

# Liquid Lung A

- a multi-center  
Investigator Initiated Trial

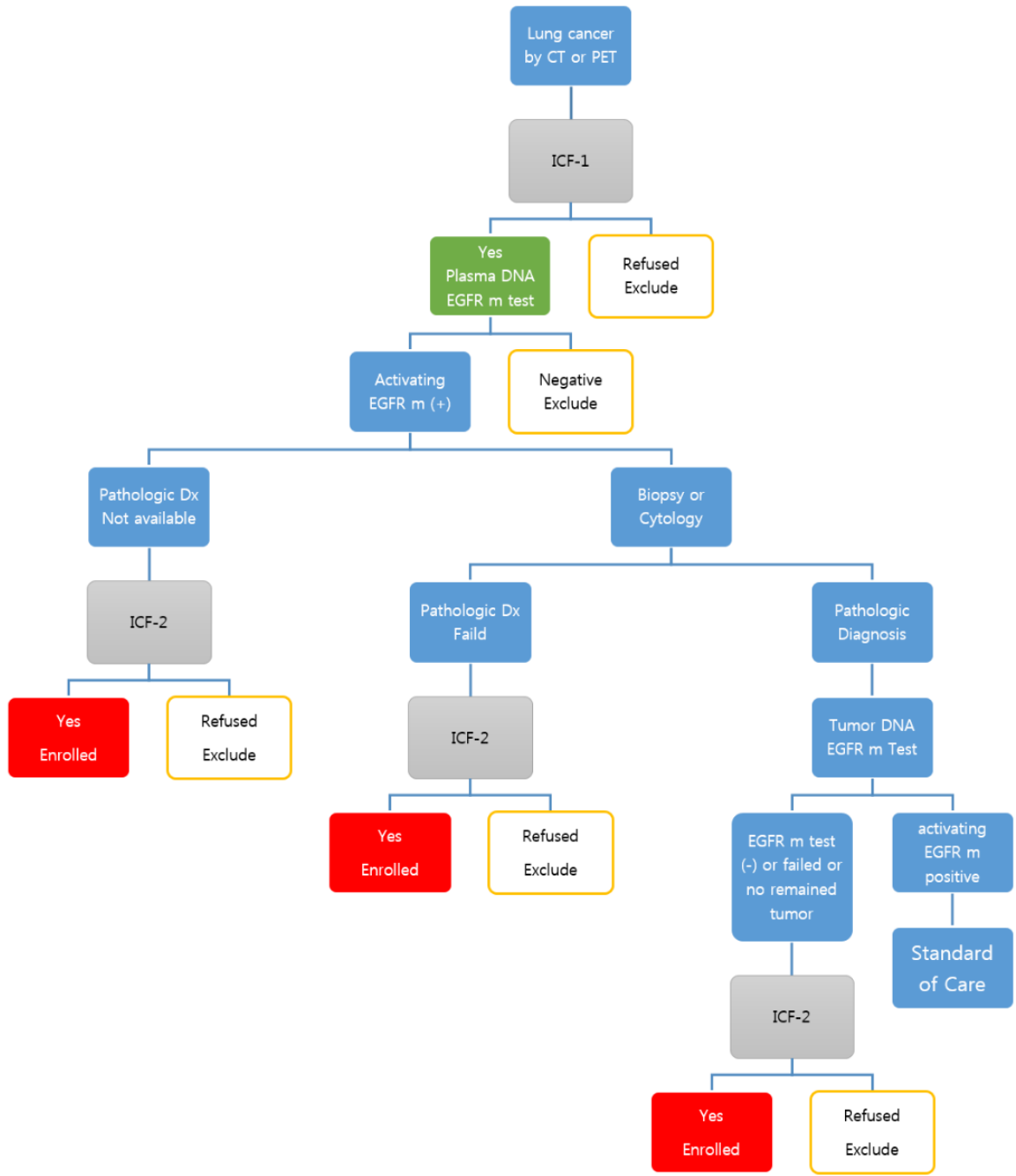
화순전남대학교병원

김영철

# Background

- TKI for 'EGFR <sup>Ⓜ</sup> in CtDNA' was not approved.
- To treat cases with 'No' or 'not Enough' amount of tissue DNA.
- To prove efficacy of Afatinib in cases with EGFR <sup>Ⓜ</sup> only in CtDNA.





# Statistical Methods

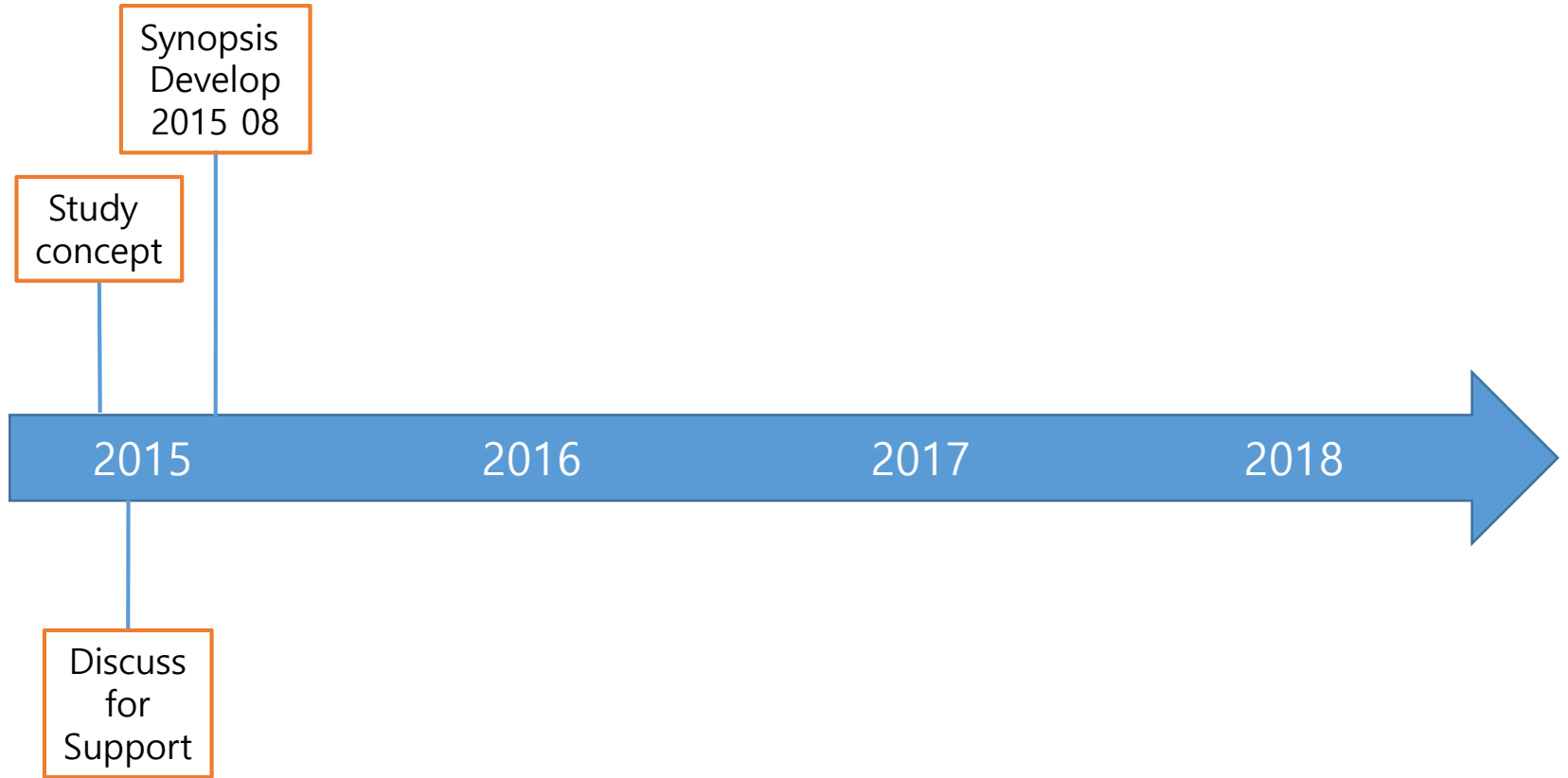
- Binomial Distribution. Test of Proportion. 1-sided.

---

Significance Level:	0.05	Power:	0.8
H0: Proportion:	0.25	H1: Proportion:	0.5
Sample Size:	20.547		

---

- Treatment with afatinib is assumed to have at least **50%** response rate compared to 25% of EGFR mutation negative or unknown subjects. To prove > 50% of response rate in this study design with the statistical power of 80%, **21** patients are going to be treated with afatinib.
- To have 21 patients enrolled, we need to screen more than 100 patients. Thirty percent (30 cases) of screened patients are assumed to have activating EGFR mutations in their tumor DNA. EGFR mutation testing using circulating tumor DNA has 70% of sensitivity.

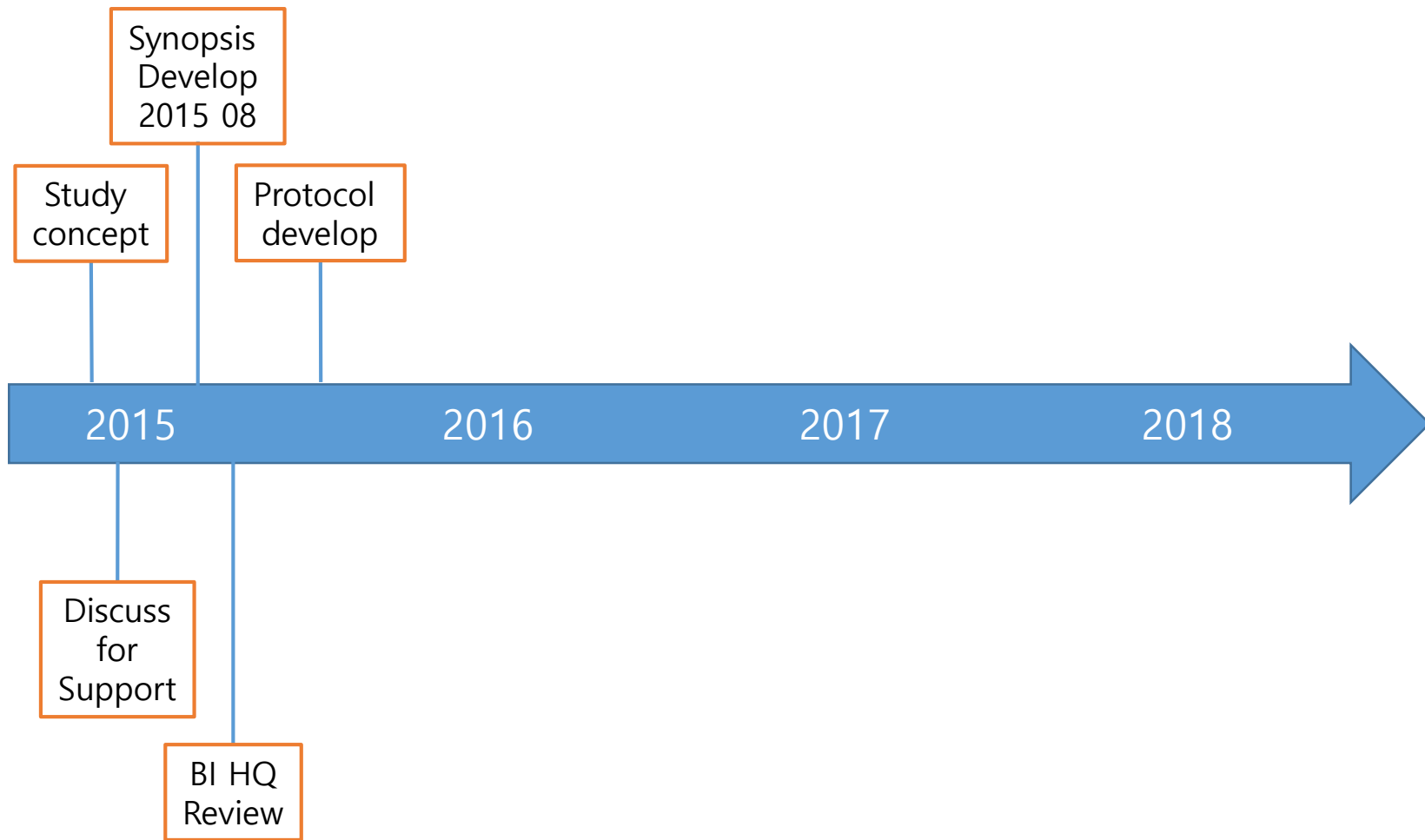


# INVESTIGATOR INITIATED STUDY Proposal

Unique Proposal Number (BI-UPN)	Filled out by BI
Version and Date	Filled out by BI
Full Title of the Study	Afatinib in Patients with activating EGFR mutation from Circulating Tumor DNA
Indication Tumour Type	Non-Small Cell Lung cancer
Stage	<input type="checkbox"/> Early stage <input type="checkbox"/> Locally advanced <input checked="" type="checkbox"/> Metastatic <input type="checkbox"/> Others: (please specify)
Line of Treatment	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <sup>st</sup> line <input checked="" type="checkbox"/> 2 <sup>nd</sup> line <input type="checkbox"/> Others: (please specify)
Phase (I,II,III,IV)	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> a <input checked="" type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
Classification of Study	<input checked="" type="checkbox"/> Clinical trial (interventional) <input type="checkbox"/> Observational study (non interventional)
Scientific Rationale	<p>About 70% of activating EGFR mutation can be detected using circulating tumor DNA in patients with activating EGFR mutation in their Tumor DNA. Obtaining Tumor tissue or cytology samples are not always available, and rebiopsy is not easy to perform. Recently, studies showed that circulating tumor DNA can be used as a suitable substitute for mutation analysis. The sensitivity of EGFR mutation tests using circulating tumor DNA was reported in the range of 65.7% (Douillard et al) to 75% (Mok et al), with high specificity and positive predictive value. In this trial, treatment efficacy of afatinib will be assessed in patients with NSCLC harboring EGFR mutations which were detected from circulating tumor DNA.</p> <p>PANA Mutyper(TM) will be used to detect EGFR mutations from Circulating Tumor DNA. PANA Mutyper(TM) is a highly sensitive technique developed for genotyping of EGFR gene in sensitivity of 0.1~0.01%. (<a href="http://www.panagene.com/hp_yeh/eng/product/product_megfr.php">http://www.panagene.com/hp_yeh/eng/product/product_megfr.php</a>)</p> <p>References:            Douillard JY et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. J Thorac Oncol 2014; 9:1345            Mok TS et al. Detection and Dynamic Changes of EGFR Mutations from Circulating Tumor DNA as a Predictor of Survival Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-line Intercalated Erlotinib and Chemotherapy. Clin Cancer Res. 2015 Mar 31. pii: clincanres.2594.2014. [Epub ahead of print]</p>
Study Design	<input type="checkbox"/> randomized <input type="checkbox"/> placebo-controlled <input checked="" type="checkbox"/> non-randomized <input type="checkbox"/> comparator-controlled (head to head) <input checked="" type="checkbox"/> uncontrolled
Treatment Plan and Dosing Regimen (e.g. as a Flow Chart)	For patients with activating EGFR mutation in circulating tumor DNA, afatinib will be given from a starting dose of 40 mg.
Study Objectives and Endpoints / Outcome	Study Objective(s): To prove efficacy of afatinib in patients with activating EGFR mutation in circulating tumor DNA

Setting of the Study (Multiple Answers Possible)	Primary Endpoint(s) / Outcome: Response Rate												
Study Information Major Inclusion Criteria	Secondary Endpoint(s) / Outcome: Progression Free Survival 1) Stage IIIB or IV lung cancer diagnosed radiologically with or without pathologic diagnosis 2) Aged at least 18 years 3) Activating EGFR mutation (G719X, exon 19 deletion, L858R, L861Q) detected from circulating DNA 4) <b>Unavailable or failed pathologic/cytologic diagnosis or Wild type / failed EGFR testing based on tumor tissue by the time of enrolment</b> 5) Measurable lesion by RECIST v1.1 6) Females should be using adequate contraceptive measures, should not be breast feeding and must have a negative pregnancy test prior to start of dosing or evidence of non-child bearing potential. 7) Male patients should be willing to use barrier contraception. Provision of signed and dated, written informed consent prior to any study specific procedures, sampling and analyses												
Major Exclusion Criteria	1) Prior exposure to EGFR-TKI 2) Another active solid tumor other than lung except in situ carcinoma of the cervix, adequately treated non-melanomatous skin cancers, clinically localized prostate cancer, superficial bladder cancer or other malignancy treated at least 5 years previously with no evidence of recurrence. 3) Severe or unstable medical conditions 4) Female with positive serum pregnancy test, female patients who are breast feeding or not willing to practice methods of birth control												
Study Timetable Biometry /Biostatistics Statistical Methods	FPI: 2015. December 1 LPI: 2017. November 30 LPO: 2018. March 31 LPLV: 2018. March 31 Data base lock: 2018. March 31 Study report: 2018. April Publication: 2018. December To prove response rate > 50% using RECIST version 1.1												
Comprehensive Summary of Sample Size Calculation Including Statistical Assumptions	Binomial Distribution. Test of Proportion. 1-sided. <table border="1"> <tr> <td>Significance Level:</td> <td>0.05</td> <td>Power:</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>H0: Proportion:</td> <td>0.25</td> <td>H1: Proportion:</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>Sample Size:</td> <td colspan="3">20.547</td> </tr> </table>	Significance Level:	0.05	Power:	0.8	H0: Proportion:	0.25	H1: Proportion:	0.5	Sample Size:	20.547		
Significance Level:	0.05	Power:	0.8										
H0: Proportion:	0.25	H1: Proportion:	0.5										
Sample Size:	20.547												
Required Support Publication													
Planned Publication (Abstract, Oral Presentation, Full Paper)	Abstract : 2018 April Oral presentation : 2018 June Full paper : 2018 December												

2015 Aug



## CLINICAL STUDY PROTOCOL

<b>EudraCT No.:</b>	
<b>Protocol No.:</b>	1200.271
<b>Investigational Product:</b>	Afatinib
<b>Title:</b>	A Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Anti-tumour Activity of Afatinib in Patients with Activating Epidermal Growth Factor Receptor mutation from Circulating Tumor DNA
<b>Clinical Phase:</b>	II
<b>Principal Investigator:</b>	Young-Chul Kim
<b>Sponsor</b>	Young-Chul Kim
<b>Version, and Date of Protocol:</b>	1.5 / 2015-12-15
	Page 1 of 51

## INVESTIGATOR SIGNATURE PAGE

**Study Title:**

A Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Anti-tumour Activity of Afatinib in Patients with Activating Epidermal Growth Factor Receptor mutation from Circulating Tumor DNA

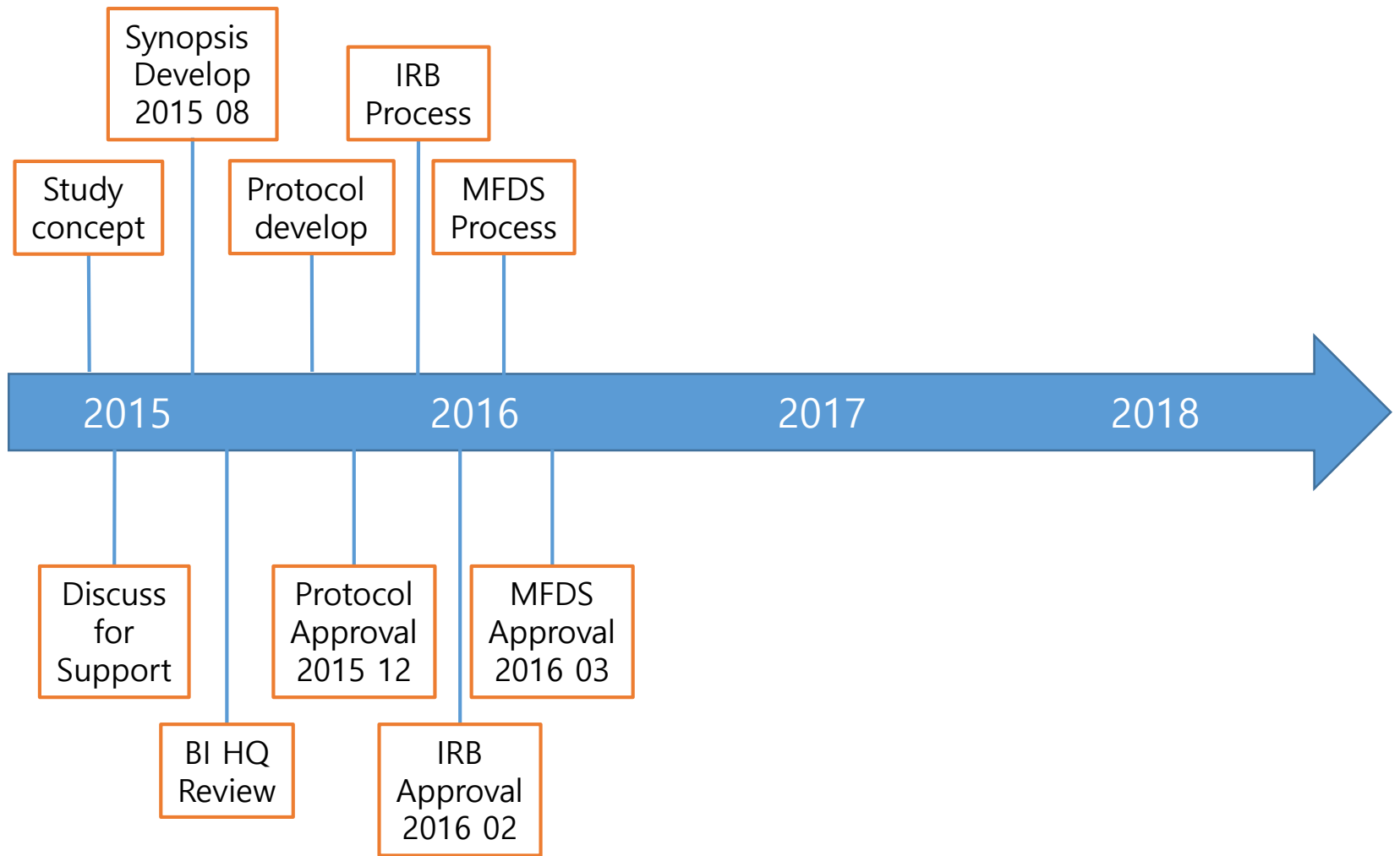
**Protocol No.: 1200.271**

**I herewith certify that I agree to adhere to the study protocol and to all documents referenced in the study protocol.**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Date**



## 임상시험 계획서

EudraCT 번호:	
임상시험 계획서 번호:	1200.271
임상시험용 의약품	아파티닙
제목:	혈중 종양 DNA 에 활성화 상피 성장인자 수용체 돌연변이가 있는 폐암환자에서 아파티닙의 항종양 활성을 평가하는 제 2 상, 공개, 다기관 시험
임상 단계	제 2 상
시험책임자	김영철
의뢰자	김영철
임상시험 계획서 버전 및 날짜	1.6 / 2016-1-13
Page 1 of 54	

## 시험자 서명 페이지

### 화순전남대학교병원 생명의학연구윤리심의위원회

우 519-763 전라남도 화순군 화순읍 서양로 322 / ☎(061)379-7598 / 전송 (061)379-7594

### 심의결과 통보서

수신	연구책임자	성명	김영철	소속	호흡기내과	직급	교수
	의뢰기관	화순전남대학교병원					
IRB No.	CNUHH-2016-025						
과제명	국문	혈중 종양 DNA에 활성화 상피 성장인자 수용체 돌연변이가 있는 폐암환자에서 아파티닙의 항종양 활성을 평가하는 제 2상, 공개, 다기관 시험					
	영문						
Protocol No	1200.271						
생명윤리법에 따른 분류	<input checked="" type="checkbox"/> 인과대상연구 <input type="checkbox"/> 인체유래물연구 <input type="checkbox"/> 배아연구 <input type="checkbox"/> 체세포복제배아등 연구 <input type="checkbox"/> 배아줄기세포주이용연구 <input type="checkbox"/> 보관된 검체연구 <input type="checkbox"/> 조직 및 혈액연구 <input type="checkbox"/> 의무기록을 이용한 환자군 연구 <input type="checkbox"/> 의료시술 <input type="checkbox"/> 설문조사 <input type="checkbox"/> 관찰연구(단면조사연구, 환자대조군연구, 코호트연구 등) <input type="checkbox"/> 기타 연구 <input checked="" type="checkbox"/> 임상시험(2상)						
연구종류							
최초 계획서승인일	2016년 2월 3일	IRB 연구 승인 유효기간		최초 계획서승인일 ~ 2017년 2월 2일 까지			
정기보고주기	<input type="checkbox"/> 3개월 <input type="checkbox"/> 6개월 <input checked="" type="checkbox"/> 1년 <input type="checkbox"/> 기타 ( )						
심의종류	<input type="checkbox"/> 신속심사 <input checked="" type="checkbox"/> 정규심사		심의일자		2016년 2월 3일		
심의대상	위원회 검토의견(조건부 승인)에 대한 답변서						
심의결과	<input checked="" type="checkbox"/> 승인 <input type="checkbox"/> 시정승인 <input type="checkbox"/> 보완(조건부 승인) <input type="checkbox"/> 보완(재심의) <input type="checkbox"/> 반려						
심의의견	1. 본 위원회 보완요청 사항인 연구제목 변경 및 인체유래물연구 동의서 추가 대한 적절한 보완이 이루어졌음을 확인하였습니다. 2. 승인된 연구계획의 변경, 예상하지 못한 사례나 문제의 발생, 동의서 등 대상자에게 제공되는 정보의 변경 등이 있을 경우 본 위원회에 보고하여 주시기 바랍니다. 3. 임상시험에 대한 식약처의 연구계획 승인이 완료되면 승인서 사본을 본 위원회에 제출하여 주시기 바랍니다.						
제출서류 목록	1. 위원회 검토의견(조건부승인)에 대한 답변서 2. 변경대비표 (V1.5 -> V1.6) 3. 연구 계획서 (LiquidLung-A_Protocol_Korean_V1.6) 4. 연구 계획서 요약 (프로토콜 버전 변경에 따라 수정) 5. 연구대상자 설명문 및 동의서 5-1. LiquidLung-A_ICF_1_V1.6 5-2. 인체유래물_연구_동의서_LiquidLung 5-3. LiquidLung-A_ICF_2_V1.6 6. 연구비 내역서						

2016 Feb

## 임상시험 계획서

<b>EudraCT 번호:</b>	
임상시험 계획서 번호:	1200.271
임상시험용 의약품	아파티닙
제목:	혈중 종양 DNA 에 활성화 상피 성장인자 수용체 돌연변이가 있는 폐암환자에서 아파티닙의 항종양 활성을 평가하는 제 2 상, 공개, 다기관 시험
임상 단계	제 2 상
시험책임자	김영철
의뢰자	김영철
임상시험 계획서 버전 및 날짜	1.8 / 2016-3-7
<b>Page 1 of 54</b>	

식·의약품종합정보서비스



## 식품의약품안전처

수신자 화순전남대학교병원 김영철 귀하 (우: 581-28, 전라남도 화순군  
 화순읍 서양로 322 화순전남대학교병원 폐식도종양클리닉)  
 (경유)

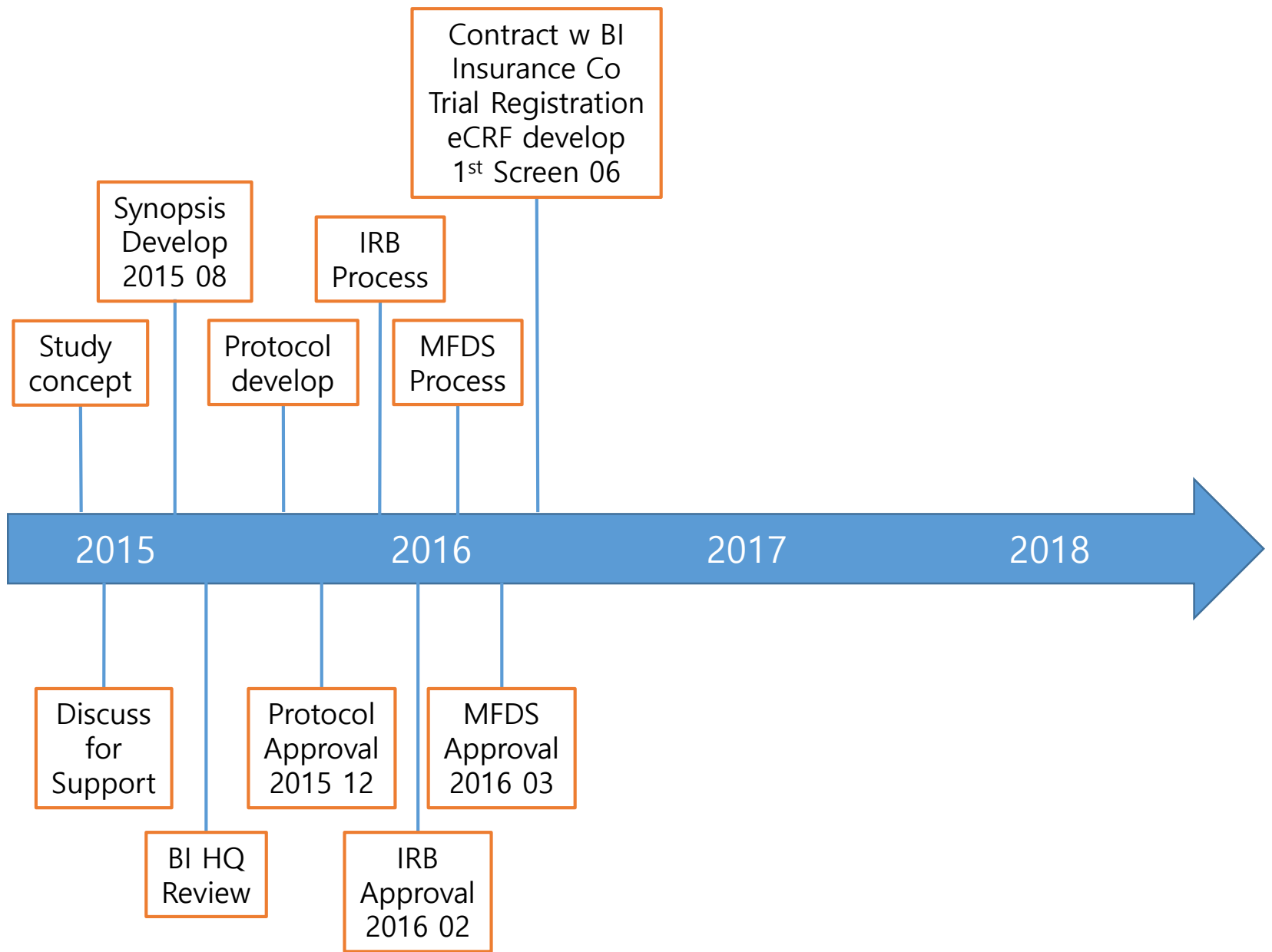
제목 의약품 임상시험계획 승인[화순전남대학교병원 - 지오펙립정]

1. 임상시험실시기관 화순전남대병원의 연구자 김영철님께서 2016.02.05. [접수  
 번호:20160025732] 우리 처에 제출하신 “지오펙립정”의 연구자 임상시험계획 승인신청에  
 대해 검토한 바, 「약사법」 제34조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조에 적합하  
 므로 동 규칙 제24조제4항에 따라 불임과 같이 승인합니다.

## 임상시험 계획서 요약

임상시험 계획서 날짜:	임상시험 계획서 번호: 1200.271		
시험 제목:	혈중 종양 DNA 에 활성화 상피 성장인자 수용체 돌연변이가 있는 폐암환자에서 아파티닙의 항종양 활성을 평가하는 제 2 상, 공개, 다기관 시험		
시험책임자:	김영철		
시험기관:	화순전남대학교병원 서울 아산병원 (이재철), 고려대학교 구로병원 (이승룡), 칠곡경북대학교병원 (유승수), 고신대학교 복음병원 (장태원)		
의뢰자	김영철		
임상 단계:	제 2 상		
목적:	혈중 종양 DNA의 활성화 EGFR 돌연변이가 있는 폐암환자에서 아파티닙의 유효성을 증명한다.		
방법:	혈중 종양 DNA 에서 EGFR 돌연변이를 검출하기 위해 PANA Mutyper <sup>(TM)</sup> 를 이용한다. PANA Mutyper <sup>(TM)</sup> 는 EGFR 유전자의 유전자형 분석을 위해 개발된 0.1~0.01% 민감도의 고감도 기법이다. ( <a href="http://www.panagene.com/hp_yeh/eng/product/product_megfr.php">http://www.panagene.com/hp_yeh/eng/product/product_megfr.php</a> )		
환자 수:	총 참여 환자: 21 명 각 치료별 환자: N/A		
적응증:	폐암 (3B 또는 4 기)		
주요 선정 기준:	1) 병리학적 진단의 동반 여부와 상관없이 방사선학적으로 진단된 3B 기 또는 4 기 폐암 2) 연령 >18 세 3) ECOG 수행능력 상태 0~2. 4) 혈중 DNA 에서 활성화 EGFR 돌연변이(G719X, 엑손 19 결손, L858R, L861Q)가 검출됨		

2016 Mar





CHUBB GROUP OF INSURANCE COMPANIES

FEDERAL INSURANCE COMPANY KOREA

100-210 서울시 중구 을지로5길 19 페럼타워 12층

Tel : 02-3705-9700

Fax : 02-775-3390

## Certificate of Human Clinical Trials Liability Insurance

This is to certify that following policy has been issued to the insured herein for the policy period indicated. Notwithstanding any requirement, terms or conditions of any contract or other document with respect to which this certificate may be issued or may pertain, the insurance afforded by the policy described herein is subject to all the terms, exclusions and conditions of the policy.

- POLICY NUMBER 92771513
- POLICYHOLDER 화순전남대학교병원 김영철 교수
- INSURED 화순전남대학교병원 김영철 교수, 서울아산병원, 고려대구로병원, 경북대 칠곡병원, 고신대병원
- ADDRESS 전남 화순군 화순읍 서양로 332
- POLICY PERIOD From May 2, 2016 (00:01) To November 2, 2019 (00:01)
- STUDY TITLE 혈중 종양 DNA에 활성화 상피 성장인자 수용체 돌연변이가 있는 폐암환자에서 아파타닙의 항종양 활성을 평가하는 제 2상, 공개, 다기관 시험
- TERMS & CONDITIONS Human Clinical Trials Liability Insurance Policy  
All cost & expenses are within Limit of Indemnity  
Number of participants: 21 명  
Retroactive date: Policy inception date  
Extended Reporting Period: 60 days
- ISSUE DATE May 30, 2016
- TERRITORY & JURISDICTION Korea only

FEDERAL INSURANCE COMPANY

Authorized Representative / Seoul Branch

**Now Available:** [Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting](#)

[Find Studies](#) ▾

[About Clinical Studies](#) ▾

[Submit Studies](#) ▾

[Resources](#) ▾

[About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Search Results](#) > [Study Record Detail](#)

[Text Size](#) ▾

Trial record **1 of 3** for: afatinib circulating tumor

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#) ▶

## Afatinib in Lung Cancer With EGFR Mutation From Circulating Tumor DNA (LiquidLung-A)

**This study is currently recruiting participants.** (see [Contacts and Locations](#))

*Verified July 2016 by Chonnam National University Hospital*

**Sponsor:**

Chonnam National University Hospital

**Information provided by (Responsible Party):**

Young-Chul Kim, Chonnam National University Hospital

**ClinicalTrials.gov Identifier:**

NCT02629523

First received: December 10, 2015

Last updated: July 31, 2016

Last verified: July 2016

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[? How to Read a Study Record](#)

## ▶ Purpose

Treatment efficacy of **afatinib** will be assessed in patients with lung **cancer** harboring EGFR mutations which were detected from **circulating tumor DNA**.

<u>Condition</u>	<u>Intervention</u>	<u>Phase</u>
Lung <b>Neoplasms</b> EGFR Gene Mutation	Drug: <b>Afatinib</b>	Phase 2

Study Type: Interventional

Study Design: Endpoint Classification: Efficacy Study  
Intervention Model: Single Group Assignment  
Masking: Open Label  
Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Anti-**tumour** Activity of **Afatinib** in Patients With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutation in **Circulating Tumor DNA**

### Primary Outcome Measures:

- Efficacy evaluation RECIST v1.1 [ Time Frame: 2 months ] [ Designated as safety issue: No ]  
Efficacy evaluation RECIST v1.1

### Secondary Outcome Measures:

- Progression Free Survival [ Time Frame: 2 years ] [ Designated as safety issue: No ]

Estimated Enrollment: 21

Study Start Date: June 2016

Estimated Study Completion Date: March 2019

Estimated Primary Completion Date: December 2018 (Final data collection date for primary outcome measure)

- 연구대상자 목록
- 신규 등록

연구대상자 정보

연구대상자 번호: S00401001  
 이니셜: LJA  
 소속기관: 고대 구로병원  
 Enrollment No: E0040101

대상자정보수정    입력현황 조회

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



혈중 종양 DNA 에 활성화 상피 성장인자 수용체 돌연변이가 있는 폐암환자에서 아파티닙의 항종양 활성을 평가하는 제 2 상, 공개, 다기관 시험 LiquidLung-A Ver. 1.1

소속기관:     연구대상자 번호/이니셜:      부분검색허용       

정규방문

Form / Visit	Screening 1	Screening 2	Cycle 1 Day1	Cycle 1 Day8	Cycle 1 Day15	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	Cycle 9	Cycle 10	Cycle 11	Cycle 12	Cycle 13	Cycle 14	Cycle 15	Cycle 16	Cycle 17
방문일	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
생체지표			●			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ECOG						●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
동시서 취득일	●																				
시험대상자 동의		●																			
기본정보		●																			
기초조사		●																			
혈액생화학 검사(Blood Biochemistry)		●				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ECG						●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Pregnancy Test		●																			
Chest PA		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
선정/제외기준		●																			
RECIST 반응평가						●		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
RECIST Baseline -28일 ~0일(임상약 투약 전)			●																		
시험약 처방			●			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
시험약 투여확인				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
병용약물		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
이상반응				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
종료																					
DATA 보호	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

시험기간 내 누적입력

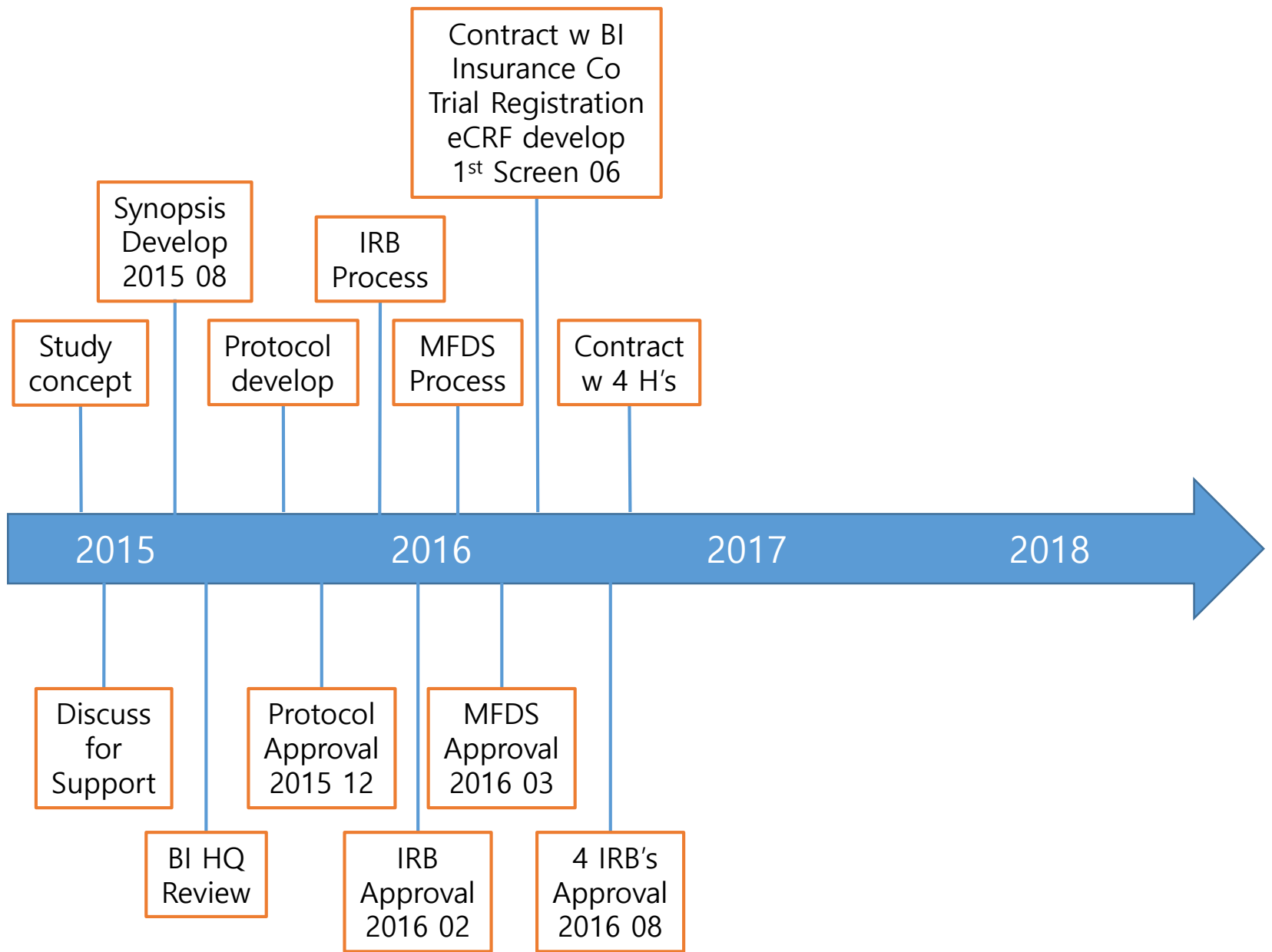
Form / Visit	약품복용력/이상반응
이상반응 (Adverse Events)	●
약품복용력	●
DATA 보호	-

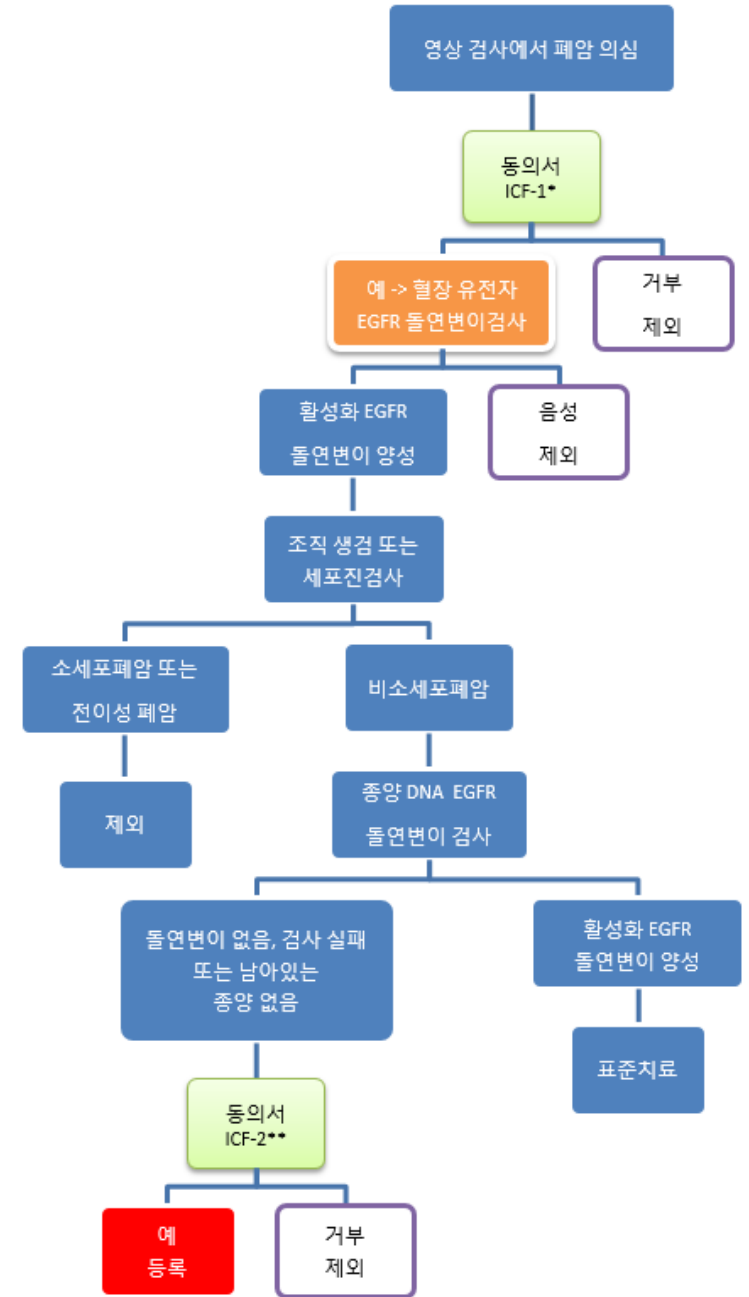
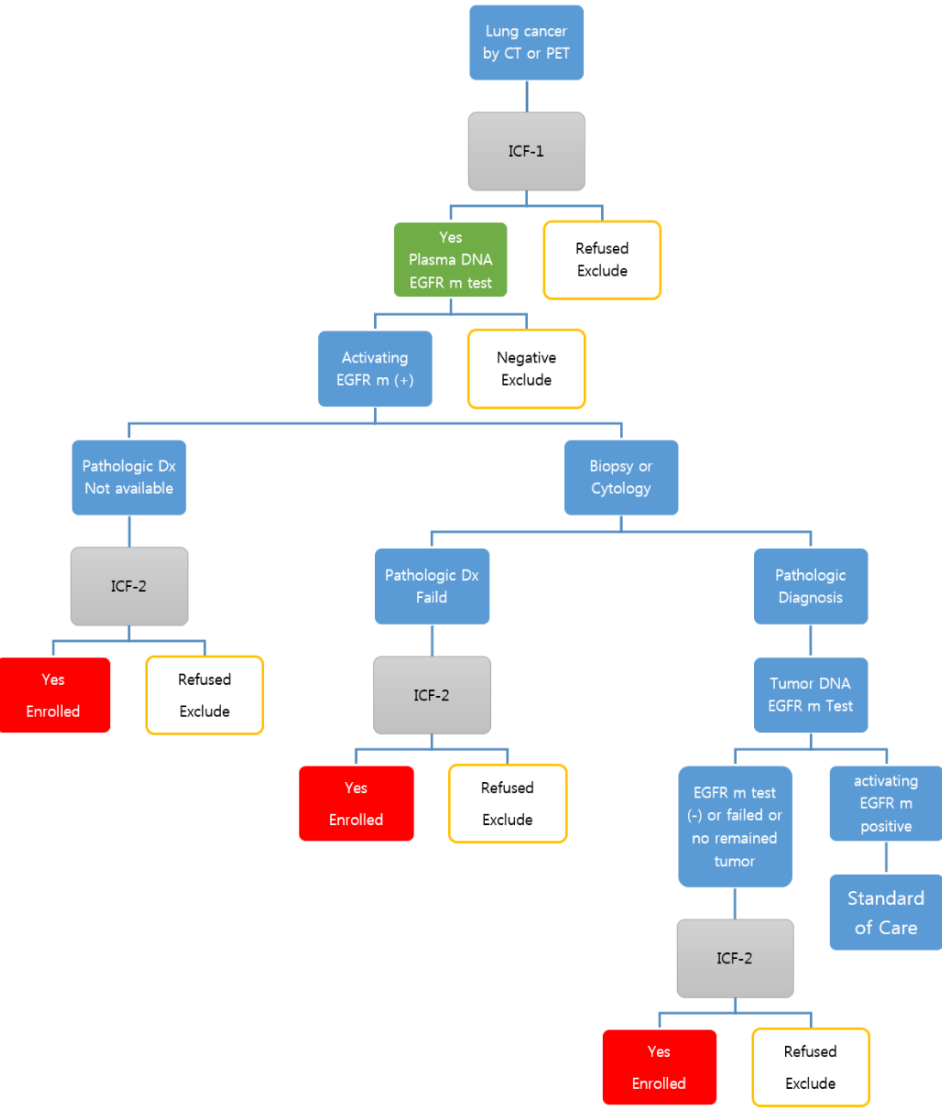
중대한 이상반응

Form / Visit	SAE (#1)	SAE (#2)
중대한 이상반응 보고서	●	●
DATA 보호	-	-

생존추적

Form / Visit	생존추적/사망
생존추적/사망	●
DATA 보호	-





별첨 - 연구계획변경대비표

페이지	변경 전 (V2.0)	변경 후 (V3.0)	비 고
머릿글	<del>18-Mar 2016</del> Liquid Lung-A <del>V2.0</del>	<u>25 Jul 2016</u> Liquid Lung-A <u>V3.0</u>	프로토콜 변경
1	임상시험 계획서 버전 및 날짜 <del>2.0 / 2016-3-18</del>	임상시험 계획서 버전 및 날짜 <u>3.0 / 2016-7-25</u>	프로토콜 변경
5	<p>주요선정기준</p> <p>1) 병리학적-진단의 동반 여부와 상관없이 방사선학적으로 진단된 3B기 또는 4기 폐암</p> <p>2) 연령→18세</p> <p>3) ECOG 수행능력 상태 0~2.</p> <p>4) 혈중 DNA에서 활성화 EGFR 돌연변이(G719X, 엑손 19 결손, L858R, L861Q)가 검출됨</p> <p>5) 다음 기준 중 어느 것이든 충족해야 함 <del>병리학적/세포학적 진단에 실패하였거나 이를 이용할 수 없음</del> EGFR야생형이거나 종양 조직에 근거한 EGFR 검사에 실패함 EGFR 검사에 이용할 수 있는 더 이상의 종양 샘플이 없음</p>	<p>주요선정기준</p> <p>1) 병리학적 또는 세포학적으로 진단된 3B/4기 또는 재발된 비소세포폐암</p> <p>2) 만 19세 이상의 성인으로 연구의 내용을 이해하고 자발적으로 참여에 동의한 환자</p> <p>3) ECOG 수행능력 상태 0~2.</p> <p>4) 혈중 DNA에서 활성화 EGFR 돌연변이(G719X, 엑손 19 결손, L858R, L861Q)가 검출됨</p> <p>5) 다음 기준 중 어느 것이든 충족해야 함 <u>종양 조직에 근거한 EGFR 유전자 야생형이거나 EGFR검사에 실패함</u> EGFR 검사에 이용할 수 있는 더 이상의 종양 샘플이 없음</p>	
6	<p>주요제외기준</p> <p>6) 활동성 B형 간염(HepB-sAg 및/또는 Hep B DNA의 존재로 정의), 활동성 C형 간염(Hep C RNA의 존재로 정의) 및/또는 알려진 HIV 보균자</p>	<p>주요제외기준</p> <p>6) 알려진 활동성 B형 간염 감염, 활동성 C형 간염 감염 및/또는 알려진 HIV 보균자.</p>	

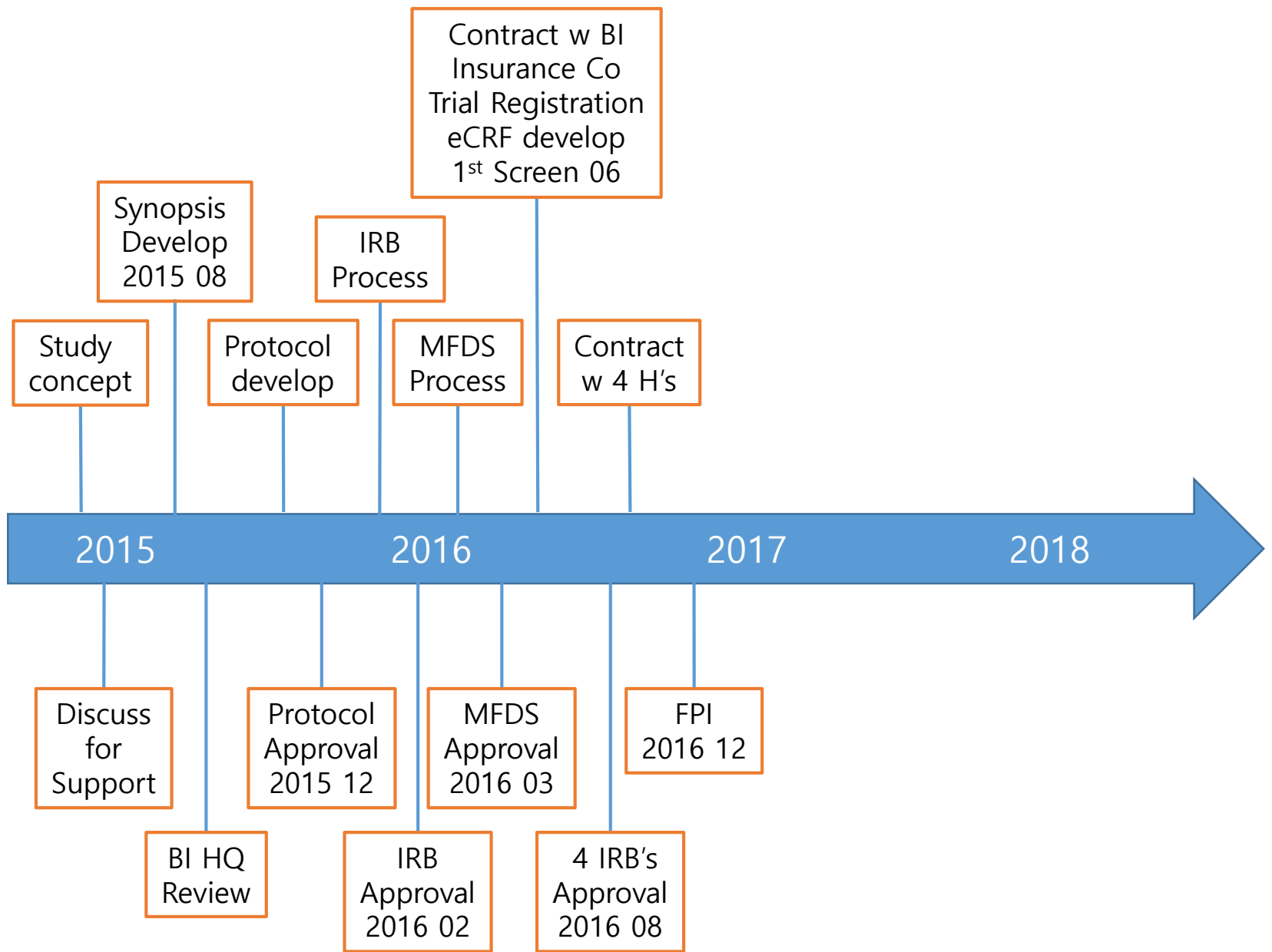
## 임상시험 계획서

<b>EudraCT 번호:</b>	
임상시험 계획서 번호:	1200.271
임상시험용 의약품	아파티닙
<b>제목:</b>	혈중 종양 DNA 에 활성화 상피 성장인자 수용체 돌연변이가 있는 폐암환자에서 아파티닙의 항종양 활성을 평가하는 제 2 상, 공개, 다기관 시험
임상 단계	제 2 상
시험책임자	김영철
의뢰자	김영철
임상시험 계획서 버전 및 날짜	2.1 / 2016-7-18
	<b>Page 1 of 56</b>

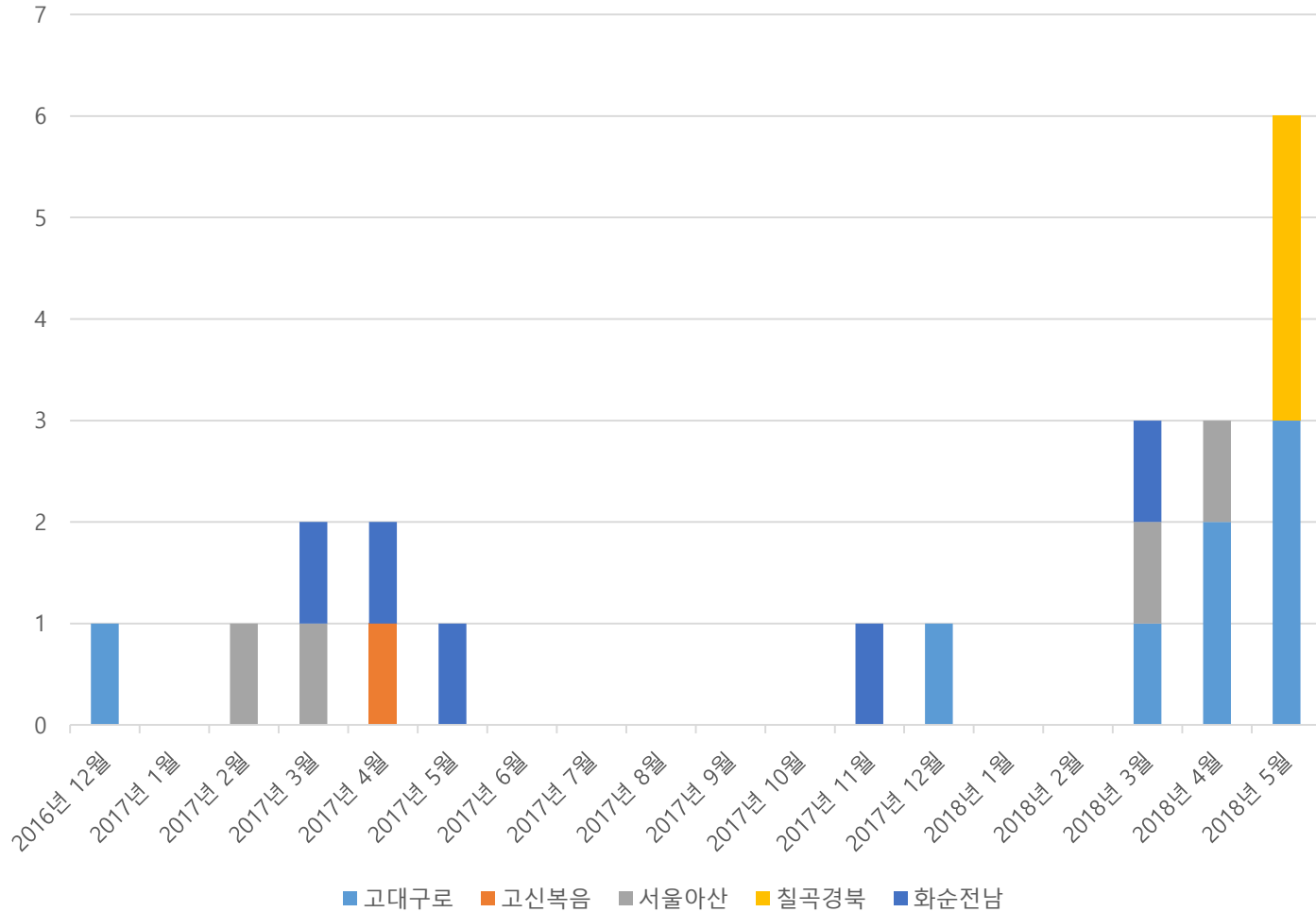
2016 July

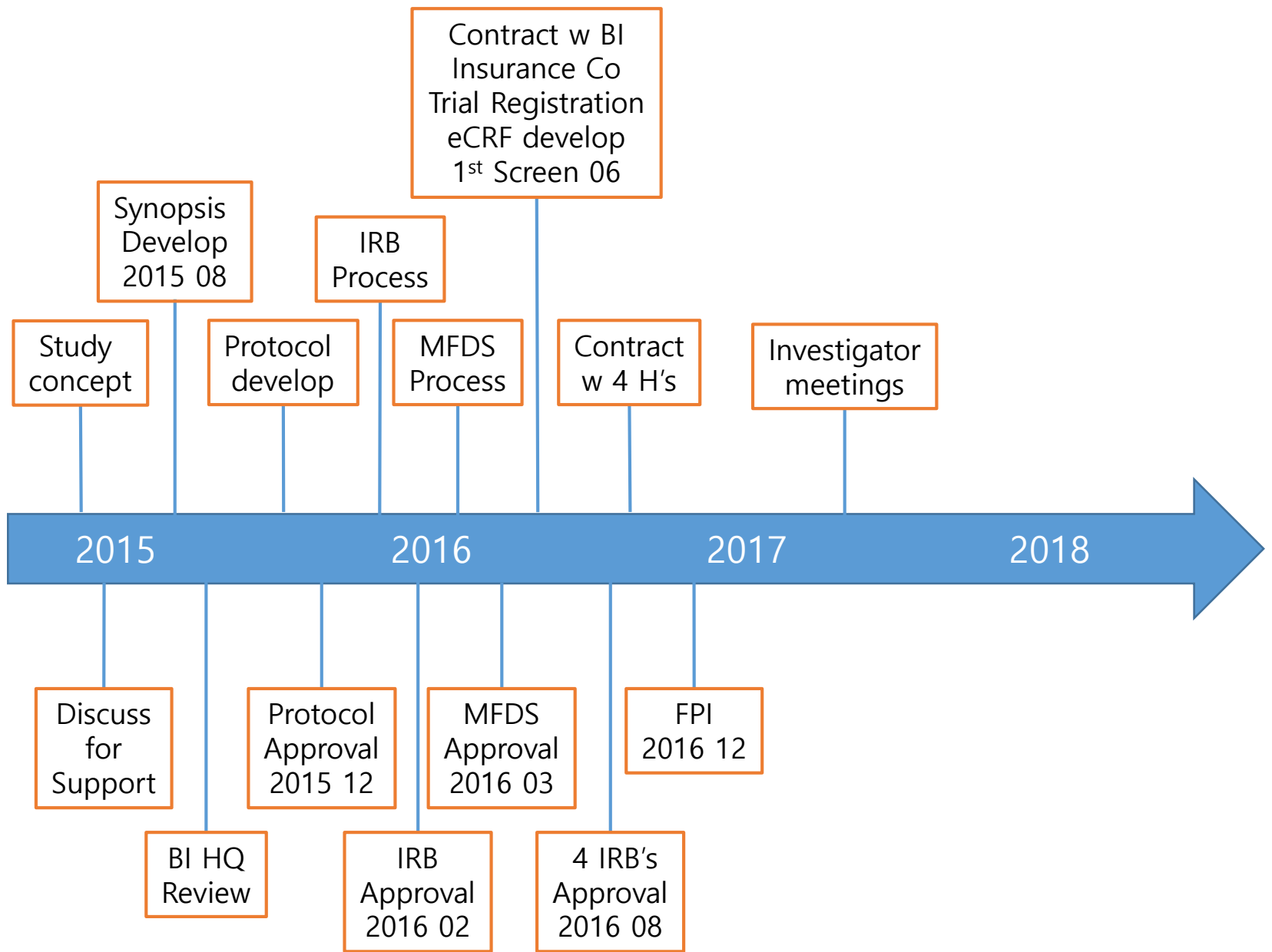
## 임상시험 계획서 요약

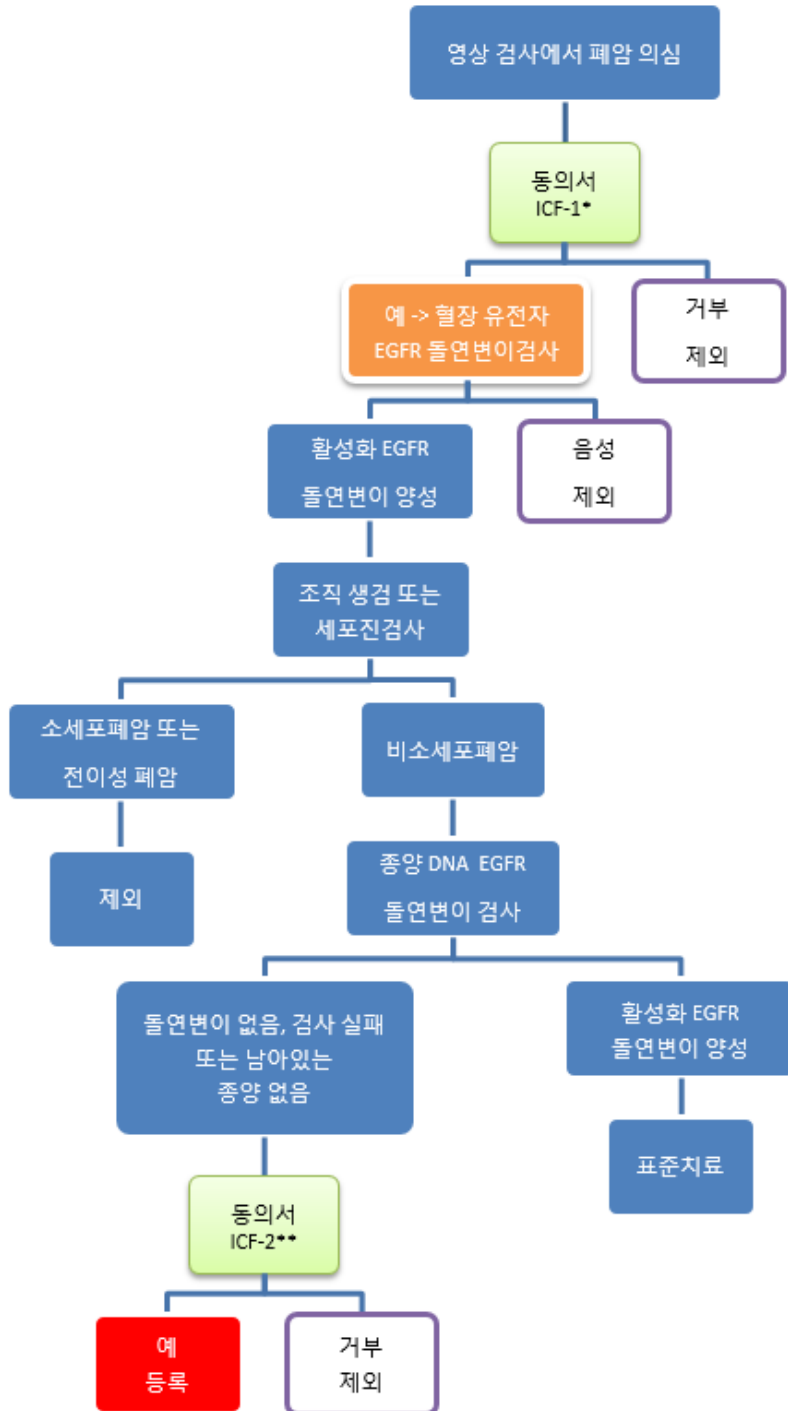
임상시험 계획서 날짜:	임상시험 계획서 번호: 1200.271		
시험 제목:	혈중 종양 DNA 에 활성화 상피 성장인자 수용체 돌연변이가 있는 폐암환자에서 아파티닙의 항종양 활성을 평가하는 제 2 상, 공개, 다기관 시험		
시험책임자:	김영철		
시험기관:	화순전남대학교병원 서울 아산병원 (이재철), 고려대학교 구로병원 (이승룡), 철곡경북대학교병원 (유승수), 고신대학교 복음병원 (장태원)		
의뢰자	김영철		
임상 단계:	제 2 상		
목적:	혈중 종양 DNA의 활성화 EGFR 돌연변이가 있는 폐암환자에서 아파티닙의 유효성을 증명한다.		
방법:	혈중 종양 DNA 에서 EGFR 돌연변이를 검출하기 위해 PANA Mutyper <sup>TM</sup> 를 이용한다. PANA Mutyper <sup>TM</sup> 는 EGFR 유전자의 유전자형 분석을 위해 개발된 0.1~0.01% 민감도의 고감도 기법이다. ( <a href="http://www.panagene.com/hp_yeh/eng/product/product_megfir.php">http://www.panagene.com/hp_yeh/eng/product/product_megfir.php</a> )		
환자 수:	총 참여 환자: 21 명 각 치료별 환자: N/A		
적응증:	폐암 (3B 또는 4 기)		
주요 선정 기준:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 병리학적 또는 세화학적 진단된 3B 기 또는 4 기 비소세포폐암</li> <li>2) 연령 &gt;18 세</li> <li>3) ECOG 수행능력 상태 0-2.</li> <li>4) 혈중 DNA 에서 활성화 EGFR 돌연변이(G719X, 엑손 19 결손, L858R, L861Q)가 검출됨</li> <li>5) 다음 기준 중 어느 것이든 충족해야 함 종양 조직에 근거한 EGFR 유전자 야생형이거나 EGFR 검사에 실패함 EGFR 검사에 이용할 수 있는 더 이상의 종양 샘플이 없음</li> <li>6) RECIST v1.1 에 따른 측정 가능 병변.</li> <li>7) 여성은 적절한 피임법을 이용해야 하고, 모유 수유를 하고 있지 않아야 하며, 반드시 투여 시작 전의 임신검사에서 음성이거나 가임 상태가 아니라는 증거를 가지고 있어야 함.</li> <li>8) 남성 환자는 차단 피임법을 이용할 의향이 있어야 함.</li> <li>9) 모든 시험 특이적 절차, 샘플 채취 및 분석에 앞서 서명과 날짜가 기재된 서면 시험대상자 동의를 제공함.</li> <li>10) 다음의 모든 경우에 해당하는 적절한 장기 기능: 절대 호중구 수(ANC) ≥ 1500/mm<sup>3</sup> 혈소판 수 ≥ 75,000 /mm<sup>3</sup> 혈청 크레아티닌 &lt; 1.4 mg/dL AST, ALT &lt; 정상 상한의 3 배</li> </ol>		



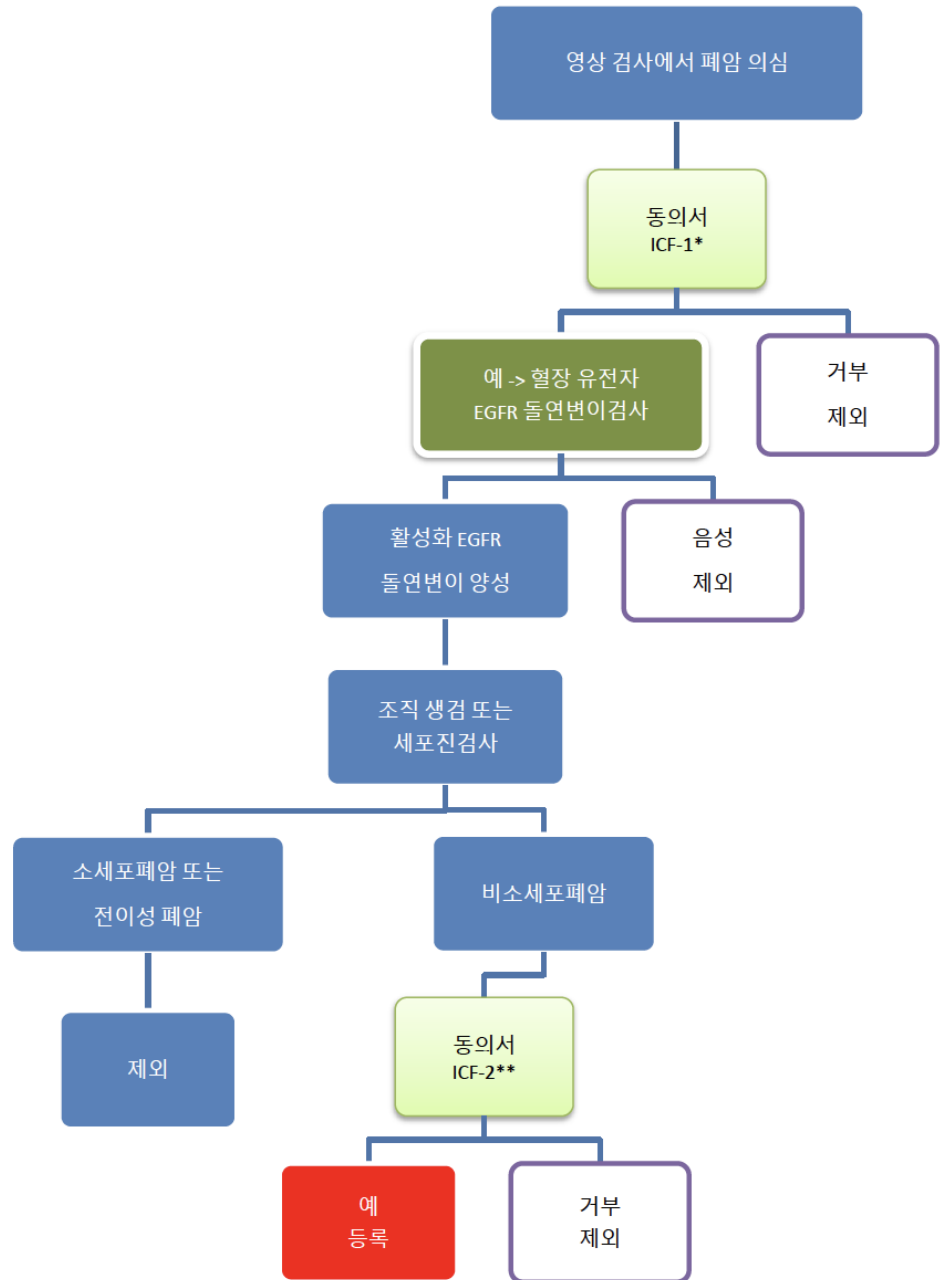
# Screen(n=340) and Enrollment(n=21)





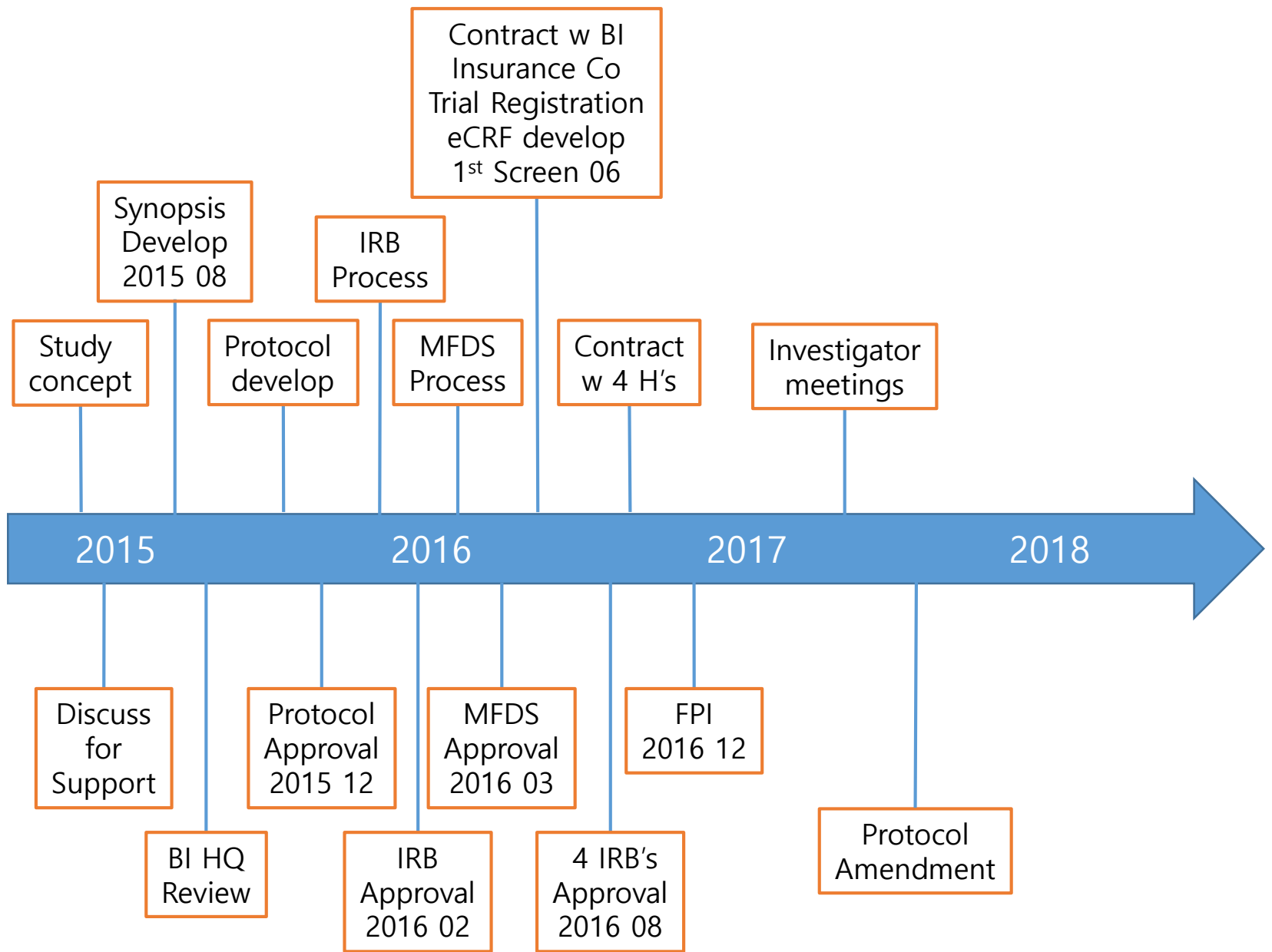


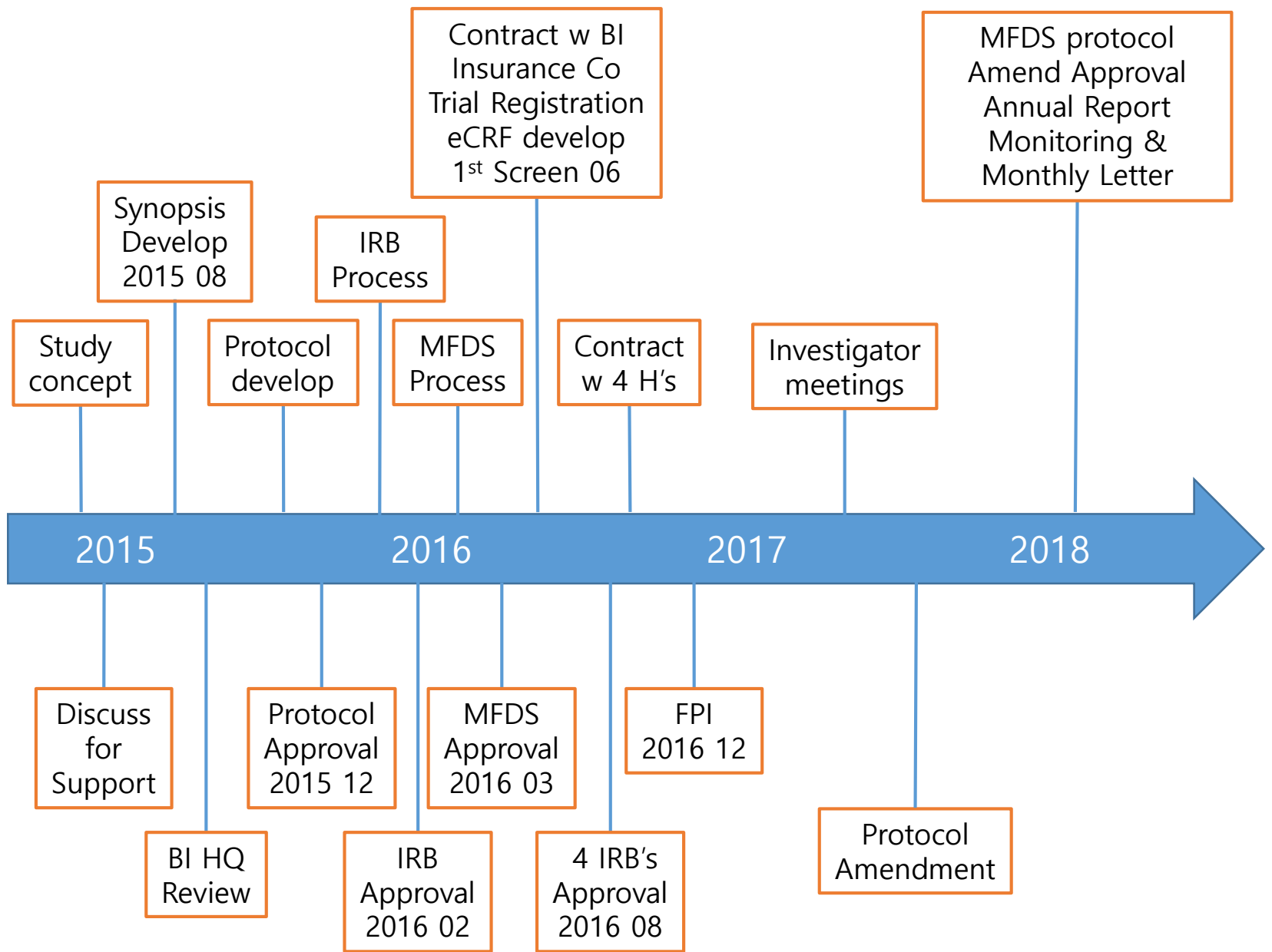
## 환자 모집 알고리즘



## 연구계획서 변경대비표 (V3.01 → V4.0)

구분	변경 전	변경 후	변경 부분 및 변경 사유
Header Page1	V3.01_12Jan2017	V4.0_10Jan2018	연구계획서 개정에 따른 버전 및 작성일 변경
Page5 주요선정기준	<p>5) 다음 기준 중 어느 것이든 충족해야 함</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 종양 조직에 근거한 EGFR 유전자 아생형이거나</li> <li>EGFR 검사에 실패함</li> <li>• EGFR 검사에 이용할 수 있는 더 이상의 종양 샘플이 없음</li> </ul> <p>6) RECIST v1.1 에 따른 측정 가능 병변.</p> <p>7) 여성은 적절한 피임법을 이용해야 하고, 모유 수유를 하고 있지 않아야 하며, 반드시 투여 시작 전의 임신검사에서 음성이거나 가임 상태가 아니라는 증거를 가지고 있어야 함.</p> <p>8) 남성 환자는 차단 피임법을 이용할 의향이 있어야 함.</p>	<p>(삭제)</p> <p>5) RECIST v1.1 에 따른 측정 가능 병변.</p> <p>6) 여성은 적절한 피임법을 이용해야 하고, 모유 수유를 하고 있지 않아야 하며, 반드시 투여 시작 전의 임신검사에서 음성이거나 가임 상태가 아니라는 증거를 가지고 있어야 함.</p> <p>7) 남성 환자는 차단 피임법을 이용할 의향이 있어야 함.</p> <p>8) 모든 시험 특이적 절차, 샘플 채취 및 분석에 앞서 서명과 날짜가 기재된 서면 시험대상자 동의를 제공함.</p> <p>9) 다음의 모든 경우에 해당하는 적절한 장기 기능: 절대 호중구 수(ANC) <math>\geq 1500/mm^3</math> 혈소판</p>	<p>5)항 삭제 및 이에 따른</p> <p>6)~10) 항 순번 변경; 5)~9)</p>







KASTT004

Protocol No. 1200.271\_Liquid Lung-A

[국문] 혈중 종양 DNA에 활성화 상피 성장인자 수용체 돌연변이가 있는 폐암환자에서 아파티닙의 항종양 활성을 평가하는 제 2상, 공개, 다기관 시험

[영문] A Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Anti-tumour Activity of Afatinib in Patients with Activating Epidermal Growth Factor Receptor mutation from Circulating Tumor DNA

---

### **KASTT004 연구에 참여해 주시는 연구자 및 연구담당자 선생님들께**

안녕하세요. 화순전남대학교병원 박지에 연구간호사입니다. 긴 장마가 끝나고 날씨가 개었네요. 더운 날씨 건강관리에 유념하시어 잘 지내시기를 바라며 지난 기간 동안에도 본 연구를 위해 힘써주신 연구자 선생님들께 감사드립니다.

지난 한달간의 KASTT004\_1200.271\_Liquid Lung-A 연구 진행현황에 대한 업데이트 사항을 전달드립니다.

➤ **Study Progress**

5월부터 대상자 등록이 마감되어, 전 기관 중 고신대학교복음병원을 제외한 총 4개 참여 기관에서 대상자 진행중입니다.

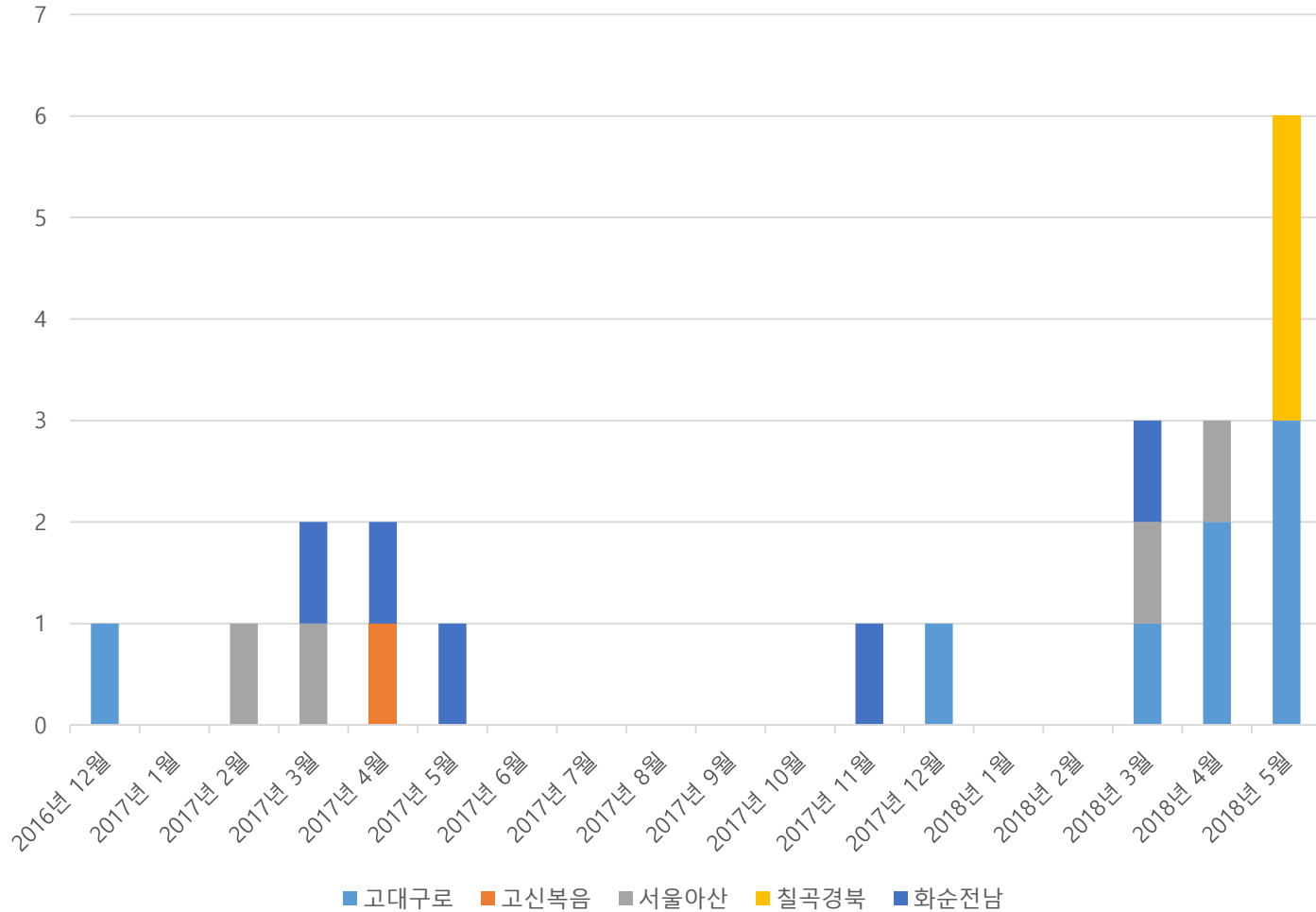
# 연구 현황

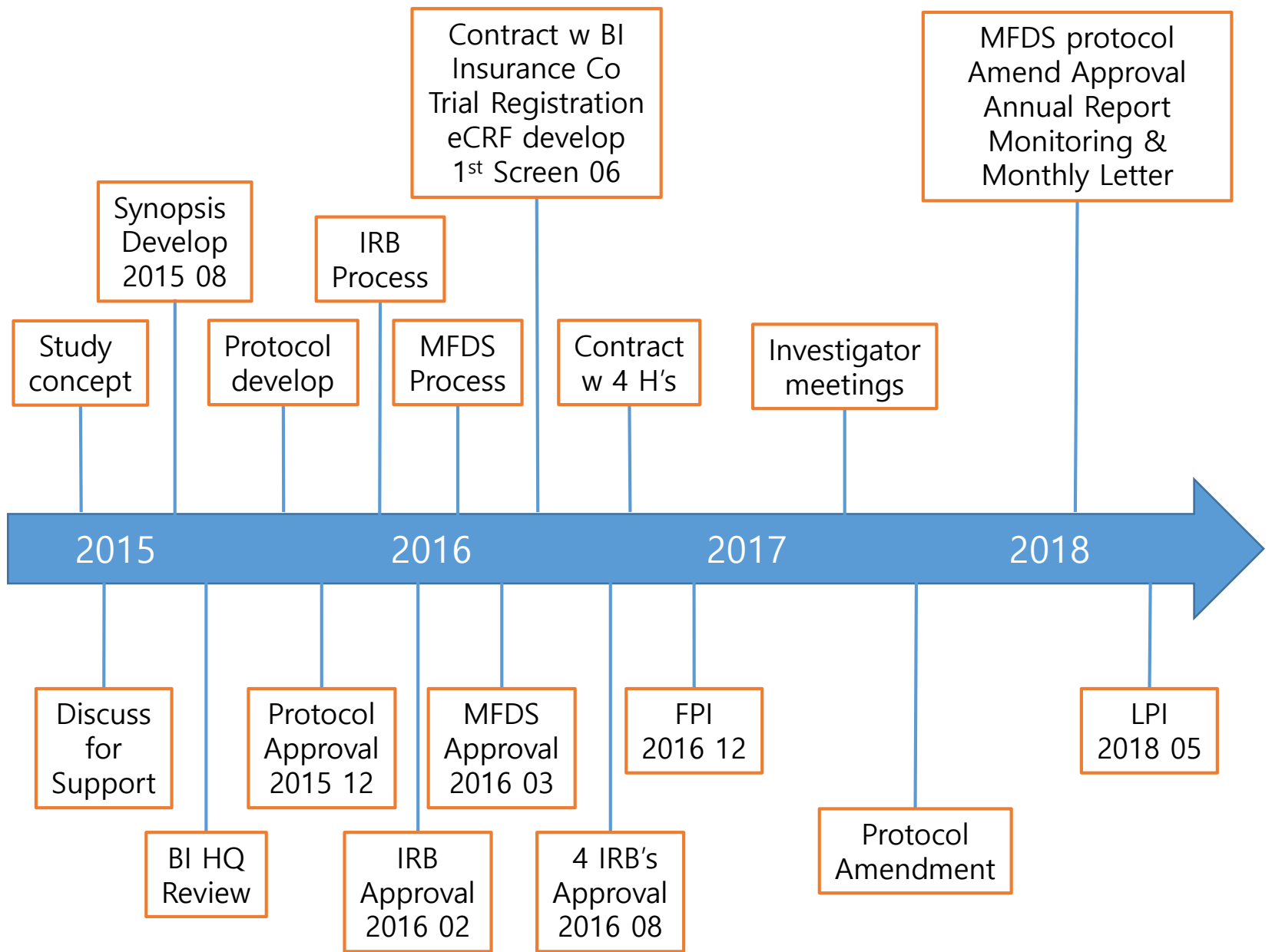
2018년 6월 26일 기준

Site No.	Site Name	PI	Screened #		Enrolled #	Ongoing #	EOT #	
			Screen#1 (ICF-1)	Screen#2 (ICF-2)			PD	Others *
			01	고려대학교구로병원				
02	고신대학교복음병원	장태원 교수님	92	1	1	0	1	0
03	서울아산병원	이재철 교수님	20	4	4	3	0	1
04	칠곡경북대학교병원	이신엽 교수님	20	3	3	3	0	0
04	화순전남대학교병원	김영철 교수님	161	5	5	3	0	2
<b>Actual N / Planned N : 21/21 (100%)</b>			<b>340</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
* EOT_Others: AE/SAE, Unknown, IP non-compliance, Lost to FU,Withdrawal								

No	Date	Site	SAE term	SAE criteria	IP relationship
1	2017-03-14	화순-1	DILD	Hospitalization	Yes
2	2017-06-26	화순-2	DILD	Hospitalization, Death	Yes
3	2017-08-16	고대-1	Back pain	Hospitalization	No
4	2017-10-12	고대-1	PD	Hospitalization, Death	No
5	2018-04-06	고신-1	Brain mets PD	Hospitalization	No

# Screen(n=340) and Enrollment(n=21)





# Good Clinical Trials



# 시험책임자, Principal investigator (1)

## • 의약품 임상시험 관리기준 : 7. 시험자

### • 가 (시험자의 자격요건 등)

- 교육, 훈련, 경험 갖고 있어야 하며, 최근 이력서로 입증 가능해야 함
- 임상시험용 의약품, GCP, 관련규정 숙지 및 준수
- 모니터링, 점검, 실태조사에 응해야 함
- 임상시험 관련 업무 위임한 시험담당자 명단 확보, 유지

### • 나 (임상시험 실시에 필요한 자원 확보)

- 의뢰자와 합의한 기간 내에 대상자 등재 및 임상시험에 대한 시간 할애
- 자격요건을 갖춘 시험담당자, 시설, 장비 확보

### • 다 (시험자의 대상자 보호의무)

- 대상자에 대한 모든 의학적 결정에 대한 책임
- 대상자에게 발생한 모든 이상반응에 대한 의학적 처치

# 의약품 등의 안전에 관한 규칙 - 38-2조 3항 (총리령 제 1194호, 2015.09.25)

교육과정		해당 분야 실시경험이 없는 종사자	해당 분야 실시경험 있는 종사자	
		신규자 교육과정 (우선교육시간) <sup>1)</sup>	심화 교육과정	보수 교육과정 <sup>2)</sup>
가. 임상시험 시험책임자, 시험자(의사 <sup>3)</sup> )		8시간 이상 (>4)	6시간 이상 <sup>4)</sup>	4시간 이상 <sup>4)</sup>
나. 심사위원회 위원	의사등 <sup>3)</sup>	8시간 이상 (>4)	6시간 이상 <sup>4)</sup>	4시간 이상 <sup>4)</sup>
	그 밖의 위원	12시간 이상(>8)	6시간 이상 <sup>4)</sup>	4시간 이상 <sup>4)</sup>
다. 관리약사		8시간 이상 (>4)	6시간 이상 <sup>4)</sup>	4시간 이상 <sup>4)</sup>
라, 마. 임상시험등 모니터요원, 코디네이터		40시간 이상	연간 24시간 이상 (2년간)	8시간 이상 <sup>5)</sup>
바. 임상시험등 실시기관 품질보증 담당자				

- 1) 규칙 제38조의2제3항 후단 및 제5조제2항에 따라 임상시험등 업무 경력이 없는 사람이 그 업무를 시작하기 전에 받아야 하는 교육시간을 말한다.
- 2) 보수교육과정은 평가를 생략할 수 있으며, 라에서 바까지의 교육과정을 이수하는 종사자의 경우에는 반드시 2년간 심화 교육과정을 이수한 후 보수 교육과정을 이수할 수 있다.
- 3) 의료법에 따른 의사, 치과의사, 한의사를 말하며, 시험책임자.시험자 교육과정 또는 심사위원회 교육과정 중 어느 하나를 이수한 경우에는 필요한 교육을 이수한 것으로 본다.
- 4) 심포지엄, 워크숍, 온라인 교육 등으로 이수할 수 있으며, 이수시간의 최대 50/100까지 인정된다.
- 5) 심포지엄, 워크숍 등으로 이수할 수 있으며, 이수시간의 최대 50/100까지 인정된다.

# 시험책임자, Principal investigator (1)

## • 의약품 임상시험 관리기준 : 7. 시험자

### • 가 (시험자의 자격요건 등)

- 교육, 훈련, 경험 갖고 있어야 하며, 최근 이력서로 입증 가능해야 함
- 임상시험용 의약품, GCP, 관련규정 숙지 및 준수
- 모니터링, 점검, 실태조사에 응해야 함
- 임상시험 관련 업무 위임한 시험담당자 명단 확보, 유지

### • 나 (임상시험 실시에 필요한 자원 확보)

- 의뢰자와 합의한 기간 내에 대상자 등재 및 임상시험에 대한 시간 할애
- 자격요건을 갖춘 시험담당자, 시설, 장비 확보

### • 다 (시험자의 대상자 보호의무)

- 대상자에 대한 모든 의학적 결정에 대한 책임
- 대상자에게 발생한 모든 이상반응에 대한 의학적 처치

# 시험책임자, Principal investigator (1)

- 의약품 임상시험 관리기준 : 7. 시험자

- 라 (심사위원회와 시험책임자의 정보 교환)

- 시험 실시 전 IRB 승인
- IRB 제출 서류
  - 계획서, 동의서,
  - 대상자에게 제공되는 임상시험정보,
  - 대상자 모집절차,
  - 임상시험자 자료집,
  - 안전성 정보,
  - 대상자에게 제공되는 보상에 관한 정보
  - 시험책임자의 이력 및 경력
- 필요 시에 변경 심사 의뢰

# 시험책임자, Principal investigator (2)

- 의약품 임상시험 관리기준 7. 시험자
- 마 (임상시험 계획서 준수)
  - 의뢰자와 합의되고 IRB/MFDS 승인을 득한 계획서 준수
    - (연구자/의뢰자간 서명)
  - 계획서 위반 시 문서화
- 바 (임상시험용 의약품의 관리)
  - 시험책임자와 관리약사에게 관리 책임
  - 의약품 인수, 재고, 대상자별 투약, 반납에 대한 기록
  - 계획서에 따라 투여되고 관리되는지 확인
- 사 (무작위배정 및 눈가림해제)
- 아 (대상자의 동의)
- 자 (기록 및 보고)

# 시험책임자, Principal investigator (3)

- 의약품 임상시험 관리기준 7. 시험자

- 차 (진행상황 보고)

- 1년에 1회 이상 또는 IRB요청 시 임상시험 진행서면 요약을 IRB에 보고
- 대상자에 대한 위험을 증가 시키거나 임상시험의 실시예 중대한 영향을 미치는 변화 또는 변경에 대해 의뢰자 또는 IRB에 신속시 문서 보고

- 카 (안전성과 관련한 보고)

- 타 (임상시험의 조기종료 또는 중지)

- 파 (임상시험 완료보고)

# 용어 정의

## 부작용/유해사례/약물유해반응

**부작용 (Side effect)**

정상적인 용법/용량에 따라 투여

의도하지 않은  
바람직한 효과

해당 임상시험용 의약품  
과 반드시 인과관계를 가  
져야 하는 것은 아님.

**유해사례 (Adverse Event)**

과량 투여, 오/남용 등 포함

**약물유해반응  
(Adverse Drug  
Reaction)**

의도하지 않은 바람직하지 않은 효과

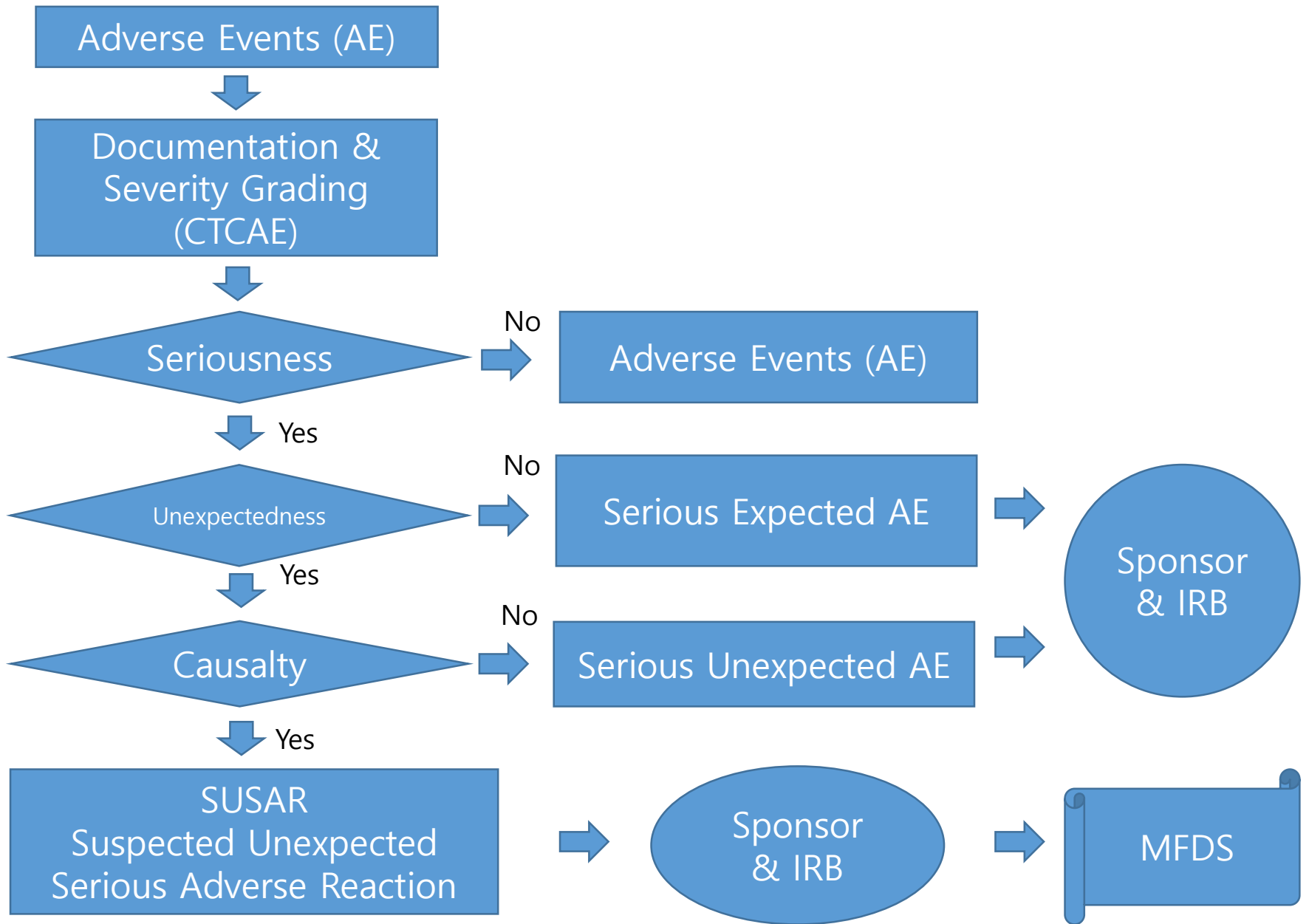
인과관계를 부정  
할 수 없는 경우

해당 임상시험용 의약품  
과 반드시 인과관계를 가  
져야 하는 것은 아님.

## Serious AE · ADR(SAE, SADR) :

**중대한 이상반응 · 약물이상반응** : 임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 이상반응 또는 약물이상반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우

- 1) 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
- 2) 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
- 3) 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- 4) 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- 5) 1)부터 4)까지의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례  
<2016. 10. 28.추가 항목>



# 임상시험의뢰자 (Sponsor)

## CLINICAL STUDY PROTOCOL

<b>EudraCT No.:</b>	
<b>Protocol No.:</b>	1200.271
<b>Investigational Product:</b>	Afatinib
<b>Title:</b>	A Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Anti-tumour Activity of Afatinib in Patients with Activating Epidermal Growth Factor Receptor mutation from Circulating Tumor DNA
<b>Clinical Phase:</b>	II
<b>Principal Investigator:</b>	Young-Chul Kim
<b>Sponsor</b>	Young-Chul Kim

# 임상시험의뢰자, Sponsor

## • 의약품 임상시험 관리기준 8. 의뢰자

- 임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 개인, 회사, 실시기관, 단체 등으로 일반적으로 제약회사를 말하지만, 연구자주도 임상에서는 연구자나 실시기관, 단체 등이 될 수 있음
- 임상시험계획서 식약처 승인, 변경 승인
- 임상시험 수탁기관과 계약, 시험책임자 선정
- 임상시험과 자료의 품질 관리, 정확성에 대한 관리책임
- 임상시험용 의약품에 대한 정보 제공 (IB), 제조, 포장, 공급
- 자료 정도관리, 모니터링, 정검
- 임상시험용 의약품의 안전성 지속적 평가 및 이상약물반응 보고
- 보고 -최초피험자등록, 임상시험실시상황, 변경, 중지, 종료

IRB

\*\*단, 연구자주도임상시험의 경우에는 연구자가 의뢰자의 역할도 수행해야 함.

KGCP 7호 라목

SUSAR (SAE)

안전성 정보

\*안전성 정보

KGCP 8호 더목

- 대상자의 안전 위협, 임상시험 실시 여부에 영향을 주거나, IRB 결정사항 변경하게 할 만한 안전성 정보
- 시험자 및 식품의약품안전처장에게 신속히 보고

SUSAR

안전성 정보\*  
SUSAR

안전성 정보\*

Investigator

Sponsor

MFDS

KGCP 7호 다목

안전성 정보

SAE

SUSAR

KGCP 7호 카목

- **즉시** (임상시험 계획서에 정한 기간 내에 그 계획서에서 정한 보고방법에 따라 서면으로 신속히)

KGCP 8호 임상시험의뢰자 - 러목

- 사망 또는 생명위험 : 보고받거나 알게 된 날부터 **7일 이내** & 최초 보고일 부터 8일 이내 추가보고)
- 그 외 : **15일 이내**
- 보고 후 추가정보는 해당SUSAR 종결까지 보고
- 별지 제77호서식의 약물이상반응 보고서에 CIOMS - I 서식 등 약물이상반응 요약서를 첨부하여 제출

Subject



민원신청

정보마당

보고마당

이용안내

보고마당

< 최초피험자등록

Home > 보고마당 > 임상보고 > 최초피험자등록

>> 나의보고

+ 재평가보고

- 임상보고

- 실시상황보고(의뢰자)

- 약물이상반응보고

- 실시상황보고(실시기관)

- 임상시험변경보고

- 임상시험종료보고

- 최초피험자등록

일련번호 201600116

승인번호 30837

업소명

제품명

제목

계획서번호

검색

초기화

● 보고현황 목록

총 0건이 조회되었습니다.

임상시험일련번호	업소명	임상승인번호	임상시험계획번호	제품명	코드명	임상시험제목
----------	-----	--------	----------	-----	-----	--------

**보고마당**

< **실시상황보고(의뢰자)**

Home > 보고마당 > 임상보고 > 실시상황보고(의뢰자)

- » 나의보고
- + 재평가보고
- 임상보고
- 실시상황보고(의뢰자)**
- 약물이상반응보고
- 실시상황보고(실시기관)
- 임상시험변경보고
- 임상시험종료보고
- 최초피험자등록
- + 마약류물류보고
- + 안전성보고
- + 회수폐기
- + 의약품생산수입공급중단
- + 한약재수입품목정보
- + 생물학적동등성보고
- + 화장품보고
- + 기타보고
- + 건강한시험대상자

일련번호	<input type="text"/>	승인번호	30837
업소명	<input type="text"/>	제품명	<input type="text"/>
제목	<input type="text"/>	계획서번호	<input type="text"/>

🔍 검색
🏠 초기화

● **보고현황 목록**

📄 총 1건이 조회되었습니다.

일련번호	승인번호	프로토콜	신청업소명	대표자명	제품명	단계	내용
201600116	30837	1	화순전남대학교병원	김영철	지오트립정	연구자 임상시험	혈중 종양 DNA에 활성화 상피 성장인자 수용체 돌연변이가 있는

● **실시상황 보고내역**

- 실시상황 보고내용
- 임상시험실시상황보고 관련 정보

<b>보고기간</b>	2017년 1월 1일 ~ 2017년 12월 31일			
<b>업소정보</b>	<b>업소명</b>	화순전남대학교병원	<b>대표자명</b>	김영철
	<b>소재지</b>	519763    전라남도 화순군 화순읍 서양로 322	화순전남대학교병원 호흡기내과	
	<b>임상계획번호</b>	1200.271_Ver 4.0_10Jan2018		

## 임상시험 실시상황 보고서 (임상시험계획의 승인을 받은 자)

보고기간		2017년 01월 01일 - 2017년 12월 31일		
보고인	명칭	화순전남대학교병원		
	성명	김영철		
	소재지	전라남도 화순군 화순읍 서양로 322 화순전남대학교병원 호흡기내과		
시험약	제품명(코드명)	지오르립정	성분명(코드명)	아파티닙(Afatinib)
임상시험계획의 제목		혈중 종양 DNA에 활성화 상피 성장인자 수용체 돌연변이가 있는 폐암환자에서 아파티닙의 항종양 활성을 평가하는 제 2상, 공개, 다기관 시험		
임상시험계획 승인번호		30837	승인일자	2016년 03월 15일
실시기관	명칭	칠곡경북대학교병원 외 4건		
	전화번호	별첨		
	소재지	별첨		
시험대상자 수 (성·나이별)	기관별 등록시험대상자수	9명		
	기관별 완료시험대상자수	1명		
	기관별 중도탈락시험대상자수	2명		

「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제30조제1항제10호에 따라 위와 같이 임상시험의 실시상황을 보고합니다

2018년 03월 08일

보고인 : 김영철 (서명 또는 인)

담당자 성명 : 이혜영

담당자 전화번호 : 01036131043

별첨														
번호	기관명	소재지	전화번호	등록 시험대상자수 (누적 인원)			완료 시험대상자수 (누적 인원)			중도탈락시험대상자수 (누적 인원)				
				소아 청소년	성인	노인	소아 청소년	성인	노인	소아 청소년	성인	노인		
				남	여	남	여	남	여	남	여	남	여	
1	칠곡경북대학교병원 원	대구 북구 화정동 807(화정동)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	화순전남대학교병원 원	전라남도 화순군 화순읍 서양로 322 160		0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	1
3	고려대학교 의과대학 부속 구로병원 원	서울특별시 구로구 구로동로 148(구로동) (구로2동 80번지)		0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
4	고신대학교 복음병원 원	부산광역시 서구 감천로 262 고신대학교복음병원		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
5	재단법인 아산사회복지재단 서울아산병원 원	서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (중남동)		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

**보고마당**

**약물이상반응보고**

Home > 보고마당 > 임상보고 > 약물이상반응보고

- » 나의보고
- + 재평가보고
- 임상보고
  - 실시간상황보고(의뢰자)
  - **약물이상반응보고**
  - 실시간상황보고(실시기관)
  - 임상시험변경보고
  - 임상시험종료보고
  - 최초피험자등록
- + 마약류물류보고
- + 안전성보고
- + 회수폐기
- + 의약품생산수입공급중단
- + 한약재수입품목정보
- + 생물학적동등성보고
- + 화장품보고
- + 기타보고
- + 건강한시험대상자
- + 비임상보고
- + 동물시험실태보고

보고일자 <input type="text"/> ~ <input type="text"/> 임상시험일련번호 <input type="text"/> 프로토콜번호 <input type="text"/> 이상반응번호 <input type="text"/> 임상시험구분 <input type="text" value="-전체-"/> 발생국가 <input type="text" value="-전체-"/>	임상시험승인일 <input type="text"/> ~ <input type="text"/> 임상시험승인번호 <input type="text"/> 임상시험계획번호 <input type="text"/> 부서접수번호 <input type="text"/> 보고분류 <input type="text" value="-전체-"/> 처리결과 <input type="text" value="-전체-"/>
<input type="button" value="Q 검색"/> <input type="button" value="초기화"/>	

● 보고현황 목록

조희 대기중 □

보고분류	이상반응번호(MFR NO.)	부서접수번호	임상시험계획번호	임상시험일련번호	임상시험승인번호	프로토콜번호	발생국가	보고

**보고내용**    약물이상반응

임상 시험정보* <input type="button" value="신규"/>	임상승인번호	<input type="text"/>	임상계획서번호	<input type="text"/>
	승인일자	<input type="text"/>	임상시험구분	<input type="text" value="-선택하세요-"/>
	임상시험제목	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
	치료목적승인번호	<input type="text"/> <input type="button" value="Q"/>	제품명	<input type="text"/>
보고분류	초회/추적보고	<input type="text" value="-선택하세요-"/> <input type="button" value="v"/>	보고차수	<input type="text"/>
	업체/병원/연구자	<input checked="" type="radio"/> 업체 <input type="radio"/> 병원 <input type="radio"/> 연구자		
	업체명/병원명/연구소명*	<input type="text"/> <input type="button" value="Q"/>	대표자명/병원장명/연구소장명	<input type="text"/>

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT

Mfr. Control No. :1922013

I REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS UNKNOWN	1a. COUNTRY USA	2. DATE OF BIRTH DA MO YR 31 DEC 1948			2a. AGE YRS 68	3. SEX F	4-6. REACTION ONSET DA MO YR 19 FEB 2017			8-12. CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION  <input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING <input checked="" type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALIZATION <input type="checkbox"/> RESULTS IN PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/ INCAPACITY <input type="checkbox"/> CONGENITAL ANOMALY <input checked="" type="checkbox"/> OTHER MEDICALLY IMPORTANT CONDITION
7-13. DESCRIBE REACTION(S) (include relevant test/lab data) HOSPITALIZATION FOR ACUTE SYSTOLIC HEART FAILURE (Acute systolic heart failure) [v.21.0] ACUTE CONGESTIVE HEART FAILURE (Congestive heart failure) [v.21.0]  AER 1922013 is a clinical study case, received at Immune Design Corporation (Manufacturing control number: IMDE2017US0005) on 15/Feb/2017 and at Roche on 18/Apr/2017, from a physician in the USA. It concerns a 67 year old female patient (patient number: 213320006) who developed hospitalization for acute systolic heart failure and acute congestive heart failure whilst enrolled in IMDE2017, a randomized, open-label, phase 2 trial of CMB305 (sequentially administered LV305 and G305) and atezolizumab in patients with locally advanced, relapsed, or metastatic sarcoma expressing NY-ESO-1.  The patient's medical history included diaphragm resection, pericardiectomy, pericardial reconstruction, diaphragm reconstruction, lumpectomy (grade 3), lymphadenectomy, CT-guided biopsy, left extra-pleural pneumonectomy, adjuvant										

Continued

II SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name) 1) Atezolizumab (ATEZOLIZUMAB) (Infusion, Solution) Treatment Unblinded: Not Applicable 2) CMB305 (CMB305 (LENTIVIRAL GENE VECTOR CANCER VACCINE)) (Injection, Solution), 20814007	20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?  <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE 1) (1200 mg) 2) Dose: 1 x10^10 -	16. ROUTE OF ADMINISTRATION 1) Intravenous (no- 2) Intradermal
17. INDICATIONS FOR USE 1) Synovial sarcoma metastatic [v.21.0] 2) Synovial sarcoma metastatic [v.21.0]	21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?  <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> NA
18. THERAPY DATES (From/To) 1) 21-OCT-2016 2) 21-OCT-2016	19. THERAPY DURATION 1) 105 Days 2) 70 Days

III CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) SPIRONOLACTONE (SPIRONOLACTONE) ??-NOV-2015 - Ongoing G305 + LV305 (12.5 mg, every day) ATORVASTATIN (ATORVASTATIN) ??-??-2012 - Ongoing (20 mg, every day) Carvedilol (CARVEDILOL) (Tablet) ??-NOV-2015 - Ongoing (6.25 mg, 2 in 1 D)	Continued
23. OTHER RELEVANT HISTORY Past Disease: Lumpectomy [v.21.0] (??-Jan-01 - ??-Jan-01) ( Continuing: No): grade 3 Lymphadenectomy [v.21.0] (??-Jan-01 - ??-Jan-01) ( Continuing: No) Biopsy [v.21.0] (23-Apr-15 - 23-Apr-15) ( Continuing: No): CT-GUIDED BIOPSY	Continued

IV. MANUFACTURER	
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER ROCHE RC Europe	
EudraCT no. : EVCT-999999-25 Study no. : IMDE2017US0005 Center no. : Continued	24b. MFR CONTROL NO. 1922013
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER 19-MAR-2018	24d. REPORT SOURCE <input checked="" type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> AUTHORITY <input checked="" type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL <input type="checkbox"/> OTHER
DATE OF THIS REPORT 13-JUL-2018	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input checked="" type="checkbox"/> FOLLOW UP <input type="checkbox"/> FINAL

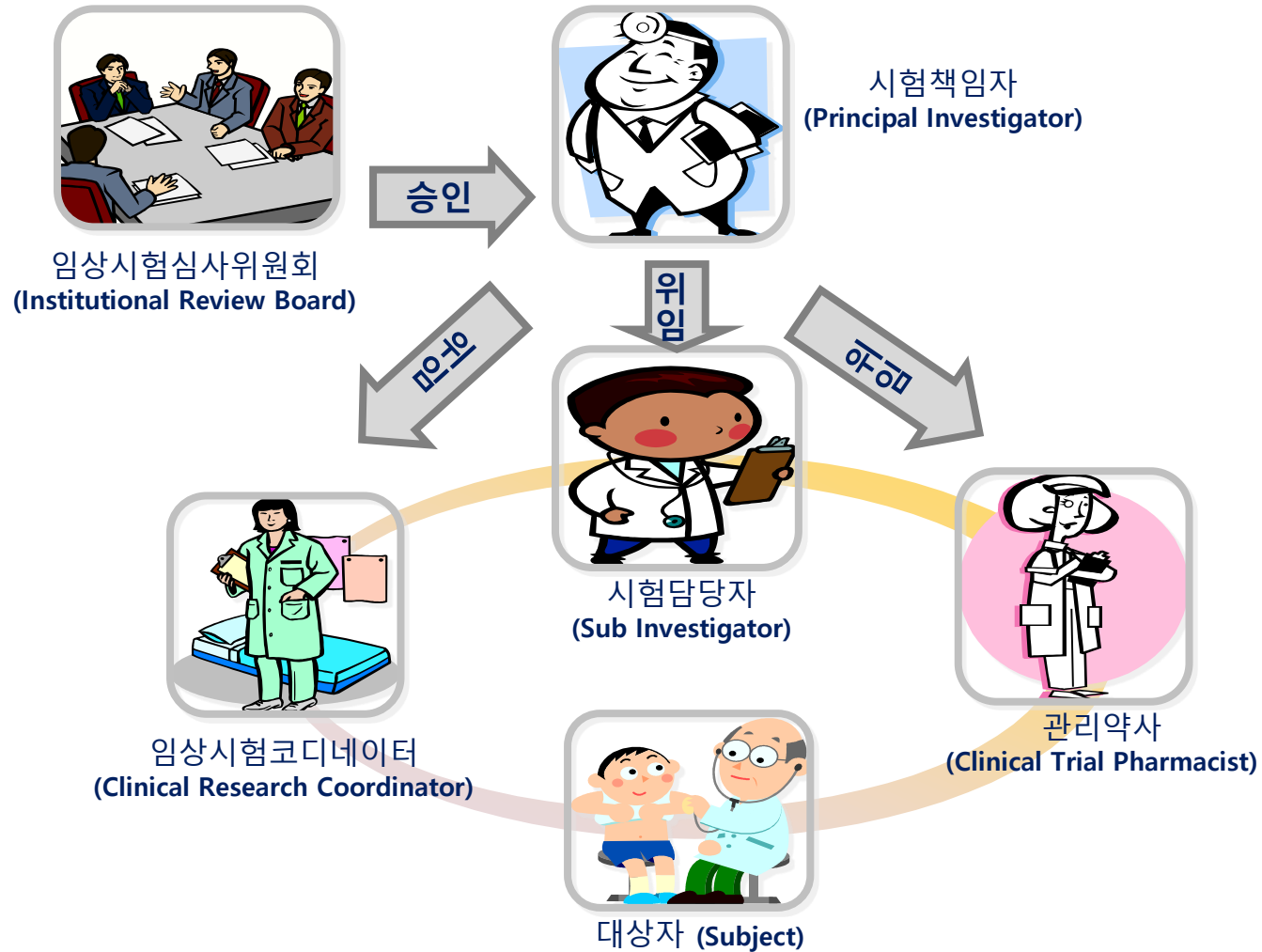
# Management of Safety Information from Clinical Trials

## Report of CIOMS Working Group VI



Geneva 2005

# 시험책임자의 위임



## SITE SIGNATURE AND RESPONSIBILITY LOG

In-Jae, Oh  
Principal Investigator

83  
Site #

AT13387-05  
Protocol ID

Astex Pharmaceuticals  
Sponsor Name

DATE		NAME	INITIALS	STUDY ROLE (PI, Sub-I, Etc.)	RESPONSIBILITY ("X" All Applicable)														PI INITIALS	
Start	Stop				Print	Sign	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13
7 Nov 2014	23 Nov 2016	In-Jae, Oh		OIJ	PI	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	OIJ	OIJ
7 Nov 2014	23 Nov 2016	Young-Chul, Kim		KYC	Sub I	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	OIJ	OIJ
7 Nov 2014	31 Jan 2015	Kyu Sik, Kim		KKS	Sub I	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	OIJ	OIJ
7 Nov 2014	31 Mar 2015	Sang Hwa, Park		PSH	SC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	OIJ	OIJ
7 Nov 2014	13 May 2015	Seun Hyung, Park		SHP	SC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	OIJ	OIJ
7 Nov 2014	30 Jun 2016	IL Ho, Kim		KZH	Pharmacist	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	OIJ	OIJ
7 Nov 2014	31 Dec 2014	Seo Won, Kim		SWK	Pharmacist	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	OIJ	OIJ
7 Nov 2014	27 Nov 2016	Ched-Kyu, Park		PKK	Sub I	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	OIJ	OIJ
7 Nov 2014	30 Sep 2015	Ji Hyun, Kim		JHK	Pharmacist	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	OIJ	OIJ
7 Nov 2014	16 May 2016	Dong Jin, Kim		KDJ	Pharmacist	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	OIJ	OIJ
1 Jan 2015	31 Aug 2015	Bo Ram, Kim		KBR	Pharmacist	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	OIJ	OIJ

### RESPONSIBILITY KEY

- |                          |   |
|--------------------------|---|
| 1. Informed Consent      | 8. Laboratory Procedures                              |
| 2. Regulatory Documents  | 9. ECG  |
| 3. CRF Completion        | 10. Drug Dispensing/Accountability                    |
| 4. Demographics          | 11. Adverse Event Responsibilities                    |
| 5. Medical Histories     | 12. Pharmacist  |
| 6. Vital Signs           | 13. Other (Specify: <u>Injection administration</u> ) |
| 7. Physical Examinations | 14. Other (Specify: <u>NOTE SINCE 09 NOV 2014</u> )   |

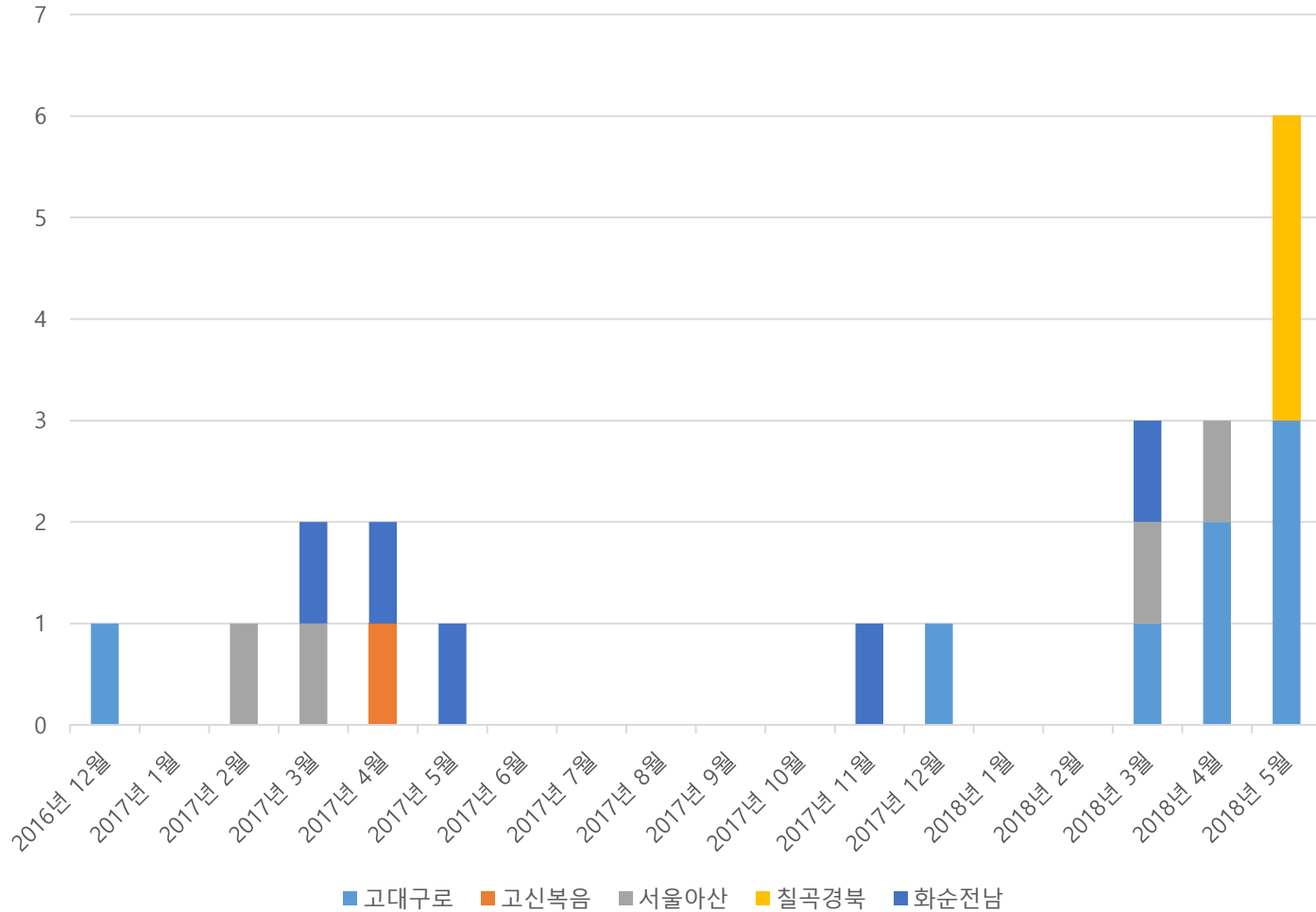
— To be completed at study close-out —

Close-out Visit Date: 23 Nov 2016

Signature of PI at Close-out Visit:

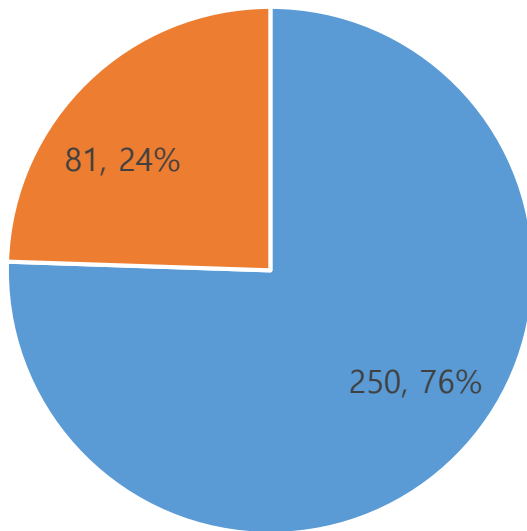
Prepared by:

# Screen(n=340) and Enrollment(n=21)



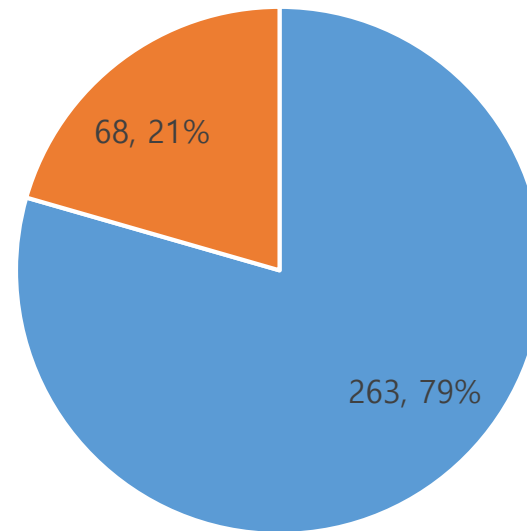
# EGFR mutation rate in screening (n=331)

Tumor EGFRm



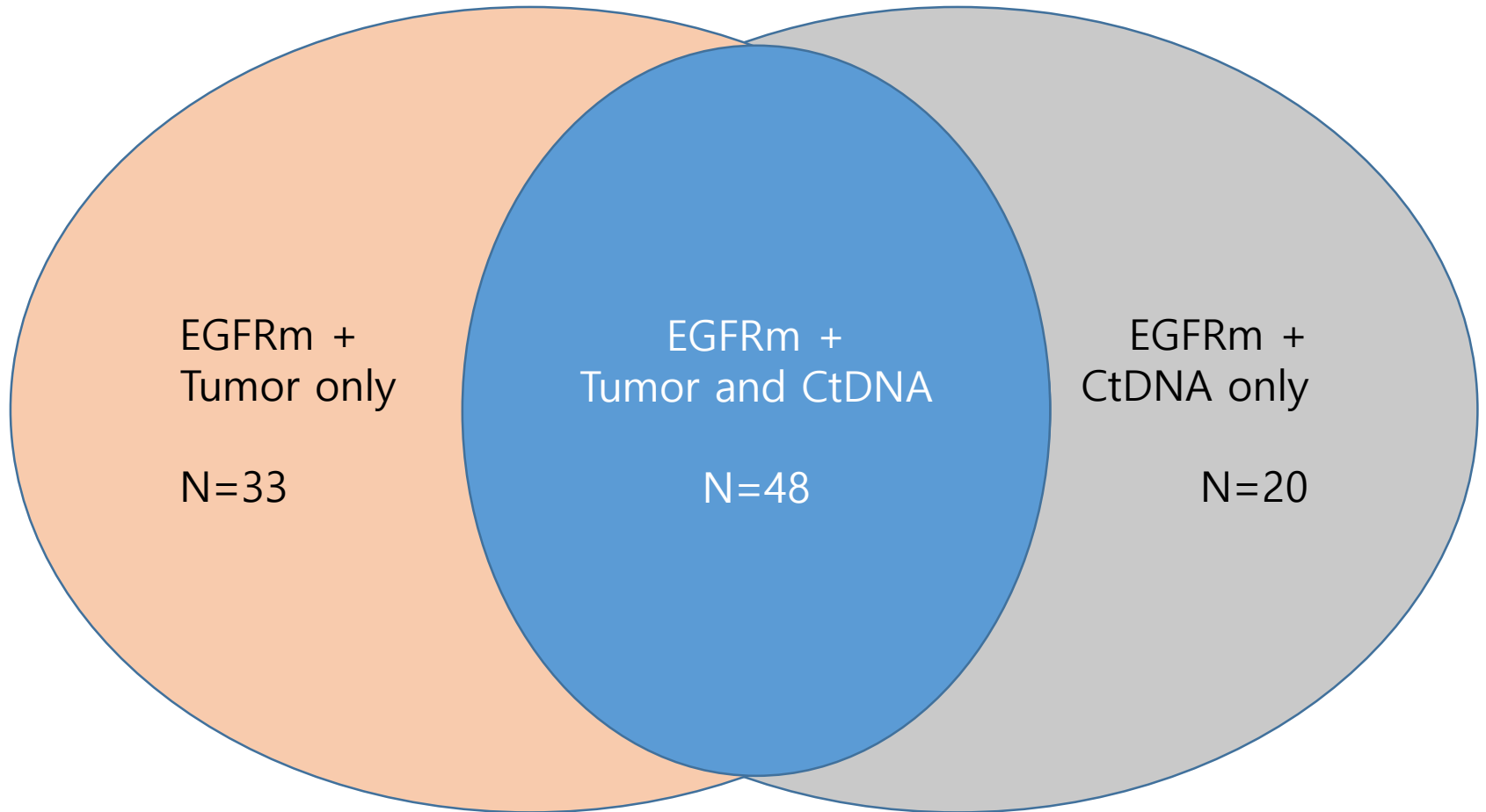
■ Wild ■ Activating M

CtDNA EGFRm

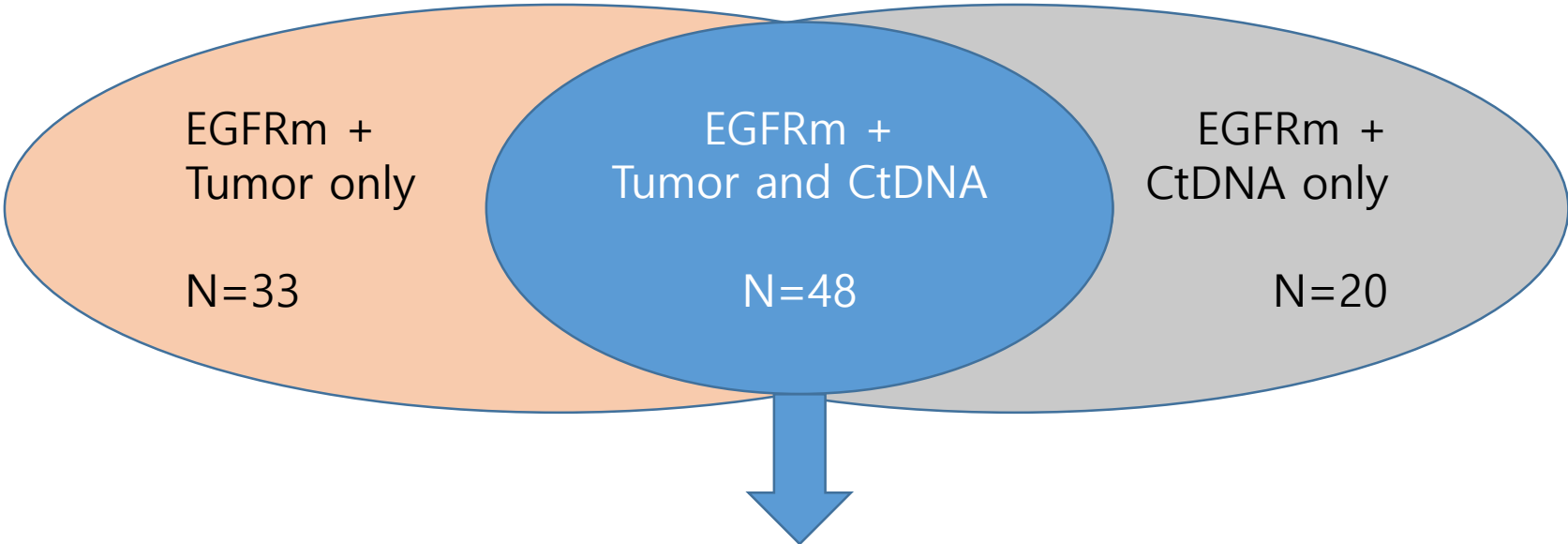


■ Wild ■ Activating M

# EGFRm detection in Tumor and CtDNA

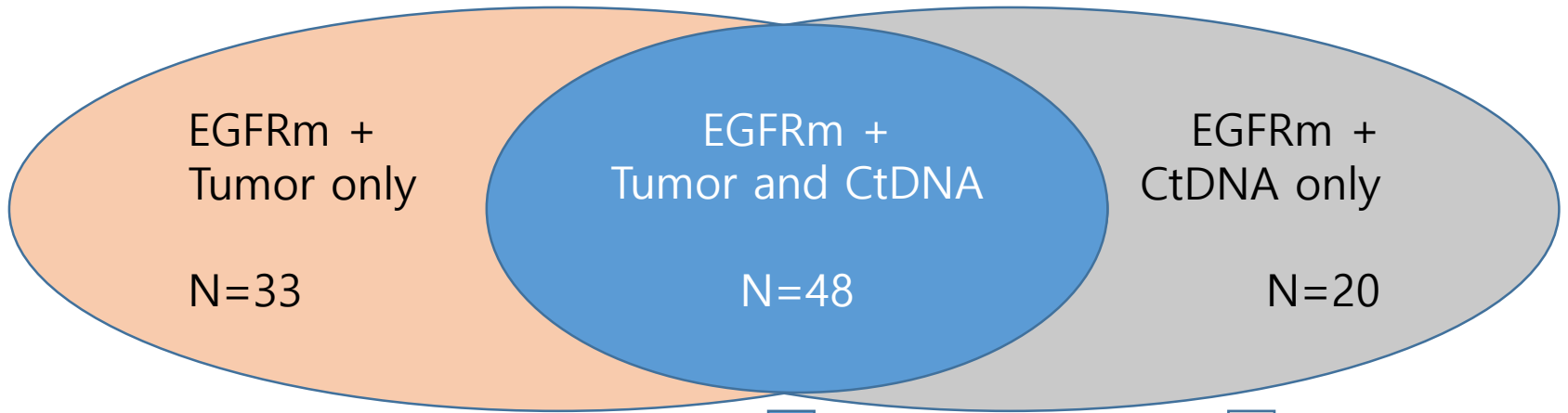


# Concordance of EGFRm in Tumor & CtDNA



CtDNA	Tumor	E19 del	L858R or L861Q	G719X
E19 del		28		
L858R or L861Q			18	
G719X				2

# Overall Response Rates



EGFRm	Tumor tissue & CtDNA	Ct DNA only	
		Tissue Wild	Tissue Unknown
ORR		80% (4/5)	80% (4/5)
	56% (5/9)	80% (8/10)	
	68.4% (13/19)		

# 연구에 참여해 주신 분들

1. 고대 구로 병원 : 이승룡, 정주애, 박정훈
  2. 서울 아산 병원 : 이재철, 김수련, 윤성희
  3. 고신대복음병원: 장태원, 엄숙자
  4. 칠곡경북대병원: 이신엽, 방수현, 서해민
  5. 화순전남대병원: 김영철, 오인재, 박철규, 양옥미, 박슬기, 박지예, 최민화
- 표적치료연구회: 최창민, 민수진, 이혜영
  - 메디컬 로직 : 박진현
  - 베링거인겔하임: 배주희, 윤예은, 이상진
  - 파나진: 최재진, 최민혁

2016 Sep

