real World ROS-1 (RW-ROS) Cohort Study

- 진행 현황: 2020년 8월~2021년 7월, 40명 등록, 2년 추적 예정

No.	Site Name	등록수	진행중	EOT			
				PD	AE	철회	기타
1	서울성모병원	0	0	0	0	0	0
2	여의도성모병원	1	1	0	0	0	0
3	건국대병원	1	1	0	0	0	0
4	고대구로병원	1	0	1	0	0	0
5	부산대병원	2	2	0	0	0	0
6	서울아산병원	14	10	3	0	0	1
7	세브란스병원	3	3	0	0	0	0
8	양산부산대병원	3	3	0	0	0	0
9	인하대병원	0	0	0	0	0	0
10	충남대병원	2	1	0	0	0	1
11	칠곡경북대병원	3	2	1	0	0	0
12	화순전남대병원	10	4	5	0	0	1
합계		40	27	10	0	0	3

*기타: Death(2명), 컨디션 저하로 중단(1명)

Real World

EGFR T790M Cohort

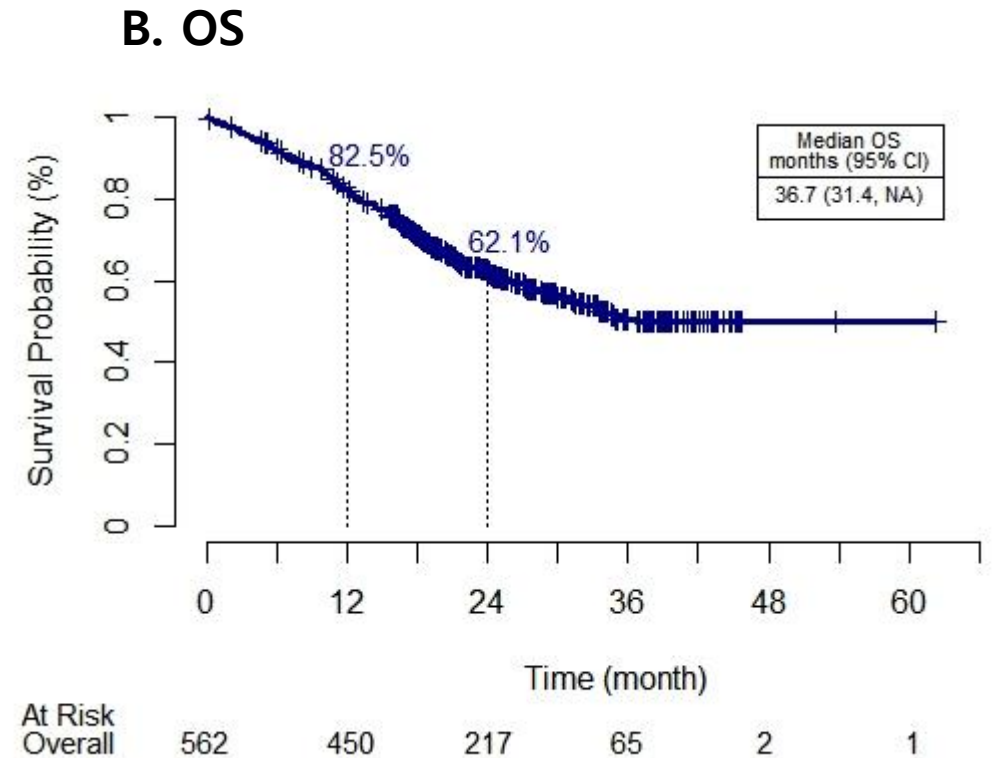
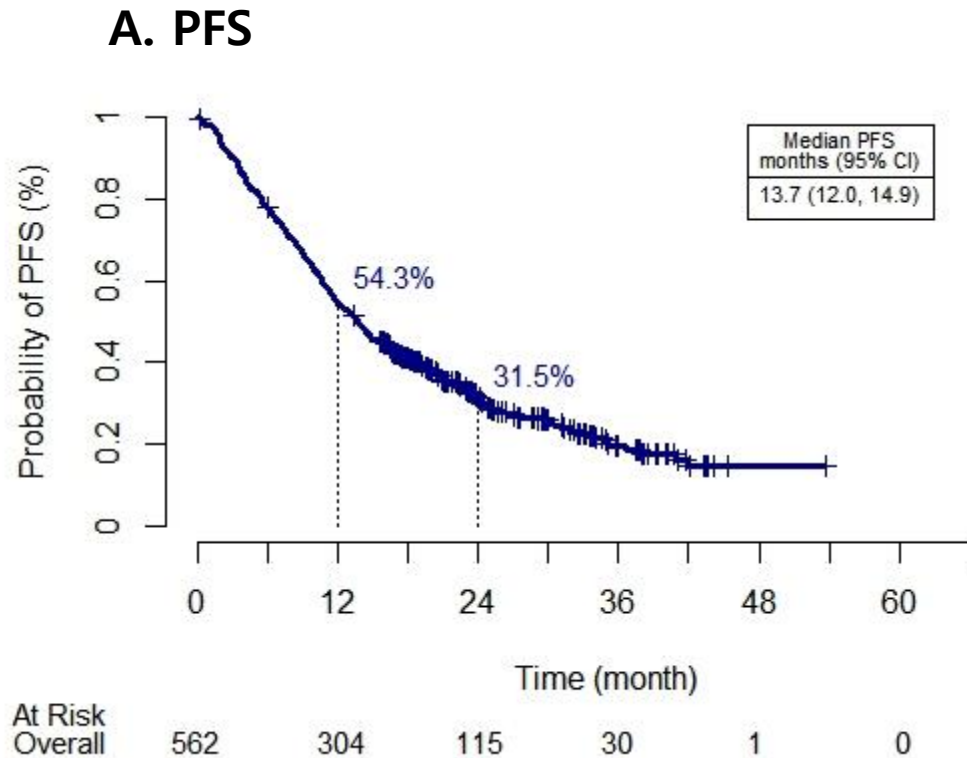
Real World T790M (RW-TAG) Cohort Study

- EGFR T790M 돌연변이 양성 비소세포폐암 환자에서 오시머티닙의 실제 임상 결과 : 한국에서의 다기관 후향적 코호트 연구
 - 연구약물: Osimertinib
 - 참여기관: 국내 19개 기관
 - 연구대상: 2018년 1월 1일 ~ 2020년 6월 30일까지 EGFR T790M 양성으로 Osimertinib을 투약받은 환자
 - 연구기간: 2021년 5월~2021년 12월

Real World T790M (RW-TAG) Cohort Study

기관명	최종건수	DCO (2021-11-07)			
		Alive	Death	Transferred	Lost to FU
[01]가톨릭대학교 부천성모병원	6	2	3	0	1
[02]가톨릭대학교 서울성모병원	20	7	7	2	4
[03]가톨릭대학교 여의도성모병원	7	4	2	0	1
[04]가톨릭대학교 은평성모병원	4	0	1	0	3
[05]건국대학교병원	17	7	8	2	0
[06]경희대학교병원	15	6	9	0	0
[07]고려대학교 구로병원	20	9	10	0	1
[08]고신대학교 복음병원	19	9	5	0	8
[09]부산대학교병원	41	11	14	1	15
[10]서울아산병원	166	89	126	3	1
[11]세브란스병원	22	6	10	2	4
[12]양산부산대학교 병원	30	9	14	0	8
[13]원광대학교 병원	12	4	5	0	3
[14]인하대학교 병원	20	9	7	1	3
[15]충남대학교 병원	25	7	8	4	6
[16]칠곡경북대학교 병원	42	12	15	0	15
[17]한림대학교성심병원	18	2	16	0	0
[18]한양대학교 병원	8	5	0	1	2
[19]화순전남대학교 병원	70	30	10	17	13
합계	562	228	270	33	88

Real World T790M (RW-TAG) Cohort Study



Real World T790M (RW-TAG) Cohort Study

Adverse effect	Total (n = 562)
Patients with ≥1 adverse effect	25 (4.4%)
AE leading to dose modification, total	22 (3.9%)
Diarrhea	5 (22.7%)
Pneumonitis	3 (13.6%)
General weakness	3 (13.6%)
Nausea	3 (13.6%)
Anemia	2 (9.1%)
Leukopenia	2 (9.1%)
Thrombocytopenia	2 (9.1%)
Dyschromodermia	1 (4.5%)
Anorexia	1 (4.5%)
Liver toxicity	1 (4.5%)
Skin rash	1 (4.5%)
Itching sense	1 (4.5%)
Chilling	1 (4.5%)
Leg edema	1 (4.5%)
Fatigue	1 (4.5%)
Vomiting	1 (4.5%)
AE leading to discontinuation, total	10 (1.8%)
Pneumonitis	3 (30.0%)
Anorexia	1 (10.0%)
General weakness	1 (10.0%)
Chilling	1 (10.0%)
Leg edema	1 (10.0%)
Diarrhea	1 (10.0%)
Nausea	1 (10.0%)
Fatigue	1 (10.0%)

Table 2. Adverse Events.*

Adverse Event	Osimertinib (N = 279)				Comparator EGFR-TKI (N = 277)			
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
	<i>number of patients (percent)</i>							
Diarrhea	167 (60)	119 (43)	41 (15)	7 (3)	162 (58)	118 (43)	35 (13)	7 (3)
Rash or acne†	164 (59)	132 (47)	29 (10)	3 (1)	219 (79)	111 (40)	88 (32)	20 (7)
Nail effects†	108 (39)	61 (22)	45 (16)	2 (1)	95 (34)	58 (21)	35 (13)	2 (1)
Dry skin†	106 (38)	89 (32)	16 (6)	1 (<1)	102 (37)	78 (28)	21 (8)	3 (1)
Stomatitis	82 (29)	66 (24)	14 (5)	1 (<1)	60 (22)	51 (18)	8 (3)	1 (<1)
Decreased appetite	66 (24)	32 (11)	27 (10)	7 (3)	58 (21)	29 (10)	24 (9)	5 (2)
Cough	60 (22)	42 (15)	18 (6)	0	50 (18)	33 (12)	17 (6)	0
Nausea	55 (20)	37 (13)	18 (6)	0	55 (20)	31 (11)	23 (8)	0
Constipation	51 (18)	42 (15)	9 (3)	0	39 (14)	29 (10)	10 (4)	0
Pruritus	50 (18)	41 (15)	8 (3)	1 (<1)	44 (16)	30 (11)	14 (5)	0
Renal symptoms‡	50 (18)	32 (11)	13 (5)	3 (1)	32 (12)	24 (9)	7 (3)	1 (<1)
Fatigue	45 (16)	25 (9)	17 (6)	3 (1)	35 (13)	23 (8)	10 (4)	2 (1)
Anemia	44 (16)	22 (8)	15 (5)	7 (3)	27 (10)	19 (7)	5 (2)	3 (1)
Dyspnea	42 (15)	28 (10)	12 (4)	2 (1)	22 (8)	10 (4)	9 (3)	3 (1)
Vomiting	41 (15)	32 (11)	9 (3)	0	32 (12)	24 (9)	4 (1)	4 (1)
Headache	39 (14)	29 (10)	8 (3)	2 (1)	25 (9)	17 (6)	8 (3)	0
Back pain	36 (13)	22 (8)	14 (5)	0	29 (10)	15 (5)	14 (5)	0
Upper respiratory tract infection	36 (13)	20 (7)	16 (6)	0	23 (8)	12 (4)	11 (4)	0
Pyrexia	32 (11)	28 (10)	4 (1)	0	12 (4)	9 (3)	2 (1)	1 (<1)
Insomnia	31 (11)	23 (8)	8 (3)	0	21 (8)	12 (4)	9 (3)	0
Nasopharyngitis	31 (11)	17 (6)	14 (5)	0	16 (6)	11 (4)	5 (2)	0
Prolonged QT interval	28 (10)	12 (4)	12 (4)	4 (1)	12 (4)	7 (3)	3 (1)	2 (1)
Increase in aspartate aminotransferase	28 (10)	19 (7)	7 (3)	2 (1)	69 (25)	39 (14)	18 (6)	12 (4)
Musculoskeletal pain	28 (10)	19 (7)	9 (3)	0	14 (5)	8 (3)	6 (2)	0
Alopecia	22 (8)	18 (6)	4 (1)	0	35 (13)	31 (11)	4 (1)	0
Increase in alanine aminotransferase	19 (7)	11 (4)	6 (2)	2 (1)	74 (27)	30 (11)	19 (7)	21 (8)

Summary

- RWD를 이용한 연구를 통해 생성되는 RWE(Real world evidence)는 Clinical trial이 갖는 한계를 보완하고 실제 진료현장에서의 치료 패턴 및 효과를 보여준다는 점에서 매우 가치가 높은 자료이다.
- 현재 국내에서 ALK, ROS1, EGFR T790M 코호트 연구가 진행되고 있으며, 이를 통해 국내 ALK, ROS1, EGFR T790M 양성 비소세포폐암의 RWE 를 제시할 수 있을것으로 기대 된다.

경청해주셔서 감사합니다

