



공개특허 10-2023-0169458



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0169458
(43) 공개일자 2023년12월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/47 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/47 (2013.01)
A61K 39/39558 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7041680(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년01월19일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7024015
원출원일자(국제) 2018년01월19일
심사청구일자 2021년01월15일
- (85) 번역문제출일자 2023년12월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/014523
- (87) 국제공개번호 WO 2018/136796
국제공개일자 2018년07월26일
- (30) 우선권주장
62/448,869 2017년01월20일 미국(US)
62/458,447 2017년02월13일 미국(US)

- (71) 출원인
엑셀리시스, 인코포레이티드
미국 94502 캘리포니아주 앤더미디 하버 베이 파크웨이 1851
- (72) 발명자
슈왑, 기셀라
미국 94541 캘리포니아주 해이워드 다리오 테라스 25530
쉐풀드, 크리스챤
미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 매이밸 애비뉴 642
혜셀, 콜린
미국 94061 캘리포니아주 레드우드 시티 인요 플레이스 17
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 암을 치료하기 위한 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 조합

(57) 요 약

본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양, 특히 진행된 요로상피암 또는 신장세포 암종을 치료하기 위한 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 조합에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/04 (2018.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

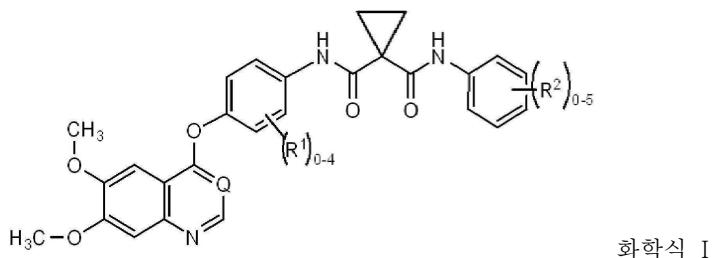
C07K 2317/76 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

국소 진행성 또는 전이성 고형 종양의 치료 방법으로서, 이러한 치료가 필요한 인간 환자에게 화학식 I의 화합물을:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 (여기에서, R¹은 할로이고; R²는 할로이며; 그리고 Q는 CH 또는 N임), 아테졸리주맙과 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 인간을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 교차 참조

[0002]

본 출원은 2017년 1월 20일에 출원된 미국 가출원 62/448,869 및 2017년 2월 13일에 출원된 62/458,447에 대한 우선권을 주장하며, 이 둘의 개시내용은 본원에 참조로 편입되어 있다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 진행된 또는 전이성 고형 종양을 국소적으로 치료하기 위한 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 조합에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

발명의 배경

[0006]

중-표적화된 티로신 키나제 억제제 (TKI) 및 면역 관문 억제제 (ICI)는 과거 수년에 걸쳐 항암 치료의 최근 진전에서 중요한 2개의 전반적 양식을 제공한다. 두 부류의 요법은 신장 세포 암종 (RCC), 요로상피 암종 (UC), 흑색종, 비-소세포 폐암 (NSCLC) 등을 포함하는 다중 종양 유형에 걸친 신규한 승인된 치료 선택을 야기하는 넓은 임상 효과를 야기하였다. 뚜렷한 작용 메커니즘을 갖는 단일 제제로서의 이러한 요법 유형의 성공은 추가적인 가능하게는 상승작용적 항암 임상 효과의 연구에서 TKI와 ICI의 조합을 평가하는 데 관심을 자연적으로 유발하였다.

[0007]

아테졸리주맙 (TECENTRIQ®) (Genentech Oncology, Roche의 자회사) 아테졸리주맙은 프로그래밍된 사멸 수용체 1 리간드 (PD-L1)를 표적화하는 인간화된 면역글로불린 (Ig) G1 단클론성 항체이고, PD-L1과 그것의 수용체, 프로그래밍된 사멸 수용체 1 (PD-1)와 B7-1 (CD80으로도 알려짐) 사이의 상호작용을 억제하고, 이 둘 모두는 T 세포 상에서 발현된 억제성 수용체로서 역할을 한다. 이는 선행 백금-함유 화학요법 이후에 국소화된 진행성 또는 전이성 UC를 갖는 환자 또는 시스플라틴-부적격인 것으로 고려되는 환자의 치료를 위해 미국 및 유럽 연합에서 승인된다 (Rosenberg et al 2016, Loriot et al 2016). 아테졸리주맙은 또한 선행 화학요법 이후에 국소적 진행성 또는 전이성 NSCLC를 갖는 환자에 대해 승인된다 (Fehrenbacher et al 2016; Tecentriq US Prescribing Information; EMA SmPC). 돌연변이 또는 역형성 림프종 키나제 (ALK)-양성 종양 돌연변이를 활성화시키는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)를 갖는 환자는 또한 아테졸리주맙을 투여받기 이전에 표적 요법을 받아야 한다. 또한, 아테졸리주맙은 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)-표적화 항체, 베바시주맙 (Sznol et al 2015)과 조합하여 단일 제제 (McDermott et al 2016)로서 치료를 받지 않고, 화학요법 경험있는 PD-L1 양성 진행성-단계 NSCLC (Peters

et al 2017) 및 진행성 RCC에서의 임상 활성이 실증되었다. 또한, 아테졸리주맙은 현재 전이성 거세-재발성 전립선암 (CRPC; NCT03016312)에서 엔잘루타마이드와 조합하여 평가된다. CRPC에서의 엔잘루타마이드의 저항은 상향조절된 PD-L1 발현 (Bishop et al 2015)과 연관되었고, 초기 임상 데이터는 ICI 요법이 엔잘루타마이드에 대한 진행 이후 CRPC 환자에서 임상적 이점을 제공할 수 있다 (Graff et al 2016).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008]

이러한 진전에도 불구하고, 개선의 여지가 여전히 존재한다. 또한, 국소적 진행성 또는 전이성 고형 종양에 대한 신규한 전신 요법의 개발에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

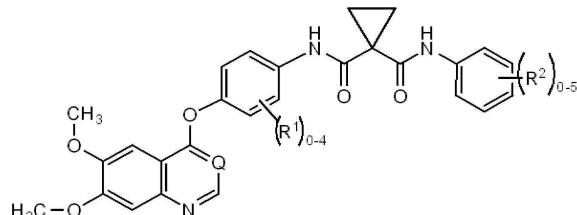
과제의 해결 수단

[0009]

발명의 개요

[0010]

이러한 그리고 다른 필요성은 본 발명에 의해 충족되고, 이는 국소적 진행성 또는 전이성 고형 종양을 치료하는 방법에 관한 것이며, 이는 이러한 치료가 필요한 환자에게 하기를 투여하는 단계를 포함한다: 화학식 I의 화합물



[0011]

화학식 I

[0012]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물, 여기서:

[0014]

R¹은 할로이고;

[0015]

R²는 할로이며; 그리고

[0016]

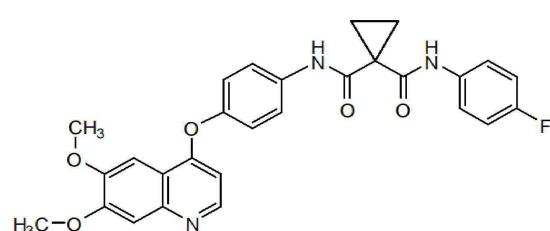
Q는 CH 또는 N임);

[0017]

아테졸리주맙과 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 방법. 국소적 진행성 또는 전이성 고형 종양은 진행성 UC, RCC, 거세-재발성 전립선암 (CRPC) 및 비-소세포 폐암 (NSCLC)일 수 있다.

[0018]

또 다른 양태는 국소적 진행성 또는 전이성 고형 종양을 치료하는 방법에 관한 것이며, 이는 이와 같은 치료가 필요한 환자에게 하기를 투여하는 단계를 포함하며, 화합물 1:



[0019]

화합물 1

[0020]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물; (이는 아테졸리주맙과 조합됨). 국소적 진행성 또는 전이성 고형 종양은 진행성 UC, RCC, CRPC, 및 NSCLC일 수 있다.

[0022]

또 다른 양태에서, 본 발명은 아테졸리주맙과 함께 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 투약 형태를 포함한다.

[0023]

정의

ACTH	부신피질자극 호르몬
ADT	안드로겐 차단 요법
AE	부작용
AESI	특별한 관심대상의 부작용
AIDS	후천성 면역결핍증후군
ALK	역형성 림프종 키나제
ALP	알칼리성 포스파타제
ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제
ANC	절대적 호중구 수
AST	아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제
AUC	혈장 약물 농도·대·시간 곡선하 면적
BP	혈압
7BSR	뼈 스캔 반응
BUN	혈액 요소 질소
C#D#(예를 들어, C1D1)	사이클 # 일 #
CAP	흉부/복부/골반
CBC	전혈구 수
CFR	미국연방 규정집
CI	신뢰 구간
CNS	증추신경계
CR	완전 반응
CRC	코호트 검토 위원회
CRF	케이스 리포트 형식
CRPC	거세-재발성 전립선암
CT	컴퓨터화 된 단층촬영
CTCAE	부작용에 대한 일반 용어 기준
CTEP	암 요법 평가 프로그램
CYP	사이토크롬 P450
ddMVAC	용량-집중 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신, 및 시스플라틴
DILI	약물 유도 간 손상
DLT	용량-제한 독성
DOR	반응 기간
DVT	심부 정맥 혈전증
EC	윤리 위원회
ECG	심전도
ECOG	신체활동능력 평가 지수

[0024]

EGFR	표피 성장 인자 수용체
ESC	안전 관리 위원회
FACS	형광·활성화된 세포 분류
FDA	식품 의약품국
FSH	여포·자극 호르몬
FXa	인자 Xa
GCP	우수 임상 실시기준
GFR	사구체 여과율
GI	위장
GLP	우수 실험실 운영기준
GnRH	고나도트로핀·방출 호르몬
GU	비뇨생식
HBsAg	간염 B 표면 항원
HCV	간염 C 바이러스
HCV Ab	간염 C 바이러스 항체
HIV	인간 면역결핍 바이러스
HR	위험 비율
ICF	사전 동의서
ICH	국제의약품 규제조화위원회
ICI	면역 관문 억제제
Ig	면역글로불린
IHC	면역조직화학
IMDC	국제 전이 신세포함 데이터베이스 컨소시엄
INR	국제 정상화 비율
irAE	면역·관련 부작용
IRB	임상시험 심사 위원회
IRC	독립 방사선검사 위원회
IRF	독립적인 검토 설비
irSAE	면역·관련된 심각한 부작용
ITT	치료 목적
IV	정맥내
LDH	락테이트 탈수소효소
LFT	간 기능 테스트
LH	황체형성 호르몬
LMWH	저분자량 혼파린
MDSC	골수·유래된 억제 세포
MedDRA	국제 의약 용어
MHC	주조직 적합 복합체
MI	심근경색증

[0025]

MMR	미스매치 회복
MRI	자기 공명 영상
MSI	미소부수체 불안정성
MSKCC	메모리얼 슬로언 케터링 암센터
MTC	갑상선 수질암
MTD	최대 내성 용량
NA	해당 없음
NCCN	미국 국립 종합 암 네트워크
NCI	국제 암 연구소
NE	추정 불능
NR	미보고
NSAID	비-스테로이드 항-염증성 약물
NSCLC	비-소세포 폐암
ONJ	턱골 괴사
ORR	객관적 반응율
OS	전체 생존
PD	진행성 질환
PD-1	프로그래밍된 사멸 수용체 1
PD-L1	프로그래밍된 사멸 수용체 1 리간드
PFS	무진행 생존
PK	약동학적 또는 약동학
PO	입으로
PPE	손-발바닥 홍반성 감각이상
PPI	양성자 펌프 억제제
PR	부분적인 반응
PSA	전립선-특이적 항원
PT	프로트롬빈 시간
PTT	부분적인 트롬보플라스틴 시간
qd	1 일 1회
qod	격일로
QTcF	프리더리시아 식에 의해 계산된 보정된 QT 간격
RCC	신장 세포 암종
RECIST (1. 1)	고형 중앙에서의 반응 평가 기준 (버전 1. 1)
RPLS	가역적 후측 백색질뇌증 증후군
RSI	기준 안전성 정보
RTK	수용체 티로신 키나제
SAE	심각한 부작용
SAP	통계적인 분석 계획
SD	안정한 질환

[0026]

SI	국제 단위계
SLD	병변 직경의 합
SNP	단일 뉴클레오타이드 다형성
SoD	직경의 합
T3	트리아이오도티로닌
T4	티록신
TAM	종양-보조 대식세포
TBS	테크네튬 빠 스캔
TIA	일과성 허혈 발작
TKI	티로신 키나제 억제제
TPR	시첨 반응
Treg	조절 T-세포
TSH	갑상선-자극 호르몬
UC	요상피 임종
ULN	정상의 상한치
UPCR	소변 단백질/크레이티닌 비
VAD	심실 보조 장치
VEGF	혈관 내피 성장 인자
VEGFR	혈관 내피 성장 인자 수용체
W#D#	주 # 일 #
WBC	백혈구

[0027]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 상세한 설명

[0029] 상기에서 나타낸 바와 같이, 본 발명은 국소적 진행성 또는 전이성 고형 종양의 치료 방법에 관한 것이고, 이는 아테졸리주맙과 조합하여 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0030] 화합물 1은 화학명 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드 및 명칭 카보잔티닙으로 알려져 있다. COMETRIQ™ (카보잔티닙 S-말레이트 경구 캡슐)은 2012년 11월 29일에 진행성, 전이성 갑상선 수질암 (MTC)을 갖는 환자의 치료를 위해 미국에서의 식품 의약품국 (FDA)에 의해 승인되었다. CABOMETYX™ (카보잔티닙 S-말레이트 경구 정제)는 2016년 4월 25일에 선행 항혈관신생 요법을 받은 진행성 신장 세포 암종 (RCC)의 치료를 위해 미국에서의 식품 의약품국 (FDA)에 의해 승인되었다. 카보잔티닙은 N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드의 L-말레이트로 제형화된다. 그 전체 내용이 본 명세서에 참고로 편입된 WO 2005/030140은 화합물 1을 개시하며, 이의 제조 방식을 기재하고, 키나제의 신호 형질도입을 억제하고, 통제하고 및/또는 조절하는 이 화합물의 치료적 활성을 개시하고 있다 (검정, 표 4, 항목 289). 2012년 11월에 카보잔티닙은 진행성 전이성 갑상선 수질암의 치료를 위해 미국에서 규제 승인을 받았다. WO 2005/030140은 카보잔티닙의 합성 (실시예 48)을 기재하고 있고, 또한 키나제의 신호 형질도입을 억제하고, 통제하고 및/또는 조절하는 이 분자의 치료적 활성을 개시하고 있다 (검정, 표 4, 항목 289). 실시예 48은 WO 2005/030140에서의 단락 [0353]에서 시작된다. 화합물 1에 대한 정보는 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&App1No=208692> (2016년 12월 19일에 최종 방문)에서 FDA로부터 이용가능하고, 이는 본 명세서에 전문이 참조로 편입되어 있다.

[0031] 아테졸리주맙은 명칭 TECENTRIQ®, (Genentech Oncology, Roche 그룹의 자회사)로 알려져 있다. 아테졸리주맙은 백금-함유 화학요법 과정 또는 그 이후에 질환이 진행되고, 백금-함유 화학요법으로의 네오아쥬반트 또는 아쥬반트 치료의 12개월 이내에 질환이 진행된 사람의 국소적 진행성 또는 전이성 요로상피 암종의 치료를 위해 2016년 5월 18일에 미국에서 식품 의약품국 (FDA)으로부터 규제 승인을 받았다. 아테졸리주맙은 백금-함유 화학요법 과정 또는 그 이후에 질환이 진행된 전이성 비-소세포 폐암 (NSCLC)을 갖는 환자에서의 전이성 비-소세포 폐암의 치료를 위해 2016년 10월 18일에 미국에서 식품 의약품국 (FDA)으로부터 규제 승인을 받았다.

[0032] 아테졸리주맙에 관한 정보는 <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.html> (2016년 12월 19일에 최종 방문)에서 FDA로부터 이용가능하고, 이는 본 명세서에 전문이 참조로 편입되어 있다.

[0033] 이를 및 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적 조성물로서 투여되고, 여기서 약제학적 조성물은 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함한다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0034] 본 명세서에서 기재된 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 인용된 화합물뿐만 아니라 개별의 이성질체 및 이성질체의 혼합물 모두를 포함한다. 각 경우에서, 화학식 I의 화합물은 인용된 화합물 및 임의의 개별의 이성질체 또는 이의 이성질체의 혼합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 및/또는 용매화물을 포함한다.

[0035] 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1은 (L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨)일 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 화합물 1의 말레이트는 PCT/US2010/021194 및 하기 미국특허에 개시되어 있다: 특히 출원 일련 번호 61/325095 (이들 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 편입됨).

[0036] 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 말레이트일 수 있다.

[0037] 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 (D)-말레이트일 수 있다.

[0038] 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 (L)-말레이트일 수 있다.

[0039] 다른 구현예에서, 화합물 1은 말레이트일 수 있다.

[0040] 다른 구현예에서, 화합물 1은 (D)-말레이트일 수 있다.

- [0041] 다른 구현예에서, 화합물 1은 (L)-말레이트일 수 있다.
- [0042] 다른 구현예에서, 말레이트는 하기 미국특허에 개시된 화합물 1의 (L) 말레이트 및/또는 (D) 말레이트의 결정성 N-1 형태이다: 특허 출원 일련 번호 61/325095. 또한 화합물 1의 (L)-말레이트, (또한 S-말레이트로서 지칭됨) 또는 (D)-말레이트, (또한 R-말레이트로서 지칭됨)의 결정형, 및/또는 (L)-말레이트, (또한 S-말레이트로서 지칭됨) 또는 (D)-말레이트, (또한 R-말레이트로서 지칭됨)의 N-2 결정형을 포함하는 결정성 거울상이성질체의 특성에 대해 WO 2008/083319를 참조한다. 이러한 형태의 제조 및 특성화 방법은 PCT/US10/21194에 전체적으로 기재되어 있고, 이는 본 명세서에 전문이 참조로 편입되어 있다.
- [0043] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 아테졸리주맙과 동시에 (동시에) 또는 순차적으로 (교대로) 투여된다. 추가의 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 1일 1회 투여되고, 아테졸리주맙은 매3주마다 1회 (q3wk) 투여된다. 추가의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 투여 이전 대략 2시간 동안 투여 이후 1시간 동안 금식하고 (즉, 식사 없이) 투여된다. 화학식 I의 화합물, 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 바람직하게 물 한잔 (대략 8 온스 또는 240mL)과 함께 투여된다.
- [0044] 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 정제 또는 캡슐로서 1일 1회로 경구로 투여된다. 다른 구현예에서, 아테졸리주맙은 주입으로서 매3주마다 1회 (q3wk) 정맥(IV)으로 투여된다.
- [0045] 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 캡슐 또는 정제로서 그것의 유리 염기 또는 말레이트로서 경구로 투여된다.
- [0046] 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은 변화될 것이다. 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 하나의 60 mg 정제로서 투여된다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은 하나의 40 mg 정제로서 투여된다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은 하나의 20 mg 정제로서 투여된다. 각각의 이를 구현예에서, 투여되는 아테졸리주맙의 양은 1200 mg이고, 이는 주입으로서 정맥(IV)으로 투여된다.
- [0047] 이들 및 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 캡슐 또는 정제로서 그것의 유리 염기 또는 말레이트로서 경구로 투여된다. 추가의 구현예에서, 화합물 1은 (L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨)으로서 투여된다. 추가의 구현예에서:
- [0048] [0048] · 100 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0049] [0049] · 95 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0050] [0050] · 90 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0051] [0051] · 85 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0052] [0052] · 80 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0053] [0053] · 75 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0054] [0054] · 70 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0055] [0055] · 65 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0056] [0056] · 60 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0057] [0057] · 55 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0058] [0058] · 50 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0059] [0059] · 45 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0060] [0060] · 40 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0061] [0061] · 35 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;

- [0062] · 30 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0063] · 25 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0064] · 20 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0065] · 15 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0066] · 10 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나; 또는
- [0067] · 5 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여된다.
- [0068] 이들 및 다른 구현예에서, 1,200 mg 이하의 아테졸리주맙은 캡슐 또는 정제로서 그것의 유리 염기 또는 말레이트 ((L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨))으로 공복 상태에서 1일 1회 경구로 투여되는 화합물 1과 조합하여 매3주마다 1회 (q3wk) 투여된다. 추가의 구현예에서:
- [0069] · 100 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0070] · 95 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0071] · 90 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0072] · 85 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0073] · 80 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0074] · 75 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0075] · 70 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0076] · 65 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0077] · 60 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0078] · 55 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0079] · 50 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0080] · 45 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0081] · 40 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0082] · 35 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0083] · 30 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0084] · 25 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0085] · 20 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0086] · 15 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0087] · 10 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나; 또는
- [0088] · 5 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여된다.
- [0089] 이들 및 다른 구현예에서, 1,100 mg 이하의 아테졸리주맙은 캡슐 또는 정제로서 그것의 유리 염기 또는 말레이트 ((L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨))으로 공복 상태에서 1일 1회 경구로 투여되는 화합물 1과 조합하여 매3주마다 1회 (q3wk) 투여된다. 추가의 구현예에서:
- [0090] · 100 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0091] · 95 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0092] · 90 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0093] · 85 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0094] · 80 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;

- [0095] · 75 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0096] · 70 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0097] · 65 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0098] · 60 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0099] · 55 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0100] · 50 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0101] · 45 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0102] · 40 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0103] · 35 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0104] · 30 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0105] · 25 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0106] · 20 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0107] · 15 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0108] · 10 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나; 또는
 - [0109] · 5 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여된다.
- [0110] 이들 및 다른 구현예에서, 1,000 mg 이하의 아테졸리주맙은 하기를 함유하는 캡슐 또는 정제로서 그것의 유리 염기 또는 말레이트 ((L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨))으로 공복 상태에서 1일 1회 경구로 투여되는 화합물 1과 조합하여 매3주마다 1회 (q3wk) 투여된다:
- [0111] · 100 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0112] · 95 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0113] · 90 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0114] · 85 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0115] · 80 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0116] · 75 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0117] · 70 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0118] · 65 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0119] · 60 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0120] · 55 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0121] · 50 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0122] · 45 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0123] · 40 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0124] · 35 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0125] · 30 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0126] · 25 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0127] · 20 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
 - [0128] · 15 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;

- [0129] · 10 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나; 또는
- [0130] · 5 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여된다.
- [0131] 이들 및 다른 구현예에서, 900 mg 이하의 아테졸리주맙은 하기를 함유하는 캡슐 또는 정제로서 그것의 유리 염기 또는 말레이트 ((L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨))으로 공복 상태에서 1일 1회 경구로 투여되는 화합물 1과 조합하여 매3주마다 1회 (q3wk) 투여된다:
- [0132] · 100 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0133] · 95 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0134] · 90 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0135] · 85 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0136] · 80 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0137] · 75 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0138] · 70 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0139] · 65 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0140] · 60 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0141] · 55 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0142] · 50 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0143] · 45 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0144] · 40 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0145] · 35 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0146] · 30 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0147] · 25 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0148] · 20 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0149] · 15 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나;
- [0150] · 10 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되거나; 또는
- [0151] · 5 mg 이하의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여된다.
- [0152] 다른 구현예에서, 1,500 mg, 또는 1,400 mg, 또는 1,300 mg, 또는 1,200 mg, 또는 1,100 mg, 또는 1,000 mg, 900 mg, 또는 800 mg, 또는 700 mg, 또는 600 mg의 아테졸리주맙은 그것의 유리 염기 또는 말레이트 ((L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨))으로 공복 상태에서 1일 1회 경구로 투여되는 60, 40, 또는 20 mg의 화합물 1을 함유하는 정제 또는 캡슐 제형으로서 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 조합하여 매3주마다 1회 (q3wk) 투여된다.
- [0153] 다른 구현예에서, 1,300 mg의 아테졸리주맙은 그것의 유리 염기 또는 말레이트 ((L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨))으로 공복 상태에서 1일 1회 경구로 투여되는 60, 40, 또는 20 mg의 화합물 1을 함유하는 정제 또는 캡슐 제형으로서 화합물 1과 조합하여 매3주마다 1회 (q3wk) 투여된다.
- [0154] 다른 구현예에서, 1,200 mg 아테졸리주맙은 그것의 유리 염기 또는 말레이트 ((L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨))으로 공복 상태에서 1일 1회 경구로 투여되는 60, 40, 또는 20 mg의 화합물 1을 함유하는 정제 또는 캡슐 제형으로서 화합물 1과 조합하여 매3주마다 1회 (q3wk) 투여된다.
- [0155] 다른 구현예에서, 1,100 mg 아테졸리주맙은 그것의 유리 염기 또는 말레이트 ((L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨))으로 공복 상태에서 1일 1회 경구로 투여되는

60, 40, 또는 20 mg의 화합물 1을 함유하는 정제 또는 캡슐 제형으로서 화합물 1과 조합하여 매3주마다 1회 (q3wk) 투여된다.

[0156] 다른 구현예에서, 치료는 카보잔티닙 (S)-말레이트, 미세결정성 셀룰로스, 무수 락토스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 스테아르산마그네슘을 포함하는 정제, 및 하이프로멜로스, 이산화티탄, 트리아세틴, 및 황색산화철을 포함하는 필름 코팅으로서 공복 상태에서 1일 1회 경구로 투여되는 카보잔티닙 (S)-말레이트와 조합하여 IV 주입으로 정맥내로 매3주마다 1회 1,300 mg, 또는 1,200 mg, 또는 1,100 mg의 아데졸리주맙을 투여하는 단계를 포함한다.

[0157] 추가의 구현예에서, 카보잔티닙 (S)-말레이트는 대략 하기를 포함하는 정제 제형으로서 투여된다:

- 30-32 중량%의 카보잔티닙, (S)-말레이트;

- 38-40 중량%의 미세결정성 셀룰로스;

- 18-22 중량%의 락토스;

- 2-4 중량%의 하이드록시프로필 셀룰로스;

- 4-8 중량%의 크로스카르멜로스 나트륨;

- 0.2-0.6 중량%의 콜로이드성 이산화규소;

- 0.5-1 중량%의 스테아르산마그네슘; 그리고 이는 추가로 하기를 포함함:

- 하이프로멜로스, 이산화티탄, 트리아세틴, 및 황색산화철을 포함하는 필름 코팅 물질.

[0166] 추가의 구현예에서, 카보잔티닙 (S)-말레이트는 대략 (%w/w)로 하기를 포함하는 정제 제형으로 투여된다:

- 31-32 중량%의 카보잔티닙, (S)-말레이트;

- 39-40 중량%의 미세결정성 셀룰로스;

- 19-20 중량%의 락토스;

- 2.5-3.5 중량%의 하이드록시프로필 셀룰로스;

- 5.5-6.5 중량%의 크로스카르멜로스 나트륨;

- 0.25-0.35 중량%의 콜로이드성 이산화규소;

- 0.7-0.8 중량%의 스테아르산마그네슘; 이는 추가로 하기를 포함함:

- 3.9-4.1 중량%의 하이프로멜로스, 이산화티탄, 트리아세틴, 및 황색산화철을 포함하는 필름 코팅 물질.

[0175] 추가의 구현예에서, 카보잔티닙 (S)-말레이트는 공복 상태에서 20, 40, 또는 60 mg의 카보잔티닙을 함유하는 정제 제형으로서 경구로 1일 1회 투여된다:

[0176] 추가의 구현예에서, 카보잔티닙 (S)-말레이트는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 정제 제형으로서 투여된다:

성분	이론적 양 (mg/단위 용량)		
	20-mg 정제	40-mg 정제	60-mg 정제
카보잔티닙 (S)-말레이트	25.34	50.69	76.03
미세결정성 셀룰로스, PH-102	31.08	62.16	93.24
락토스 무수, 60M	15.54	31.07	46.61
하이드록시프로필 셀룰로스, EXF	2.400	4.800	7.200
크로스카르멜로스 나트륨	4.800	9.600	14.40
콜로이드성 이산화규소	0.2400	0.4800	0.7200
스테아르산마그네슘 (비-소과)	0.6000	1.200	1.800
오파드라이® 엘로우 (03K92254)	3.200	6.400	9.600
총 정제 중량	83.20	166.4	249.6

[0178] 추가의 구현예에서, 카보잔티닙 (S)-말레이트는 1일 1회 경구로 투여된다.

[0179] 추가의 구현예에서, 1일 1회 경구로 투여되는 카보잔티닙 (S)-말레이트의 양은 60 mg이다.

- [0180] 추가의 구현예에서, 1일 1회 경구로 투여되는 카보잔티닙 (S)-말레이트의 양은 40 mg이다.
- [0181] 추가의 구현예에서, 1일 1회 경구로 투여되는 카보잔티닙 (S)-말레이트의 양은 20 mg이다.
- [0182] 추가의 구현예에서, 카보잔티닙 (R)-말레이트는 경구로 1일 1회 투여된다.
- [0183] 추가의 구현예에서, 1일 1회 경구로 투여되는 카보잔티닙 (R)-말레이트의 양은 60 mg이다.
- [0184] 추가의 구현예에서, 1일 1회 경구로 투여되는 카보잔티닙 (R)-말레이트의 양은 40 mg이다.
- [0185] 추가의 구현예에서, 1일 1회 경구로 투여되는 카보잔티닙 (R)-말레이트의 양은 20 mg이다.
- [0186] 다른 구현예에서, 화합물 1은 하기 표에 제공된 바와 같이 정제로서 그것의 유리 염기 또는 말레이트 ((L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨))으로서 1일 1회 경구로 투여된다.

성분	(% w/w)
화합물 1	25.0-33.3
미세결정성 셀룰로스	q.s
하이드록시프로필 셀룰로스	3
풀록사머	0-3
크로스카르멜로스 나트륨	6.0
콜로이드성 이산화규소	0.5
스테아르산마그네슘	0.5-1.0
총	100

- [0187]
- [0188] 다른 구현예에서, 화합물 1은 하기 표에 제공된 바와 같이 정제로서 그것의 유리 염기 또는 말레이트 ((L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨))으로서 1일 1회 경구로 투여된다.

성분	이론적 양 (mg/단위 용량)
화합물 1	100.0
미세결정성 셀룰로스 PH-102	155.4
락토스 무수물 60M	77.7
하이드록시프로필 셀룰로스, EXF	12.0
크로스카르멜로스 나트륨	24
콜로이드성 이산화규소	1.2
스테아르산마그네슘 (비-소과)	3.0
오파드라이 엘로우	16.0
총	416

- [0189]
- [0190] 다른 구현예에서, 화합물 1은 하기 표에 제공된 바와 같이 정제로서 그것의 유리 염기 또는 말레이트 ((L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨))으로서 1일 1회 경구로 투여된다.

성분	기능	% w/w
카보잔티닙 약물 물질 (유리 염기로서 25% 약물 부하)	활성 성분	31.7
미세결정성 셀룰로스 (Avicel PH-102)	충전제	38.9
미세결정성 셀룰로스 (60M)	충전제	19.4
하이드록시프로필 셀룰로스 (EXF)	결합제	3.0
하이드록시프로필 셀룰로스 (Ac-Di-Sol)	붕해제	6.0
콜로이드성 이산화규소,	활액제	0.3
스테아르산마그네슘	윤활제	0.75
하기를 포함하는 오파드라이 엘로우 필름 코팅:		
- HPMC 2910 /Hypromellose 6 cp		
- 트리아세틴	필름 코팅	4.00
- 트리아세틴		
- 황색산화철		

- [0191]
- [0192] 일부 구현예에서, 아테졸리주맙은 1,200 mg의 완전 인간화된 IgG1 아이소타입 단클론성 항체를 함유하는 정맥 주입 (IV)으로 투여된다. 예를 들어 말레이트, 예를 들어, (L)-말레이트 (또한 S-말레이트로서 지칭됨), 또는 (D)-말레이트 (또한 R-말레이트로서 지칭됨)으로서 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로의 병용 치료의 일부로서 사용되는 아테졸리주맙의 투약량은 유일한 희석제 0.9% 염화나트륨

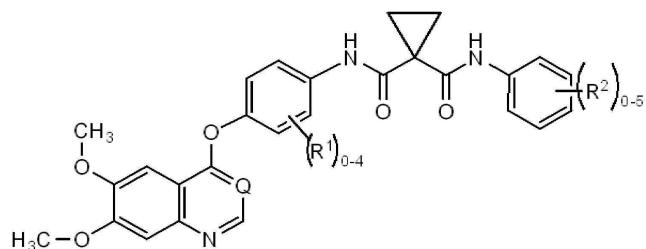
주입으로 희석될 수 있고, 온화한 역순(gentle inversion)으로 온화하게 혼합하고, 60 분 또는 30 분에 걸쳐 그 것을 필요한 환자에게 주입될 수 있는 단일 용량 바이알로서 1,200 mg/20 mL (60 mg/mL)이다.

[0193] 상기 제공된 임의의 정제 제형은 원하는 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용량에 따라 조정될 수 있다. 따라서, 각 제형 성분의 양은 이전 단락에서 제공된 다양한 양의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 정제 제형을 제공하도록 비례하여 조정될 수 있다. 다른 구현예에서, 제형은 20, 40, 60, 또는 80 mg의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유할 수 있다.

[0194] 구현예

[0195] 본 발명은 하기 비제한적인 구현예에 의해 추가로 정의된다.

[0196] 구현예 1. 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양의 치료 방법으로서, 이러한 치료가 필요한 환자에게 화학식 I의 화합물:



[0197]

화학식 I

[0199] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 (여기에서:

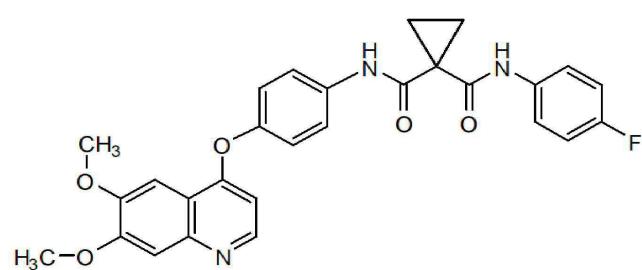
[0200] R¹은 할로이고;

[0201] R²는 할로이며; 그리고

[0202] Q는 CH 또는 N임);

[0203] 아테졸리주맙과 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0204] 구현예 2. 구현예 1의 방법에서, 여기서 화학식 I의 화합물은 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.



[0205]

화합물 1

[0207] 구현예 3. 구현예 2의 방법에서, 여기서 화합물 1은 L-말레이트로서 투여된다.

[0208] 구현예 4. 구현예 2의 방법에서, 여기서 화합물 1은 S-말레이트로서 투여된다. .

[0209] 구현예 5. 구현예 2-4의 방법에서, 여기서 아테졸리주맙은 정맥내로 (IV) 투여된다.

[0210] 구현예 6. 구현예 1 내지 5의 방법에서, 여기서 국소적 진행성 또는 전이성 고형 종양은 진행성 UC, RCC, CRPC, 및 NSCLC이다.

[0211] 구현예 7. 구현예 2 내지 6의 방법에서, 여기서 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 아테졸리주맙은 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

- [0212] 구현예 8. 구현예 6의 방법에서, 여기서 1,200 mg 이하의 아테졸리주맙은 공복 상태에서 1일 1회로 100 mg, 95 mg, 90 mg, 85 mg, 80 mg, 75 mg, 70 mg, 65 mg, 60 mg, 55 mg, 50 mg, 45 mg, 40 mg, 35 mg, 30 mg, 25 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg, 또는 5 mg, 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 조합하여 매3주마다 1회 환자에게 투여된다.
- [0213] 구현예 9. 구현예 8의 방법에서, 여기서 1,200 mg 이하의 아테졸리주맙은 공복 상태에서 1일 1회로 60 mg, 40 mg, 또는 20 mg의 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 조합하여 매3주마다 1회 환자에게 투여된다.
- [0214] 구현예 10. 구현예 6의 방법에서, 여기서 1,100 mg 이하의 아테졸리주맙은 공복 상태에서 1일 1회로 100 mg, 95 mg, 90 mg, 85 mg, 80 mg, 75 mg, 70 mg, 65 mg, 60 mg, 55 mg, 50 mg, 45 mg, 40 mg, 35 mg, 30 mg, 25 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg, 또는 5 mg의 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 조합하여 매3주마다 1회로 환자에게 투여된다.
- [0215] 구현예 11. 구현예 10의 방법에서, 여기서 1,100 mg 이하의 아테졸리주맙은 공복 상태에서 1일 1회로 60 mg, 40 mg, 또는 20 mg의 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 조합하여 매3주마다 1회로 환자에게 투여된다.
- [0216] 구현예 12. 구현예 6의 방법에서, 여기서 1,000 mg 이하의 아테졸리주맙은 공복 상태에서 1일 1회로 100 mg, 95 mg, 90 mg, 85 mg, 80 mg, 75 mg, 70 mg, 65 mg, 60 mg, 55 mg, 50 mg, 45 mg, 40 mg, 35 mg, 30 mg, 25 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg, 또는 5 mg의 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 조합하여 매3주마다 1회로 환자에게 투여된다.
- [0217] 구현예 13. 구현예 12의 방법에서, 여기서 1,000 mg 이하의 아테졸리주맙은 공복 상태에서 1일 1회로 60 mg, 40 mg, 또는 20 mg의 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 조합하여 매3주마다 1회로 환자에게 투여된다.
- [0218] 구현예 14. 구현예 6의 방법에서, 여기서 900 mg 이하의 아테졸리주맙은 공복 상태에서 1일 1회로 100 mg, 95 mg, 90 mg, 85 mg, 80 mg, 75 mg, 70 mg, 65 mg, 60 mg, 55 mg, 50 mg, 45 mg, 40 mg, 35 mg, 30 mg, 25 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg, 또는 5 mg의 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 조합하여 매3주마다 1회로 환자에게 투여된다.
- [0219] 구현예 15. 구현예 14의 방법에서, 여기서 900 mg 이하의 아테졸리주맙은 공복 상태에서 1일 1회로 60 mg, 40 mg, 또는 20 mg의 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 조합하여 매3주마다 1회로 환자에게 투여된다.
- [0220] 구현예 16. 구현예 8 내지 15의 방법에서, 여기서 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 아테졸리주맙은 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0221] 구현예 17. 구현예 7 내지 16의 방법에서, 여기서 아테졸리주맙은 60 분 또는 30 분의 걸쳐 주입을 통해 정맥내로 투여된다.
- [0222] 구현예 18. 구현예 1 내지 17의 방법에서, 여기서 완전한 혈청학적 반응은 상기 조합으로 치료된 환자에서 관찰된다.
- [0223] 구현예 19. 구현예 1 내지 17의 방법에서, 여기서 혈청학적 부분적인 반응은 상기 조합으로 치료된 환자에서 관찰된다.
- [0224] 구현예 20. 구현예 1 내지 17의 방법에서, 여기서 안정 병변은 상기 조합으로 치료된 환자에서 관찰된다.
- [0225] 화합물 1의 제조
- [0226] 1-(4-플루오로페닐카바모일)사이클로프로판카복실산 (화합물 A-1)의 제조
- [0227]
- [0228] 상기 출발 1,1-사이클로프로판디카복실산을 5시간 동안 25°C에서 대략 8 용적의 이소프로필 아세테이트 중에서

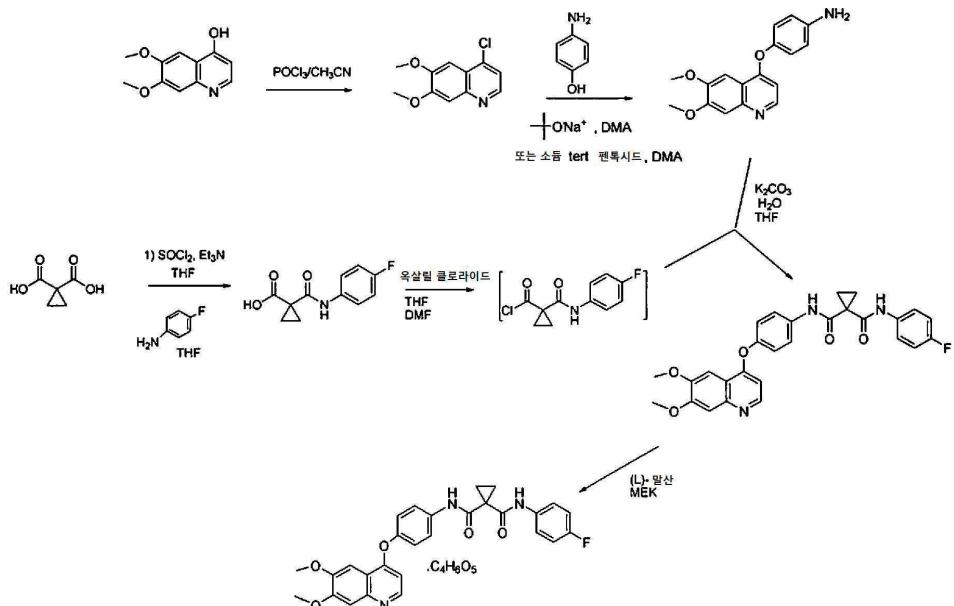
티오닐 염화물 (1.05 당량)로 처리하였다. 수득한 혼합물을 이후 1시간에 걸쳐 이소프로필 아세테이트 (2 용적) 중의 4-플루오로아닐린 (1.1 당량) 및 트리에틸아민 (1.1 당량)의 용액으로 처리하였다. 생성물 슬러리를 5N NaOH 용액 (5 용적)으로 켓팅하였고, 수성상을 폐기하였다. 유기상을 0.5N NaOH 용액 (10 용적)으로 추출하였고, 염기성 추출물을 헵탄(5 용적)으로 세정하고, 이후 30% HCl 용액으로 산성화하여 슬러리를 얻었다. 화합물 A-1을 여과로 단리하였다.

[0229] 화합물 A-1을 99.92% 순도 (HPLC) 및 100.3% 검정을 갖는 1.32 kg의 화합물 A-1 (77% 단리된 수율; 84% 질량 수지)을 제공하는 제한 시약으로서 1,1-사이클로프로판디카복실산을 사용하여 1.00 kg 규모로 제조하였다.

[0230] N-(4-[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드 (화합물 1) 및 이의 (L)-말레이트 염의 제조

[0231] N-(4-[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드 및 이의 (L)-말레이트의 제조를 위해 사용될 수 있는 합성 경로는 반응식 1에서 도시되어 있다.

[0232] 반응식 1

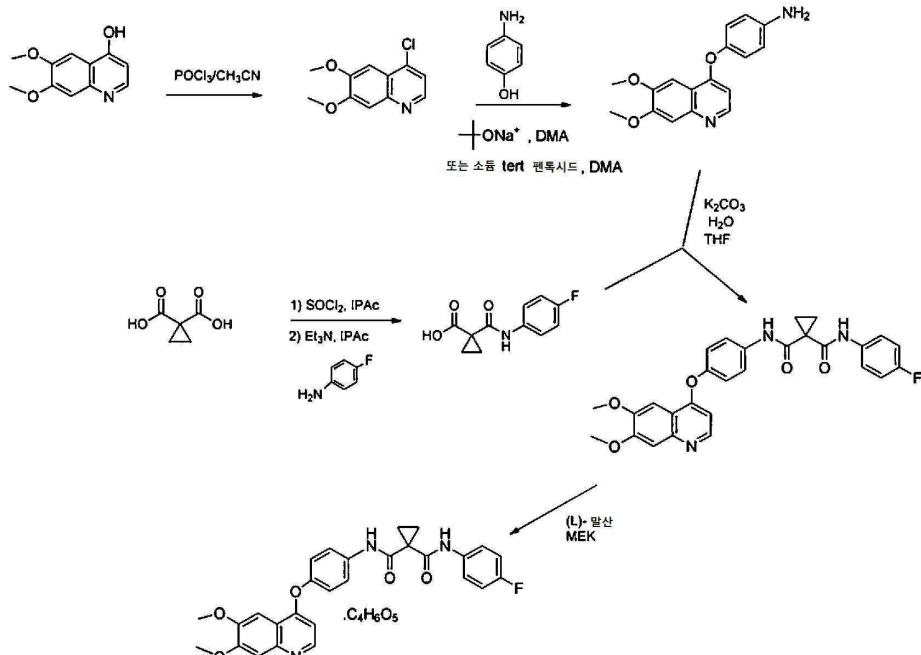


[0233]

[0234] N-(4-[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카복사미드 및 이의 (L)-말레이트의 제조를 위해 사용될 수 있는 다른 합성 경로는 반응식 2에 도시되어 있다.

[0235]

반응식 2



[0236]

4-클로로-6,7-디메톡시-퀴놀린의 제조

[0238]

반응기는 6,7-디메톡시-퀴놀린-4-ol (47.0 kg) 및 아세토니트릴 (318.8 kg)을 순차적으로 충전되었다. 수득한 혼합물을 대략 60°C로 가열하였고, 인 옥시클로라이드 (POCl_3 , 130.6 kg)을 첨가하였다. POCl_3 의 첨가 이후, 반응 혼합물을 대략 77°C로 상승시켰다. 공정중 고-성능 액체 크로마토그래피 [HPLC] 분석에 의해 측정되는 바와 같이 3% 미만의 개시 물질이 잔류되는 경우에 반응은 완료된 것으로 간주되었다 (대략 13 시간). 반응 혼합물을 대략 2 내지 7 °C로 냉각시켰고, 이후 디클로로메탄 (DCM, 482.8 kg), 26% NH_4OH (251.3 kg), 및 물 (900 L)의 냉각된 용액으로 켄칭시켰다. 수득한 혼합물을 대략 20 내지 25 °C로 가온시키고, 상을 분리하였다. 유기상을 AW 하이플로 슈퍼-셀 NF (셀라이트; 5.4 kg)의 층을 통해 여과하였고, 필터층을 DCM (118.9 kg)로 세정하였다. 조합된 유기상을 염수 (282.9 kg)로 세정하고, 물 (120 L)과 혼합하였다. 상을 분리하고, 유기상을 용매를 제거하여 (대략 95 L 잔존 용적) 진공 증류에 의해 농축하였다. DCM (686.5 kg)을 유기상을 함유하는 반응기에 충전하였고, 용매를 제거하여 (대략 90 L 잔존 용적) 진공 증류에 의해 농축하였다. 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE, 226.0 kg)을 이후 충전하고, 혼합물의 온도를 -20 내지 -25 °C로 조정하였고, 2.5 시간 동안 유지하여 고체 침전물을 생성하고, 이후 이를 여과시키고, n-헵탄 (92.0 kg)으로 세정하고, 질소 하에서 대략 25°C에서 필터 상에서 건조하여 표제 화합물 (35.6 kg)을 얻었다.

[0239]

4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민의 제조

[0240]

N,N -디메틸아세트아미드 (DMA, 184.3 kg) 중에 용해된 4-아미노페놀 (24.4 kg)을 20~25 °C에서 4-클로로-6,7-디메톡시퀴놀린 (35.3 kg), 나트륨 t-부톡시드 (21.4 kg), 및 DMA (167.2 kg)를 함유하는 반응기에 충전하였다. 이러한 혼합물을 이후 대략 13 시간 동안 100~105 °C로 가열하였다. 공정중 HPLC 분석 (2% 미만의 잔류하는 개시 물질)을 사용하여 결정된 바와 같이 반응이 완료된 것으로 간주된 이후에, 반응기 내용물을 15 내지 20 °C로 냉각시키고, 물 (사전-냉각됨, 2 내지 7 °C, 587 L)을 15 내지 30 °C 온도를 유지하도록 일정 속도로 충전하였다. 생성된 고체 침전물을 여과시키고, 물 (47 L) 및 DMA (89.1 kg)의 혼합물로 세정하고, 마지막으로 물 (214 L)로 세정하였다. 필터 케이크를 이후 필터 상에서 대략 25°C로 건조시키고 미가공 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민 (59.4 kg) 습윤됨, LOD에 기초하여 계산된 41.6 kg (건량)을 수득하였다. 조물질 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민을 대략 1 시간 동안 테트라하이드로푸란 (THF, 211.4 kg) 및 DMA (108.8 kg)의 혼합물에서 환류시키고 (대략 75°C), 이후 0 내지 5 °C로 냉각시키고, 대략 1 시간 동안 에이징시키고, 이후 고체를 여과시키고, THF (147.6 kg)로 세정하고, 진공 하에서 대략 25°C에서 필터 상에서 건조하여 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민 (34.0 kg)을 수득하였다.

[0241]

4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민의 대안적인 제조

- [0242] 4-클로로-6,7-디메톡시퀴놀린 (34.8 kg), 4-아미노페놀 (30.8 kg), 및 나트륨 tert 펜톡시드 (1.8 당량) 88.7 kg, THF 중의 35 중량 퍼센트), 이어서 N,N-디메틸아세트아미드 (DMA, 293.3 kg)를 반응기에 충전하였다. 이 혼합물을 이후 대략 9 시간 동안 105 내지 115°C로 가열하였다. 공정중 HPLC 분석 (2% 미만의 잔류하는 개시 물질)을 사용하여 결정된 바와 같이 반응이 완료된 것으로 간주된 이후에, 반응기 내용물을 15 내지 25°C로 냉각시키고, 20 내지 30 °C의 온도를 유지하면서 2시간의 기간에 걸쳐 물 (315 kg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 20 내지 25 °C로 추가 시간 동안 진탕하였다. 조 생성물을 여과하여 수집하고, 88 kg의 물 및 82.1 kg DMA의 혼합물, 이어서 175 kg의 물로 세정하였다. 생성물을 필터 상에서 건조시키고, 53시간 동안 건조하였다. LOD는 1% w/w 미만을 나타내었다.
- [0243] 대안적인 절차에서, 1.6 당량의 나트륨 tert-펜톡시드를 사용하였고, 반응 온도를 110로부터 120°C로 증가시켰다. 또한, 냉각된 온도를 35 내지 40 °C로 증가시켰고, 물의 첨가의 개시 온도는 35 내지 40 °C로 조정하고, 발열을 허용하여 45°C로 되었다.
- [0244] 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-사이클로프로판카보닐 클로라이드의 제조
- [0245] 옥살릴 염화물 (12.6 kg)을 배치 온도가 25°C를 초과하지 않게 하는 속도로 THF (96.1 kg) 및 N,N-디메틸포름아미드 (DMF; 0.23 kg)의 혼합물 중의 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-사이클로프로판카복실산 (22.8 kg)의 용액에 첨가하였다. 이 용액을 다음 단계에서 추가의 처리 없이 사용하였다.
- [0246] 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-사이클로프로판카보닐 클로라이드의 대안적인 제조
- [0247] 반응기에 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-사이클로프로판카복실산 (35 kg), DMF (344 g), 및 THF (175kg)를 충전하였다. 반응 혼합물을 12 내지 17 °C로 조정하였고, 그 다음 반응 혼합물에 1시간의 기간에 걸쳐 19.9 kg의 옥살릴 염화물을 충전하였다. 반응 혼합물을 정치시키고 3 내지 8 시간 동안 12 내지 17 °C에서 교반하였다. 이 용액을 다음 단계에서 추가의 처리 없이 사용하였다.
- [0248] 사이클로프로판-1,1-디카복실산 [4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드 (4-플루오로-페닐)-아미드의 제조
- [0249] 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-사이클로프로판카보닐 염화물을 함유하는 이전 단계로부터의 용액을 배치 온도가 30°C를 초과하지 않게 하는 속도로 THF (245.7 kg) 및 물 (116 L) 중의 화합물 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민 (23.5 kg) 및 탄산칼륨 (31.9 kg)의 혼합물에 첨가하였다. 반응이 (대략 20분 내에) 완료되는 경우, 물 (653 L)을 첨가하였다. 혼합물을 대략 10 시간 동안 20 내지 25 °C로 교반하여, 이를 생성물의 침전을 야기하였다. 생성물을 여과하여 회수하였고, THF (68.6 kg) 및 물 (256 L)의 미리 만들어진 용액으로 세정하였고, 우선 질소 하에서 대략 25°C에서, 그 다음 진공 하에서 대략 45°C에서 필터 상에서 건조시켜 표제 화합물 (41.0 kg, 38.1 kg, LOD에 기초하여 계산됨)을 얻었다.
- [0250] 사이클로프로판-1,1-디카복실산 [4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드 (4-플루오로-페닐)-아미드의 대안적인 제조
- [0251] 반응기를 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민 (35.7 kg, 1 동등물), 이어서 THF (412.9 kg)로 충전하였다. 반응 혼합물에 물 (169 kg) 중의 K₂CO₃ (48.3 kg)의 용액을 충전하였다. 상기 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-사이클로프로판카보닐 염화물의 대안적인 제조에 기재된 산 염화물 용액을 최소 2시간에 걸쳐 20 내지 30 °C의 온도를 유지하면서 4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민을 함유하는 반응기로 이송시켰다. 반응 혼합물을 최소 3시간 동안 20 내지 25 °C로 교반하였다. 반응 온도를 이후 30 내지 25 °C로 조정하였고, 혼합물을 진탕시켰다. 진탕을 중단하였고, 혼합물의 상을 분리시켰다. 하부 수성상을 제거하였고, 폐기하였다. 나머지 상부 유기상에 물 (804 kg)을 첨가하였다. 반응물을 정치하고, 최소 16 시간 동안 15 내지 25 °C에서 교반하였다.
- [0252] 생성물을 침전시켰다. 생성물을 여과시키고, 2번에 걸쳐 물 (179 kg) 및 THF (157.9 kg)의 혼합물로 세정하였다. 조 생성물을 적어도 2시간 동안 진공 하에 건조시켰다. 건조된 생성물을 이후 THF (285.1 kg)에 용해시켰다. 생성된 혼탁액을 반응 용기로 이전하였고, 혼탁액이 투명한 (용해된) 용액이 될 때까지 진탕시켰고, 이는 대략 30분 동안 30 내지 35 °C로 가열할 것이 요구되었다. 물 (456 kg)을 이후 상기 용액뿐만 아니라 SDAG-1 에탄올 (20 kg, 2시간에 걸쳐 메탄올로 변성된 에탄올)에 첨가하였다. 혼합물을 적어도 16 시간 동안 15 내지 25 °C에서 진탕시켰다. 생성물을 여과시키고, 2번에 걸쳐 물 (143 kg 및 126.7 kg THF (143 kg)의 혼합물로 세정하였다. 생성물을 40°C의 최대 온도 설정값에서 건조하였다.
- [0253] 대안적인 절차에서, 산 염화물 형성 과정에서의 반응 온도를 10 내지 15 °C로 조정하였다. 재결정화 온도는 1

시간 동안 15 내지 25 °C로부터 45 내지 50 °C까지 변화되었고, 2시간에 걸쳐 15 내지 25 °C로 냉각시켰다.

[0254] 사이클로프로판-1,1-디카복실산 [4-(6,7-디메톡시- 퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드 (4-플루오로-페닐)-아미드, 카보잔티닙 (L) 말레이트 염의 제조

[0255] 사이클로프로판-1,1-디카복실산 [4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드 (4-플루오로-페닐)-아미드 (13.3 kg), L-말산 (4.96 kg), 메틸 에틸 케톤 (MEK; 188.6 kg) 및 물 (37.3 kg)을 반응기에 충전하였고, 혼합물을 대략 2시간 동안 환류 가열 (대략 74°C) 하였다. 반응기 온도를 50 내지 55 °C로 감소시켰고, 반응기 내용물을 여과시켰다. 상기 기재된 이들 순차적인 단계를 2회 초과로 반복하였고, 유사한 양의 사이클로프로판-1,1-디카복실산 [4-(6,7-디메톡시- 퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드 (4-플루오로-페닐)-아미드 (13.3 kg), L-말산 (4.96 kg), MEK (198.6 kg), 및 물 (37.2 kg)을 사용하여 시작하였다. 조합된 여과물을 대략 74°C에서 MEK (1133.2 kg) (근사치 잔류 용적 711 L; KF < 0.5 % w/w)를 사용하여 대기압에서 공비 건조시켰다. 반응기 내용물의 온도를 20 내지 25 °C로 감소시켰고, 대략 4시간 동안 유지하여 고체 침전물을 생성하였고, 이를 여과시켰고, MEK (448 kg)로 세정하고, 50 °C에서 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물 (45.5 kg)을 얻었다.

[0256] 사이클로프로판-1,1-디카복실산 [4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드 (4-플루오로-페닐)-아미드, (L) 말레이트 염의 대안적인 제조

[0257] 사이클로프로판-1,1-디카복실산 [4-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드 (4-플루오로-페닐)-아미드 (47.9 kg), L-말산 (17.2 kg), 메틸 에틸 케톤 (658.2 kg), 및 물 (129.1 kg)을 반응기에 충전하였고, 혼합물을 대략 1 내지 3 시간 동안 50 내지 55 °C로, 그 다음 추가의 4 내지 5 시간 동안 55 내지 60 °C로 가열하였다. 혼합물을 1 μm 카트리지를 통해 여과에 의해 정화시켰다. 반응기 온도를 20 내지 25 °C로 조정하였고, 558 내지 731 L의 용적 범위로 55 °C의 최대 재킷 온도를 사용하여 150 내지 200 mm Hg의 진공으로 진공 증류시켰다.

[0258] 진공 증류를 각각 380 kg 및 380.2 kg 메틸 에틸 케톤의 충전과 함께 2회 초과로 수행하였다. 제3 증류 이후, 배치의 용적을 메틸 에틸 케톤 (159.9 kg)을 충전함으로써 18 v/w의 사이클로프로판-1,1-디카복실산 [4-(6,7-디메톡시- 퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드 (4-플루오로-페닐)-아미드로 조정하여 880 L의 총 용적을 얻었다. 메틸 에틸 케톤 (245.7 kg)을 조정함으로써 추가의 진공 증류를 수행하였다. 반응 혼합물을 정치시키고, 적어도 24 시간 동안 20 내지 25 °C로 중간 진탕 시켰다. 생성물을 여과시키고, 3회로 메틸 에틸 케톤 (415.1 kg)로 세정하였다. 생성물을 45 °C의 재킷 온도 설정값으로 진공 하에 건조시켰다.

[0259] 대안적인 절차에서, 물 (129.9 kg)에 용해된 L-말산 (17.7 kg)의 용액을 메틸 에틸 케톤 (673.3 kg) 중의 사이클로프로판-1,1-디카복실산 [4-(6,7-디메톡시- 퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아미드 (4-플루오로-페닐)-아미드 (48.7 kg)에 첨가하도록 첨가의 순서를 변화시켰다.

[0260] 카보잔티닙 (XL184)은 MET, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR), AXL, 및 RET를 포함하는 종양 세포 증식 및/ 또는 종양 신생혈관형성에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 다중 수용체 티로신 키나제 (RTK)의 강력한 억제제이다. MET 및 AXL의 증가된 발현은 몇몇 암의 전임상 모델에서의 VEGFR 억제제에 대한 저항성의 발달과 연루되었다 (Shojaei et al 2010, Zhou et al 2015, Sennino et al 2012, Ciamporcero et al 2015). 또한, 카보잔티닙의 표적은 TYRO3, MER, 및 AXL (종양-보조된 대식세포 [TAM] 계열 키나제)를 포함하는 종양-면역 억제를 촉진하는 데 연루된다. 카보잔티닙 캡슐 (140 mg)은 미국 및 유럽 연합에서 진행성, 전이성 갑상선 수질암 (MTC)의 치료에 대해 승인된다 (Elisei et al 2013; Cometriq™ US PI and EMA SmPC).

[0261] 카보잔티닙 정제 (60 mg)는 미국 및 유럽 연합에서 선행 항-혈관신생/ VEGFR-표적 요법 이후에 진행성 RCC의 치료에 대해 승인된다 (Choueiri et al 2016, Cabometyx™ US PI and EMA SmPC). 카보잔티닙은 또한 중간-및 좋지 않은-위험 (NCCN 2017)의 미치료된 RCC를 갖는 환자에서의 권장된 요법으로서 열거되어 있고, 현재 수니티닙과 비교하여 통계적으로 개선된 무진행 생존 (PFS)에 기초하여 미국 및 유럽 연합에서의 관리 기관에서 검토 중에 있다 (Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017, Choueiri et al [Ann Oncol] 2017).

[0262] 카보잔티닙 (60 mg)은 또한 재발성 및 난치성의 전이성 UC을 갖는 대상체의 2상 연구 (Apolo et al [J Clin Oncol] 2016) 및 선행 도세탁셀 및 안티안드로겐-수용체 요법 이후의 CRPC를 갖는 대상체의 3상 연구 (Smith et al 2016)에서 임상 활성이 실증되었다. 3상 CRPC 연구에서의 전체 생존 (OS)의 1차 평가변수가 충족되지 않지만, 카보잔티닙으로의 치료는 프레드니손과 비교하여 PFS의 상당한 개선 및 다른 임상적 이점 및 바이오마커 변화 예전대 골 스캔 반응 (BSR) 및 골 전환율 마커, 골격-관련된 사건의 발생률의 감소뿐만 아니라 순환 종양 세포의 감소를 야기한다. 카보잔티닙의 임상 활성을 촉진하는 것은 또한 진행성 NSCLC에서의 몇몇 초기 단계

임상시험에서 관측되었다 (Drilon et al 2016, Neal et al 2016, Hellerstedt et al 2012, Wakelee et al 2017; Schöffski et al. 2017). 고도로 사전치료된 미선택된 NSCLC에서의 객관적인 반응 속도 (ORR)는 RET-재배열된 NSCLC에서의 대략 10%, 및 28%이었다. 평균 PFS 및 중앙 OS는 이 환자 모집단에서의 치료 화학요법의 표준(Alimta [페메트렉세드] US PI, 탁소테르 [도세탁셀] US PI)과 비슷하였다

[0263] 순환 면역 억제성 세포 및 면역 효과기 세포 (Apolo et al 2014)에 대한 전임상 연구 (Kwilos et al 2014, Song et al 2015, Lu et al 2017) 및 임상 관찰은 카보잔티닙이 면역 세포에 대한 면역-조절 표적의 억제를 통해 면역-허용된 환경을 촉진하는 것을 시사한다. 이는 ICI로의 병용 치료로부터의 상승작용 효과에 대한 기회를 제공할 수 있다. 비뇨생식 (GU) 암에서의 진행 중인 1상 연구에서, 카보잔티닙은 PD-1에 대한 단클론성 항체인 ICI 니볼루맙과 조합하여 평가된다. 용량 증가 단계는 완료되었고, 용량- 제한 독성 (DLT)은 보고되지 않았다. 2상 (R2PD)에 대한 권장된 용량은 3 mg/kg의 니볼루맙과의 조합에서의 카보잔티닙에 대해 매일 (qd) 40 mg인 것으로 결정되었다 (정맥내 [IV], 격주로 [q2w]). 데이터 컷오프에서, 다양한 상이한 GU 종양 유형에서 ORR은 39% 이었다. UC를 가진 대상체 중에서, 44% ORR이 보고되었고, 9개의 등록된 CRPC 대상체 67%는 안정 병변이 달성되었고, 하나의 대상체는 부분적인 반응을 가졌다 (Nadal et al 2017). 카보잔티닙과 ICI의 조합은 또한 ICI 요법에 대한 저항성을 극복하기 위한 전략을 제공할 수 있다. 이는 임상시험에서의 최근 관찰에 기초하여, 여기서 카보잔티닙과 유사한 표적 프로파일을 갖는 VEGFR-TKI 시트라바티닙과 조합되는 ICI로의 재치료는 NSCLC 환자에서의 선행 ICI 저항의 역전을 야기하였다 (Leal et al 2017). 이러한 결과는 카보잔티닙과 ICI를 조합시키는 것은 ICI에 대한 선행 진행 이후 ICI 요법에 대한 재민감화를 증진시키는 종양 마이크로-환경을 야기할 수 있음을 시사한다.

[0264] 현재 연구 (XL184-021)의 용량 증가 단계가 개시되었고, 진행성 UC 또는 RCC를 갖는 대상체에서 진행 중이다. 용량 증가 단계의 코호트 1에서, DLT는 40 mg 카보잔티닙 qd 및 1200 mg 아테졸리주맙 q3w의 조합에 대해 확인되지 않았다. 코호트 2는 현재 60 mg 카보잔티닙 qd 및 1200 mg 아테졸리주맙 q3w의 조합을 평가한다. 표준 용량의 아테졸리주맙과의 병용 요법에 대한 권장된 카보잔티닙 용량이 확립된 이후에, UC, RCC, CRPC, 및 NSCLC에서의 종양 특이적 코호트로의 확장 단계는 이들 종양 진후에서의 이러한 조합의 안전성 및 효능을 추가로 평가하기 위해 등록될 것이다.

[0265] 실시예 1. 국소적 진행성 또는 전이성 고형 종양, 예컨대 진행성 UC, RCC, CRPC 및 NSCLC를 갖는 대상체에서의 아테졸리주맙과의 카보잔티닙 (XL184)의 조합을 연구하는 실험적 임상 시험에 대한 요약

[0266] 근거

[0267] 중-표적화된 티로신 키나제 억제제 (TKI) 및 면역 관문 억제제 (ICI)는 과거 수년에 걸쳐 항암 치료의 최근 진전에서 중요한 2개의 전반적 양식을 제공한다. 두 부류의 요법은 신장 세포 암종 (RCC), 요로상피 암종 (UC), 흑색종, 비-소세포 폐암 (NSCLC) 등을 포함하는 다중 종양 유형에 걸친 신규한 승인된 치료 선택을 야기하는 넓은 임상 효과를 야기하였다. 뚜렷한 작용 메커니즘을 갖는 단일 제제로서의 이러한 요법 유형의 성공은 추가적인 가능하게는 상승작용적 항암 임상 효과의 연구에서 TKI와 ICI의 조합을 평가하는 데 관심을 자연적으로 유발하였다.

[0268] 아테졸리주맙은 프로그래밍된 사멸 수용체 1 리간드 (PD-L1)를 표적화하고, PD-L1과 그것의 수용체, 프로그래밍된 사멸 수용체 1 (PD-1) 및 B7-1 (CD80으로도 알려짐) 사이의 상호작용을 억제하는 인간화된 면역글로불린 (Ig) G1 단클론성 항체이고, 이 둘 모두는 T 세포 상에서 발현된 억제성 수용체로서 역할을 한다. 이는 선행 백금-함유 화학요법 이후에 국소화된 진행성 또는 전이성 UC를 갖는 환자 또는 시스플라틴-부적격인 것으로 고려되는 환자의 치료를 위해 미국 및 유럽 연합에서 승인된다 (Rosenberg et al 2016, Loriot et al 2016). 아테졸리주맙은 또한 선행 화학요법 이후에 국소적 진행성 또는 전이성 NSCLC를 갖는 환자에 대해 승인된다 (Fehrenbacher et al 2016; Tecentriq US Prescribing Information; EMA SmPC). 돌연변이 또는 역형성 림프종 키나제 (ALK)-양성 종양 돌연변이를 활성화하는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)를 갖는 환자는 또한 아테졸리주맙을 받기 전에 표적 요법을 받아야 한다. 또한, 아테졸리주맙은 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)-표적화 항체, 베마시주맙 (Sznol et al 2015)과 조합하여 단일 제제 (McDermott et al 2016)로서 치료를 받지 않고, 화학요법 경험 있는 PD-L1 양성 진행성-단계 NSCLC (Peters et al 2017) 및 진행성 RCC에서의 임상 활성이 실증되었다. 또한, 아테졸리주맙은 현재 전이성 거세-재발성 전립선암 (CRPC; NCT03016312)에서 엔잘루타마이드와 조합하여 평가된다. CRPC에서의 엔잘루타마이드의 저항은 상향조절된 PD-L1 발현 (Bishop et al 2015)과 연관되었고, 초기 임상 데이터는 ICI 요법이 엔잘루타마이드에 대한 진행 이후 CRPC 환자에서 임상적 이점을 제공할 수 있다

(Graff et al 2016).

[0269] 카보잔티닙 (XL184)은 MET, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR), AXL, 및 RET를 포함하는 종양 세포 증식 및/ 또는 종양 신생혈관형성에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 다중 수용체 티로신 키나제 (RTK)의 강력한 억제제이다. MET 및 AXL의 증가된 발현은 몇몇 암의 전임상 모델에서의 VEGFR 억제제에 대한 저항성의 발달과 연루되었다 (Shojaei et al 2010, Zhou et al 2015, Semino et al 2012, Ciamporcerio et al 2015). 또한, 카보잔티닙의 표적은 TYRO3, MER, 및 AXL (종양-보조된 대식세포 [TAM] 계열 키나제)를 포함하는 종양-면역 억제를 촉진하는 데 연루된다. 카보잔티닙 캡슐 (140 mg)은 미국 및 유럽 연합에서 진행성, 전이성 갑상선 수질암 (MTC)의 치료에 대해 승인된다 (Elisei et al 2013; CometriqTM US PI and EMA SmPC).

[0270] 카보잔티닙 정제 (60 mg)는 미국 및 유럽 연합에서 선행 항-혈관신생/ VEGFR-표적 요법 이후에 진행성 RCC의 치료에 대해 승인된다 (Choueiri et al 2016, CabometyxTM US PI and EMA SmPC). 카보잔티닙은 또한 중간-및 좋지 않으-위험 (NCCN 2017)의 미치료된 RCC를 갖는 환자에서의 권장된 요법으로서 열거되어 있고, 현재 수니티닙과 비교하여 통계적으로 개선된 무진행 생존 (PFS)에 기초하여 미국 및 유럽 연합에서의 관리 기관에서 검토 중에 있다 (Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017, Choueiri et al [Ann Oncol] 2017).

[0271] 카보잔티닙 (60 mg)은 또한 재발성 및 난치성의 전이성 UC을 갖는 대상체의 2상 연구 (Apolo et al [J Clin Oncol] 2016) 및 선행 도세탁센 및 안티안드로겐-수용체 요법 이후의 CRPC를 갖는 대상체의 3상 연구 (Smith et al 2016)에서 임상 활성이 실증되었다. 3상 CRPC 연구에서의 전체 생존 (OS)의 1차 평가변수가 총족되지 않지만, 카보잔티닙으로의 치료는 프레드니손과 비교하여 PFS의 상당한 개선 및 다른 임상적 이점 및 바이오마커 변화 예컨대 골 스캔 반응 (BSR) 및 골 전환율 마커, 골격-관련된 사건의 발병률의 감소뿐만 아니라 순환 종양 세포의 감소를 야기한다. 카보잔티닙의 임상 활성을 촉진하는 것은 또한 진행성 NSCLC에서의 몇몇 초기 단계 임상시험에서 관측되었다 (Drilon et al 2016, Neal et al 2016, Hellerstedt et al 2012, Wakelee et al 2017; Schöffski et al. 2017). 고도로 사전치료된 NSCLC에서의 객관적인 반응 속도 (ORR)는 RET-재배열된 NSCLC에서의 대략 10%, 및 28%이었다. 평균 PFS 및 중앙 OS는 이 환자 모집단에서의 치료 화학요법의 표준(Alimta [페메트렉세드] US PI, 탁소테르 [도세탁센] US PI)과 비슷하였다.

[0272] 순환 면역 억제성 세포 및 면역 효과기 세포 (Apolo et al 2014)에 대한 전임상 연구 (Kwiatas et al 2014, Song et al 2015, Lu et al 2017) 및 임상 관찰은 카보잔티닙이 면역 세포에 대한 면역-조절 표적의 억제를 통해 면역-허용된 환경을 촉진하는 것을 시사한다. 이는 ICI로의 병용 치료로부터의 상승작용 효과에 대한 기회를 제공할 수 있다. 비뇨생식 (GU) 암에서의 진행 중인 1상 연구에서, 카보잔티닙은 PD-1에 대한 단클론성 항체인 ICI 니볼루맙과 조합하여 평가된다. 용량 증가 단계는 완료되었고, 용량- 제한 독성 (DLT)은 보고되지 않았다. 2상 (R2PD)에 대한 권장된 용량은 3 mg/kg의 니볼루맙과의 조합에서의 카보잔티닙에 대해 매일 (qd) 40 mg인 것으로 결정되었다 (정맥내 [IV], 격주로 [q2w]). 데이터 컷오프에서, 다양한 상이한 GU 종양 유형에서 ORR은 39% 이었다. UC를 가진 대상체 중에서, 44% ORR이 보고되었고, 9개의 등록된 CRPC 대상체 67%는 안정 병변이 달성되었고, 하나의 대상체는 부분적인 반응을 가졌다 (Nadal et al 2017). 카보잔티닙과 ICI의 조합은 또한 ICI 요법에 대한 저항성을 극복하기 위한 전략을 제공할 수 있다. 이는 임상시험에서의 최근 관찰에 기초하여, 여기서 카보잔티닙과 유사한 표적 프로파일을 갖는 VEGFR-TKI 시트라바티닙과 조합되는 ICI로의 재치료는 NSCLC 환자에서의 선행 ICI 저항의 역전을 야기하였다 (Leal et al 2017). 이러한 결과는 카보잔티닙과 ICI를 조합시키는 것은 ICI에 대한 선행 진행 이후 ICI 요법에 대한 재민감화를 증진시키는 종양 마이크로-환경을 야기할 수 있음을 시사한다.

[0273] 현재 연구 (XL184-021)의 용량 증가 단계가 개시되었고, 진행성 UC 또는 RCC를 갖는 대상체에서 진행 중이다. 용량 증가 단계의 코호트 1에서, DLT는 40 mg 카보잔티닙 qd 및 1200 mg 아테졸리주맙 q3w의 조합에 대해 확인되지 않았다. 코호트 2는 현재 60 mg 카보잔티닙 qd 및 1200 mg 아테졸리주맙 q3w의 조합을 평가한다. 표준 용량의 아테졸리주맙과의 병용 요법에 대한 권장된 카보잔티닙 용량이 확립된 이후에, UC, RCC, CRPC, 및 NSCLC에서의 종양 특이적 코호트로의 확장 단계는 이를 종양 진후에서의 이러한 조합의 안전성 및 효능을 추가로 평가하기 위해 등록될 것이다.

[0274] 목적

[0275] 용량-증가 단계:

[0276] 1차 목적은 하기와 같다:

- [0277] 아테졸리주맙과 조합하여 취해지는 경우에 고형 종양을 갖는 대상체에서의 카보잔티닙의 1일 경구 투여의 후속 확장 단계에 대한 최대 내성 용량 (MTD) 및/또는 권장된 용량 및 스케줄을 결정하기 위한 것이다.
- [0278] 2차 목적은 하기와 같다:
- [0279] 아테졸리주맙과 조합하여 주어지는 경우 고형 종양을 갖는 대상체에서 카보잔티닙의 매일 경구 투여의 혈장 약 동학 (PK)을 평가하기 위한 것이다.
- [0280] 면역-관련된 부작용 (irAE) 및 특별 관심대상 (AESI)의 부작용을 포함하는 심각하지 않은 부작용 (AE) 및 심각한 부작용 (SAE)의 발생률 및 중증도의 평가를 통한 병용 요법에 대한 안정성을 평가하기 위한 것이다.
- [0281] 연구의 목적은 하기와 같다:
- [0282] 면역 세포, 종양 세포, 및 혈액 바이오마커 분석과 임상 결과와의 상관관계
- [0283] 확장 단계:
- [0284] 1차 목표 및 평가변수는 하기와 같다:
- [0285] 고형 종양 (버전 1.1) (RECIST 1.1)에서의 반응 평가 기준에 따라 연구자에 의해 평가되는 바와 같이 ORR을 추정하여 의해 예비 효능을 평가하는 것이다.
- [0286] 2차 목적은 하기와 같다:
- [0287] irAE 및 AESI를 포함하는 심각하지 않은 AE 및 SAE의 발생률 및 중증도의 평가를 통한 병용 요법에 대한 안전성을 평가하기 위한 것이다.
- [0288] 연구의 목적 및 평가변수는 하기와 같다:
- [0289] 면역 반응에 대한 변형된 RECIST에 따라 연구자에 의해 평가된 바와 같은 ORR
- [0290] RECIST 1.1에 따른 연구자에 의해 평가된 반응의 기간 (DOR)
- [0291] RECIST 1.1에 따라 연구자에 의해 평가되는 무진행 생존율
- [0292] 전체 생존
- [0293] 면역 세포, 종양 세포, 및 혈액 바이오마커 분석과 임상 결과와의 상관관계
- [0294] 선택적인 종양 생검으로부터 결정된 바와 같은 종양 침윤 및/또는 조직학에서의 변화 또는 다른 분자 변화
- [0295] 아테졸리주맙의 조합하여 주어지는 경우, 고형 종양을 갖는 대상체에서의 카보잔티닙의 매일 경구 투여의 혈장 약동학 (PK)을 추가로 평가하기 위한 것이다.
- [0296] CRPC 단독의 경우: 전립선-특이적 항원 (PSA)에서의 변화 및 미스매치 회복 (MMR) 및 현미부수체의 불안정성 (MSI) 상태의 평가
- [0297] 연구 설계
- [0298] 이는 진행성 UC, RCC, CRPC, 및 NSCLC를 갖는 대상체에서 아테졸리주맙과 조합하여 취해진 카보잔티닙의 안전성, 내성, 예비 효능, 및 PK를 평가하기 위한 다기관, 오픈 라벨 1b상 연구이다. 이러한 연구는 2개의 단계로 이루어진다:
- [0299] 용량 증가 단계: 아테졸리주맙의 표준 투약 요법 (1200 mg 주입, 매3주마다 1회)과 조합하여 취해지는 경우에 카보잔티닙의 스케줄 및 MTD 및/또는 권장된 확장 단계 용량을 결정하기 위한 것이다. 3개의 카보잔티닙 정제 매일 용량 수준은 평가를 위해 고려될 것이다: 20 mg, 40 mg, 및 60 mg. 대상체는 "3 플러스 3" 설계를 사용하여 3-6 대상체의 단계적 확대 코호트에서 증가될 것이고, 투약은 카보잔티닙의 40 mg 용량 수준으로 시작될 것이다. 진행성 UC 또는 RCC를 갖는 대상체는 이러한 용량 증가 코호트에 대해 적격이고, 코호트는 이러한 종양 유형을 갖는 대상체의 혼합을 포함할 수 있다. 이 단계 과정에서, 신규한 코호트를 시작하는 결정은 현재 코호트에서의 모든 대상체가 아테졸리주맙의 제1 투여 이후 적어도 21일 동안 후속되는 경우에 코호트 검토 위원회 (CRC)에 의해 이루어질 것이다 (DLT 평가 기간으로 정의됨). 모든 이용가능한 안전성 및 PK 데이터는 다음 코호트에 대해 용량을 증가시키거나 또는 감소시키기 위해 또는 현재 코호트를 확장하기 위한 결정에서 고려될 것이다. 카보잔티닙의 MTD는 6 대상체 중 1 이하가 DLT를 겪는 최고 평가된 용량 수준으로서 정의될 것이다. 확장

단계에 대한 권장된 용량 및 스케줄은 DLT 및 다른 관련된 안전성 정보에 기초하여 CRC에 의해 결정될 것이다.

상대적 용량 수준	카보잔티닙	아테졸리주맙
2	60 mg 경구 qd	1200 mg IV q3w
1	40 mg 경구 qd	1200 mg IV q3w
-1	20 mg 경구 qd	1200 mg IV q3w

IV, 경맥내; qd, 1 일 1회; q3w, 매 3주 1회

[0300]

용량-제한 독성은 모든 이용가능한 데이터의 검토시 CRT에 의해 결정될 것이고, DLT 평가 기간 과정에서 발생된 하기의 것 중 임의의 것으로 정의된다:

[0302]

카보잔티닙의 추가의 용량 증가가 대상체를 허용될 수 없는 위험에 노출되게 하는 CRC의 소견으로 잠재적으로 임상적으로 유의미한 임의의 관련된 AE.

[0303]

용량 변화 (감소 또는 중단) 및 적절한 지지적 관리에 의해 관리될 수 없고, 카보잔티닙 및/또는 아테졸리주맙의 영구적 중단을 요구하는, 단일 제제로서 사용되는 경우에 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 알려진 안전성 프로파일과 비교하여 중증도 및/또는 기간에서 예상하지 못한 임의의 관련된 ≥등급 3 AE.

[0304]

용량 감소 및/또는 중단을 야기하는 치료-관련 AE로 인한 DLT 평가 기간 동안 전체 계획된 카보잔티닙 용량 중 ≥75%로 취해지는 무능.

[0305]

용량 증가 단계에서의 대상체는 하기 2개의 투약 계획 중 하나에 대해 연구 치료를 받을 것이다: 표준 투약 계획 또는 카보잔티닙 주입 투약 계획. 용량 증가 단계는 표준 투약 계획으로 개시될 것이다. 카보잔티닙 주입 투약 계획은 권장된 확장 단계 용량이 표준 투약 계획의 평가 이후에 확인되지 않은 경우에 CRC의 요구시에 시행될 수 있다.

[0306]

표준 투약 계획: 초기 용량 증가 코호트는 카보잔티닙의 제1 용량 (1일 1 사이클[C1D1])으로서 동일자에 주어진 아테졸리주맙의 제1 주입을 갖는 "표준 투약 계획"에 대한 조합 요법을 받을 것이다.

[0307]

카보잔티닙 주입 투약 계획: 표준 투약 계획을 받은 모든 등록된 대상체에 대한 안전성 데이터의 검토가 확장 단계에 대해 권장된 용량을 산출하지 못하는 경우, CRC는 "카보잔티닙 주입 투약 계획"에 대해 치료된 추가의 코호트를 등록하도록 결정할 수 있다. 이러한 코호트에서의 대상체는 단일-제제 카보잔티닙의 제1 용량 (상기 기재된 바와 같은 동일한 가능한 용량 수준) 이후 21일 차에 C2D1로 제1 주입의 아테졸리주맙을 받을 것이다. 대상체는 아테졸리주맙의 제1 주입 이후 21일 기간 동안 (DLT 평가 기간) DLT에 대해 유일하게 평가될 것이다. 이러한 코호트는 상기 기재된 "3+3" 전략에 따라 등록될 것이나, CRC는 배정된 코호트 용량을 받으면서도 (즉, 카보잔티닙 주입 투약 계획에서 용량 감소를 겪지 않음) 충분한 대상체가 DLT 평가 기간에 도달되도록 하나 이상의 용량 수준으로 추가의 대상체를 포함할 수 있다. 아테졸리주맙의 제1 용량의 투여는 카보잔티닙 치료가 차단된 경우에 일어나지 않으며; 사이클 2의 시작은 카보잔티닙 치료가 재개되어 잘 용인될 때까지 지연되어야 하며, 연구자는 아테졸리주맙이 안전하게 투여될 수 있을 것을 결정한다. 카보잔티닙 주입 투약 계획에 대한 사이클 1 과정에서 카보잔티닙 치료가 중단된 대상체는 연구에 대해 아테졸리주맙을 받을 자격이 없을 것이다. 이러한 투약 계획의 목적은 3 주 주입 기간 과정에서 카보잔티닙 단독에 대한 그것의 내성을 최적화하는 기회가 우선 주어진 경우에 대상체가 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 조합에 대한 개선된 내성을 가지는지 여부에 대해 CRC가 평가하는 것을 보조하는 것이다. 따라서, CRC는 권장된 확장 단계 용량 및 스케줄을 결정할 때에 모든 용량 증가 코호트로부터의 안전성 데이터를 고려할 것이다.

[0308]

확장 단계. CRC가 표준 용량의 아테졸리주맙과 조합되는 카보잔티닙의 권장된 용량 및 스케줄을 확인하는 경우에, 연구는 확장 단계에 돌입될 것이다. 이 단계에서, 진행성 UC, RCC, CRPC, 및 NSCLC를 갖는 대상체에서의 8 개의 확장 코호트는 권장된 용량 및 스케줄에서의 추가의 효능 안전성, PK, 및 약력학적 데이터를 얻기 위해 등록될 것이다. 단 하나의 용량 수준 및 투약 계획은 확장 단계 (표준 투약 계획 또는 카보잔티닙 주입 투약 계획)에서 평가될 것이다.

[0309] 하기는 확장 코호트 1-8의 단축된 설명이다:

코호트	종양 유형(조직학)	단축된 적격성 설명	초기 코호트 크기 (n)	잠재적 추가 등록(n)
1	RCC (투명 세포)	선행 전신 항암 요법 없음	30	-
2	UC (이행 세포)	선행 백금-함유 화학요법	30	-
3	UC (이행 세포)	시스플라틴-부적격이나 선행 전신 항암 요법이 받지 않음	30	-
4	UC (이행 세포)	시스플라틴-적격이나 선행 전신 항암 요법을 받지 않음	30	-
5	UC (이행 세포)	선행 면역 관문 억제제 요법	30	50
6	CRPC (아데노)	선행 앤잘루타마이드 및/또는 아비라테론 요법	30	-
7	NSCLC (비-편평상피)	선행 면역 관문 억제제 요법	30	50
8	NSCLC (비-편평상피)	선행 면역 관문 억제제 요법 받지 않음	30	-
총 등록			240	340

[0310]

[0311] 모든 확장 코호트는 초기에 30명의 대상체를 등록할 것이다. 선행 ICI 요법에 대해 진행된 환자의 높은 미충족 욕구로 인하여, 연구의 연구 감시 위원회는 ICI 진행 이후 아테졸리주맙과 조합되는 카보잔티닙의 임상 활성 및 안전성을 추가로 평가하기 위해 각각의 50명의 대상체의 추가의 등록이 가능하도록 확장 코호트 5 및 7의 데이터를 검토한 이후 결정할 수 있다. 확장 코호트에 등록된 모든 대상체는 평가 및 투약 지침의 동일한 스케줄을 따를 것이다. 보다 상세한 설명을 위해 본 연구에 대한 대상체의 관련된 적격성은 포함 및 배제 기준을 지칭한다. 각각의 확장 코호트에서의 등록에 대한 근거는 섹션 1.3.1에 제공된다.

[0312]

2 단계에 대한 치료 기간:

[0313]

치료의 각 대상체의 과정은 하기 기간으로 구성될 것이다:

[0314]

사전-치료 기간: 잠재적 대상체는 이들이 요구된 적격성 기준을 충족시키는지 여부를 결정하도록 선별될 것이다. 웰리파잉 스크리닝 평가(qualifying screening assessments)는 달리 구체화되지 않는 한, 연구 치료의 제1 투여 이전 28일 이내에 수행되어야 한다.

[0315]

치료 기간: 적격의 대상체는 오픈 라벨 병용 치료를 받을 것이다. 카보잔티닙 (연구 단계 및 용량-증가 코호트에 따라 20, 40, 또는 60 mg)은 qd 경구로 투여될 것이다. 카보잔티닙의 제1 투여의 일자는 C1D1인 것으로 정의될 것이다. 아테졸리주맙 (1200 mg 주입)은 표준 투약 계획에 대한 C1D1 또는 카보잔티닙 주입 투약 계획에 대한 C2D1로 시작하는 각 사이클의 1일차에 매3주마다 1회 (-2일) 투여될 것이다.

[0316]

허용된 연구 약물 변형은 카보잔티닙에 대한 용량 감소 (60 mg 내지 40 mg qd, 40 mg 내지 20 mg qd, 또는 20 mg qd 내지 20 mg 격일로 [qod]) 또는 중단을 포함하고, 용량은 아테졸리주맙에 대해 지연된다.

[0317]

대상체는 이들이 연구자의 의견에서 임상적 이점을 겪는 것이 지속되는 한도에서 또는 허용될 수 없는 독성이 존재하거나 또는 후속적인 전신 항암 치료에 대한 필요성이 존재할 때까지 연구 치료를 받을 것이다. 연구자가 상기 대상체가 여전히 연구 치료로부터의 이점을 받고 있고, 연구 치료를 지속하는 잠재적 이점이 잠재적 위험 보다 크다고 믿는 한, 방사선학적 진행 이후에 치료가 지속될 수 있다. 후원자 고지 이후, 대상체는 연구 치료의 하나의 성분이 중단되나 다른 것을 받을 것을 지속하는 것이 가능할 수 있다.

[0318]

치료-후 기간: 최종 안전성 평가는 치료를 중단하는 것으로 결정한 일자의 30 (+14) 일 이후 치료-후 후속 방문 시 실시될 것이다. 대상체가 SAE, AESI, 또는 등급 3 또는 4 AE를 겪는 경우 또는 이 방문 시점에, 대상체는 AE 가 해소될 때까지 후속처리될 것이 지속되고, AE는 등급 2 이하로 개선되거나, 또는 연구자는 사건이 안정하거나 또는 되돌릴 수 없게 되는 것으로 결정한다.

[0319]

유지 단계: 모든 연구 종점을 절절히 평가하기 위해서 충분한 데이터가 수집된 경우, 및 후원자의 연구소 통지 시에, 연구 치료를 유지하고 있는 대상체는 연구 유지기로 들어갈 것이다. 유지 단계에서, 대상체는 중단에 대한 프로토콜-정의된 기준기 충족될 때까지 연구 치료를 받는 것이 지속될 것이다. 후원자 고지 이후, 대상체는 연구 치료의 하나의 성분이 중단되나 다른 것을 받을 것을 지속하는 것이 가능할 수 있다.

[0320]

유지 단계에서, 대상체는 주기적 안전성 평가 (지역 실험실 시험 포함) 및 종양 평가를 받아야 하고; 이러한 평가의 특징 및 빈도는 지역 규제에 의해 허용되는 경우에 관리 기준에 따라 수행되어야 한다. 연구에 등록된 대상체에 대한 중요한 안전성 정보를 수집하는 것을 지속하기 위해, SAE; 용량 변화 또는 치료 중단을 야기하는

심각하거나 심각하지 않은 AE (irAE 포함); AESI; 및 다른 보고가능한 사건 (후유증을 가진 임신 및 약물 과오)의 기록은 유지 단계에 대해 특이적인 프로토콜 요건에 따라 지속되어야 한다.

[0321] 치료후 기간 (치료-후 후속 방문 포함)에서의 평가는 유지 단계에서 연구 치료가 중단된 대상체에 대해 필요하지 않다 (이러한 대상체는 관리 기준에 따라 후속처리된다).

[0322] 유지 단계의 실행 이전에 수집된 데이터만이 임상 연구 보고서에 기록될 것이다.

[0323] 국가 또는 지역에 의한 연구 완료: 충분한 데이터가 모든 연구 평가변수를 적절하게 평가하기 위해 수집된 이후, 후원자에 의한 현장 고지시에, 연구는 더 이상 활성 대상체가 없는 지역 및 국가에서 완료된 것으로 고려될 것이다.

[0324] 대상체의 수

[0325] 용량 증가 단계에서, 9 내지 36명의 대상체가 치료될 수 있다. 용량 확장 단계에서 대략 240 내지 340 명의 대상체는 8개의 상이한 종양 코호트에 걸쳐 치료될 것이다: 모든 확장 코호트는 초기에 각각의 대략 30명의 대상체를 등록할 것이다. 코호트 5 및 7에의 등록은 임상적으로 유의미한 활성이 관측되는 것을 확인하는 연구 감시 위원회 결정에 대해 각각 추가의 50명의 대상체 내지 대략 80 명의 대상체로 추가로 확장될 수 있고, 이는 이러한 코호트에서의 병용 요법의 안전성 및 효능의 추가의 평가를 보장한다.

[0326] 표적 모집단

[0327] 연구에 대해 자격이 있도록, 대상체는 모든 포함 기준을 충족하고 배제 기준의 어느 것도 충족되지 않아야 한다. 후원자는 이를 적격성 기준에 대한 예외를 승인하지 않을 것이다:

[0328] 포함 기준

[0329] 1. 수술불가능하며, 국소적으로 진행성, 전이성, 또는 재발성인 세포적으로 또는 조직학적으로 그리고 방사선학적으로 확인된 고형 종양:

[0330] 용량-증가 단계:

[0331] 선행 백금계 요법 이후의 UC (신우, 요관, 비뇨기 방광, 요도 포함)를 갖는 대상체, 또는

[0332] 선행 전신 항암 요법 확장 단계를 갖거나 또는 갖지 않은 RCC (투명 세포, 비-투명 세포 조직학)를 갖는 대상체:

[0333] 확장 코호트 1: 선행 전신 항암 요법을 갖지 않는 투명 세포 조직 (혼합된 육종양 성분을 갖는 것 포함)을 갖는 RCC를 갖는 대상체

[0334] 확장 코호트 2: 마지막 요법의 종료로부터 <12 개월 내에 질환 재발된 선행 네오아쥬반트 또는 아쥬반트 백금-함유 요법을 받은 대상체를 포함하는 백금-함유 화학요법 당일 또는 그 이후에 방사선사진로 진행된 이행 세포 조직 (신우, 요관, 비뇨기 방광, 요도 포함)을 갖는 UC를 갖는 대상체.

[0335] 확장 코호트 3: 수술불가능한 국소적 진행성 또는 전이성 질환에 대해 선행 전신 항암 요법을 받지 않고, 시스플라틴-기반 화학요법에 대해 부적격인 이행 세포 조직 (신우, 요관, 비뇨기 방광, 요도 포함)을 갖는 UC를 갖는 대상체.

[0336] - 시스플라틴-기반 화학요법에 대한 부적격은 하기 기준 중 하나를 충족시키는 것으로 정의된다:

[0337] 손상된 신장 기능 (사구체 여과율 [GFR] > 30 mL/min/1.73 m² 및 < 60 mL/min/1.73 m², 2개의 인접한 주파수에서 ≥25 dB의 청력 상실, 또는 부작용 (CTCAE) v4에 대한 일반 용어 기준에 따른 ≥등급 2 말초 신경병증).

[0338] - 선행 네오아쥬반트 또는 아쥬반트 백금계 화학요법은 마지막 요법의 종료로부터 > 12 개월에 질환 재발이 일어나는 경우에 허용된다.

[0339] 확장 코호트 4: 시스플라틴-기반 화학요법에 대해 적격이고, 수술불가능한 국소적 진행성 또는 전이성 질환에 대해 선행 전신 항암 요법을 받지 않는 이행 세포 조직 (신우, 요관, 비뇨기 방광, 요도 포함)을 갖는 UC를 갖는 대상체.

[0340] - 선행 네오아쥬반트 또는 아쥬반트 백금계 화학요법은 마지막 요법의 종료로부터 > 12 개월에 질환 재발이 일어나는 경우에 허용된다.

- [0341] 확장 코호트 5: 수술불가능한 국소적 진행성 또는 전이성 질환의 치료에 대한 가장 최근 요법으로서 하나의 선행 면역 관문 억제제 (항-PD-1 또는 항-PD-L1) 당일 또는 이후에 방사선사진으로 진행된 이행 세포 조직 (신우, 요관, 비뇨기 병팡, 요도 포함)을 갖는 대상체.
- [0342] - 항-CTLA-4 제제로의 선행 치료를 포함하는 국소적 진행성 또는 전이성 UC를 치료하기 위한 선행 전신 항암 요법의 최대 2개 라인이 허용된다.
- [0343] - VEGFR-표적화 TKI와 함께의 면역 관문 억제제 (항-PD-1 또는 항-PD-L1)의 선행 병용 요법을 받은 대상체는 배제된다.
- [0344] 확장 코호트 6: 전이성 질환에 대해 엔잘루타마이드 및/또는 아비라테론 아세테이트의 당일 또는 이후에 연조직에서 방사선사진으로 진행된 전이성 CRPC (신경내분비 분화 또는 소세포 특징이 없는 전립선의 선암종)을 갖는 대상체. (주석: PSA 진행 또는 골 진행 단독은 적격성을 결정하는데 허용되지 않는다).
- [0345] - 엔잘루타마이드 및/또는 아비라테론 아세테이트로의 치료 이전에 진행성 거세-비활성화 질환에 대해 안드로겐 차단 요법 (ADT)과 조합하여 주어지는 도세탁셀은 예외로 하여 선행 화학요법은 허용되지 않는다.
- [0346] - 선행 라듐 Ra 223 이염화물은 허용되지 않는다.
- [0347] - 대상체는 연구 치료의 제1 투여 이전에 ≥ 4 주 시점에 개시된 고나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 유사체로의 진행 중인 안드로겐 차단 요법에 의해 또는 양측 고환절제술 이후에 거세-수준 테스토스테론 ($< 50 \text{ ng/dL}$ [$< 2 \text{ nM}$])을 가져야 하고, 연구 내내 지속되어야 한다.
- [0348] 확장 코호트 7: 전이성 질환에 대한 가장 최근 요법으로서 하나의 선행 면역 관문 억제제 (항-PD-1 또는 항-PD-L1)로의 치료 당일 또는 이후에 방사선사진으로 진행된 단계 IV 비-편평상피 NSCLC를 갖는 대상체.
- [0349] - 항-CTLA-4 제제로의 전처리를 포함하는 전이성 NSCLC를 치료하기 위한 선행 전신 항암 요법의 최대 2 라인이 허용된다.
- [0350] - VEGFR-표적화 TKI를 갖는 면역 관문 억제제 (항-PD-1 또는 항-PD-1)의 선행 병용 요법을 갖는 대상체 및 EGFR 돌연변이, ALK 전좌, ROS1 재배열, 또는 BRAF V600E 돌연변이를 갖는 것으로 진단된 대상체가 배제된다.
- [0351] 확장 코호트 8: 선행 면역 관문 억제제 요법 (항-PD-1 또는 항-PD-L1)를 받지 않은 단계 IV 비-편평상피 NSCLC를 갖는 대상체.
- [0352] - 전이성 NSCLC를 치료하기 위한 선행 전신 항암 요법의 하나의 라인이 허용된다.
- [0353] - EGFR 돌연변이, ALK 전좌, ROS1 재배열, 또는 BRAF V600E 돌연변이를 갖는 것으로 진단된 대상체는 배제된다.
- [0354] 2. 연구자에 의해 결정된 RECIST 1.1에 따른 측정가능한 질환. 측정가능한 질환은 선행 방사선 요법이 투여되는 경우에 방사선장 외부에 있어야 한다.
- [0355] 3. 이용가능한 종양 조직 물질 (기록 또는 최근 종양 생검)
- [0356] 4. AE(들)이 임상적으로 보조 요법에 대해 임상적으로 유의미하지 않고 및/또는 안정하지 않는 한, 임의의 선행 치료와 관련된 독성으로부터의 기준선 또는 \leq 등급 1 CTCAE v4으로의 회복.
- [0357] 5. 승날일에 18세 이상.
- [0358] 6. 0 또는 1의 신체활동능력 평가 지수 (ECOG) 활동도.
- [0359] 7. 연구 치료의 제1 투여 이전의 14일 이내의 하기 모든 실험실 기준을 충복시키는 것에 기초한 적절한 장기 및 골수 기능:
- [0360] 스크리닝 실험실 샘플 수집 이전의 2주 내의 과립구 콜로니-자극 인자 지지 없는 절대적인 중성구수 (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.5 \text{ GI/L}$).
- [0361] 백혈구수 $\geq 2500/\text{mm}^3$ ($\geq 2.5 \text{ GI/L}$).
- [0362] 스크리닝 실험실 샘플 수집 이전의 2주 이내에 수혈이 없이 혈소판 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \text{ GI/L}$).
- [0363] 스크리닝 실험실 샘플 수집 이전의 2주 이내의 수혈 없는 혜모글로빈 $\geq 9 \text{ g/dL}$ ($\geq 90 \text{ g/L}$).
- [0364] 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST), 및 알칼리성 포스파타제 (ALP)

$\leq 3 \times$ 정상의 상한치 (ULN). ALP ≤ 5 ULN (문서로 기록된 골 전이를 가짐)

[0365] 총 벨리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN (길버트 질환을 갖는 대상체의 경우 ≤ 3 ULN).

[0366] 혈청 크레아티닌 $\leq 2.0 \times$ ULN 또는 콕크로프트-골트 식을 사용하여 계산된 크레아티닌 청소능 ≥ 30 mL/min (≥ 0.5 mL/sec) (콕크로프트-골트 식에 대해 표 5-2 참조).

[0367] RCC, CRPC, 또는 NSCLC를 갖는 대상체에 대해 소변 단백질/크레아티닌 비 (UPCR) ≤ 1 mg/mg (≤ 113.2 mg/mmol); 및 UC를 갖는 대상체에 대해 ≤ 2 mg/mg (≤ 226.4 mg/mmol) 크레아티닌.

[0368] 8. 프로토콜 요건을 이해하고 이에 따를 수 있고, 고지된 동의 문서에 서명해야 한다.

[0369] 9. 성적으로 활성인 가임가능한 대상체 및 그것의 파트너는 연구의 과정 동안 그리고 연구 치료의 마지막 투여 이후 5개월 동안 피임의 의료적으로 허용된 방법 (예를 들어, 남성 콘돔, 여성 콘돔, 또는 살정자체 젤을 갖는 다이어프램을 포함하는 차단법)을 사용하여 동의하여야 한다.

[0370] 10. 출산 잠재력의 여성 대상체는 스크리닝시 임신되지 않아야 한다. 출산 잠재력의 여성은 임신될 수 있는 폐경전 여성 (즉, 선행 자궁절제술을 받은 것의 예외로 과거 12개월 내에 생리의 임의의 증거를 가진 여성)으로 정의된다. 그러나, 12개월 이상 동안 무월경인 여성은 무월경이 가능하게는 선행 화학요법, 항에스트로겐, 저체중, 난소 억제 또는 다른 이유인 경우에 출산 잠재력이 있는 것으로 고려된다.

배제 기준

[0372] 선행 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법이 적격성 (세부 사항에 대해 각각 포함 기준 1g 및 1i을 참조)을 위해 필요한 확장 코호트 5 및 7을 제외하고 항-CTLA-4, 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2, 항-OX-40, 항-CD137 요법을 포함하는 카보잔티닙 또는 ICI로의 선행 치료.

[0373] 연구 치료의 제1 투여 이전의 2주 내의 임의의 유형의 소분자 키나제 억제제 (조사적인 키나제 억제제 포함)를 받음.

[0374] CRPC 대상체의 경우: 연구 치료의 제1 투여 이전의 4주 이내의 플루타미드 또는 닐루타마이드 또는 6주 이내의 바이칼루타마이드를 받음.

[0375] 4. PD-1, PD-L1, 또는 CTLA-4 표적화 항체의 투여가 연구 치료의 제1 투여 이전의 4주 이내에 허용되는 확장 코호트 5 및 7을 제외한, 연구 치료의 제1 투여 이전의 4주 이내의 임의의 유형의 항암 항체 (연구 항체 포함) 또는 전신 화학요법을 받음.

[0376] 5. 연구 치료의 제1 투여의 이전의 2주 이내의 골 전이에 대한 방사선 요법, 4주 이내의 임의의 다른 방사선 요법. 선행 방사선 요법으로부터의 임상적으로 관련된 진행 중인 합병증을 갖는 대상체는 적합하지 않다.

[0377] 6. 연구 치료의 제1 투여의 이전의 적어도 4주 동안 안정하고, 방사선요법 및/또는 수술 (방사선수술 포함)로 적절하게 치료되지 않는 경우의 알려진 뇌 전이 또는 두개 경막외 질환. 적격 대상체는 연구 치료의 제1 투여 시점의 코르티코스테로이드 치료 없이 신경학적으로 증상이 없어야 한다.

[0378] 7. 구 항응고제 (예를 들어, 와파린, 직접적인 트롬빈 및 인자 Xa 억제제) 또는 혈소판 억제제 (예를 들어, 클로피도그렐)로의 수반되는 항응고.

[0379] 허용되는 항응고제는 하기와 같다:

[0380] 심장보호용 저-용량 아스피린 (국소 적용 지침에 따름) 및 저-용량 저분자량 혼합류 (LMWH).

[0381] 연구 치료의 제1 투여 이전의 적어도 6주 동안 안정한 용량의 LMWH를 받고, 항응고 요법 또는 종양으로부터의 임상적으로 유의미한 출혈성 합병증을 가지지 않는 알려진 뇌 전이가 없는 대상체에서의 치료적 용량의 LMWH로의 항응고.

[0382] 8. 면역결핍의 진단 또는 연구 치료의 제1 투여 이전의 2주 내에 전신 스테로이드 요법 또는 임의의 다른 형태의 면역억제성 요법을 받음. 흡입된 및 국소 코르티코스테로이드 및 염류코르티코이드가 허용된다.

[0383] 9. 연구 치료의 제1 투여의 30일 이내의 살아 있는, 약화된 백신의 투여.

[0384] 10. 상기 대상체는 비제한적으로, 하기 질병을 포함하는 조절되지 않는, 상당한 병발성 또는 최근 병을 가진다:

[0385] a. 심혈관 장애:

- [0386] 울혈성 심장기능상실 뉴욕 심장 협회 부류 3 또는 4, 불안정한 협심증, 심각한 심장 부정맥.
- [0387] 최적의 혈압강하 치료에도 불구하고 지속된 혈압 (BP) > 150 mm Hg 수축기 또는 > 100 mm Hg 이완기로 정의되는 조절되지 않는 고혈압.
- [0388] 제1 투여 이전 6개월 내의 뇌졸중 (일과성 허혈 발작 [TIA] 포함), 심근경색증 (MI), 또는 다른 허혈성 사건 또는 혈전색전성 사건 (예를 들어, 심부 정맥 혈전증 [DVT], 폐 색전증). 6개월 내에 DVT의 진단을 받은 대상체는 제1 투여 이전에 적어도 6주 동안 안정하고, 무증상이고 LMWH로 치료된 경우에 허용된다.
- [0389] b. 고위험의 천공 또는 누공 형성과 관련된 것을 포함한 위장 (GI) 장애:
- [0390] GI-관을 침습한 종양, 활성 위궤양 질환, 염증성 장 질환, 계실염, 담낭염, 증상 담관염 또는 충수염, 급성 췌장염 또는 췌장 또는 담관의 급성 방해, 또는 위 유출구 방해.
- [0391] 제1 투여 이전의 6개월 이내에 복부 누공, GI 천공, 창자 방해, 또는 복부내 농양. >
- [0392] 주의: 복부내 농양의 완전한 치유는 제1 투여 이전에 확인되어야 한다.
- [0393] c. 제1 투여 이전의 12주 이내의 >0.5 티스푼 (2.5 mL)의 적혈구의 임상적으로 유의미한 혈뇨, 토혈, 또는 객혈, 또는 상당한 출혈 (예를 들어, 폐 출혈)의 다른 이력.
- [0394] 공동 폐 병변(들) 또는 알려진 기관지흡인 질환 정후.
- [0395] 주요 폐 혈관을 침습한 병변.
- [0396] 다른 임상적으로 유의미한 장애 예컨대:
- [0397] i. 비제한적으로, 중증 근무력증, 근염, 자가면역 간염, 전신 홍반성 낭창, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 염증성 장 질환, 항인지질 항체 증후군, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 길랑-바레 증후군, 또는 다발성 경화증을 포함하는 자가면역 질환 또는 면역 결핍의 활성 또는 이력 (자가면역 질환 및 면역 결핍의 보다 포괄적인 목록에 대한 부록 D 참조). 연구에 대해 적격인 하기 질병을 갖는 대상체:
- [0398] 자가면역-관련된 갑상선기능저하증의 이력 및 갑상선 대체 호르몬을 받음.
- [0399] 통제된 1형 진성 당뇨병 및 인슐린 요법을 받음.
- [0400] 기관지확장제의 간헐적 사용을 요구하는 천식.
- [0401] 피부과 정후를 갖는 습진, 건선, 만성적 단순 태선, 또는 백반증, 단 하기 모든 것이 적용됨:
- [0402] 발진이 체표면적의 < 10%를 덮는다.
- [0403] 질환은 기준선에서 잘 통제되고, 단지 저-효력 국소 코르티코스테로이드만을 요구한다.
- [0404] 12개월 이전에 소랄렌 플러스 자외선 A 방사선, 메토트렉세이트, 레티노이드, 생물 제제, 경구 칼시뉴린 억제제, 또는 높은 효력 또는 경구 코르티코스테로이드를 요구하는 기저 병태의 급성 악화의 발생 없음.
- [0405] 전신 치료를 요구하는 활성 감염, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)의 감염 또는 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS)-관련된 병, 또는 급성 또는 만성적 간염 B 또는 C 감염, 또는 결핵에 대한 양성 테스트.
- [0406] 특발성 폐 섬유증, 기질화 폐렴 (예를 들어, 폐쇄 세기관지염), 약물 유도 폐렴, 특발성 폐렴의 이, 또는 스크리닝 가슴 컴퓨터화된 단층촬영 (CT) 스캔 상에서의 활성 폐렴의 증거. 방사선 장에서의 방사선 폐렴의 이력(섬유증)이 허용된다.
- [0407] 심각한 비-치유 상처/궤양/골절.
- [0408] 흡수불량 증후군.
- [0409] 비대상성/증상관련 갑상선기능저하증.
- [0410] 보통 내지 중증 간 손상 (차일드-푸 B 또는 C).
- [0411] 혈액투석 또는 복막 투석에 대한 요건.
- [0412] 실질 기관 또는 동종 줄기 세포 이식의 이력.

- [0413] 연구 치료의 제1 투여 이전의 8주 이내의 대수술 (예를 들어, GI 수술, 뇌 전이의 제거 또는 생검), 연구 치료의 제1 투여 이전의 6주 이내의 선행 신장절제 제외. 대수술로부터의 완전한 상처 치유는 제1 투여의 3주 전에 그리고 제1 투여의 적어도 10일 전에 소수술 (예를 들어, 간소한 절개, 발치)로부터 일어나야 한다. 선행 수술로부터의 관련된 진행 중인 합병증을 갖는 대상체는 적격이지 않다.
- [0414] 연구 치료의 제1 투여의 이전의 28일 이내에 심전도 (ECG)에 따라 프리더리시아 식 (QTcF) > 500 ms에 의해 계산된 보정된 QT 간격 (프리더리시아 식에 대해 섹션 5.6.4 참조).
- [0415] 주의: 단일 ECG가 절대적인 ≥ 500 ms를 갖는 QTcF를 나타내는 경우, 대략 3분의 간격으로 2개의 추가의 ECG는 초기 ECG 이후의 30분 이내에 수행되어야 하고, QTcF에 대한 이러한 3개의 연속적인 결과의 평균은 적격인 것으로 결정하도록 사용될 것이다.
- [0416] 임신한 또는 수유 여성.
- [0417] 정제 복용 불능.
- [0418] 연구 치료 제형의 성분에 대한 이전에 확인된 알러지 또는 과민증.
- [0419] 연구 치료의 제1 투여 이전의 2년 이내의 다른 악성 종양의 진단, 단 치유된 것으로 보이고, 전신 요법으로 치료되지 않은 표층 피부암, 또는 국소화된, 저등급 종양 제외. 부수적으로 진단된 전립선암은 단계 $\leq T2N0M0$, 글리슨 점수 ≤ 6 , 및 PSA 검출불가능한 것으로 평가된 경우에 UC 대상체에서 허용된다.
- [0420] 대상체 참여의 추정 기간
- [0421] 진행되어 이전에 치료된 UC, CRPC, NSCLC를 갖는 대상체는 평균 6개월 동안 연구 치료를 받을 수 있고, 진행성의 미치료된 UC, RCC, NSCLC를 갖는 대상체는 평균 9개월 동안 연구 치료를 받을 수 있는 것으로 추정된다. 그러나, 대상체는 사망, 동의의 취소, 또는 이러한 데이터를 더 이상 수집하지 않는 후원자 결정이 있을 때까지 후속조치를 받을 것이다.
- [0422] 추정된 연구 기간
- [0423] 대상체를 등록하고 용량-증가 단계에서의 권장된 용량 및 스케줄을 결정하는데 6개월이 필요할 것으로 추정된다. 확장 단계에서 8개의 코호트를 등록하는데 16개월이 필요할 것으로 추정된다.
- [0424] 조사적 요법 용량/경로/간격
- [0425] 카보잔티닙은 60-mg 및 20-mg 정제 (유리 염기 중량으로 표현됨)로서 공급될 것이다. 용량-증가 단계에서, 카보잔티닙은 20, 40, 또는 60 mg의 용량 수준으로 매일 경구로 투여될 것이다.
- [0426] 아테졸리주맙은 매3주마다 1회 (q3W)로 IV 주입으로서 1200 mg의 표준 용량 요법으로 투여될 것이다. 아테졸리주맙의 초기 주입은 잠재적 주입-관련된 반응에 대한 전투약 없이 60 (± 15) 분에 걸쳐 주어질 것이다. 후속적인 IV 주입은 초기 주입이 허용되는 경우에 30 (± 10) 분에 걸쳐 주어질 수 있다. 주입-반응에 대한 전투약은 초기 주입 이후 허용된다. 아테졸리주맙의 볼러스 또는 IV 주입이 허용되지 않는다.
- [0427] 용량 증가 단계에서의 초기 코호트는 카보잔티닙의 제1 투여와 동일한 날에 주어진 아테졸리주맙의 제1 주입을 갖는 표준 투약 계획에 대한 조합 요법을 받을 것이다. 필요한 것으로 간주되는 경우, CRC는 단일-제제 카보잔티닙의 그것의 제1 투여 이후 21일차에 1일 2 사이클 (C2D1)로 주어지는 아테졸리주맙의 제1 주입을 갖는 카보잔티닙 주입 투약 계획에 대해 용량 증가 단계에서 추가의 코호트를 등록하는 것으로 결정할 수 있다. 확장 단계에서, 모든 대상체는 CRC에 의해 결정되는 권장된 용량 및 스케줄로 카보잔티닙을 받을 것이다.
- [0428] 안전성 평가
- [0429] 안전성 평가는 AE (irAE 및 AESI 포함), 생명 징후, ECG, 실험실 시험, 및 수반되는 약물의 평가를 포함할 것이다. 부작용 중증도, 중증도 등급, 연구 치료에 대한 관계, 및 면역 효과에 대한 관계 (즉, irAE)는 연구자에 의해 평가될 것이다. 중증도 등급은 NCI CTCAE 버전 4에 의해 정의될 것이다.
- [0430] 종양 평가
- [0431] 종양 반응은 RECIST 1.1 (부록 F)를 사용하여 평가될 것이다. 추가의 탐구의 효능 평가는 면역 반응에 대한 변형된 RECIST의 응용을 포함할 것이다 (부록 G). 대상체는 연구자에 의해 결정된 RECIST 1.1에 따른 방사선사진 질환 진행의 후기까지의 연구 치료의 제1 투여일로부터 또는 연구 치료를 영구적으로 중단하는 결정일로부터의

자기 공명 영상 (MRI) 또는 CT 스캔을 사용하여 평가될 것이다. 방사선사진 종양 평가는 연구 치료가 감소되거나, 차단되거나, 지연되거나, 또는 중단되는지 여부와 무관하게 프로토콜-정의된 스케줄에 대해 지속될 것이다.

[0432] 흉부/복부/골반 (CAP): CAP의 CT 또는 CT 가슴 및 MRI 복부/골반은 스크리닝시 그리고 연구시 최초 12개월을 통해 연구 치료의 개시 이후 매 6주 (\pm 5 일) 마다 모든 대상체에서 수행될 것이다. 연구시 12개월이 종료할 때, 이들 평가는 매12 주 (\pm 7 일)마다 수행될 것이다.

[0433] 뇌: 뇌의 MRI (또는 CT)는 RCC 및 NSCLC를 갖는 모든 대상체 및 뇌 전이의 이력 또는 임상 증상을 갖는 CRPC 또는 UC를 갖는 대상체에서 스크리닝시 수행될 것이다. 연구 치료 개시 이후, 뇌의 MRI (또는 CT) 스캔은 새로운 중추신경계 (CNS) 전이를 제시하는 징후 및 증상에 의해 임상적으로 나타나는 경우에 또는 알려진 뇌 전이를 갖는 대상체에서 유일하게 요구된다. 평가는 매12주 (\pm 7 일) 마다 수행될 것이다. MRI는 뇌에 대한 바람직한 영상화 방법이다. 뇌의 CT가 MRI 대신에 수행되는 경우에 모호한 결과는 MRI에 의해 확인되어야 한다. 스크리닝 평가 과정에서 문서로 기록된 뇌 전이를 갖지 않는 대상체는 임상적으로 나타내지 않는 한, C1D1 이후에 뇌 영상화가 진행될 것이 요구되지 않는다. 연구의 적격성 요건을 충족시키기 위해, 뇌 전이는 치료되고, 제1 투여 이전 적어도 4주 동안 안정하여야 한다.

[0434] 골 스캔: 테크네튬 골 스캔 (TBS)은 CRPC를 갖는 모든 대상체, 및 RCC, UC, 또는 NSCLC를 갖고 뼈 전이의 내력 또는 임상 증상 (즉, 뼈 통증)을 갖는 대상체에 대해 실시될 것이다. 연구 치료 개시 이후, 뼈 스캔은 단지 문서화된 뼈 병변을 갖는 대상체에서, 또는 새로운 뼈 전이를 암시하는 징후 및 증상에 의해 임상적으로 필요한 경우에만 요구된다. 제1 투여 이후의 평가는 통상적인 임상적 관행을 따를 것이다 (첫번째 12 개월 전체 동안 대략 매12주마다 및 이후 매 24 주마다). 골 스캔에 대해 확인된 병변은 표적, 비표적, 또는 신규한 병변으로 기록되지 않는다. 뼈 스캔은 필요한 경우 CT/MRI에 의한 직접적인 참고 화상화에 사용될 것이고 (이들 CT/MRI 결과물은 RECIST v1.1 평가에 사용될 것이다), 뼈 스캔 결과물은 단독으로는 이 연구에서 진행의 결정에 사용되어서는 안된다. .

[0435] 전체 생존 후속조치 평가

[0436] 대상체는 생존 후속조치에 참여하기 위한 동의가 취소되거나 또는 후원자가 본 연구에 대해 수집된 충분한 효능 데이터를 가지는 것으로 여겨지지 않는 한, 생존 상태를 평가하기 위해 그리고 후속 항암 요법의 수용을 문서화하기 위한 치료-후 후속 방문 이후에 대략 매 12주 마다 연락받을 것이다.

[0437] 약동학적 평가

[0438] 용량-증가 단계:

[0439] 표준 투약 계획으로의 대상체에 대해 PK 분석을 위한 혈액 샘플은 연구 치료의 제1 투여일에 (C1D1; 연구 치료 투여 이전 [카보잔티닙 및 아테졸리주맙], 아테졸리주맙 주입의 완료 이후 대략 5분, 및 카보잔티닙 투약 이후 2시간, 4시간, 및 6-8시간차), 및 C1D10, C2D1, 및 C3D1으로의 연구 치료 투약 이전에 얻을 것이다. 카보잔티닙 주입 투약 계획으로의 대상체에 대해 PK 분석을 위한 혈액 샘플은 제1 투여일 (C1D1; 연구 치료 투여 이전에 취해진 샘플 [카보잔티닙 및 아테졸리주맙] 및 카보잔티닙 투약 이후 2시간, 4시간, 및 6-8 시간차) 그리고 C2D1, C2D10, 및 C3D1으로의 연구 치료 이전에 얻을 것이다.

[0440] 확장 단계:

[0441] 표준 투약 계획으로의 대상체에 대해 PK 분석을 위한 혈액 샘플은 연구 치료의 제1 투여일에 (C1D1; 연구 치료 투여 이전 [카보잔티닙 및 아테졸리주맙], 아테졸리주맙 주입의 완료 이후 대략 5분, 및 카보잔티닙의 제1 투여 이후 2시간차) 및 C2D1 및 C3D1로의 연구 치료 투약 이전에 얻을 것이다. 카보잔티닙 주입 투약 계획으로의 대상체에 대해 PK 분석을 위한 혈액 샘플은 제1 투여일 (C1D1; 연구 치료 투여 이전에 취해진 샘플 [카보잔티닙 및 아테졸리주맙] 및 카보잔티닙의 제1 투여 이후 2시간차) 그리고 C2D1 및 C3D1으로의 연구 치료 이전에 얻을 것이다.

[0442] 두 단계에서, 샘플은 카보잔티닙 농도에 대해 분석될 것이고; 아테졸리주맙의 농도는 필요한 경우 측정될 수 있다. PK 샘플의 수집은 초기에 중지될 수 있거나 또는 샘플링 빈도는 후원자의 재량으로 변형될 수 있다.

[0443] 바이오마커 평가

[0444] 말초 혈액 및 종양 조직은 수집될 것이고, 연구의 바이오마커 분석에 대해 평가될 수 있다. 말초 혈액 샘플은 평가의 스케줄에 명시된 바와 같이 얻어질 것이다. 종양 조직 (기록)은 연구 치료의 제1 투여 이전에 수득될 것

이고, 선택적인 새로운 종양 조직 생검이 또한 수행될 수 있다. 탐구의 분석은 하기를 포함할 수 있다: 임상 결과와의 연관을 위한 종양 시편에서의 MET, AXL, 및 PD-L1.

[0445] 임상 결과와의 연관을 위한 종양 시료 및 혈액에서의 면역 세포 침윤 및 종양 특성 (즉, 돌연변이 양 평가)

[0446] 말초 혈액에서의 순환 면역 세포 (즉, 유세포측정에 의한 램프구 하위세트 분석)

[0447] 혈액 바이오마커 (즉, 사이토카인/케모카인, VEGF)

[0448] CRPC 단독에 대하여: PSA의 변화 및 MMR 및 MSI 상태의 평가

[0449] 바이오마커 샘플의 수집은 초기에 중지될 수 있거나 또는 샘플링 빈도는 후원자의 재량으로 변경될 수 있다.

[0450] NSCLC 대상체의 경우, 이용가능한 종양 돌연변이 분석 기록은 스크리닝시 제공되어야 한다.

[0451] 통계적인 방법

[0452] 용량-증가 단계:

[0453] 용량 증가 코호트당 대상체의 수는 잘-확립된 단계 1 용량-증가 시험 설계에 기초하여 선택되었다. 대상체는 "3 플러스 3" 방식으로 코호트에서 증가되며, 각 코호트는 초기 3명 대상체로 이루어지고, 관측된 DLT의 수에 기초하여 6명 대상체로 잠재적으로 확장된다. 총 9 내지 36명의 대상체는 MTD 또는 권장된 확장 단계 용량 및 스케줄을 확립하게 위해 요구되는 단계적 확대 코호트 및 대상체의 수에 따라 이러한 단계에서 등록될 것으로 예상된다.

[0454] 요약은 코호트에 의한 종양 반응 및 AE에 초점이 맞추어질 것이다. 설명은 또한 용량-증가 코호트의 증가 및 확장, 대상체 대체, 관측된 DLT, CRC 결정, 및 권장된 확장 단계 용량 및 스케줄에 대한 최종 근거를 기술하도록 준비될 것이다.

[0455] 확장 단계:

[0456] 객관적인 반응 속도: 확장 단계의 목적은 연구자의 결정된 바와 같은 RECIST 1.1에 따른 확인된 완전한 반응 (CR) 또는 부분적인 반응 (PR)을 가진 대상체의 비율로 정의된 ORR을 추정하는 것이다. ORR은 각각의 확장 코호트 내에서 독립적으로 평가될 것이다.

[0457] ORR을 추정하는 1차 목적은 이러한 조합 요법으로의 실제 반응 속도가 단일요법으로 예상된 것보다 더 나은지 여부를 평가하는 것이다. 따라서, 2-면 80% 및 60% 블리트-스틸-카셀라 (Blyth-Still-Casella) 신뢰 구간 (CI)은 ORR에 대해 구성될 것이고, 이는 하계(lower bound)을 해석할 때 각각 90% 및 80% 1-면 신뢰를 제공한다. 확장 코호트에 대한 30명의 대상체의 샘플 크기는 포인트 추정치로부터 12% 포인트 이하로 연장된 2-면 80% CI의 결합된 하계를 보장하도록 선택되었다. 하계의 1-면 해석과 함께 예시적인 80% 및 60% 2-면 CI는 관측된 ORR에 대한 전위값의 범위에 대해 하기 표에 나타나 있다.

[0458] 하계의 1-면 해석과 함께 30명의 대상체의 확장 코호트에 대한 ORR에 관한 예시적인 블리트-스틸-카셀라 신뢰 구간

관측된 반응 (총 N=30)	관측된 ORR	80% 2-면 CI			60% 2-면 CI		
		LCL	UCL	실제 ORR ^a (90% 신뢰도)	LCL	UCL	실제 ORR ^a (80% 신뢰도)
17	0.57	0.44	0.69	≥ 44%	0.47	0.66	≥ 47%
15	0.50	0.38	0.62	≥ 38%	0.41	0.59	≥ 41%
12	0.40	0.28	0.53	≥ 28%	0.31	0.47	≥ 31%
11	0.37	0.25	0.50	≥ 25%	0.28	0.44	≥ 28%
10	0.33	0.23	0.46	≥ 23%	0.25	0.41	≥ 25%
9	0.30	0.19	0.42	≥ 19%	0.24	0.38	≥ 24%
8	0.27	0.16	0.38	≥ 16%	0.19	0.34	≥ 19%
7	0.23	0.15	0.34	≥ 15%	0.16	0.31	≥ 16%
6	0.20	0.11	0.31	≥ 11%	0.13	0.28	≥ 13%
5	0.17	0.09	0.28	≥ 9%	0.12	0.24	≥ 12%
4	0.13	0.06	0.25	≥ 6%	0.08	0.19	≥ 8%

CI, 신뢰 구간: LCL, 하위 신뢰 한계값; ORR 객관적 반응 속도: UCL, 상위 신뢰 한계값. a 하계의 1-면 해석에 따른.

[0459]

[0460] 확장 코호트 5 및 7에서의 각각의 30명 대상체의 계획된 등록은 ICI 난치성 질환 (선행 ICI 요법에 대한 최상의 반응으로서의 PD)을 갖는 15명의 대상체와 ICI 저항성 질환 (선행 ICI 요법에 대한 최상의 반응으로서의 CR, PR, 안정 병변 [SD])을 갖는 15명의 대상체 사이에서 나누어질 것이다. 15명의 대상체의 샘플 크기는 포인트 측정값으로부터 19 퍼센트 포인트 이하로 연장된 2-면 80% CI의 하계를 보장하도록 선택되었다. 하계의 1-면 해석과 함께 예시적인 80% 및 60% 2-면 CI는 관측된 ORR에 대한 전위값의 범위에 대해 하기 표에 나타나 있다. ICI 난치성 및/또는 ICI 저항성인 대상체가 연구 감시 위원회에 의해 정의된 임상적으로 유의미한 ORR에 도달되는 경우에, 대략 50명의 대상체는 ICI 요법에 대한 재민감화의 높은 미충족된 요건 및 신규한 작용 메커니즘을 갖도록 설정된 이러한 치료에서의 조합의 안전성 및 임상적 이점을 추가로 조사하기 위해 코호트 5 및/또는 7에 추가될 수 있다 (즉, 코호트마다 최대 총 80명의 대상체). 연구 감시 위원회에 의한 확장 코호트 5 및 7에서의 달성된 ORR의 임상적 의미와 관련된 결정은 적절하게 ICI 난치성 질환을 갖는 30명의 대상체 또는 15명의 대상체 및 ICI 저항성 질환을 갖는 15명의 대상체의 전체 코호트에 대해 80% CI의 하계에 기초할 것이다. 확장 코호트 5에 대해 20-25% 및 확장 코호트 7에 대한 15-20%의 표적 관측된 ORR은 연구 감시 위원회에 의한 지침으로서 사용될 수 있다. 이는 일반적으로 80% 신뢰도에 해당하고, 실제 ORR은 n=15의 경우에 ≥11%이거나 또는 n=30의 경우에 ≥13%이다. 50명의 추가의 대상체를 갖는 코호트 5 및/또는 7의 확장은 ICI 난치성 또는 ICI 저항성 대상체로 제한될 수 있거나 또는 관측된 ORR에 따라 두 그룹으로부터의 대상체를 포함할 수 있다.

[0461] 하계의 1-면 해석을 갖는 15명의 대상체의 확장 코호트에 대한 ORR에 관한 예시적인 블리트-스틸-카셀라 신뢰 구간

관측된 반응 (총 N=15)	관측된 ORR	80% 2-면 CI			60% 2-면 CI		
		LCL	UCL	실제 ORR* (90% 신뢰도)	LCL	UCL	실제 ORR* (80% 신뢰도)
9	0.60	0.42	0.77	≥ 43%	0.46	0.70	≥ 46%
7	0.47	0.28	0.64	≥ 28%	0.33	0.61	≥ 33%
6	0.40	0.23	0.57	≥ 23%	0.30	0.54	≥ 30%
5	0.33	0.20	0.51	≥ 20%	0.23	0.46	≥ 23%
4	0.27	0.12	0.44	≥ 12%	0.16	0.39	≥ 16%
3	0.20	0.10	0.36	≥ 10%	0.11	0.33	≥ 11%
2	0.13	0.06	0.28	≥ 6%	0.08	0.23	≥ 8%
1	0.07	0.01	0.23	≥ 1%	0.03	0.16	≥ 3%

CI, 신뢰 구간; LCL, 하위 신뢰 한계값; ORR, 객관적 반응 속도; UCL, 상위 신뢰 한계값. * 하계의 1-면 해석에 따른.

[0462]

[0463] PFS 및 OS: 평균 PFS 및 OS는 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정될 것이다.

[0464]

DOR: DOR 중간값은 카플란-마이어 분석을 사용하여 추정될 것이고, 확인된 객관적인 반응을 겪은 환자로 제한될 것이다.

[0465]

안전성: AE, irAE, AESI, 및 SAE의 요약은 시스템 장기 부류 및 전체적인 발병률; 최악의 보고된 중증도; 및 연구 치료에 대한 관계에 의한 바람직한 용어에 따라 코호트에 의해 표로 작성될 것이다. 선택된 실험실 시험 결과는 최악의 포스트(worst post)를 평가하기 위해 치료 그룹으로 요약될 것이다.

[0466]

실시예 2. 국소적 진행성 또는 전이성 고형 종양의 치료에 대한 아테졸리주맙과의 카보잔티닙의 Ib상 연구

[0467]

1. 배경 및 근거

[0468]

1.1 배경

[0469]

다중-표적화된 티로신 키나제 억제제 (TKI) 및 면역 관문 억제제 (ICI) 면역요법은 과거 수년간에 걸친 항암 치료의 최근 진전에서 중요한 2개의 전반적 양식을 나타낸다. 요법의 두 부류는 신장 세포 암종 (RCC), 요로상피 암종 (UC), 흑색종, 비-소세포 폐암 (NSCLC) 등을 포함하는 여려 종양 유형에 걸친 신규한 승인된 치료 선택을 야기하는 넓은 임상적 효과를 실증하였다. 뛰렷한 작용 메커니즘을 갖는 단일 제제로서의 이러한 요법 유형의 성공은 추가적인 가능하게는 상승작용적 항암 임상 효과의 연구에서 TKI와 ICI의 조합을 평가하는 데 관심을 자연적으로 유발하였다.

[0470]

1.1.1 아테졸리주맙

[0471]

아테졸리주맙은 종양 미세환경에서 면역 세포를 침유하는 종양 세포 및 종양에 대한 프로그래밍된 사멸 수용체

1 리간드 (PD-L1)의 결합을 강력하고 선택적으로 억제하는 인간화된 면역글로불린 (Ig) G1 단클론성 항체이다 (McDermott et al 2016). 이러한 상호작용을 통해, 아테졸리주맙은 T-세포 증식에 대한 PD-L1의 음성 조절 효과 및 T 럼프구 및 다른 면역 세포 상에서 발현된 프로그래밍된 사멸 수용체 1 (PD-1) 및 B7.1 (CD80)에 결합된 PD-L1으로부터 발생된 기능을 방해한다. 그 결과는 T-세포-매개 면역 반응에 대한 중앙 세포의 감수성의 증가, 몇몇 중앙 유형에 걸친 임상 활성에서 실증된 효과이다.

[0472] 아테졸리주맙은 시스플라틴-부적격인 것으로 고려되거나 또는 선행 백금-함유 화학요법 이후의 국소화된 진행성 또는 전이성 UC를 갖는 환자의 치료에 대해 미국 및 유럽 연합에서 승인되었다 (Rosenberg et al 2016, Loriot et al 2016). 아테졸리주맙은 또한 선행 화학요법 이후의 국소적 진행성 또는 전이성 NSCLC를 갖는 환자에 대해 승인된다 (Fehrenbacher et al 2016; Tecentriq US Prescribing Information and EMA SmPC). 돌연변이 또는 역 형성 림프종 키나제 (ALK)-양성 종양 돌연변이를 활성화하는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)를 갖는 환자는 또한 아테졸리주맙을 받기 전에 표적 요법을 받아야 한다. 이를 종양 징후에서, 아테졸리주맙은 장기적인 전체 생존 (OS) 또는 유도된 내구성 질환 반응을 가진다. 특히, 다른 ICI와 유사하게, 무진행 생존 (PFS)에 대한 아테졸리주맙의 효과는 보통이었고, 이는 자연된 항암 면역 효과의 가능성이 관측된 생존 이점에 기여한다는 것을 시사한다 (Fehrenbacher et al 2016). 다른 ICI와 마찬가지로, 아테졸리주맙으로의 치료는 일반적으로 잘-용인되나, 폐렴, 간염, 결장염, 뇌하수체염을 포함하는 내분비병증, 안구 독성, 심근염, 및 췌장염을 포함하는 면역-관련 부작용 (irAE)과 연관될 수 있다 (Michot et al 2016).

1.1.1.1 요로상피 암종에서의 임상 경험

[0473] [0474] 국소적 진행성 또는 전이성 UC를 갖는 아테졸리주맙의 규제 승인은 1차 평가변수로서 독립적인 검토 설비 (IR F)에 의한 고형 종양 (버전 1.1) (RECIST 1.1)에서의 반응 평가 기준에 따른 객관적인 반응 속도 (ORR)를 사용한 다기관, 오픈 라벨, 2상 연구로부터의 결과에 기초하고, 백금기반 화학요법으로 사전에 치료된 대상체에서의 치료 화학요법의 표준과 아테졸리주맙을 비교하는 무작위화된 다기관 3상 연구로부터의 결과에 기초하여 받았다.

[0475] 선행 백금계 화학요법을 받은 UC 대상체가 등록된 2상 연구의 코호트 2에서, IRF에 의한 전체적인 ORR은 하기와 같았다: 14.8% (95% 신뢰 구간 [CI]: 11.1, 19.3), ? 5% PD-L1 발현을 갖는 대상체의 경우, 26.0% [95% CI: 17.7, 35.7], 및 < 5% PD-L1 발현을 갖는 대상체의 경우, 9.5% [95% CI: 5.9, 14.3] (Rosenberg et al 2016; TECENTRIQ® US Prescribing Information). 전체적인 모집단에 대한 평균 PFS는 하기와 같았고: 2.1 개월 (95% CI: 2.1, 2.1); PFS의 하위그룹 분석은 PD-L1 발현 수준과 무관하게 유사한 결과를 산출하였다. 전체적인 모집단에 대한 중앙 OS는 하기와 같았고: 7.9 개월 (95% CI: 6.6, 9.3); 그러나, 생존은 하기의 중앙 OS와 함께 5% PD-L1 발현을 갖는 대상체에서 더 길었다: 11.9 개월 [95% CI: 9.0, 추정 불능 {NE}] (Loriot et al 2016). 아테졸리주맙은 이러한 연구 모집단에서 잘-용인되었고; 빈도의 내림 차순으로의 가장 빈번하게 보고된 부작용 (AE)은 피로, 줄어든 식욕, 메스꺼움, 요로 감염, 열증, 및 변비였다. 부작용은 대상체의 3.2%에서의 치료 중단을 야기하였다. 가장 빈번하게 보고된 irAE (2% 각각)는 폐렴이었고, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST)가 증가되었다. 치료로 인한 항-치료적 항체는 하나 이상의 투약후 시점에서 대상체의 41.5%에서 검출되었다. 그러나, 이러한 항체의 존재는 약동학 (PK), 안전성 또는 효능에 대해 임상적으로 유의미한 영향을 가지는 것을 나타내지 않았다.

[0476] 선행 백금계 화학요법 이후의 UC 대상체가 등록된 3상 연구에서, 아테졸리주맙의 결과는 일반적으로 2상 연구 데이터와 일치하였다. 전체적인 ORR은 하기와 같았다: 13% (95% CI: 11, 17) 및 5% PD-L1 발현을 갖는 대상체의 경우 23.0% [95% CI: 16, 32]. 아테졸리주맙 암암에 대한 전체적인 모집단에서의 반응 기간 (DOR)은 화학요법 암암에 대한 7.4 개월과 비교하여 21.7 개월이었다. PD-L1 양성 (5% 발현 수준)으로의 본 연구에서의 OS의 1차 평가변수가 충족되지 않았지만, 전체적인 모집단 (HR=0.85; 95% CI 0.73, 0.99)에서 OS의 수치 개선이 있었고, 이는 치료 화학요법의 표준과 비교하여 이 환자 모집단에서의 아테졸리주맙의 임상적 이점을 확인한다. 또한, 본 연구에서의 아테졸리주맙의 안전성 프로파일은 화학요법에 대한 것보다 더 양호하였다 (Powles et al 2017).

[0477] 시스플라틴-부적격의 UC를 갖는 치료되지 않은 대상체가 등록된 2상 연구의 코호트 1에서, IRF에 의한 전체적인 ORR은 23% (95% CI: 16, 31), ≥5% PD-L1 발현을 갖는 대상체의 경우 28% (95% CI: 14, 47), 및 < 5% PD-L1를 갖는 대상체의 경우 21% (Bellmunt et al 2016). PD-L1 발현 수준과 무관하게 모든 대상체에 대한 중앙 OS는 하기와 같았다: 15.9 개월 (95% CI: 10.4, NE). 치료되지 않은 UC 대상체에서의 안전성 경험은 선행 백금계 요법을 받은 대상체와 유사하였다.

[0478] 치료되지 않은 진행성 UC (시스플라틴-적격 및 시스플라틴-부적격)를 갖는 대상체에서 단일-제제로서 또는 백금

계 화학요법과 조합하여 아테졸리주맙을 평가하는 다기관, 무작위화된 3상 연구는 진행 중이며, 이 연구로부터의 결과는 아직 이용가능하지 않다 (NCT02807636).

[0479] 신장 세포 암종에서의 임상 경험

[0480] 투명 세포 또는 비-투명 세포 조직의 진행성 RCC를 갖는 대상체에서의 단일-제제 아테졸리주맙의 안전성, 내성, 및 예비 임상 활성을 1상 연구에서 실증되었다 (McDermott et al 2016). 본 연구에서의 대상체의 대략 10%는 RCC에 대해 선행 전신 치료를 받지 않았다. 투명 세포 RCC에 대한 ORR은 PD-L1 발현 상태에 따라 9 대지 18%의 범위이었다. 투명 세포 RCC를 갖는 대상체에 대한 전체적인 평균 PFS 및 중앙 OS는 하기와 같았다: 5.6 개월 (95% CI: 3.9, 8.2) 및 28.9 개월 (95% CI: 20.0, NE), 각각. 비-투명 세포 RCC를 갖는 한 대상체는 면역-관련된 반응 기준에 따른 반응을 경험하였다. 치료-관련 등급 3 사건은 대상체의 17%에 대해 보고되었고, 등급 4 또는 5의 치료 관련 AE는 없었다.

[0481] 아테졸리주맙은 또한 치료되지 않은 전이성 RCC의 무작위화된 2상 연구에서의 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)-표적화 항체 베바시주맙과 조합되는 임상 활성을 촉진하는 것으로 실증되었다(Atkins et al 2017). PD-L1 발현 수준과 무관하게 ORR은 32%이었고, PD-L1 양성 대상체 ($\geq 1\%$ PD-L1 발현)에서 46%이었다. PD-L1 발현 수준과 무관하게 평균 PFS는 하기와 같았다: 11.7 개월 (95% CI: 8.4-17.3) 및 PD-L1 양성 대상체의 경우 14.7 개월임 (95% CI: 8.2-25.1). 이러한 병용 요법의 안전성 프로파일은 개별 치료 성분의 안전성 프로파일과 일치하였다.

[0482] 진행성 RCC에서 1차 요법으로서 소니티닙과 베바시주맙과 조합되는 아테졸리주맙을 비교하는 다기관, 무작위 3상 연구가 진행 중에 있다 (NCT01984242). 최근에, 공동-1차 평가변수 PFS의 양성 최상단 결과가 발표되었다. 베바시주맙과의 아테졸리주맙의 조합은 PD-L1 발현이 있는 환자에서의 수니티닙과 비교하여 연구자-평가된 PFS의 통계적으로 유의미한 개선이 실증되었다 (파일로의 Roche 데이터),

[0483] 1.1.1.3 비-소세포 폐암에서의 임상 경험

[0484] 도세탁셀과 비교되는 아테졸리주맙의 다기관, 무작위 3상 연구에서의 결과에 기초하여 백금-사전치료된 NSCLC에서의 아테졸리주맙의 규제 승인을 받았다(Rittmeyer et al 2017). 대상체는 매3주마다 아테졸리주맙 (1200 mg) 또는 도세탁셀 ($75 \text{ mg}/\text{m}^2$)을 받았다. 동반1차 평가변수는 ITT 모집단 및 PD-L1 양성 모집단 (2 1% PD-L1 발현)에서의 OS이었다. 전체 생존은 하기의 모집단에서 도세탁셀과 비교하여 아테졸리주맙으로 상당하게 개선되었다: ITT 모집단 (중앙 OS: 13.8 대 9.6 개월; 위험 비율 [HR]=0.73, p=0.0003) 및 PD-L1 양성 모집단 (중앙 OS: 15.7 대 10.3 개월; HR=0.74, p=0.0102). ORR은 ITT 모집단에서 아암 (아테졸리주맙에 대해 14% 대 도세탁셀에 대해 13%)에 대해 유사하였고; 그러나 중앙 DOR은 아테졸리주맙보다 더 길었다 (16.3 개월 대 6.2 개월). 몇몇 대상체는 아테졸리주맙 아암 (8%) 대 도세탁셀 아암 (19%)에서의 AE로 인하여 치료가 중단되었다. 아테졸리주맙 아암에 대한 대상체에 대한 임의의 등급 중 가장 흔한 AE는 피로 (14%), 메스꺼움 (9%), 줄어든 식욕 (9%), 및 무력증 (8%)이었다. 아테졸리주맙으로의 면역-관련된 AE는 폐렴 (4명의 대상체, 모두 등급 3), 간염 (2명의 대상체, 둘 다 등급 4), 및 결장염 (2명의 대상체, 둘 다 등급 2)을 포함하였다. 몇몇 대상체는 도세탁셀 (43%)를 사용한 것보다 아테졸리주맙 (15%)을 사용한 치료-관련 등급 3 또는 4 AE를 가졌다.

[0485] 진행성 NSCLC에서 1차 요법으로서의 아테졸리주맙의 임상 활성을 촉진은 다기관 2상 연구에서 실증되었다 (Peters et al 2017). 등록은 종양 세포 또는 면역 세포에 대한 PD-L1 발현 (2 5%)에 기초하여 선택되었다. 종양 세포에 대해 250% 또는 면역 세포 (PD-L1 높은 그룹)에 대한 210%의 PD-L1 발현을 갖는 미치료된 NSCLC 환자에서, IRF에 따른 ORR (31%)은 치러한 치료 설정에서 치료 화학요법의 표준과 비슷하였다. PD-L1 높은 그룹에서의 중앙 OS (26.9 개월)는 이러한 치료 설정에서의 치료 화학요법의 표준과 비교하여 더 길었다. PD-L1 높은 그룹에서의 반응의 평균 기간은 ~10 개월이었고, 평균 PFS는 5.4 개월이었다. 하위그룹 분석은 방사선사진 평가변수 PFS 및 ORR은 PD-L1 발현상태에 좌우되었다는 가설을 지지하였고; 그러나, 관측된 OS 이점은 PD-L1 발현상태에 독립적인 것으로 간주된다. 아테졸리주맙 단일요법의 등급 3 또는 4의 치료-관련된 AE는 대상체의 9%에서 일어났다. 치료-관련된 등급 5 사건은 없었다. 치료 중단을 야기하는 부작용은 대상체의 7%에서 일어났고, 등급 3 또는 4의 폐렴 (1%) 및 임의의 등급 폐렴 (1%)을 포함하였다.

[0486] 화학요법을 받지 않은 진행성 NSCLC에서의 진행 중인 다기관, 무작위 3상 시험은 하기를 평가하였다: 아테졸리주맙 대 화학요법 (비-편평상피 NSCLC: NCT02409342, 편평상피 NSCLC: NCT02409355), 화학요법과 조합된 아테졸리주맙 대 화학요법 (비-편평상피 NSCLC: NCT02367781; 편평상피 NSCLC: NCT02367794), 또는 화학요법 및 베바시주맙과 조합되는 아테졸리주맙 대 화학요법 및 베바시주맙 (비-편평상피 NSCLC: NCT02366143). 최근에, 양성 최상단 결과는 아테졸리주맙/화학요법/베바시주맙의 조합에 대해 발표되었다. 아테졸리주맙 화학요법/베바시

주맙의 조합은 비-편평상피 NSCLC 대상체에서의 화학요법/베바시주맙과 비교되는 공동-1차 평가변수 PFS의 개선을 실증하였다 (평균 PFS 8.3 개월 대 6.8 개월; HR 0.617 (95% CI: 0.517, 0.737; P < 0.0001). PFS 이점은 또한 EGFR 및 ALK 유전적 변이, PD-L1-음성 종양, 및 간 전이를 갖는 대상체에서 관측되었다. PFS 분석 시점에서 공동1차 OS 데이터는 완전하지 않았다 (Reck et al 2017).

[0487] 1.1.1.4 거세-재발성 전립선암에서의 임상 경험

안드로겐-차단 요법이 진행된 전립선암 환자 (거세-재발성 전립선암, CRPC)는 좋지 않은 예후를 가진다. 질환의 단계에서, 표준 치료 선택은 항-안드로겐 요법 (예를 들어, 엔잘루타마이드, 아비라테론), 화학요법 (예를 들어, 도세탁센, 카바지탁센), 및 방사선핵종 (예를 들어, 라듐 223)을 포함한다. 특정 유형의 면역요법은 진행성 전립선암을 가진 환자에게 임상적 이점을 제공할 수 있다는 발생된 증거가 존재한다. 예를 들어, 시푸류셀 T, 암 백신은 최소 증상 전이성 CRPC에 대해 승인되었다 (Kantoff et al 2010). 최근에, 면역 관문 억제제 (ICI)는 CRPC를 갖는 환자에 대해 잠재적인 신규한 치료 양식으로서 평가되었다. 예를 들어, PD-1 억제제 펜브롤리주맙은 전립선-특이적 항원 (PSA), 방사선사진 반응, 및 암 통증의 해소(resolution of cancer pain)의 정규화와 함께 항-안드로겐 차단제 엔잘루타마이드에 대한 진행 이후 CRPC 환자에서 촉진된 예비 임상 활성을 나타내었다 (Graff et al 2016). 관측된 임상 활성의 가능한 설명은 엔잘루타마이드에 대한 노출에 의한 상향조절된 PD-L1 발현의 관찰에 기초한다 (Bishop et al 2015). 이러한 데이터는 CRPC에서의 면역요법에 대한 반응의 가능성은 엔잘루타마이드 요법에 대한 진행 이후에 개선될 수 있음을 시사한다. 또한, 종양 및 말초 혈액 모두에서 발견된 표적화 면역억제성 세포 하위세트는 전립선암 환자에서 항종양 면역 반응을 강화시키는 데 중요할 수 있다 (Miller et al 2010; Idorn et al. 2014).

[0489] CRPC에서의 안드로겐 합성 억제제의 실패 이후 엔잘루타마이드와의 아테졸리주맙의 조합의 다기관, 무작위 3상 시험이 진행 중이며; 이 연구로부터의 결과는 아직 이용가능하지 않다 (NCT03016312).

[0490] 1.2 카보잔티닙

[0491] 카보잔티닙 (XL184)은 MET, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR), AXL, 및 RET를 포함하는 종양 세포 증식 및/ 또는 종양 신생혈관형성에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 다중 수용체 티로신 키나제 (RTK)의 강력한 억제제이다. MET 및 AXL의 증가된 발현은 몇몇 암의 전임상 모델에서의 VEGFR 억제제에 대한 저항성의 발달과 연관되었다 (Shojaei et al 2010, Zhou et al 2016, Sennino et al 2012, Ciamporceri et al 2015). 또한, 카보잔티닙의 표적은 TYRO3, MER, 및 AXL (종양-보조된 대식세포 [TAM] 계열 키나제)를 포함하는 종양-면역 억제를 촉진하는 데 연루된다. 카보잔티닙은 RCC, UC, CRPC, 및 NSCLC를 포함하는 몇몇 종양 유형에 걸쳐 넓은 전임상 및 임상 활성이 실증되었다. 미국 및 유럽의 연합에서, 카보잔티닙 캡슐 (140 mg)은 진행성, 전이성 갑상선 수질암의 치료에 대해 승인되고 (Elisei et al 2013; CometriqTM US PI and EMA SmPC), 카보잔티닙 정제 (60 mg)는 선행 항-혈관신생/VEGFR-표적 요법 이후의 진행성 RCC를 갖는 환자에 대해 승인된다 (Choueiri et al 2015, Choueiri et al 2016, CabometyxTM US PI and EMA SmPC). 카보잔티닙은 중간- 및 좋지않은-위험 (NCCN 2017)의 미치료된 RCC를 갖는 환자에서의 권장된 요법으로서 열거되어 있고, 현재 수니티닙과 비교하여 통계적으로 개선된 PFS에 기초하여 미국 및 유럽 연합에서의 관리 기간에 의해 검토 중에 있다 (Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017, Choueiri et al [Ann Oncol] 2017).

[0492] 카보잔티닙 약리학, 독성학, PK, 및 임상 데이터의 요약은 후원자 (또는 지명자)에 의해 공급된 연구자의 브로셔에 포함되어 있고, 이는 연구 개시하기 전에 검토되어야 한다.

[0493] 1.2.1 비임상 독성학

[0494] 카보잔티닙 비임상 독성학은 복수개의 종에서의 단일- 및 반복-용량 연구에 있어서 특성규명되었다. 세부사항은 연구자의 브로셔에서 찾을 수 있다.

[0495] 1.2.2 신장 세포 암종에서의 임상 경험

[0496] 사전 치료된 RCC에서의 카보잔티닙 승인은 적어도 하나의 VEGFR-TKI와 함께 선행 요법을 받은 진행성 질환을 갖는 658명의 대상체 (330 카보잔티닙, 328 에버롤리무스)에서 에버롤리무스과 오픈 라벨 카보잔티닙 (60 mg, 정제)을 비교하는 다기관, 무작위화된, 통제된 3상 연구의 결과에 기초하였다 (Choueiri et al 2015, Choueiri et al 2016, Cabometyx US PI 및 EMA SmPC). 카보잔티닙은 대조군 애암 (에버롤리무스)에서의 치료의 표준과 비교되는 1차 평가변수 (PFS) 및 두 2차 평가변수 (ORR, OS)에서 통계적으로 유의미한 개선을 실증하였다. 무작위화된 최초 375명의 대상체 (1차 평가변수 치료 목적 모집단)에서 수행된 1차 PFS 분석에서, 계층화 인자에 대해 조정된 독립적인 방사선과학 위원회 (IRC)에 따른 HR은 하기와 같았고: 0.58 (95% CI: 0.45, 0.74; 계층화된

로그-순위 p -값 < 0.0001), PFS의 평균 기간에 대한 카플란-마이어 추정값은 카보잔티닙 아암에서의 7.4 개월 대 에버롤리무스 아암에서의 3.8 개월이었다. PFS의 주분석시에 치료 목적 (ITT) 모집단에서 수행된 IRC에 따른 ORR의 주분석에서, 카보잔티닙 및 에버롤리무스 아암에 대한 ORR은 하기와 같았다: 17% (95% CI: 13, 22) 및 3% (95% CI: 2, 6), 각각 (비계층화된 p -값 <0.0001). 무작위화된 마지막 대상체로부터의 13개월의 최소 후속조치를 제공하는 예측하여-정의된 컷오프 일자와 함께 후속된 계획되지 않은 중간 OS 분석에서, 에버롤리무스 아암과 비교되는 카보잔티닙 아암에서의 대상체에 대해 OS의 매우 통계적으로 유의미한 연장이 실증되었고: 계층화 인자에 대해 조정된 HR은 하기와 같았다: 0.66 (95% CI: 0.53, 0.83; 계층화된 로그-순위 p -값 0.0003). OS의 평균 기간에 대한 카플란-마이어 추정값은 카보잔티닙 아암에서 21.4 개월 그리고 에버롤리무스 아암에서의 16.5 개월이었다. PFS, OS, 및 ORR의 광범위한 하위그룹 분석에 대한 결과는 카보잔티닙 치료 대 에버롤리무스에 대한 일관된 이점을 나타내었다. 카보잔티닙의 관측된 임상 활성은 메모리얼 슬로언 케터링 암센터 (MSKCC) 기준에 따른 모든 위험 카테고리에서의 대상체에 적용되었고, 이는 이전 치료 및 종양 부담의 범위와 무관하였다. 카보잔티닙에 대해 알려진 안전성 프로파일과 일치되어 빈도의 내림차순으로의 연구시 카보잔티닙을 받은 대상체에 대해 가장 빈번하게 보고된 AE는 설사, 피로, 메스꺼움, 줄어든 식욕, 손발바닥 홍반성 감각이상 (PPE), 고혈압, 구토, 체중 감량, 및 변비였다 (Cabometyx US Prescribing Information). 부작용은 일반적으로 대상체의 60%에서 실시되는 60 mg 내지 40 mg의 용량 감소와 함께 용량 변화 (감소 및 중단) 및 대상체의 20%에서 실시되는 40 mg 내지 20 mg의 추가의 용량 감소로 적절하게 관리되었다. AE로의 치료 중단은 2개의 처리 아암 (각 아암에서의 10% 발병률) 사이에서 유사하였고, 카보잔티닙 아암에서의 치료 중단을 야기하는 가장 빈번한 AE는 줄어든 식욕 및 피로였다.

[0497]

또한, 연구 결과는 국가 암 기관의 (NCI) 암 요법 평가 프로그램과 함께의 공동작업의 일부로서 실시되는 사전-미치료된 RCC를 갖는 157명의 대상체 (79 카보잔티닙, 78 수니티닙)에서 카보잔티닙 (60 mg)의 무작위 2상 시험으로부터 긍정적이었다 (CTEP; Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017). 상기 시험은 그것의 1차 평가변수를 충족시켰고, 이는 국제 전이성 RCC 데이터베이스 컨소시엄 기준에 따른 중간- 또는 좋지 않은-위험의 진행성 RCC를 갖는 사전 치료되지 않은 대상체에서의 수니티닙과 비교하여 카보잔티닙에 대해 PFS에서의 통계적으로-유의미하고 그리고 임상적으로-유의미한 개선을 실증한다. 카보잔티닙 아암에 대한 연구자에 따른 평균 PFS는 수니티닙 아암에 대한 5.6 개월 (95% CI 3.4, 8.1)과 비교하여 8.2 개월 (95% CI 6.2, 8.8)이었다. 카보잔티닙은 수니티닙 (조정된 HR, 0.66, 95% CI 0.46 내지 0.95; Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017)과 비교하여 34%까지 질환 진행 또는 사망의 속도를 감소시켰다. 카보잔티닙 아암에 대한 IRC에 따른 평균 PFS는 수니티닙 아암에 대한 5.3 개월 (95% CI 3.0, 8.2)과 비교하여 8.6 개월 (95% CI 6.8, 14.0)이었다 (Choueiri et al [Ann Oncol] 2017). 중앙 OS는 카보잔티닙 아암에 대해 26.6 개월 그리고 수니티닙 아암 (HR 0.79, 95% CI 0.53, 1.2; 양측 $p=0.27$)에 대해 21.2 개월이었다. 인과관계와 무관하게 \geq 등급 3의 부작용은 카보잔티닙 대상체의 68%에서 그리고 수니티닙 대상체의 65%에서 일어났고; 이러한 사건은 설사 (카보잔티닙 10%, 수니티닙 11%), 피로 (6%, 17%), 고혈압 (28%, 21%), PPE (8%, 4%), 및 혈액학적 사건 (2%, 21%)을 포함하였다. 두 연구 아암에서, 16 명의 대상체 (20% 카보잔티닙, 21% 수니티닙)는 AE로 인하여 연구 치료가 중단되었다. 연구의 카보잔티닙-치료된 아암에서의 안전성 데이터는 진행성 RCC를 갖는 대상체에서의 이전의 연구에서 관측된 것과 일치하였다.

[0498]

1.2.3 요로상피 암종에서의 임상 경험

[0499]

카보잔티닙 (60 mg)은 재발성 및 난치성의 전이성 UC를 갖는 대상체의 오픈 라벨 2상 연구에서의 단일 제제로서 평가되었다 (NCT01688999, Apolo et al [J Clin Oncol] 2016). 방광, 요도, 요관, 또는 신우의 진행성 전이성 암종의 진단을 받은 총 67명의 자격있는 대상체는 3개의 코호트에서 등록되었다. 최대 코호트 (코호트 1)에는 전이성 UC를 갖는 50명의 대상체가 등록되었다. 코호트 1에서, 42명의 평가가능한 대상체에 대한 ORR의 1차 평가변수는 단일-제제 카보잔티닙에 대한 7 PR 및 1 완전한 반응 (CR)과 함께 19.1%이었다. 이러한 대상체에 대한 평균 PFS 및 중앙 OS는 하기와 같다: 3.7 개월 (95% CI: 3.1, 6.5) 및 8.0 개월 (95% CI: 5.2, 10.3), 각각. 모든 코호트 ($n=67$)에 걸쳐, 카보잔티닙 치료와 관련된 가장 빈번한 (\geq 5% 발병률) 등급 3 AE는 피로 (9%), 고혈압 (7%), 및 저인산염혈증 (6%)이었다. 카보잔티닙-관련된 등급 4 AE는 저마그네슘혈증 (3%) 및 증가된 리파제 (1%)에 대해 기록되었다.

[0500]

난치성 전이성 UC 및 다른 비뇨생식 (GU) 종양을 갖는 대상체에서의 진행 중인 1상 임상시험에서, 카보잔티닙은 PD-1에 대한 단클론성 항체인 니볼루맙과 조합하여 (이중(doublet)으로 지칭됨) 그리고 단클론성 항체 표적화 CTL4-A인 이필리무맙 및 니볼루맙과 조합하여 (삼중(triplet)으로 지칭됨) 평가되었다 (Apolo et al 2016, Nadal et al 2017). 이중 및 삼중 조합은 잘 용인되었고, 비 용량-제한 독성 (DLT)은 보고되지 않았다 (Apolo

et al 2016). 이중 조합에 대한 권장된 2상 용량은 IV 격주로의 (q2w) 니볼루맙 3 mg/kg과 함께의 매일 (qd)의 카보잔티닙 40 mg이었고, 삼중 조합의 경우 IV q2w로의 니볼루맙 3 mg/kg 및 IV 매3주마다 (q3w; 최대 4 용량)의 이필리무맙 1 mg/kg과 함께의 qd로의 카보잔티닙 40 mg이었다. 데이터 컷오프에서, 두 이중 및 삼중 조합에 걸친 42명의 대상체는 안전성 및 반응 분석에 대해 평가가능하였다. 고도로 전처리된 GU 종양을 갖는 모든 대상체에 걸친 ORR은 33%이었다 (Nadal et al 2017). 전이성 UC 대상체 중에서, 38% ORR은 15% 달성된 CR로 보고되었다. 또한, 희귀한 UC 유형 예컨대 방광의 요막관 선암종 및 편평상피 세포 암종을 갖는 대상체는 이러한 병용 요법에 반응한다. 16 개월의 중앙 후속조치 이후, 중앙 DOR은 대략 70% 진행 중인 반응으로 도달되지 않았고; 중앙 OS는 등록된 GU 암 중에서 20개월이었다. 이중 조합 (n=24 대상체)에 대해 탐구된 모든 상이한 용량 수준에 걸친 등급 3 또는 4 치료-관련된 AE는 피로 (12%), 고혈압 (8%), 설사 (4%), 메스꺼움 또는 구토 (4%), 복통 (4%), 혈전색전성 사건 (4%), 및 신장 감염 (4%)이었다. 삼중 조합 (n=18 대상체)에 대해 탐구된 모든 상이한 용량 수준에 걸친 가장 빈번한 등급 3 또는 4 치료-관련된 AE는 피로 (11%), 고혈압 (17%), 설사 (5%), 식욕부진 (5%), 경구 점막염 또는 목 아픔 (5%), 혈전색전성 사건 (5%)이었다. 이중 조합 아암에 대한 면역-관련된 등급 3 또는 등급 4 AE는 무균수막염의 하나의 경우를 포함하였고, 삼중 조합 아암에 대해 각각 결장염 및 간염 중 하나의 사건을 포함하였다. 모든 탐구된 용량 수준에 걸친 이중 아암에 대한 2 대상체에서 기록된 등급 3 또는 4 실험실 이상은 줄어든 중성구수 (n=6), 저인산염혈증 (n=5), 증가된 리파제 (n=4), 줄어든 혈소판 수 (n=2), 저나트륨혈증 (n=2), 및 단백뇨 (n=2)이었다. 모든 탐구된 용량 수준에 걸친 삼중 아암에 대한 2 대상체에서 기록된 등급 3 또는 4 실험실 이상은 저인산염혈증 (n=4), 증가된 리파제 (n=4), 줄어든 럼프구수 (n=3), 저나트륨혈증 (n=2), 저칼슘혈증 (n=2), 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 증가된 (n=2, 둘 다 등급 3), AST 증가된 (n=1, 등급 3), 및 아밀라아제 증가된 (n=1)이었다. 등급 5 AE는 존재하지 않았다. 이러한 시험은 현재 확장 코호트에서 GU 암을 갖는 추가의 대상체가 등록된다.

[0501] 1.2.4 거세-재발성 전립선암에서의 임상 경험

2상 연구 (Smith et al 2013, Smith et al 2014, Basch et al 2015)에서의 카보잔티닙-치료된 CRPC 대상체에 대한 촉진된 예비 결과 이후, 무작위화된, 이중맹검, 비교기 통제된 3상 연구는 골 전이를 갖는 진행성 CRPC를 갖는 고도로 사전치료된 대상체에서 수행되었다. 대상체는 무작위 추출되어 카보잔티닙 또는 프레드니손을 받았고, 1차 평가변수는 OS이었다. OS의 사전명시된 주분석은 모든 무작위화된 대상체의 ITT 분석에 기초하였고, 하기 특징의 프레드니손 아암과 비교하여 카보잔티닙 아암에서 대상체에 대한 통계적으로 유의미한 개선이 실증되지 않았고: (HR=0.90 [95% CI: 0.76, 1.06; 계층화된 로그-순위 p-값 0.213]); OS의 평균 기간에 대한 카플란-마이어 추정값은 카보잔티닙 아암에서 11.0 개월 그리고 프레드니손 아암에서 9.8 개월이었다 (Smith et al 2016). 상기 연구가 그것의 1차 평가변수를 충족시키는 것에 실패하더라도, 촉진된 활성은 여전히 2차 및 탐구의 평가변수에서 실증되었다. 2차 효능 평가변수는 12주 차에 IRC에 따라 골 스캔 반응 (BSR; 연조직 질환 진행이 없는 기준선과 비교하여 총 골-스캔 병변 면적에서의 ≥30% 감소로서 정의됨)을 갖는 대상체의 비율이었다. 분석은 프레드니손 아암과 비교되는 카보잔티닙 아암에서의 BSR의 통계적으로 유의미한 개선을 실증하였다 (42% 대 3%; 계층화된 코크란-멘델-핸젤 [CMH] p-값 < 0.001). BSR의 평균 기간은 5.8 대 1.8 개월이었다. 연구자에 따른 평균 PFS (연구의 평가변수)는 카보잔티닙 아암에서의 5.6 개월 그리고 프레드니손 아암에서의 2.8 개월이었다 (HR=0.48 [95% CI: 0.40, 0.57; 계층화된 로그-순위 p-값 < 0.0001]). 카보잔티닙 치료는 또한 골격-관련된 사건의 발병률 및 골-관련된 바이오마커에서의 개선과 연관되었다.

CRPC 대상체에서의 추가의 촉진되는 예비 결과는 ICI 니볼루맙 (+/- 이필리무맙)과 카보잔티닙을 배합하는 진행 중인 1상 연구에서 관측되었다. 전이성 CRPC (11%)을 갖는 9명의 등록된 대상체 중 하나는 PR을 겪었고, 67%는 그것의 최상의 반응으로서 안정 병변을 가졌다. (Nadal et al 2017). 이러한 결과는 CRPC에서의 ICI와 카보잔티닙의 조합의 추가의 평가를 보장한다.

[0504] 1.2.5 비-소세포 폐암에서의 임상 경험

카보잔티닙은 진행성 NSCLC를 갖는 환자에서 몇몇 초기 단계 임상 시험에서 단일 제제로서 또는 조합하여 평가되었다.

오픈 라벨, 무작위화된 2상 연구에서, EGFR 유전적 변이를 갖는 125명의 NSCLC 대상체는 카보잔티닙, 에를로티닙, 또는 제2 또는 3차 치료로서 조합되는 두 제제를 받았다 (Neal et al 2016). 에를로티닙 단독과 비교하여, 1차 평가변수 PFS는 단일 제제 (4.3 대 1.8 개월; HR=0.39, p=0.0003)에서 그리고 에를로티닙 (4.7 대 1.8 개월; HR=0.37, p=0.0003)과 조합하여 카보잔티닙을 받는 대상체에서 상당하게 개선되었다. 카보잔티닙 치료된 대상체에 대해 추정된 중앙 OS는 9.2 개월 (95% CI 5.1, 15.0)이었고, 에를로티닙과의 카보잔티닙의 경우에 13.3

개월 (95% CI 7.6, NR)이었고, 에를로티닙 단독의 경우에 5.1 개월 (95% CI 3.3-9.3)이었다. 카보잔티닙 단독으로 치료된 대상체에 대한 ORR은 11%이었고, 에를로티닙과의 카보잔티닙의 조합은 3%이었고, 에를로티닙 단독은 3%이었다. 현저히, 최상의 반응으로서의 진행은 단독으로 또는 에를로티닙과 조합하여 카보잔티닙으로 치료된 대상체에 대한 23-24%와 비교하여 에를로티닙 단독으로 치료된 대상체의 66%인 것으로 보고되었다. 단일-제제 카보잔티닙에 대한 가장 흔한 등급 3 또는 4 AE는 고혈압 (25%), 피로 (15%), 경구 점막염 (10%), 설사 (8%), 및 혈전색전증 사건 (8%)이었다. 호흡 부전으로 인한 하나의 사망은 카보잔티닙 아암에서 일어나는 연구 약물과 가능하게 관련된 것으로 평가되었고, 폐렴으로 인한 하나의 사망은 카보잔티닙 아암이 추가된 에를로티닙에서 일어나는 연구 약물 또는 조합과 관련되는 것으로 평가되었다.

[0507] 무작위화된 중단 2상 연구에서, 진행성 NSCLC를 갖는 60명의 대상체가 등록되었고, 단일 제제 요법으로서 카보잔티닙을 받았다 (Schöffski et al 2017). ORR은 그것의 최상의 반응으로서 안정 병변을 겪은 대상체의 10% 및 48.3%이었다. 이 연구에서의 평균 PFS는 4.0 개월이었다.

[0508] 단일-아암, 오픈 라벨 2상에서, 진행성 RET-재배열된 NSCLC를 갖는 26명의 대상체는 단일-제제 요법으로서 카보잔티닙을 받았다 (Drilon et al 2016). 상기 연구는 28% (95% CI 12, 49)의 전체적인 반응 속도를 사용하여 그 것의 1차 평가변수를 충족시켰다. 치료의 평균 기간은 4.7 개월이었다. 평균 PFS는 5.5 개월 (95% CI 3.8 내지 8.4)이었다. 중앙 OS는 9.9 개월 (95% CI 8.1 내지 도달되지 않음)이었다. 가장 흔한 등급 3 치료-관련된 AE는 리파제 상승 (15%), 증가된 ALT (8%), 증가된 AST (8%), 줄어든 혈소판 수 (8%), 및 저인산혈증 (8%)이었다. 치료-관련된 사망은 보고되지 않았다.

1.2.6 면역학적 효과

[0510] 카보잔티닙은 MET, VEGFR, 및 RET를 포함하는 종양 세포 증식 및/또는 종양 신생혈관형성에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 복수개의 RTK의 강력한 억제제이다. 또한, 카보잔티닙의 표적은 하기를 촉진하는 것과 연관된다: 종양 면역 억제 (TYRO3, MER, 및 AXL (TAM 계열 키나제) 포함). 전임상 및 예비 임상 평가를 통해 카보잔티닙 치료는 잠재적으로 면역-매개된 공격에 대해 이들을 보다 감수성하게 만드는 방식으로 종양 세포 및 종양 미세환경에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 첫과 결장 암종 세포주 (MC38-CEA)를 이용하는 시험관내 및 생체내 실험은 카보잔티닙 치료가 면역 조절 및 면역 하위세트 컨디셔닝 (Kwila et al 2014)을 변경하는 것을 실증하였다. 구체적으로, 시험관내 카보잔티닙으로의 종양 세포의 치료는 주조직 적합성 복합체 (MHC) 부류 1 항원의 증가된 종양-세포 발현 및 T-세포-매개된 사멸에 대한 종양 세포의 더 큰 감수성을 야기하였다. 마우스 MC38-CEA 종양 모델에서, 카보잔티닙 치료는 증가된 주변 CD8+ T-세포수, 줄어든 조절 T-세포 (Tregs) 및 골수-유래된 억제 세포 (MDSCs), 및 줄어든 Treg 억제제 활성을 야기하였다. 또한, MDSC 및 TAM에 의한 증가된 CD8+ T-세포 침윤 및 줄어든 침윤을 포함하는 상승작용 효과는 폭스바이러스-기반 암 백신이 마우스 종양 모델에서의 카보잔티닙 이외에 첨가되는 경우에 관측되었다.

[0511] 임상 설정에서, 카보잔티닙으로의 치료 이후 면역억제성 T_{reg} 림프구의 감소는 섹션 1.2.3에 논의된 진행성 난치성 UC를 갖는 대상체의 2상 연구에서 관측되었다 (Apolo et al 2014). 전이성 삼중-음성 유방암에서의 2상 연구에서, 카보잔티닙-치료된 대상체는 순환 CD3+ T 림프구의 분율의 지속적 증가 및 CD14+ 단핵구의 지속적 감소를 경험하였고, 이는 가능하게는 전신 항종양 면역력의 활성화를 반영한다 (Tolaney et al 2016).

[0512] 이와 함께, 상기 제시된 전임상 및 임상 관찰은 카보잔티닙이 PD-1 판문 억제제로의 병용 치료로부터의 상승작용 효과에 대한 기회를 제공할 수 있는 면역허용된 환경을 촉진하는 것을 제시한다.

1.3 근거

1.3.1 연구 및 연구 설계에 대한 근거

치료 조합에 대한 근거:

[0516] MET, VEGFR, 및 RET를 포함하는 RTK의 강력한 억제를 통해, 카보잔티닙은 진행성 UC, RCC, CRPC, 및 NSCLC를 포함하는 복수개의 종양 유형에 걸친 단일 제제로서의 임상 활성이 실증되었다. 또한, 카보잔티닙의 표적은 TYRO3, MER, AXL (TAM 계열 키나제)을 포함하는 종양-면역 억제를 촉진하는 것과 연관된다. 순환하는 면역 억제 성 세포 및 면역 효과기 세포 (Apolo et al [J Clin Oncol] 2014)에 대한 전임상 연구 (Kwila et al 2014, Song et al 2015, Lu et al 2017) 및 임상 관찰은 카보잔티닙이 종양 PD-L1 발현과 독립적일 수 있는 ICI와의 병용 치료로부터 상승작용 효과에 대한 기회를 제공할 수 있는 면역-허용된 환경을 촉진하는 것을 시사한다. 진

행성 UC, RCC, 및 NSCLC를 포함하는 복수개의 종양 유형에서 또한 임상 활성이 실증된 강력한 PD-L1 억제제인 아테졸리주맙은 이러한 평가에 대한 적절한 병용 요법이다.

[0517] 용량 증가 단계에 대한 근거:

[0518] 연구의 용량 증가 단계에서, 아테졸리주맙의 표준 투약 요법과의 카보잔티닙의 조합에 대한 적절한 카보잔티닙 용량 및 치료 스케줄은 진행성 UC 또는 RCC를 갖는 대상체에서 확립될 것이다. 이는 3개의 가능한 카보잔티닙 용량 수준 및 2개의 가능한 치료 스케줄을 평가하는 종래의 "3 플러스 3" 용량-증가 연구 설계의 실행을 통해 달성될 것이다.

[0519] 용량 증가 단계는 표준 투약 계획으로 개시되었다. 3명의 대상체는 용량 수준 1 (아테졸리주맙 1200 mg IV q3w 과의 카보잔티닙 40 mg qd)로 코호트 1에서 증가되었다. 코호트 1의 CRC 검토 시점에서, 최초 3명의 대상체에서 용량-제한 독성 (DLT), irAE, AESI, 또는 SAE는 없었고; 모든 3명의 대상체는 완료된 DLT 평가 기간을 가졌고, 사이클 4로의 안전성 후속조치는 최초 등록된 대상체에 대해 이용가능하였다. 카보잔티닙과 관련된 하기 AE는 코호트 1 (하나의 대상체에서 각각): 구내염, PPE, 소화불량 (각각 등급 1); 고혈압 (등급 3)에서 보고되었다. 카보잔티닙과 관련된 하기 실험실 이상은 (달리 주지되지 않는 한 하나의 대상체에서) 보고되었다: 증가된 AST, 증가된 리파제, 저나트륨혈증, 저알부민혈증, 증가된 혈청 크레아티닌, 단백뇨, 증가된 알칼리성 포스파타제 (ALP) (2개의 대상체), 줄어든 절대적인 중성구 (각각의 등급 1); 저인산염혈증 (등급 2). 등급 4 또는 5 사건은 없었다. 용량 수준 2 (아테졸리주맙 1200 mg IV q3w과의 카보잔티닙 60 mg qd)에서의 코호트 2 및 용량 수준 1으로 추가의 3명의 대상체를 갖는 코호트 1에서 증가가 지속된다.

[0520] 선택된 종양 유형을 평가하기 위한 근거:

[0521] 확장 단계에서, UC, RCC, CRPC, 및 NSCLC에서의 8개의 종양 특이적 코호트는 권장된 용량 및 스케줄에 대한 이들의 종양 정후에 있어서 안전성 및 효능을 추가로 평가하기 위해 병용 치료를 받도록 등록될 것이다. 계획된 확장 코호트에 대한 근거는 이를 고령 종양에서의 두 약물의 이용가능한 단일-제제 임상 활성 및 안전성에 기초한다. 카보잔티닙의 단일-제제 활성은 미치료된 그리고 사전치료된 RCC (Choueiri et al 2015; Choueiri et al 2016; Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017), 사전치료된 UC (Apolo et al [J Clin Oncol] 2016), 사전치료된 CRPC (Smith et al 2013, Smith et al 2014, Basch et al 2015, Smith et al 2016), 및 NSCLC (Neal et al 2016, Drilon et al 2016, Schöffski et al 2017)에서 실증되었다. 아테졸리주맙은 백금-사전치료된 그리고 시스플라틴-부적격의 미치료된 UC (Rosenberg et al 2016; Loriot et al 2016), 사전치료된 RCC (Bellmunt et al 2016; McDermott et al 2016)뿐만 아니라 화학요법 미치료된 및 화학요법 사전치료된 NSCLC (Peters et al 2017; Rittmeyer et al 2017; Fehrenbacher et al 2016, Reck et al 2017)에서 단일 제제로서의 임상 활성을 실증하였다. 또한, 아테졸리주맙은 미치료된 RCC (Atkins et al 2017)에서 VEGF-표적화 항체와 조합되는 촉진된 임상 활성을 나타내었다.

[0522] 치료적 암 요법의 표준을 미리 받은 대상체서의 아테졸리주맙과 조합되는 카보잔티닙을 탐구하는 것 이외에, 확장 코호트 1, 3, 및 4는 치료를 받지 않은 대상체를 포함할 것이다. 이것은 이러한 종양 정후에서의 두 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 관측된 단일-제제 활성 및 ICI 요법이 치료되지 않고, 사전치료된 암 환자에서 탐구되는 발전된 치료 환경에 의해 지지된다.

[0523] 확장 코호트 1에 대한 근거:

[0524] 확장 코호트 1에서 진행성 비치료된 RCC를 갖는 대상체가 평가될 것이다. 진행성 RCC를 갖는 환자에 대한 현재 치료 지침은 초기 전신 항암 요법으로서 VEGFR-표적화된 제제를 포함한다 (Escudier et al 2016; Sutent [수니티닙] SmPC; Votrient [파조파닙] SmPC). 카보잔티닙은 선행 VEGFR-표적 요법 이후에 RCC에서 승인되었다 (Choueiri et al 2015; Choueiri et al 2016; Cabometyx [카보잔티닙] SmPC). 최근에, 카보잔티닙은 국제 전이성 RCC 데이터베이스 컨소시엄 (IMDC) 기준에 따라 중간- 또는 좋지 않은-위험의 투명 세포 RCC를 갖는 미치료된 환자에서 수니티닙과 비교되는 개선된 임상 결과를 실증하였다 (Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017; Choueiri et al [Ann Oncol] 2017). 이러한 결과에 기초하여, 카보잔티닙은 중간- 및 좋지 않은-위험의 미치료된 RCC에서의 권장된 요법으로서 열거되었다 (NCCN 2017). 또한, PD-1 억제제 니볼루맙은 선행 요법 (Opdivo [니볼루맙] SmPC) 이후의 단일 제제로서 승인되었고, 더욱 최근에, 니볼루맙 및 이필리무맙 (CTLA-4 길항제)의 조합은 중간- 및 좋지 않은-예후의 미치료된 RCC 환자에서 수니티닙과 비교되는 개선된 OS가 실증되었다 (Escudier et al 2017; NCT02231749). 아테졸리주맙은 또한 진행성 RCC를 갖는 대상체에서 VEGF 표적 치료제 베바시주맙과 조합하여 또는 단일 제제로서 예비 임상 활성이 실증되었다 (McDermott et al 2016; Atkins et al

2017). 또한, 제제 표적화 CTLA-4와 조합되거나 또는 VEGF(R)-표적화된 요법과 조합되는 ICI의 몇몇 3상 연구가 진행 중이다 (NCT02231749; NCT02684006; NCT02811861; NCT02853331; NCT02420821; NCT03141177). 이러한 임상 관찰은 진행성 미치료된 RCC를 갖는 대상체에서의 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 조합의 임상 활성에 대한 가능성을 유지하였다.

[0525] 확장 코호트 2, 3, 5, 및 7에 대한 근거:

상기에 논의된 바와 같이, 카보잔티닙 및 아테졸리주맙은 이전에 치료된 진행성 UC, RCC, 및 NSCLC를 갖는 환자에서 단일 제제로서 임상 활성이 모두 실증되었다. 이들 환자 모집단에서의 2종의 제제의 조합의 평가는 환자에 대한 더 큰 임상적 이점을 제공하는 상승작용적 효과를 확인하는 역할을 할 수 있다. ICI 요법을 이전에 진행받은 환자가 등록된 코호트 5 (UC) 및 7 (NSCLC)에서, 아테졸리주맙과 카보잔티닙의 조합은 암 환자의 생존 및 DOR을 연장하는 목표로 ICI 요법에 대해 재민감화되는 전략으로서 사용된다. ICI는 2차 설정과 같은 1차 설정에서 진행성 UC 및 NSCLC 모두에서의 치료 요법의 표준이다 (Davarpanah et al 2017, Hanna et al 2017). 치료 설정, 종양 유형 및 PD-L1 발현 수준에 따라, 환자의 20-45%는 초기에 단일 제제 ICI 요법에 반응한다. 이러한 임상적 이점에도 불구하고, 다수의 환자는 ICI 요법에 저항성 이게 되고, 질환 진행이 발달된다. 또한, 환자의 하위세트는 반응하지 않고, ICI 요법에 앞서 난치성 (최상의 반응으로서의 진행성 질환 [PD])이다. ICI 요법에 대한 저항성을 극복하여야 하는 높은 충족되지 않은 필요성이 존재한다. NSCLC를 갖는 환자가 등록된 최근 연구에서, 선행 ICI 요법에 대한 저항성은 니볼루맙과 조합되는 카보잔티닙과 유사한 표적 프로파일을 갖는 VEGFR-TKI (시트라바티닙)에 의해 역전될 수 있다 (Leal et al 2017). 이러한 관찰은 집 5 및 7에서의 선행 ICI 요법 당일 또는 그 이후에 진행된 대상체에서 카보잔티닙 및 아테졸리주맙 조합을 평가하는 근거를 지지한다.

[0527] 확장 코호트 4에 대한 근거:

확장 코호트 4에서 시스플라틴-적격의 미치료된 UC를 갖는 대상체가 평가될 것이다. UC 환자에 대한 현재 치료 지침은 시스플라틴-기반 화학요법을 포함한다 (Milowsky et al 2017; Witjes et al 2017). 그러나, 시스플라틴-기반 요법은 상당한 독성과 연관되고, 이에 따라 "적합한(fit)" 환자에서만 적용가능하다 (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0-1, GFR ≥ 65 mL/min을 갖는 신장 기능, 청력 손상 및 말초 신경병증의 부재 [둘 다 부작용에 대한 일반 용어 기준 {CTCAE} v4에 따른 등급 2 미만]). 또한, 침습성 UC를 갖는 다수의 환자는 65세 초과이다. 시스플라틴-기반 화학요법으로의 고령의 환자의 치료는 동반이환 병태의 존재로 인하여 극복과제이다. 1차 시스플라틴-기반 화학요법을 받을 수 있는 환자에서, 평균 생존률은 대략 15 개월이고, 평균 PFS는 대략 8 개월이고, ORR은 대략 50%이다 (von der Maase et al 2000, von der Maase et al 2005). 시스플라틴-기반 조합 화학요법의 이용가능성에도 불구하고, 5-년 생존율은 현재 단지 대략 15%이고, 내장 질환이 존재하는 환자에서 10% 미만이다 (Sternberg et al 2006; von der Maase et al 2005). 이는 더 효과적인 1차 요법은 UC의 치료에 필요하다는 것을 나타낸다. 최근에, 면역 세포 및 종양 세포의 ICI 요법 표적화 PD-1 또는 PD-L1 신호전달 경로는 UC를 갖는 백금-사전치료되고, 시스플라틴 부적격의 환자에서 임상 효능, 안전성, 및 내성이 실증되었다 (Tecentriq [아테졸리주맙] SmPC; Keytruda [펩브롤리주맙] SmPC). 또한, ICI는 몇몇 3상 연구에서 미치료된 시스플라틴-자격있는 환자에서의 단일 제제 또는 조합으로서 평가되고 있다 (NCT02807636, NCT02853305, NCT02516241, NCT03036098). 또한, PD-1 억제제 니볼루맙과 조합되는 카보잔티닙의 1상 연구에서, 촉진된 임상 활성은 GU 종양을 대상체에서 관측되었다 (Nadal et al 2017). 이러한 임상 관찰은 확장 코호트 4에서 아테졸리주맙과의 카보잔티닙의 병용 요법의 임상 활성에 대한 가능성을 유지한다.

[0529] 확장 코호트 6에 대한 근거:

확장 코호트 6에서, 사전에 엔잘루타마이드 및/또는 아비라테론 아세테이트를 받고, 연조직에서 방사선사진 질환 진행의 경험이 있는 CRPC를 갖는 대상체가 등록될 것이다. 엔잘루타마이드에 대한 노출 이후 PD-L1 과발현은 ICI 요법에 대한 면역학적 항종양 반응과 관련되었다 (Graff et al 2016, Bishop et al 2015). 또한, 표적화 면역 억제성 세포는 전립선암을 갖는 환자에서의 항종양 면역 반응을 추가로 확대시키기 위한 치료 전략으로서 제시되었다. 예를 들어, MET 억제는 종양 및 림프절로의 중성구 동원을 방해하는 것으로 밝혀졌고, 이러한 활성은 T 세포 항종양 면역력을 강화시킨다 (Glodde et al 2017). 카보잔티닙으로 치료된 PTEN/p53 결핍 마우스에서의 전임상 연구는 중성구 매개된 항암 선천적인 면역 반응을 통해 침습성 전립선암의 신속 제거를 나타내었다 (Patnaik et al 2017). 또한, 종양 면역 회피 (Gabrilovich and Nagaraj 2009)에 관여되는 순환 MDSC의 높은 수준은 PSA 수준 및 전이와 연관되었다 (Vuk-Pavlović et al 2010, Brusa et al 2013, Hossain et al 2015, Idorn et al. 2014). 또한, 면역억제성 말초 혈액 조절 T 세포 (Treg)의 높은 수준은 전립선암을 갖는 환자에서 확인되었고, 항종양 반응을 방해할 수 있다 (Miller et al 2010). 카보잔티닙 및 ICI의 병용 요법은 전임상

CRPC 모델에서 잠재적으로 관련되는 것으로 실증되었고, 여기서 상기 조합은 종양 미세환경에서 MDSC의 면역억제성 활성을 감소시킴으로써 1차 및 전이성 부위 모두에서의 강력한 반응을 유도하였다 (Lu et al 2017). 전체적인 전임상 증거는 CRPC에 대한 치료적 전략으로서 아테졸리주맙과의 카보잔티닙의 조합을 지지한다.

[0531] 확장 코호트 8에 대한 근거: 확장 코호트 8에서, 선행 ICI 요법을 받지 않은 종양 유전적 변이 (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E)가 없는 진행 단계 IV 비-편평상피 NSCLC를 갖는 대상체가 등록될 것이다. NSCLC 환자의 이러한 하위세트에 대한 현재 치료 지침은 높은 PD-L1 발현 (종양 비율 점수 $\geq 50\%$)을 갖는 환자에서의 1차 요법으로서 단일 제제 펜브롤리주맙을 포함한다 (Reck et al 2016, Hanna et al 2017). 카보잔티닙은 제2 라인 치료화학요법의 표준과 비슷한 결과를 갖는 미선택된 사전치료된 NSCLC 대상체에서 단일-제제 활성이 실증되었다 (Neal et al 2016; Schöffski et al 2017). 카보잔티닙의 촉진된 단일-제제 활성이 또한 RET-재배열을 갖는 미치료된 그리고 사전치료된 NSCLC 대상체에서 실증되었다 (Drilon et al 2016). 아테졸리주맙은 도세탁셀과 비교하여 개선된 OS에 기초한 화학요법-사전치료된 NSCLC에서 승인되었다 (Rittmeyer et al 2017). 아테졸리주맙 단일 제제의 임상적으로 유의미한 활성을 또한 미선택된 미치료된 NSCLC 대상체에서 실증되었다. 예를 들어, 아테졸리주맙-치료된 환자에 대한 OS는 조합 화학요법 (아테졸리주맙으로의 23.5 개월 대 백금계 화학요법으로의 1012 개월)으로의 이력 데이터에 대해 유리하게 비교되었다. 미치료된 및 사전치료된 NSCLC 대상체에서의 객관적인 반응 속도는 PD-L1 상태에 의존적이었다 (Peters et al 2017). GU 암을 갖는 환자에서의 예비 결과는 ICI 와의 카보잔티닙의 조합은 더 큰 임상적 이점을 갖는 상승작용 효과가 밝혀질 수 있음을 시사한다 (Nadal et al ESMO 2017). 이를 임상 관찰는 확장 코호트 8에서 NSCLC 환자에서의 아테졸리주맙과 카보잔티닙의 병용 요법의 임상 활성에 대한 가능성을 유지한다. 최근에, 아테졸리주맙/화학요법/베바시주맙의 조합은 화학요법/베바시주맙과 비교하여 공동-1차 종점 PFS의 통계적으로 유의미한 개선을 실증하였다. PFS 분석 시점에서, OS의 공동-1차 종점의 데이터는 완전하지 않았다 (Reck et al 2017)

1.3.2 투약량 선택 및 치료 스케줄에 대한 근거

[0533] US 처방 정보에 따라, 아테졸리주맙은 각각의 21-일 주기의 1일 차에 매 3 주 (-2 일) 60분 (± 15 분)에 걸쳐 IV 주입으로서 1200 mg의 표준 투약 요법으로 투여될 것이다.

[0534] 용량-증가 단계에서, 카보잔티닙은 단계적 확대 코호트에서 20, 40, 또는 60 mg의 용량 수준으로 경구로 투여될 것이다. 육십(60) mg은 진행성 RCC의 단일-제제 치료에 대한 승인된 정제 용량 수준이고, 또한 재발성 및 난치성의 전이성 UC를 갖는 대상체의 2상 연구에서 단일 제제로서의 카보잔티닙의 평가를 위해 사용된 용량이었다. 용량-증가 단계는 코호트 1에서 40 mg 카보잔티닙 용량 수준으로 개시되었다. 이러한 용량은 RCC에서 3상 METEOR 연구에서 대상체에게 받은 41 mg/1일의 평균 1일 용량과 일치하였고, 또한 니볼루맙, PD-1/PD-L1 경로의 다른 항체 억제제와 조합되는 임상 평가의 경우에 카보잔티닙에 대해 결정된 권장된 용량이었다 (Apolo et al [Ann Oncol] 2016). 코호트 1에서, DLT는 확인되지 않았고, 60 mg 카보잔티닙으로의 코호트 2에의 등록 및 3개의 추가의 대상체를 갖는 코호트 1의 확장이 진행 중이다.

[0535] 초기 코호트는 카보잔티닙 및 아테졸리주맙이 사이클 의 1일 차에 개시되는 표준 투약 계획을 사용한다. 표준 투약 계획에 대한 초기 용량 증가 코호트가 평가된 이후에, 코호트 검토 위원회 (CRC)는 카보잔티닙의 그것의 제1 투여 (카보잔티닙 주입 투약 계획) 이후의 21일 차에 아테졸리주맙의 그것의 제1 주입을 받을 것인 용량 증가 단계에서의 대상체의 추가의 코호트를 등록하기 위해 선택될 수 있다. 이러한 스케줄의 실행을 허용하는 목적은 대상체가 카보잔티닙 단독에 대한 그것의 내성을 최적화하는 기회가 우선 주어지는 경우에 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 조합에 대한 개선된 내성을 가질지 여부를 평가하도록 CRC를 지원한다. 이러한 코호트에 대한 카보잔티닙 용량 수준은 CRC에 의해 결정될 것이나, 60 mg qd를 초과하지 않을 것이다.

[0536] 용량 증가 단계에서 등록된 모든 대상체가 DLT 평가 기간을 완료한 이후에, CRC는 이용가능한 모든 안전성 데이터에 기초하여 확장 단계에 대한 카보잔티닙 용량 및 스케줄을 추천할 것이다. 용량 확장 단계에서 등록된 대상체는 카보잔티닙의 1일 용량뿐만 아니라 아테졸리주맙의 1200 mg IV 주입을 매 3 주마다 받을 것이다.

1.4 전체적인 위험 이점 평가

[0538] 상기 연구는 종양 진후에서 아테졸리주맙과 조합되는 카보잔티닙의 안전성, 내성 및 예비 활성을 평가할 것이고, 여기서 단일 제제로서 두 제제는 규제 승인을 받거나 또는 초기 임상 단계 시험 (섹션 1.1.1 및 1.2에 대해 언급함)에서의 촉진된 임상 활성을 실증하였다. 또한, ICI와의 카보잔티닙의 치료 조합에 대한 과학적 근거는 전임상 및 임상 설정 모두에서 확립되었다 (Kwiatas et al 2014, Apolo et al 2014, Tolaney et al 2016). 추가로, ICI-치료되지 않은 환자에서의 PD-1 억제제 니볼루맙과의 조합되는 카보잔티닙의 안전성 및 예비 임상

활성은 전이성 UC 및 RCC를 포함하는 GU 암을 갖는 대상체에서의 1상 연구에서 실증되었다 (Nadal et al [Ann Oncol] 2017). 또한, 최근 연구에서 카보잔티닙 (면역계를 조절하는 표적을 억제함)으로서 유사한 표적 프로파일을 갖는 TKI와 조합되는 니볼루맙은 ICI 요법이 진행되는 암 환자에서의 임상적 이점을 제공할 수 있는 것이 실증되었다 (Leal et al 2017). 후자는 카보잔티닙과의 ICI 치료를 배합하는 것은 대다수의 암 환자가 저항성이 발달되고, 일부 환자가 ICI 요법에 대해 선천적으로 난치성이기 때문에 중요한 미충족된 필요성을 잠재적으로 다룰 수 있는 진행 이후의 ICI 치료에 대해 재민감화되도록 도움이 되는 종양 마이크로-환경을 초래할 수 있다는 것을 시사한다.

[0539] 카보잔티닙 및 아테졸리주맙 둘 모두의 안전성 프로파일은 복수개의 임상 평가에 기초하여 잘 기재되어 있다. 그러나, 아테졸리주맙과의 카보잔티닙의 조합이 개별 단일 제제에서 보여지는 바와 유사한 허용가능한 안전성 프로파일을 가지는지 여부는 알려져 있지 않다. 초기 표준 "3 + 3" 용량 증가 단계 과정에서, 이 연구 모집단에서의 표준 용량의 아테졸리주맙과 조합하여 투여될 수 있는 카보잔티닙의 안전한 용량 및 투약 계획은 CRC에 의해 결정될 것이다 (섹션 12.1). 2상에 대한 권장된 용량은 확장 단계에서 모든 8개의 종양 코호트에 걸쳐 평가될 것이다. 연구를 통해, 모든 등록된 대상체는 적절한 관리 및 AE의 기록을 보장하기 위한 규칙적 안전성 방문을 겪어야 할 것이다. 연구 감시 위원회는 확장 단계의 안전성 및 효능 데이터를 검토할 것이고, 초기 30명의 대상체가 등록된 이후에 코호트 5 및 7의 추가의 확장에 대해 결정할 것이다 (섹션 9.1.2 및 12.2). CRC 이외에, 후원자의 안전 관리 위원회 (ESC; 섹션 12.3)는 본 연구에서의 대상체로부터의 모든 안전성 데이터를 검토할 것이다. 코호트 1에 등록된 최초 3명의 대상체에 대한 CRC 검토일에, 용량 증가 단계의 표준 투약 계획에 대한 코호트 1 (1200 mg 아테졸리주맙과 조합되는 40 mg 카보잔티닙)은 양호한 안전성 프로파일을 사용하여 완료되었다. 코호트 2 (60 mg 카보잔티닙 용량)에서의 등록 및 추가의 대상체로의 코호트 1의 확장은 현재 진행 중이다.

[0540] 참여한 대상체에 대한 안전성 위험을 최소화하기 위해, 이러한 프로토콜은 모집단에 적절한 적격성 기준을 가지고, 용량 감소 (카보잔티닙) 및 치료 지연 (카보잔티닙, 아테졸리주맙)에 대한 허용성을 가진다. 주기적 임상 평가 (건강 진단, 생명 징후, 및 심전계 평가) 및 임상 실험실 시험은 카보잔티닙- 및 아테졸리주맙-관련된 독성에 대해 모니터링될 것이다. 대상체는 또한 위장 (GI) 천공, 누공 형성, 상처 개열, 심각한 출혈, 단백뇨, 고혈압, 혈전색전성 사건, 골괴사, 및 가역적 후측 백색질뇌증 증후군 (RPLS) 뿐만 아니라 아테졸리주맙과 관련된 면역-관련된 부작용 (폐렴, 간염, 결장염, 내분비병증, 피부 장애, 안구 사건, 신경적 독성, 췌장염, 및 감염)을 포함하는 카보잔티닙에 의한 VEGFR의 억제와 잠재적으로 관련된 AE에 대해 주의하여 모니터링될 것이다.

[0541] 단일 제제로서의 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 활성 및 다른 ICI (니볼루맙)과 조합되는 카보잔티닙의 실증된 내성에 기초하여, 아테졸리주맙과 조합되는 카보잔티닙으로부터의 잠재적 이점은 진행성 UC, RCC, CRPC 및 NSCLC를 갖는 대상체에서의 잠재적 위험보다 더 큰 것으로 나타난다.

2. 연구 목적

용량-증가 단계:

1차 목적은 하기와 같다:

- 아테졸리주맙과 조합하여 취해지는 경우에 고형 종양을 갖는 대상체에서의 카보잔티닙의 1일 경구 투여의 후속 확장 단계에 대한 최대 내성 용량 (MTD) 및/또는 권장된 용량 및 스케줄을 결정하기 위한 것이다.

2차 목적은 하기와 같다:

- 아테졸리주맙과 조합하여 취해지는 경우에 고형 종양을 갖는 대상체에서의 카보잔티닙의 1일 경구 투여의 혈장 PK를 평가하기 위한 것이다.

- irAE 및 AESI를 포함하는 심각하지 않은 AE 및 심각한 부작용 (SAE)의 발생률 및 중증도의 평가를 통한 병용 요법에 대한 안전성을 평가하기 위한 것이다.

연구의 목적은 하기와 같다:

- 면역 세포, 종양 세포, 및 혈액 바이오마커 분석과 임상 결과와의 상관관계

확장 단계:

1차 목표 및 평가변수는 하기와 같다:

- [0553] · RECIST 1.1에 따라 연구자에 의해 평가되는 바와 같이 ORR을 평가함으로써 예비 효능을 평가하기 위한 것이다.
- [0554] 2차 목적은 하기와 같다:
- [0555] · irAE 및 AESI를 포함하는 심각하지 않은 AE 및 SAE의 빈병률 및 중증도의 평가를 통한 병용 요법에 대한 안전성을 평가하기 위한 것이다.
- [0556] 연구의 목적 및 평가변수는 하기와 같다:
- [0557] · 면역 반응에 대한 변형된 RECIST에 따라 연구자에 의해 평가된 바와 같은 ORR
- [0558] · RECIST 1.1에 따라 연구자에 의해 평가된 바와 같은 DOR
- [0559] · RECIST 1.1에 따라 연구자에 의해 평가된 바와 같은 PFS
- [0560] · 전체 생존
- [0561] · 면역 세포, 종양 세포, 및 혈액 바이오마커 분석과 임상 결과와의 상관관계
- [0562] · 종양 침윤에서의 변화 및/또는 선택적인 종양 생검으로부터 결정된 바와 같은 조직 또는 다른 분자 변화
- [0563] · 아테졸리주맙과 조합되어 주어지는 경우에 고형 종양을 갖는 대상체에서의 카보잔티닙의 1일 경구 투여의 혈장 PK를 추가로 평가하기 위한 것이다
- [0564] · CRPC 단독에 대하여: 미스매치 회복 (MMR) 및 현미부수체의 불안정성 (MSI) 상태의 평가 및 PSA에서의 변화.
- [0565] 3. 연구 설계
- [0566] 3.1 개요
- [0567] 이는 진행성 UC, RCC, CRPC, 또는 NSCLC를 갖는 대상체에서 아테졸리주맙과 조합하여 취해지는 카보잔티닙의 안전성, 내성, 예비 효능, 및 PK를 평가하기 위한 다기관, 오픈 라벨 1b상 연구이다. 이 연구는 2개의 단계로 이루어진다: 용량 증가 단계 및 확장 단계.
- [0568] 3.2 연구 부위
- [0569] 이 연구의 용량-증가 단계는 미국에서 최대 5 임상 지역에서 수행될 것이다. 추가의 US 및 유럽 지역은 확장 단계에 대해 첨가될 것이다 (대략 50개 총 지역).
- [0570] 3.3 맹검 및 무작위화
- [0571] 이것은 확장 단계에서 종양 유형 및 선행 항암 요법에 의한 그리고 용량 증가 단계에서 현재 등록된 용량 수준에 기초한 치료 아암 배정을 받은 오픈 라벨 연구이다. 본 연구에서의 맹검 또는 무작위화는 존재하지 않을 것이다.
- [0572] 3.4 사전치료 기간
- [0573] 포텐셜 대상체는 이들이 적격성 기준을 충족하는지 여부를 결정하도록 선별될 것이다. 웰리파잉 스크리닝 평가는, 달리 언급되지 않는 한, 연구 치료의 제1 투여 이전 28일 이내에 수행되어야 한다 (특정 lab 값은 제1 용량에 근접하게 얻어지고; 세부사항에 대한 평가의 스케줄을 참조한다 [용량 증가 단계, 부록 A; 확장 단계, 부록 B]).
- [0574] 3.5 치료 기간
- [0575] 대상체는 허용될 수 없는 독성이 존재할 때까지, 후속 전신 항암 치료에 대해 필요할 때까지 또는 프로토콜에 열거된 치료 중단에 대한 임의의 다른 이유까지 연구자의 선택에서 임상적 이점을 겪는 것이 지속되는 한, 연구 치료를 받을 것이다 (섹션 3.8). 연구자가 상기 대상체가 여전히 연구 치료로부터의 이점을 받고 있고, 연구 치료를 지속하는 잠재적 이점이 잠재적 위험보다 크다고 믿는 한, 방사선학적 진행 이후에 치료가 지속될 수 있다. 임상 판단은 방사선학적 진행을 넘는 치료가 허용되도록 사용되어야 한다. 방사선학적 진행 시점에 임상적으로 유의미한 증상 악화를 갖는 대상체는 추가의 치료에 대해 적합하지 않을 수 있다. 지연된 항종양 면역 반응의 가능성을 고려하여야 하고: 동일한 영상화 시점시의 종양 병변 크기를 감소시키고 증가시키는 혼합된 반응 또는 방사선학적 반응이 달성되기 이전에 새로운 병변의 출현이 ICI를 사용하여 보고된 바 있다. 다른 것을

받는 것을 지속하면서의 병행 연구 치료 중 하나의 성분의 중단은 후원자의 고지에 의해 허용될 수 있다.

[0576] 모든 등록된 대상체는 연구 치료 중에 최상의 지지적 관리(supportive care)로 치료될 수 있다. 이는 전신적 비프로토콜 항암 요법을 배제하고, 이는 연구 치료가 중단될 것을 요구한다. AE를 관리하는 허용된 연구 약물 변형은 카보잔티닙에 대한 용량 감소 (매일 60 mg 내지 40 mg, 매일 40 mg 내지 20 mg, 또는 매일 20 mg으로부터 격일로 [qod] 20 mg) 또는 중단 및 아테졸리주맙에 대한 용량 지연을 포함할 것이다.

3.5.1 용량 증가 단계

[0578] 용량 증가 단계의 1차 목표는 아테졸리주맙의 표준 투약 요법(1200 mg 주입, 매3주마다 1회)과 조합하여 취해지는 경우에 카보잔티닙에 대한 권장된 확장 단계 용량 및 스케줄 및/또는 MTD를 결정하는 것이다.

[0579] 3개의 카보잔티닙 정제 매일 용량 수준은 평가를 위해 고려될 것이다: 20 mg, 40 mg, 및 60 mg. 아테졸리주맙은 매3주마다 1회 1200 mg 주입으로 투여될 것이다 (표 3-1).

[0580] DLT 평가 기간은 아테졸리주맙의 제1 용량의 투여 이후의 21일로서 정의된다. 대상체는 "3 플러스 3" 설계를 사용하여 3-6 대상체의 단계적 확대 코호트에서 증가될 것이고, 투약은 카보잔티닙의 40 mg 용량 수준으로 시작될 것이다. 진행성 UC 또는 RCC를 갖는 대상체는 이러한 코호트에 대해 적격일 것이고, 코호트는 종양 유형을 갖는 대상체의 혼합을 포함할 수 있다. 이러한 단계 과정에서, 신규한 코호트를 개시하는 결정은 현재 코호트에서의 모든 대상체가 DLT 평가 기간을 완료하는 경우에 CRC에 의해 이루어질 것이다. 코호트 등록 결정은 DLT 평가 기간에 걸쳐 대상체에 대해 기록되는 DLT에 대개 좌우될 것이나, 모든 이용가능한 안전성 및 PK 데이터는 차후 코호트를 용량 증가시키거나 또는 감소시키거나 또는 현재 코호트를 확장하는 결정에서 고려될 것이다. DLT에 기초한 용량 증가/감소 확대 결정 규정은 표 3-2에 제공되어 있으며, DLT 정의는 섹션 3.5.1.4에 제공되어 있다. 안전성 이외의 다른 이유로 DLT 평가 기간 과정에서 카보잔티닙의 권장된 용량의 적어도 75% 또는 아테졸리주맙의 제1 용량을 받지 못하도록 연구로부터 배제된 대상체 (예를 들어, 동의의 취소, 불승낙, 질환 진행, 또는 연구 치료와 관련되지 않는 것으로 평가된 AE)는 대체될 수 있다.

표 3-1: 용량-증가 단계 과정에서의 잠재적 평가를 위한 투약 조합

상대적인 용량 수준	카보잔티닙	아테졸리주맙
2	60 mg oral qd	1200 mg IV q3w
1	40 mg oral qd	1200 mg IV q3w
-1	20 mg oral qd	1200 mg IV q3w

[0582] [0583] IV, 정맥내; qd, 1일 1회; q3w, 매3주마다 1회

[0584]

표 3-2: 용량 증가 단계 결정 규정

현재 코호트에서 DLT를 갖는, 코호트당 대상체의 수	용량 증가 단계 결정 규정
3 종 0	3명의 대상체가 차후 더 높은 용량 수준에 도입됨. 현재 용량 수준이 프로토콜-정의된 최대 카보잔티닙 용량 (60 mg)이 아닌 경우, CRC는 동시에 현재 용량 수준으로 추가의 3명의 대상체를 등록하도록 결정할 수 있다. 현재 집단이 프로토콜 정의된 최대 카보잔티닙 용량 (60 mg)으로 치료된 경우, 이 용량 수준으로 추가의 3명의 대상체가 도입된다.
6 종 0	현재 용량 수준으로 추가의 등록을 유지한다.
3 종 1	현재 용량 수준으로 3명 초과의 대상체가 도입된다.
6 종 1	이 용량 수준의 평가가 이미 완료된 것이 아닌 한, 차후 더 높은 용량 수준으로 3명의 대상체가 도입된다. 현재 집단이 프로토콜 정의된 최대 카보잔티닙 용량 수준 (60 mg)으로 치료되는 경우, 용량 증가 단계에서 추가 등록을 유지한다.
3 또는 6 종 ≥ 2	6명의 대상체가 이 수준에서 이미 치료된 것이 아닌 한, 3명의 추가의 대상체가 차후 저용량 수준으로 도입된다. 현재 집단이 프로토콜-정의된 최소 카보잔티닙 용량 수준 (20 mg)으로 치료되는 경우, 용량 증가 단계에서 추가의 등록을 유지한다.

[0585]

[0586]

CRC, 코호트 검토 위원회; DLT, 용량- 제한 독성.

[0587]

카보잔티닙의 MTD는 6명의 대상체 1명은 DLT를 겪는 최고 평가된 용량 수준으로 정의될 것이다. 60 mg 초과의 카보잔티닙 용량 수준이 평가되지 않기 때문에 카보잔티닙에 대한 MTD는 도달되지 않을 것이다. 확장 단계에 대한 권장 용량은 DLT 평가 기간 과정에서 관측된 DLT 및 다른 관련된 안전성 정보에 기초하여 CRC에 의해 결정될 것이다.

[0588]

용량 증가 단계에서의 대상체는 DLT 평가 기간이 완료된 이후에 연구 치료를 받는 것이 지속될 것이다. CRC는 DLT 평가 기간 과정에서 그리고 그 이후에 수집된 안전성 및 PK 데이터를 평가하여 코호트 등록, 용량 증가/감소, 및 MTD 또는 권장된 용량 및 스케줄 결정에 대해 현명한 결정을 내릴 것이다.

[0589]

3.5.1.1 투약 계획

[0590]

용량 증가 단계에서의 대상체는 하기 2개의 투약 계획 중 하나에 대해 연구 치료를 받을 것이다: 표준 투약 계획 또는 카보잔티닙 주입 투약 계획. 초기 용량 증가 단계 코호트는 표준 투약 계획을 따를 것이다. 카보잔티닙 주입 투약 계획에 따른 추가의 용량 증가 단계 코호트는 권장된 확장 단계 용량이 표준 투약 계획의 평가 이후에 확인되지 않는 경우에 CRC의 요청시 시행될 수 있다. 동일한 카보잔티닙 용량 수준은 표준 투약 계획에 대한 것으로서 카보잔티닙 주입 투약 계획에 대해 적용될 것이다 (표 3-1).

[0591]

3.5.1.2 표준 투약 계획

[0592]

초기 용량 증가 코호트는 (C1D1로) 카보잔티닙의 제1 투여와 동일자에 주어진 아테졸리주맙의 제1 주입으로의 "표준 투약 계획"에 대한 조합 요법을 받을 것이다.

[0593]

3.5.1.3 카보잔티닙 주입 투약 계획

[0594]

표준 투약 계획을 받은 모든 등록된 대상체에 대한 안전성 데이터의 검토가 확장 단계에 대해 권장된 용량을 산출하지 않는 경우, CRC는 "카보잔티닙 주입 투약 계획"으로 치료된 용량 증가 단계에서의 대상체의 추가의 코호트를 등록할 것으로 결정할 수 있다. 이러한 코호트에서의 대상체는 C1D1로 카보잔티닙으로의 치료를 개시할 것이고, 1일 2 사이클 (C2D1)로 21일 이후 아테졸리주맙의 그것의 제1 주입을 받을 것이다. 대상체는 아테졸리주맙의 제1 주입을 받은 후 21-일 기간 (DLT 평가 기간)에 DLT에 대해서만 평가될 것이다. 이러한 코호트는 상기 기재된 "3+3" 전략에 따라 등록될 것이나, CRC는 또한 여전히 배정된 코호트 용량을 받으면서 (즉, 카보잔티닙 주입 투약 계획에서의 용량 감소의 경험이 없는) 충분한 대상체가 DLT 평가 기간에 도달되도록 하나 이상의 용량 수준으로의 추가의 대상체를 포함할 수 있다. 아테졸리주맙의 제1 용량의 투여는 카보잔티닙 치료가 차단된 경우에 일어나지 않으며; 사이클 2의 시작은 카보잔티닙 치료가 재개되어 잘 용인될 때까지 지연되어야 하며, 연구자는 아테졸리주맙이 안전하게 투여될 수 있을 것을 결정한다. 카보잔티닙 주입 투약 계획에 대한 사이클 1

과정에서 카보잔티닙 치료가 중단된 대상체는 연구에 대해 아테졸리주맙을 받을 자격이 없을 것이다.

[0595] 이러한 투약 계획의 목적은 3 주 주입 기간 과정에서 카보잔티닙 단독에 대한 그것의 내성을 최적화하는 기회가 우선 주어진 경우에 대상체가 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 조합에 대한 개선된 내성을 가지는지 여부에 대해 CRC이 평가하는 것을 보조하는 것이다. CRC는 권장된 확장 단계 용량 및 스케줄을 결정하는 경우에 모든 용량 증가 코호트로부터의 안전성 데이터를 고려할 것이다.

3.5.1.4 용량-제한 독성

[0597] 용량-제한 독성은 모든 이용가능한 코호트 데이터의 검토시 CRC에 의해 결정될 것이고, DLT 평가 기간 동안 일어나는 하기의 것 중 임의의 것으로 정의된다:

[0598] 1. 카보잔티닙의 추가의 용량 증가가 대상체를 허용될 수 없는 위험에 노출되게 하는 CRC의 소견으로 잠재적으로 임상적으로 유의미한 임의의 관련된 AE.

[0599] 2. 단일 제제로서 사용되는 경우에서 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 알려진 안전성 프로파일과 비교되는 중증도 및/또는 기간에서 예상되지 않고, 용량 변화 (감소 또는 중단), 및 적절한 지지적 관리에 의해 관리될 수 없고, 카보잔티닙 및/또는 아테졸리주맙의 영구적 중단을 요구하는 임의의 관련된 ? 등급 3 AE.

[0600] 3. 치료-관련된 AE로 인하여 DLT 평가 기간 과정에서 계획된 카보잔티닙 용량의 ?75%를 취하지 못하는 능력

[0601] DLT로 고려되지 않는 AE의 예:

- 의료 관리로 통제될 수 있는 일시적 주입-관련된 AE (즉, 플루-유사 증상, 열병)

- 종양 플레이어-관련된 AE (즉, 종양 부위에서의 국소화된 통증, 자극)

[0604] · CRC가 결정하는 임의의 등급 3 AE (연구 치료에 대한 관계와 무관)는 대상체의 안전성을 저해하지 않을 것이고, ≤등급 1로 해소되거나 또는 짧은 용량 저연 또는 용량 감소를 포함하는 적절한 지지적 관리로 통제된다. 이는 하기의 요법으로 일어날 것으로 예상되는 사건을 포함할 수 있다: 단일-제제 요법 (카보잔티닙 또는 아테졸리주맙 사용) [즉, 고혈압, 피부 독성, 두통, 메스꺼움, 피로, 구토, 설사].

[0605] · 정상 범위를 벗어나고 연구 치료와 관련되지 않을 것 같은 단일 실험실 값은 임의의 임상적 상관관계를 가지지 않는다.

3.5.2 확장 단계

[0607] CRC는 아테졸리주맙과 조합되는 카보잔티닙의 권장된 용량 및 스케줄을 확인하는 경우에 연구는 확장 단계에 돌입할 것이다. 이 단계에서, 진행성 UC, RCC, CRPC, 및 NSCLC를 갖는 대상체에서의 8개의 확장 코호트는 권장된 용량 및 스케줄 (표준 투약 계획 또는 카보잔티닙 주입 투약 계획)에서 추가의 효능 안전성, PK, 및 약력학적 데이터를 얻기 위해 등록될 것이다. 확장 코호트 1-8의 축약된 설명은 표 3-3에 제공되어 있다.

표 3-3: 확장 단계 코호트의 요약

코호트	종양 유형 (조직학)	축약된 적격성 설명	초기 코호트 크기 (n)	잠재적인 추가 등록 (n)
1	RCC (투명 세포)	선행 전신 항암 요법 없음	30	-
2	UC (이행 세포)	선행 백금-합유 화학요법	30	-
3	UC (이행 세포)	시스플라틴-부적격이나, 선행 전신 항암 요법이 없음	30	-
4	UC (이행 세포)	시스플라틴-적격이나, 선행 전신 항암 요법 없음	30	-
5	UC (이행 세포)	선행 면역 관문 억제제 요법	30	50
6	CRPC (아데노)	선행 엔잘루타마이드 및/또는 아비라테론 요법	30	-
7	NSCLC (비-폐평상피)	선행 면역 관문 억제제 요법	30	50
8	NSCLC (비-폐평상피)	선행 면역 관문 억제제 요법 없음	30	-
		총 등록	240	340

[0609] 모든 확장 코호트는 초기에 30명의 대상체를 등록할 것이다. 선행 ICI 요법이 진행된 환자의 높은 미충족된 필요성으로 인하여, 연구의 연구 감시 위원회 (섹션 12.2)는 확장 코호트 5 및 7의 데이터의 검토 이후 각각의 50 대상체의 추가의 등록이 ICI 진행 이후의 아테졸리주맙과 조합되는 카보잔티닙의 임상 활성 및 안전성을 추가로

평가하도록 결정할 수 있다 (섹션 9.1.2). 확장 코호트에 등록된 모든 대상체는 평가 및 투약 지침의 동일한 스케줄을 따를 것이다. 보다 상세하게는 본 연구에 대한 대상체의 관련된 적격성은 포함 및 배제 기준을 지칭한다 (섹션 4.2 및 4.3). 각각의 확장 코호트에서의 등록에 대한 근거는 섹션 1.3.1에 제공된다.

[0611] 단지 하나의 용량 수준 및 투약 계획은 확장 단계에서 평가될 것이다: 표준 투약 계획 (섹션 3.5.1.2) 또는 카보잔티닙 주입 투약 계획 (섹션 3.5.1.3). 카보잔티닙 주입 투약 계획이 확장 단계에 대한 CRC-선택된 투약 계획인 경우에, 사이클 1 과정에서 카보잔티닙 치료가 중단된 대상체는 연구에 대해 아테졸리주맙을 받을 자격이 없을 것이다.

3.6 치료후 기간 및 생존 후속조치

[0613] 최종 안전성 평가는 치료를 중단하는 결정일 이후 치료후 방문 30 (+14) 일에 실시될 것이다. 대상체가 SAE, AESI, 또는 등급 3 또는 4 AE를 겪는 경우 또는 이 방문 시점에, 대상체는 AE가 해소될 때까지 후속처리될 것이 지속되고, AE는 등급 2 이하로 개선되거나, 또는 연구자는 사건이 안정하거나 또는 되돌릴 수 없게 되는 것으로 결정한다. 치료후 기간 과정에서, 각각의 대상체는 생존을 위해 후속처리될 것이 지속될 것이다. 연구자 (또는 지명자)는 대상체가 만료되거나 또는 후원자가 연구에 대한 이러한 데이터의 수집을 중단할 것을 결정할 때까지 치료-후 후속 방문 이후 매12 주 (\pm 7 일) 정도로 빈번하게 대상체와 연락할 것이다.

3.7 유지 단계

[0615] 모든 연구 종점을 절절히 평가하기 위해서 충분한 데이터가 수집된 경우, 및 후원자의 연구소 통지 시에, 연구 치료를 유지하고 있는 대상체는 연구 유지기로 들어갈 것이다. 유지 단계에서, 대상체는 중단에 대한 프로토콜-정의된 기준기 충족될 때까지 연구 치료를 받는 것이 지속될 것이다. 후원자 고지로, 대상체는 연구 치료의 하나의 성분이 중단되나 다른 것을 받는 것이 지속되는 것이 허용될 수 있다. 유지 단계의 실행 이후, 연구는 더 이상 활성 대상체를 가지지 않는 지역 및 국가에서 완료된 것으로 고려될 것이다.

[0616] 유지 단계에서, 대상체는 주기적 안전성 평가 (지역 실험실 시험 포함) 및 종양 평가를 받아야 하고; 이러한 평가의 특징 및 빈도는 지역 규제에 의해 허용되는 경우에 관리 기준에 따라 수행되어야 한다. 대상체 방문은 충분하게 빈번하게 일어나야 하고 적절한 평가는 대상체 안전성을 보장하기 위해 수행되는 것을 보장하는 것은 연구자의 책임이다. 연구에서 여전히 등록된 대상체에 대한 중요한 안전성 정보를 수집하는 것을 지속하기 위해, SAE; 용량 변화 또는 치료 중단을 야기하는 심각하거나 심각하지 않은 AE (irAE 포함); AESI; 및 다른 보고 가능한 사건 (후유증을 가진 임신 및 약물 과오)의 기록은 유지 단계에 대해 특이적인 프로토콜 요건에 따라 지속되어야 한다 (섹션 5.4).

[0617] 치료후 기간 (치치료-후 후속방문 포함)에서의 평가는 유지 단계에서 연구 치료가 중단된 대상체에 대해 필요하지 않다 (이러한 대상체는 관리 기준에 따라 후속처리된다). 추가의 세부사항은 부록 C에서 이용 가능하다.

3.8 치료 중단 및 취소

[0619] 대상체는 편견 없이 임의의 시점에서 연구 치료 및 평가를 중단하거나 또는 연구의 참여에 대한 그의 승낙을 취소할 수 있다. 대상체가 동의를 취소하는 경우에 모든 연구 치료는 중단될 것이다. 연구자는 그 또는 그녀의 임상적 판단 하에 이것이 대상체가 최대로 유리하거나 또는 대상체가 프로토콜에 순응할 수 없는 경우에 연구 치료로부터 또는 연구로부터 대상체를 취소할 수 있다. 연구자는 또한 후원자의 요청시 또는 후원자가 연구를 종결하도록 선택하는 경우에 연구 치료로부터 또는 연구로부터 대상체를 취소할 것이다.

[0620] 또한, 하기 병태 중 임의의 것은 연구 치료로부터 대상체의 취소를 요구한다:

[0621] · 대상체는 더 이상 연구자에 의해 결정되는 임상적 이점을 겪을 수 없다 (예를 들어, 질환 진행에 기여하고, 계속된 연구 치료 및/또는 지지적 관리로 역전할 수 없는 임상 악화).

[0622] · 연구자가 감지하는 허용될 수 없는 부작용은 병행 연구 치료에 기인할 수 있다. 그러나, 병행 연구 중 하나의 성분의 중단과 다른 것을 받는 것을 지속하는 것은 임상적 이점을 겪고 있는 대상체에서 이러한 부작용을 관리하기 위한 일환으로 후원자 고지에 의해 허용할 수 있다.

[0623] · 연구자는 연구를 지속하는 것이 상기 대상체의 최상의 이익이 아님을 감지한다.

[0624] · 조사적인 제제, 조사적인 의료 기기, 또는 다른 개입을 사용한 다른 임상 연구에서의 대상체 참여.

[0625] · 비프로토콜 전신 항암 요법을 사용한 치료에 대한 필요성.

- [0626] · 후원자에 의해 승인되지 않는 한, 연구-치료 관련 AE에 대해 12주 초과 동안 연구 약물의 차단에 대한 필요성.
- [0627] · 피임의 의료적으로 허용된 방법을 사용하는 성적으로 활발한 가임 대상체 (멸균된 대상체를 배제함)의 거부.
- [0628] · 임신되는 여성 대상체.
- [0629] · (사전 동의의 동시적 취소가 있거나 없는) 연구 치료를 중단하기 위한 대상체 요청.
- [0630] · 연구자 또는 후원자의 의견에 있어서의 프로토콜 스케줄에의 상당한 불승낙.
- [0631] 후원자는 가능한 빠르게 모든 대상체에게 연구 치료 중단 및 연구 취소를 고지하여야 한다. 중단 또는 취소에 대한 이유는 문서로 기록될 것이다.
- [0632] 연구 치료가 중단된 대상체의 경우, 연구에 참여에 대한 승낙이 또한 취소되지 않는 한, 치료 평가의 종료, 생존 후속조치, 및 후속적인 항암 치료를 포함하는 프로토콜-명시된 후속조치 절차를 착수하도록 모든 노력이 이루어져야 한다.
- [0633] 대상체는 프로토콜-정의된 방문에 참여하지 못하는 경우, 이유를 결정하도록 노력하여야 한다. 대상체가 전화로 연락될 수 없는 경우, 최소한 등기 우편을 대상체 (대상체의 법적 후견인)에 발송하여 의원에의 연락을 요청하여야 한다.
- [0634] 연구 치료와 관련되는 것으로 고려되는 AE (irAE 포함)로 인하여 대상체가 연구 치료로부터 중단되고, 그 사건이 연구 치료의 마지막 투여 이후 301차에 진행 중인 경우에, 상기 사건은 사건이 안정하게 되거나 되돌릴 수 없게 되는 연구자에 의한 해결 또는 결정까지 후속처리되어야 한다.
- [0635] 대상체가 연구에의 참여에 대한 승낙을 취소하는 경우, 추가의 연구 절차 또는 평가는 수행되지 않을 것이고, 추가의 연구 데이터는 확장 단계에 등록된 대상체에 대한 생존 상태의 결정 이외에 이러한 대상체에 대해 수집되지 않을 것이다. 이러한 정보는 현지 법률에 의해 허용되는 바와 같은 정부 인구 통계 또는 부고와 같은 공공 기록으로부터 얻을 수 있다.
- [0636] **3.9 대상체 교체**
- [0637] 사전 동의에 서명하고, 임의의 연구 치료를 받는 대상체만이 등록되는 것으로 고려될 것이다.
- [0638] 용량-증가 단계 과정에서, 등록된 대상체가 안전성 이외의 이유(예를 들어, 승낙의 취소, 불승낙, 질환 진행, 또는 연구 치료와 관련되지 않은 AE)로 DLT 평가 기간 과정에서의 카보잔티닙의 할당된 용량의 적어도 75% 또는 아테졸리주맙의 제1 투여를 받지 못하는 경우, 그 또는 그녀는 대체될 것이다 (즉, 추가의 대상체가 코호트에 추가될 것이다). 또한, 아테졸리주맙의 제1 투여 받기 전에 임의의 이유 (안전성 포함)로 연구 치료가 중단된 카보잔티닙 주입 투약 계획에 대한 대상체는 대체될 것이다. 아테졸리주맙을 받았으나 연구 치료와 관련된 AE로 인하여 DLT 평가 기간을 완료하지 못한 대상체는 대체되지 않을 것이다. 새로운 대상체로 대체되는 대상체는 용량 증가 결정시 고려되지 않을 것이나, 가능한 경우 안전성 및 다른 평가를 위해 후속처리될 것이다.
- [0639] 확장 단계에 등록된 대상체는 대체되지 않을 것이다.
- [0640] **4. 연구 모집단**
- [0641] **4.1 표적 모집단**
- [0642] 본 연구는 진행성 RCC 또는 UC를 갖는 대상체를 등록할 것이다. 이러한 종양 유형을 갖는 정확한 모집단은 선행 치료에 기초하여 용량 증가 단계와 확장 단계 사이에서 약간 변화될 것이다. 이러한 연구에 대한 적격성 기준은 연구 대상체의 안전성을 보장하고 연구 결과의 무결성을 보장하도록 주의하여 고려하였다. 대상체는 모든 포함 기준을 충족하고 배제 기준의 어느 것도 완전하게 충족하지 않는 것이 준수되어야 한다. 후원자는 연구 적격성 기준에 대한 포기를 승인하지 않을 것이다.
- [0643] **4.2 포함 기준**
- [0644] 대상체는 연구에 대해 적격인 하기 모든 기준을 충족해야 한다:
- [0645] 1. 수술불가능하며, 국소적으로 진행성, 전이성, 또는 재발성인 세포적으로 또는 조직학적으로 그리고 방사선학적으로 확인된 고형 종양:

[0646] 용량-증가 단계:

a. 선행 백금계 요법 이후의 UC (신우, 요관, 비뇨기 방광, 요도 포함)를 갖는 대상체, 또는

b. 선행 전신 항암 요법을 받거나 또는 받지 않은 RCC (투명 세포, 비-투명 세포 조직)를 갖는 대상체

[0649] 확장 단계:

c. 확장 코호트 1: 선행 전신 항암 요법을 받지 않은 투명 세포 조직을 갖는 RCC를 갖는 대상체 (혼합된 육종양 성분을 갖는 것 포함)

d. 확장 코호트 2: 마지막 요법의 종료로부터 < 12 개월의 질환 재발이 진행된 선행 네오아쥬반트 또는 아쥬반트 백금-함유 요법을 받은 대상체를 포함하는 백금-함유 화학요법 당일 또는 그 이후에 방사선사진으로 진행된 이행 세포 조직 (신우, 요관, 비뇨기 방광, 요도 포함)을 갖는 UC를 갖는 대상체

e. 확장 코호트 3: 시스플라틴-기반 화학요법에 대해 부적격이고, 수술불가능한 국소적 진행성 또는 전이성 질환에 대해 선행 전신 항암 요법을 받지 않은 이행 세포 조직 (신우, 요관, 비뇨기 방광, 요도 포함)을 갖는 UC를 갖는 대상체

- 시스플라틴-기반 화학요법에 대한 부적격은 하기 기준 중 하나를 의미하는 것으로 정의된다:

손상된 신장 기능 (사구체 여과율 [GFR] > 30 mL/min/1.73 m² 및 < 60 mL/min/1.73 m²), 2개의 인접한 주파수에서 ? 25 Db의 청력 상실, 또는 CTCAE v4에 따른 ? 등급 2 말초 신경병증.

- 선행 네오아쥬반트 또는 아쥬반트 백금계 화학요법은 마지막 요법의 종료로부터 > 12 개월에 질환 재발이 일어나는 경우에 허용된다.

f. 확장 코호트 4: 시스플라틴-기반 화학요법에 대해 적격이고, 수술불가능한 국소적 진행성 또는 전이성 질환에 대해 선행 전신 항암 요법을 받지 않는 이행 세포 조직 (신우, 요관, 비뇨기 방광, 요도 포함)을 갖는 UC를 갖는 대상체.

- 선행 네오아쥬반트 또는 아쥬반트 백금계 화학요법은 마지막 요법의 종료로부터 > 12 개월에 질환 재발이 일어나는 경우에 허용된다.

g. 확장 코호트 5: 수술불가능한 국소적 진행성 또는 전이성 질환의 치료에 대한 가장 최근 요법으로서 하나의 선행 면역 관문 억제제 (항-PD-1 또는 항-PD-L1) 당일 또는 이후에 방사선사진으로 진행된 이행 세포 조직 (신우, 요관, 비뇨기 방광, 요도 포함)을 갖는 UC를 갖는 대상체.

- 항-CTLA-4 제제로의 선행 치료를 포함하는 국소적 진행성 또는 전이성 UC를 치료하기 위한 선행 전신 항암 요법의 최대 2 라인이 허용된다.

- VEGFR-표적화 TKI와 함께의 면역 관문 억제제 (항-PD-1 또는 항-PD-L1)의 선행 병용 요법을 받은 대상체는 배제된다.

h. 확장 코호트 6: 전이성 질환에 대해 엔잘루타마이드 및/또는 아비라테론 아세테이트의 당일 또는 이후에 연조직에서 방사선사진으로 진행된 전이성 CRPC (신경내분비 분화 또는 소세포 특징이 없는 전립선의 선암종)을 갖는 대상체.

(주석: PSA 진행 또는 골 진행 단독은 적격성을 결정하는데 허용되지 않는다).

- 엔잘루타마이드 및/또는 아비라테론 아세테이트로의 치료 이전에 진행성 거세-비활성화 질환에 대해 안드로겐 차단 요법 (ADT)과 조합하여 주어지는 도세탁셀은 예외로 하여 선행 화학요법은 허용되지 않는다.

- 선행 라듐 Ra 223 이염화물을 허용되지 않는다.

- 대상체는 연구 치료의 제1 투여 이전에 ≥4 주 시점에 개시된 고나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 유사체로의 진행 중인 안드로겐 차단 요법에 의해 또는 양측 고환절제술 이후에 거세-수준 테스토스테론 (< 50 ng/dL [< 2 nM])을 가져야 하고, 연구 내내 지속되어야 한다.

i. 확장 코호트 7: 전이성 질환의 치료에 대한 가장 최근 요법으로서 선행 면역 관문 억제제 (항-PD-1 또는 항-PD-L1) 당일 또는 이후에 방사선사진으로 진행된 단계 IV 비-편평상피 NSCLC를 갖는 대상체.

- 항-CTLA-4 제제로의 선행 치료를 포함하는 전이성 NSCLC를 치료하기 위한 선행 전신 항암 요법의 최대 2 라인

이 허용된다.

[0668] - VEGFR-표적화 TKI와 함께의 면역 관문 억제제 (항-PD-1 또는 항-PD-1)의 선행 병용 요법을 갖는 대상체, 및 EGFR 돌연변이, ALK 전좌, ROS1 재배열, 또는 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 것으로 진단된 대상체가 배제된다.

[0669] j. 확장 코호트 8: 하기가 없는 단계 IV 비-편평상피 NSCLC를 갖는 대상체: 선행 면역 관문 억제제 요법 (항-PD-1 또는 항-PD-L1)의 투여.

[0670] - 전이성 NSCLC를 치료하기 위한 선행 전신 항암 요법의 하나의 라인이 허용된다.

[0671] - EGFR 돌연변이, ALK 전좌, ROS1 재배열, 또는 BRAF V600E 돌연변이를 갖는 것으로 진단된 대상체는 배제된다.

[0672] 2. 연구자에 의해 결정된 RECIST 1.1에 따른 측정가능한 질환.

[0673] 측정가능한 질환은 선행 방사선 요법이 투여되는 경우에 방사선장 외부에 있어야 한다.

[0674] 3. 이용가능한 종양 조직 물질 (기록 또는 최근 종양 생검)

[0675] 4. AE(들)이 임상적으로 보조 요법에 대해 임상적으로 유의미하지 않고 및/또는 안정하지 않는 한, 임의의 선행 치료와 관련된 독성으로부터의 기준선 또는 ≤ 등급 1 CTCAE v4으로의 회복.

[0676] 5. 승날일에 18세 이상.

[0677] 6. 0 또는 1의 ECOG 수행 상태.

[0678] 7. 연구 치료의 제1 투여 이전의 14일 이내의 하기 모든 실험실 기준을 충복시키는 것에 기초한 적절한 장기 및 골수 기능:

[0679] a. 스크리닝 실험실 샘플 수집 이전의 2주 이내의 과립구 콜로니-자극 인자 지지 없는 절대적인 중성구수 (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.5 \text{ GI/L}$).

[0680] b. 백혈구수 $\geq 2500/\text{mm}^3$ ($\geq 2.5 \text{ GI/L}$).

[0681] c. 스크리닝 실험실 샘플 수집 이전의 2주 이내의 수혈 없는 혈소판 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \text{ GI/L}$).

[0682] d. 스크리닝 실험실 샘플 수집 이전의 2주 이내의 수혈 없는 헤모글로빈 $\geq 9 \text{ g/dL}$ ($\geq 90 \text{ g/L}$).

[0683] e. ALT, AST, 및 ALP < 평균의 3' 상한 (ULN). ALP < 문서화된 뼈 전이를 갖는 5' ULN.

[0684] f. 총 빌리루빈 < 1.5' ULN (길버트 병 < 3' ULN을 갖는 대상체에 대해).

[0685] g. 혈청 크레아티닌 < 2.0×ULN 또는 콕크로프트-골트 식을 사용하여 계산된 크레아틴 청소율 30 mL/min (0.5 mL/sec) (콕크로프트-골트 식에 대해 표 5-2 참조).

[0686] h. RCC, CRPC, 또는 NSCLC를 갖는 대상체에 대한 소변 단백질/크레아티닌 비 (UPCR) < 1 mg/mg (< 113.2 mg/mmol) 및 UC를 갖는 대상체에 대한 < 2 mg/mg (< 226.4 mg/mmol) 크레아티닌.

[0687] 8. 프로토콜 요건을 이해하고 이에 따를 수 있고, 고지된 동의 문서에 서명해야 한다.

[0688] 9. 성적으로 활성인 가임가능한 대상체 및 그것의 파트너는 연구의 과정 동안 그리고 연구 치료의 마지막 투여 이후 5개월 동안 피임의 의료적으로 허용된 방법 (예를 들어, 남성 콘돔, 여성 콘돔, 또는 살정자제 젤을 갖는 다이어프램을 포함하는 차단법)을 사용하여 동의하여야 한다.

[0689] 10. 출산 잠재력의 여성 대상체는 스크리닝시 임신되지 않아야 한다. 출산 잠재력의 여성은 임신될 수 있는 폐경전 여성 (즉, 선행 자궁절제술을 받은 것의 예외로 과거 12개월 내에 생리의 임의의 증거를 가진 여성)으로 정의된다. 그러나, 12개월 이상 동안 무월경인 여성은 무월경이 가능하게는 선행 화학요법, 항에스트로겐, 저체중, 난소 억제 또는 다른 이유인 경우에 출산 잠재력이 있는 것으로 고려된다.

4.3 배제 기준

[0691] 하기 기준 중 임의의 것을 충족하는 대상체는 본 연구에 대해 부적격이다:

[0692] 1. 선행 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법이 적격성 (세부 사항에 대해 각각 포함 기준 1g 및 1i을 참조)을 위해 필 요한 확장 코호트 5 및 7을 제외하고 항-CTLA-4, 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2, 항-OX-40, 항-CD137 요법을 포

함하는 카보잔티닙 또는 ICI로의 선행 치료.

[0693] 2. 연구 치료의 제1 투여 이전의 2주 내의 임의의 유형의 소분자 키나제 억제제 (조사적인 키나제 억제제 포함)를 받음.

[0694] 3. CRPC 대상체의 경우: 연구 치료의 제1 투여 이전의 4주 이내의 플루타미드 또는 널루타마이드 또는 6주 이내의 바이칼루타마이드를 받음.

[0695] 4. PD-1, PD-L1, 또는 CTLA-4 표적화 항체의 투여가 연구 치료의 제1 투여 이전의 4주 이내에 허용되는 화장 코호트 5 및 7을 제외한, 연구 치료의 제1 투여 이전의 4주 이내의 임의의 유형의 항암 항체 (연구 항체 포함) 또는 전신 화학요법을 받음.

[0696] 5. 연구 치료의 제1 투여의 이전의 2주 이내의 골 전이에 대한 방사선 요법, 4주 이내의 임의의 다른 방사선 요법. 선행 방사선 요법으로부터의 임상적으로 관련된 진행 중인 합병증을 갖는 대상체는 적합하지 않다.

[0697] 6. 연구 치료의 제1 투여의 이전의 적어도 4주 동안 안정하고, 방사선요법 및/또는 수술 (방사선수술 포함)로 적절하게 치료되지 않는 경우의 알려진 뇌 전이 또는 두개 경막외 질환. 적격 대상체는 제1 투여 시점에서 코르티코스테로이드 치료가 없이 신경학상으로 증상이 없어야 한다.

[0698] 7. 경구 항응고제 (예를 들어, 와파린, 직접적인 트롬빈 및 인자 Xa 억제제) 또는 혈소판 억제제 (예를 들어, 클로피도그렐)로의 수반되는 항응고.

[0699] 허용되는 항응고제는 하기와 같다:

[0700] a. 심장보호용 저-용량 아스피린 (국소 적용 지침에 따름) 및 저-용량 저분자량 혜파린 (LMWH).

[0701] b. 연구 치료의 제1 투여 이전의 적어도 6주 동안 안정한 용량의 LMWH를 받고, 항응고 요법 또는 종양으로부터의 임상적으로 유의미한 출혈성 합병증을 가지지 않는 알려진 뇌 전이가 없는 대상체에서의 치료적 용량의 LMWH로의 항응고.

[0702] 8. 면역결핍의 진단 또는 본 연구 치료의 제1 투여 이전의 2주 내에 전신 스테로이드 요법 또는 임의의 다른 형태의 면역억제성 요법을 받음. 흡입된 국소 코르티코스테로이드 및 염류코르티코이드가 허용된다.

[0703] 9. 연구 치료의 제1 투여의 30일 이내의 살아 있는, 약화된 백신의 투여.

[0704] 10. 상기 대상체는 비제한적으로, 하기 질병을 포함하는 조절되지 않는, 상당한 병발성 또는 최근 병을 가진다:

[0705] a. 심혈관 장애:

[0706] i. 울혈성 심장기능상실 뉴욕 심장 협회 부류 3 또는 4, 불안정한 협심증, 심각한 심장 부정맥.

[0707] ii. 최적의 혈압강하 치료에도 불구하고 지속된 혈압 (BP) $> 150 \text{ mm Hg}$ 수축기 또는 $> 100 \text{ mm Hg}$ 이완기로 정의되는 조절되지 않는 고혈압.

[0708] iii. 제1 투여 이전 6개월 내의 뇌졸중 (일과성 허혈 발작 [TIA] 포함), 심근경색증 (MI), 또는 다른 허혈성 사건 또는 혈전색전성 사건 (예를 들어, 심부 정맥 혈전증 [DVT], 폐 색전증). 6개월 내에 DVT의 진단을 받은 대상체는 제1 투여 이전에 적어도 6주 동안 안정하고, 무증상이고 LMWH로 치료된 경우에 허용된다.

[0709] b. 고위험의 천공 또는 누공 형성과 관련된 것을 포함한 위장 (GI) 장애:

[0710] i. GI-관을 침습한 종양, 활성 위궤양 질환, 염증성 장 질환, 계실염, 담낭염, 증상 담관염 또는 충수염, 급성 췌장염 또는 췌장 또는 담관의 급성 방해, 또는 위 유출구 방해.

[0711] ii. 제1 투여 이전의 6개월 이내에 복부 누공, GI 천공, 창자 방해, 또는 복부내 농양.

[0712] 주의: 복부내 농양의 완전한 치유는 제1 투여 이전에 확인되어야 한다.

[0713] c. 제1 투여 이전의 12주 이내의 >0.5 티스푼 (2.5 mL)의 적혈구의 임상적으로 유의미한 혈뇨, 토혈, 또는 객혈, 또는 상당한 출혈 (예를 들어, 폐 출혈)의 다른 이력.

[0714] d. 공동 폐 병변(들) 또는 알려진 기관지흡인 질환 징후.

[0715] e. 주요 폐 혈관을 침습한 병변.

- [0716] f. 다른 임상적으로 유의미한 장애 예컨대:
- [0717] i. 비제한적으로, 중증 근무력증, 근염, 자가면역 간염, 전신 홍반성 낭창, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 염증성 장 질환, 항인지질 항체 증후군, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 길랑-바레 증후군, 또는 다발성 경화증을 포함하는 자가면역 질환 또는 면역 결핍의 활성 또는 이력 (자가면역 질환 및 면역 결핍의 보다 광범위한 목록에 대한 부록 D 참조). 연구에 대해 적격인 하기 질병을 갖는 대상체:
- [0718] • 자가면역-관련된 갑상선기능저하증의 이력 및 갑상선 대체 호르몬을 받음.
 - [0719] • 통제된 1형 진성 당뇨병 및 인슐린 요법을 받음.
 - [0720] • 기관지확장제의 간헐적 사용을 요구하는 천식.
 - [0721] • 피부과 정후를 갖는 습진, 건선, 만성적 단순 태선, 또는 백반증, 단 하기 모든 것이 적용됨:
 - 발진이 체표면적의 < 10%를 덮는다.
 - 질환은 기준선에서 잘 통제되고, 단지 저-효력 국소 코르티코스테로이드만을 요구한다. - [0723] - 12개월 이전에 소랄렌 플러스 자외선 A 방사선, 메토트렉세이트, 레티노이드, 생물 제제, 경구 칼시뉴린 억제제, 또는 높은 효력 또는 경구 코르티코스테로이드를 요구하는 기저 병태의 급성 악화의 발생 없음.
 - [0724] ii. 전신 치료를 요구하는 활성 감염, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)의 감염 또는 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS)-관련된 병, 또는 급성 또는 만성적 간염 B 또는 C 감염, 또는 결핵에 대한 양성 테스트.
 - [0726] iii. 특발성 폐 섬유증, 기질화 폐렴 (예를 들어, 폐쇄 세기관지염), 약물 유도 폐렴, 특발성 폐렴의 이, 또는 스크리닝 가슴 컴퓨터화된 단층촬영 (CT) 스캔 상에서의 활성 폐렴의 증거. 방사선 장에서의 방사선 폐렴의 이력(섬유증)이 허용된다.
 - [0727] iv. 심각한 비-치유 상처/궤양/골절.
 - [0728] v. 흡수불량 증후군.
 - [0729] vi. 비대상성/증상관련 갑상선기능저하증.
 - [0730] vii. 보통 내지 중증 간 손상 (차일드-푸 B 또는 C).
 - [0731] viii. 혈액투석 또는 복막 투석에 대한 요건.
 - [0732] ix. 실질 기관 또는 동종 줄기 세포 이식의 이력.
 - [0733] 11. 연구 치료의 제1 투여 이전의 8주 이내의 대수술 (예를 들어, GI 수술, 뇌 전이의 제거 또는 생검), 연구 치료의 제1 투여 이전의 6주 이내의 선행 신장절제 제외. 대수술로부터의 완전한 상처 치유는 제1 투여의 3주 전에 그리고 제1 투여의 적어도 10일 전에 소수술 (예를 들어, 간소한 절개, 발치)로부터 일어나야 한다. 선행 수술로부터의 관련된 진행 중인 합병증을 갖는 대상체는 적격이지 않다.
 - [0734] 12. 연구 치료의 제1 투여의 이전의 28일 이내에 심전도 (ECG)에 따라 프리더리시아 식 ($QTcF > 500 \text{ ms}$)에 의해 계산된 보정된 QT 간격 (프리더리시아 식에 대해 섹션 5.6.4 참조).
 - [0735] 주의: 단일 ECG가 절대적인 $QTcF > 500 \text{ ms}$ 을 갖는 경우, 대략 3분의 간격으로 2개의 추가의 ECG는 초기 ECG 이후의 30분 이내에 수행되어야 하고, $QTcF$ 에 대한 이러한 3개의 연속적인 결과의 평균은 적격인 것으로 결정하도록 사용될 것이다.
 - [0736] 13. 임신한 또는 수유 여성.
 - [0737] 14. 정체 복용 불능.
 - [0738] 15. 연구 치료 제형의 성분에 대한 이전에 확인된 알러지 또는 과민증.
 - [0739] 16. 연구 치료의 제1 투여 이전의 2년 이내의 다른 악성 종양의 진단, 단 치유된 것으로 보이고, 전신 요법으로 치료되지 않은 표층 피부암, 또는 국소화된, 저등급 종양 제외. 부수적으로 진단된 전립선암은 단계 $\leq T2NOM0$, 글리슨 점수 ≤ 6 , 및 PSA 검출불가능한 것으로 평가된 경우에 UC 대상체에서 허용된다.
 - [0740] 5. 연구 평가 및 절차

- [0741] 연구 평가 스케줄은 용량 증가 단계에 대해 부록 A 및 확장 단계에 대해 부록 B에 제시되어 있다.
- [0742] 대부분의 연구 평가 및 절차 (치료 투여 포함)는 주기 내에 수행될 것이다. 주기 1 일 1 (C1D1)은 임의의 연구 치료의 제1 투여 일자로 정의된다. 주기는 일반적으로 아테졸리주맙 투입 일자에 개시하여 다음 아테졸리주맙 투입 일자에 종료하는, 21-일 간격이다. 그러나, 일부 상황 하에서는 아테졸리주맙이 한 주기 동안 투여될 수 있다:
- 카보잔티닙 주입 투약 계획이 이용되는 경우에, 카보잔티닙이 아테졸리주맙의 제1 투여 이전에 투여되는 기간이 1 사이클로서 정의될 것이다.
- [0744] · 아테졸리주맙 치료가 중단되나 카보잔티닙 치료가 후원자의 고지로 지속되는 경우에, 아테졸리주맙을 중단하는 결정일로 시작하는 각각의 연속적인 21-일 간격은 한 사이클로 정의될 것이다. 아테졸리주맙 중단의 결정이 최종 투입 이후 21일 미만에 발생하는 경우, 이후 그 다음 주기는 최종 투입 이후 22일차에 시작할 것이다.
- [0745] 주기는, 아테졸리주맙 투여가 지연되는 경우, 21일을 초과하여 연장될 수 있다. 아테졸리주맙 투여 지연 동안, 대상체는 아테졸리주맙의 최종 투여로부터 매3주마다 일정화된 안전성 방문을 위해 연구소에 복귀해야 한다. 추가로, 연구 장소는 대상체에서 연구 치료에 의한 재-치료를 위한 안전성과 적절함을 모니터링하기 위해 매주마다 (또는 임상적으로 지시될 때는 더욱 빈번하게) 비일정화된 방문을 수행하여야 한다.
- [0746] 영상화 평가 (CT, 자기 공명 영상 [MRI], 콜 스팬)는 연구 치료의 제1 투여에 기초한 프로토콜-정의된 간격 (1 주 1 일 [W1D1]로 정의됨)으로 수행되어야 하고; 이러한 평가를 위한 모든 후속 시점은 동일한 명명법이 적용될 것이며, 이는 치료 투여의 변형 또는 중단의 결과로서 변형되지 않을 것이다. 영상화 평가의 빈도는 용량 증가 단계에 대해 부록 A 및 확장 단계에 대해 부록 B에 제시되어 있다.
- [0747] 달리 나타내지 않는 한, 독성의 부재시에 모든 계획된 방문은 프로토콜-명시된 방문 스케줄에 대한 윈도우 내에서 실시될 것이다. 대상체가 독성을 겪는 경우, 연구 치료는 섹션 6.5에 기재된 바와 같이 변형되거나 또는 지연될 수 있다. 대상체가 그 또는 그녀의 통제 밖의 사건 (예를 들어, 클리닉 폐쇄, 개인적인 긴급 상황, 악천후, 휴가)에 기인하여 정해진 시간 창 이내에 연구 평가를 할 수 없는 경우, 평가는 요구되는 일정에 가능한 한 근접하게 수행되어야 한다. 혈청 화학, 혈액학, 및 소변 검사를 위한 실험실 패널은 섹션 5.6.5에서 정의된다.
- [0748] **5.1 사전치료 기간**
- [0749] 사전 동의는 연구에 대한 적격성을 결정하기 위한 목적으로 단독으로 수행되는 임의의 임상 스크리닝 절차의 개시에 앞서 얻어야 하며; 그러나, 사전 동의에 앞서 일상 치료의 일부로서 수행된 평가는 지역의 임상시험 심사 위원회(IRB)/윤리 위원회 (EC) 정책에 의해 허용되는 경우 스크리닝 평가로서 이용될 수 있다. 사전 동의는 연구 치료의 제1 투여하기에 앞서 28일보다 이전에 얻을 수 있다. 사전 동의시, 대상체는 대상체 확인자를 배정받을 것이고; 대상체 확인자는 대상체가 부적격인 것으로 결정되는 경우에 재배정되지 않아야 하고, 대상체는 재스크리닝이 요구되거나 또는 상기 대상체가 연구 지역 또는 연구자의 변화를 겪는 경우에 그것의 최초 확인자를 유지하여야 한다.
- [0750] 섹션 4에서 규정한 대상체 적격성을 결정하기 위해, 대상체는 부록 A (용량 증가 단계) 및 부록 B (확장 단계)에 설명되고 섹션 5.6에 기재된 요구된 스크리닝 평가를 겪을 것이다. 웰리파잉 스크리닝 평가는 달리 언급되지 않는 한, 연구 치료의 제1 투여 이전 28일 이내에 수행되어야 한다 (특정 lab 값은 연구 치료의 제1 투여에 근접하여 얻어야 한다). 실험실 값에 기초한 적격성 기준은 중앙 실험실 결과를 사용할 것이다 (혈청 임신 테스트 및 24-시간 소변 단백질 제외; 섹션 5.6.5 참조). 지역 실험실 평가는 적격성을 확인하기 위해 빠른 기간 내에 연구자에 의해 결과가 요구되는 경우에 얻어지고 사용될 수 있다. 적격성을 확인하기 위해 사용되는 지역 실험실 결과는 지역 실험실 관리 벤더에 제공되어야 한다. 연구 적격성은 스크리닝시 모든 연구 포함 기준을 충족시키고 배제 기준의 어느 것도 충족시키지 못하는 대상체에 기초한다.
- [0751] **5.2 치료 기간**
- [0752] 상기 대상체가 연구 치료를 받는 경우에, 대상체의 임상 상태는 상기 대상체가 연구 치료를 지속하기에 적합한지 확인하고 연구 치료의 중단 또는 재개와 관련된 결정을 시기적절하게 내리기 위해 각 임상 방문시 치료 의사에 의해 평가되어야 한다. 영상화 방문으로부터 임상 방문 및 종양 평가 과정에서 얻어진 샘플로부터의 임상 실험실 결과는 치료 의사에 의해 검토되어야 한다. 또한, 실험실 평가를 위해 샘플의 취급에 대한 섹션 5.6.5를 참조한다.

- [0753] 대상체는 이들이 연구자의 의견에 있어서의 임상적 이점을 겪는 것이 지속되는 한, 또는 허용될 수 없는 독성, 후속 전신 항암 치료에 대한 필요성까지 또는 프로토콜(섹션 3.8)에서 열거된 치료 중단에 대한 임의의 다른 이유까지 연구 치료를 받을 것이다. 연구 치료의 투여는 대상체가 하기 모든 기준을 충족시키는 한, RECIST 1.1에 따라 방사선학적 진행 이후에 지속할 수 있다:
- [0754] · 모든 이용가능한 데이터의 검토 이후 연구자에 의해 결정되는 임상적 이점의 증거
- [0755] · 질환의 명백한 진행을 나타내는 증상 및 징후의 부재
- [0756] (예를 들어, 실험실 값, 예컨대 보조 요법을 최적화함으로써 관리될 수 있는 RCC를 갖는 대상체에 대한 임상적으로 유의미한 고칼슘혈증)
- [0757] · 질환 진행에 기인할 수 있는 ECOG 수행 상태의 감소의 부재
- [0758] · 프로토콜-허용되는 의료 개입에 의해 관리될 수 있는 중요한 해부학적 부위(예를 들어, 연수막성 질환)에서의 종양 진행의 부재.
- [0759] 연구자는 방사선학적 반응을 달성하기 전에 신규한 병변의 동일한 영상화 시점(혼합된 반응) 또는 외관에서 종양 병변의 퇴행 및 확대의 가능성과 함께 지연된 항종양 면역 반응의 가능성을 고려하여야 한다.
- [0760] 안전성 평가에 대한 임상 방문은 임의의 용량 지연 또는 중단과 독립적으로 치료가 개시된 이후에 최소 매 3 주(± 3 일)에 일어날 것이다. 최종 평가는 AE가 진행 중인 것으로 결정되지 않는 한(섹션 5.3 참조) 치료-후 후속 방문시 일어날 것이다.
- [0761] 연구 치료가 AE로 인하여 중단되거나 또는 지연되는 경우, 연구자는 매주(또는 임상적으로 나타난 바와 같이 보다 빈번하게) 추가의 안전성 평가를 수행하여야 한다.
- [0762] 방사선사진 종양 평가는 섹션 5.6.8에 기재된 바와 같이 수행될 것이다. 평가의 스케줄은 연구 치료가 줄어들거나, 중단되거나, 지연되거나, 또는 중단되는 것과 무관하게 후속될 것이다.
- [0763] **5.2.1 용량-증가 단계**
- [0764] 용량 증가 단계에서, 코호트은 평가된 카보잔티닙의 개시 용량- 수준 및 아테졸리주맙의 제1 주입의 스케줄(카보잔티닙의 제1 투여로의 C1D1 또는 카보잔티닙의 제1 투여 이후 21일 차에 C2D1; 섹션 3.5.1 참조)로 정의될 것이다. 적격 대상체는 종양 유형과 무관하게 개방 코호트에 등록될 것이다. 용량 증가 단계에서의 대상체는 부록 A에 제공되는 평가의 스케줄에 따라 치료되거나 평가될 것이다.
- [0765] **5.2.2 확장 단계**
- [0766] 확장 단계에서의 대상체는 섹션 3.5.2에 기재된 바와 같은 종양 유형 및 선행 암 이력에 기초하여 치료 코호트에 배정될 것이다. 확장 단계에서의 대상체는 아테졸리주맙과 조합하여 CRC에 의해 정의된 카보잔티닙 개시 용량 수준으로 치료될 것이다. 연구 치료는 CRC-권장된 투약 계획에 따라 투여될 것이고; 단 하나의 용량 수준 및 투약 계획이 확장 단계에서 평가될 것이다. 확장 코호트 대상체는 섹션 B에 제공된 평가의 스케줄에 따라 평가될 것이다.
- [0767] **5.3 치료-후 기간**
- [0768] 연구 치료가 중단된 대상체는 치료-후 후속 방문을 위해 연구 치료를 중단한 결정일 이후 30 일(+ 14 일)에 현장에 재방문할 것이다. 치료-후 후속 방문 과정에서 안전성 평가가 수행될 것이다. 치료-후 후속 방문에 대한 모든 평가의 설명을 대해 부록 A(용량 증가 단계) 또는 부록 B(확장 단계)를 참조한다.
- [0769] 부작용(irAE 및 AESI 포함)은 문서로 기록되고 및/또는 섹션 8.4에 기재된 바와 같이 후속처리된다.
- [0770] 대상체는 섹션 5.6.10에 기재된 바와 같이 OS에 대해 후속처리될 것이다. 비프로토콜 항암 요법을 받는 것은 생존 후속 조치 과정에서 이루어질 것이다. 대상체에 후속조치가 이어지지 못하는 경우, 연구 대상체 또는 지명자에 대해 연락하기 위한 복수 시도가 대상체 기록에 문서화되어야 한다.
- [0771] 방사선사진 종양 평가는 섹션 5.6.8에 기재된 바와 같이 방사선학적 진행시까지 수집될 것이 요구될 수 있다.
- [0772] 치료후 기간(치료-후 후속 방문 포함)에서의 이러한 평가는 유지 단계에서 연구 치료가 중단된 대상체에 대해 필요하지 않다(이러한 대상체는 관리 기준에 따라 후속처리되어야 한다).

[0773] 5.4 유지 단계

[0774] 충분한 데이터가 모든 연구 평가변수를 적절하게 평가하기 위해 수집된 경우, 후원자에 의한 현장 고지시, 연구 치료가 중단된 대상체는 연구 유지 단계에 돌입될 것이다. 유지기의 개시 시에, 후원자는 이 연구 이내에서 약물의 안전성 및 효능이 정기적인 목적으로 충분히 확립되었다고 간주하였다. 유지 단계의 실행 이후, 연구는 더 이상 활성 대상체를 가지지 않는 지역 및 국가에서 완료된 것으로 고려될 것이다.

[0775] 유지 단계에서, 대상체는 프로토콜-정의된 중단에 대한 기준이 충족될 때까지 연구 치료를 계속하여 받을 것이다 (섹션 3.8). 대상체는 주기적 안전성 평가 (지역 실험실 시험 포함) 및 종양 평가를 받아야 한다 (부록 C). 이러한 평가의 특징 및 빈도는 국소 조절에 따라 허용되는 경우에 관리 기준에 따라 수행되어야 한다. 대상체 방문은 충분하게 빈번하게 일어나야 하고 적절한 평가는 대상체 안전성을 보장하기 위해 수행되는 것을 보장하는 것은 연구자의 책임이다.

[0776] 연구에 여전히 등록된 대상체에 대한 중요한 안전성 정보를 수집하는 것을 지속하기 위해, SAE, AESI, 및 다른 보고 가능한 사건 (후유증을 가진 임신 및 약물 과오)의 기록은 프로토콜에 따라 지속되어야 한다 (섹션 8).

[0777] 또한, 심각하거나 심각하지 않은 하기 AE (irAE 포함)는 (SAE 기록 시간표 요건은 이러한 카테고리에 기록된 심각하지 않은 사건에 적용되지 않지만) 프로토콜 섹션 8.2에 기재된 SAE를 기록하기 위한 것과 동일한 과정을 사용하여 기록되어야 한다:

- 심각도와는 무관하게, 연구 치료 중단을 유발하는 부작용 (irAE 포함)

- 심각도와는 무관하게, 연구 치료를 유발하는 부작용 (irAE 포함)

[0780] 용량 변화 (즉, 연구 치료가 중단되거나, 지연되거나, 또는 감소되는 것을 야기함) 연구 약물 책임은 섹션 6.4에 기재된 바와 같이 지속되어야 한다.

[0781] 유지 단계의 실행 이전에 수집된 데이터만이 임상 연구 보고서에 기록될 것이다.

[0782] 5.5 비일정화 방문 또는 평가

[0783] 연구자는 대상체가 프로토콜-정의된 방문 스케줄에 의해 나타난 것보다 보다 빈번하게 또는 추가의 실험실 파라미터 평가를 사용하여 모니터링되어야 하는 것으로 결정하는 경우에 계획되지 않은 방문 또는 평가가 허용된다. 실험실 평가는 중앙 실험실에 의해 실시될 것이다; (예를 들어 AE 관리를 위해) 결과가 즉시 필요한 경우, 이는 지역 실험실에 의해 실시되고, 결과는 지역 실험실 데이터의 취급을 위해 관리 벤더에 제공된다. 가능한 경우에 중앙 실험실 분석에 대한 샘플이 또한 수집될 것이다. AE로 인한 용량 중단 과정 (즉, 마지막 용량의 시간과 약물이 재개된 시간 사이)에서, 연구 현장은 매주 (또는 임상적으로 나타난 바와 같이 더 빈번하게) 계획되지 않은 방문을 수행하여 연구 치료로의 재치료에 대한 대상체 안전성 및 적절성을 모니터링하여야 한다.

[0784] 5.6 절차 세부사항

[0785] 5.6.1 인구통계, 의료 및 암 이력

[0786] 스크리닝시 인구통계는 사전 동의시의 나이, 의료 및 암 이력, 외과적 이력, 방사선 요법 이력, 및 전신 항암 치료 이력 (제제의 명칭 및 투여일 포함)을 포함할 것이다.

[0787] 용량 증가 단계에 대한 이러한 평가의 스케줄에 대해 부록 A 및 확장 단계에 대해 부록 B를 참조한다.

[0788] 5.6.2 건강 진단

[0789] 스크리닝시 건강 진단은 키, 체중, 수행 상태, 및 하기 시스템의 평가를 포함할 것이다: 피부, 머리, 눈, 귀, 코, 목, 호흡계, 심혈관계, GI계, 신경적 병태, 혈액 및 림프계, 및 근골격 시스템. 증상-유도된 건강 진단은 연구 치료의 제1 투여 이전 그리고 후속 안전성 평가 방문시 C1D1로 수행될 것이다. 제1 투여 이전의 임의의 진행 중인/병발성 병태(들)은 원 문서 및 케이스 보고 형태 (CRF)에 기록될 것이다.

[0790] Karnofsky 수행 상태는 MSKCC 예후 기준 (Motzer et al 2004)에 따라 예후 위험 점수를 결정하기 위해 RCC를 갖는 대상체에 대한 스크리닝 과정에서 평가될 것이다. 모든 대상체에 대해 ECOG 수행 상태는 스크리닝시 그리고 후속 방문시에 평가될 것이다. 두 수행 상태 점수에 대한 표는 참조로 부록 E에 포함된다.

[0791] 용량 증가 단계에 대한 건강 진단 및 수행 상태 평가의 스케줄에 대해 부록 A 및 확장 단계에 대해 부록 B를 참조한다.

5.6.3 생명 징후

[0792] 5-분 앉아서 측정한 BP, 맥박, 호흡수, 및 체온을 포함하는 생명 징후는 스크리닝시, 모든 계획된 안전성 방문 시 그리고 가능한 경우 모든 계획되지 않은 방문시에 평가될 것이다. 아테졸리주맙 주입일에, 생명 징후는 주입 개시 이전 60분 내에 평가되어야 하고, 추가의 생명 징후 평가는 임상적으로 나타난 바와 같이 주입 과정 그리고 그 이후에 수행되어야 한다.

[0794] 용량 증가 단계에 대한 이러한 평가의 스케줄에 대해 부록 A 및 확장 단계에 대해 부록 B를 참조한다.

5.6.4 심전도 평가

[0796] 스크리닝시 그리고 연구 과정에서 단일 ECG 평가는 표준 절차에 따라 표준 12-리드 ECG 장비로 수행되어 프리더리시아 식 (QTcF)에 의해 계산된 보정된 QT 간격을 결정할 것이다. 적격성에 대해 연구 치료의 제1 투여 이전의 14일 이내에 단일 ECG에 대해 $QTcF \leq 500 \text{ ms}$ 인 것이 요구된다. 임의의 시점에서 단일 ECG가 절대적인 값 $> 500 \text{ ms}$ 인 QTcF를 나타내는 경우에, 대략 3분의 간격으로의 2개의 추가의 ECG가 초기 ECG 이후 30분 이내에 수행되어야 하고, QTcF에 대한 이러한 3개의 연속적인 결과의 평균이 사용될 것이다 (섹션 6.5.2.1.16 참조).

[0797] ECG는 부록 A (용량 증가 단계) 및 부록 B (확장 단계)에 나타난 시점에서 수행될 것이다.

[0798] 대상체 관리에서의 변화 (예를 들어, 감소되거나 또는 중단된 용량, 중단된 치료; 추가의 약물 또는 모니터링에 대한 요건)를 야기하는 ECG에 있어서의 비정상 또는 임상 징후 및 증상에서의 결과는 이러한 연구의 목적에 대해 임상적으로 유의미한 것으로 고려되고, AE인 것으로 간주될 것이다. 값이 이들이 심각한 것으로 정의하는 기준을 충족시키는 경우, 이는 SAE로서 기록되어야 한다 (섹션 8.2).

[0799] 프리더리시아 식은 QTcF의 계산을 위해 아래에 설명된다.

$$QTcF = \frac{QT}{RR^{1/3}}$$

[0800] QT = 밀리초로의 측정된 QT 간격; RR = 측정된 R 대 R 간격 (60/심박수와 같이 심박수로부터 유도될 수 있음)

5.6.5 실험실 평가

[0803] 본 연구를 위해 측정될 것인 실험실 피분석물은 표 5-1에 열거되어 있다. 실험실 평가를 위한 스케줄은 용량 증가 단계에 대해 부록 A에 그리고 확장 단계에 대해 부록 B에 제공되어 있다. 적격성을 확립하기 위한 실험실 시험은 달리 언급되지 않는 한, 연구 치료의 제1 투여 이전 14일 이내에 실시되어야 한다.

[0804] 혈액학, 혈청 화학, 응고, 성분을 포함하는 UPCR, 및 갑상선 기능 시험은 계획된 안전성 방문 및 가능한 경우에 계획되지 않은 방문시에 수집된 샘플에 대해 중앙 실험실에 의해 수행되어야 한다. 모든 중앙 실험실 결과는 연구자에게 제공될 것이다. 이러한 패널에 대한 지역 실험실 평가는 연구자에 의해 빠른 기간 내에 결과가 요구되는 경우에 얻어져 사용될 수 있다. 모든 지역 실험실 결과는 임의의 계획된 또는 계획되지 않은 방문시 중앙 실험실 결과 대신 수행되는 경우에 연구 지역 실험실 관리 벤더에 제공되어야 한다.

[0805] 일상적인 (딥스틱) 요검사, 현미경적 소변 시험, 및 혈청 및 소변 임신 테스트는 지역 실험실에 의해 수행되어야 한다. 이러한 시험으로부터의 결과 또는 상태는 CRF에 기록될 것이고, 연구 지역 실험실 관리 벤더에 제출되지 않을 것이다.

[0806] 임의의 계획된 또는 계획되지 않은 방문시 적격성을 결정하기 위해 수행되어야 하는 경우, 24-시간 소변 단백질 시험은 지역 실험실에 의해 수행되어야 하고, 실험실 결과는 연구 지역 실험실 관리 벤더에 제공되어야 한다.

[0807] 혈청 화학, 혈액학, 및 요검사 실험실 샘플은 수집되어야 하고, 결과는 연구시 투여된 임의의 아테졸리주맙 주입 이전 72시간 이내에 검토되어야 한다.

[0808] 연구 전반에서, 절식된 글루코스는 모니터링되어야 한다 (적어도 8시간 동안 칼로리 섭취가 없음, 물의 섭취는 허용된다).

[0809] 혈청 임신 시험은 임신 평가가 C1D1 이전 7일 이내에 스크리닝 과정에서 실시되지 않는 한, C1D1로 투약 전에 반복되어야 한다. 소변 임신 시험은 후-기준선 임신 평가에 대해 수행될 것이다.

[0810] 간염 B 표면 항원 및 간염 C 항체 (항체 시험이 양성인 경우 간염 C 바이러스 RNA의 반사 시험 사용)가 스크리

닝시 평가될 것이다.

[0811] CRPC 대상체에 대해 기준선 테스토스테론 및 PSA 수준은 스크리닝시 평가될 것이다. 스크리닝시, PSA 수준은 섹션 5.6.8.3 및 용량 확장 단계에 대한 평가 스케줄 (부록 B)에 기재된 바와 같이 평가될 것이다.

표 5-1: 임상 실험실 패널

중앙 실험실		
중앙 실험실 평가 대신에 지역 실험실에 의해 수행되는 경우, 결과를 연구 지역 실험실 관리 벤더에 제출한다		
혈액학	혈청 화학	소변 화학
<ul style="list-style-type: none"> 차등적인 (ANC, 호흡기구, 호산성구, 림프구, 단핵구)를 갖는 백혈구 (WBC) 수 적혈구 용적률 혈소판 수 적혈구 수 헤모글로빈 	<input type="checkbox"/> 알부민 <input type="checkbox"/> 총 알칼리성 포스파타제 (ALP) <input type="checkbox"/> 아밀라제 <input type="checkbox"/> 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) <input type="checkbox"/> 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) <input type="checkbox"/> 혈액 오소 질소 (BUN) <input type="checkbox"/> 보정된 칼슘 <input type="checkbox"/> 바이카보네이트 <ul style="list-style-type: none"> 클로라이드 <input type="checkbox"/> 크레아티닌 <ul style="list-style-type: none"> • Y-글루타밀트랜스펩ти다제 (GGT) <input type="checkbox"/> 글루코스 (공복 상태) <input type="checkbox"/> 락테이트 탈수소효소 (LDH) <input type="checkbox"/> 리파제 <input type="checkbox"/> 마그네슘 <input type="checkbox"/> 인 <ul style="list-style-type: none"> 인산염 <input type="checkbox"/> 나트륨 <input type="checkbox"/> 총 빌리루빈 (총 빌리루빈이 상승하는 경우, 컨주개 이션되거나 비컨주개이션된 상태)	<input type="checkbox"/> 단백질 (얼룩 소변; 완전 정량적) <input type="checkbox"/> 크레아티닌 (얼룩 소변; 완전 정량적) <input type="checkbox"/> 소변 단백질 / 크레아티닌 비율 (UPCR; 얼룩 소변) <ul style="list-style-type: none"> (코호트 6에서의 CRPC 대상체에 대한 다른 분석들) <input type="checkbox"/> 테스토스테론 (혈청, 기준선 단독) <input type="checkbox"/> 전립선-특이적 항원 (PSA)
응고		
<ul style="list-style-type: none"> 프로트롬бин 시간 (PT)/ 국제 표준화 비율 (INR) 부분적인 트롬보플라스틴 시간 (PTT) 갑상선 기능 갑상선-자극 호르몬 (TSH) 유리 티록신 (T4; 스크리닝시 필요함; 스크리닝 이후에는 단지 TSH가 정상 범위 밖에 있는 경우에만) 	<input type="checkbox"/> ● 콜라겐 <input type="checkbox"/> ● γ-글루타밀트랜스펩티다제 (GGT) <input type="checkbox"/> 글루코스 (공복 상태) <input type="checkbox"/> 락테이트 탈수소효소 (LDH) <input type="checkbox"/> 리파제 <input type="checkbox"/> 마그네슘 <input type="checkbox"/> 인 <ul style="list-style-type: none"> 인산염 <input type="checkbox"/> 나트륨 <input type="checkbox"/> 총 빌리루빈 (총 빌리루빈이 상승하는 경우, 컨주개 이션되거나 비컨주개이션된 상태)	
	<ul style="list-style-type: none"> ● C 형 간염 바이러스 항체 (HCV Ab; 항체가 양성인 경우[스크리닝], HCV RNA 반사 시험) 	
지역 실험실		
연구 지역 실험실 관리 벤더에게 단지 24-시간 소변 단백질 테스트 결과 만을 제출한다		
소변 검사	현미경 소변 검사	임신 혈액 시험 (제1 투여 이전)
(연구 기관의 기준에 따라, 딥스틱 또는 통상의 검사) 연구자는 결과 또는 이하의 것들을 기준으로 한다.	<input type="checkbox"/> 임상적으로 필요한 경우, 재량에 따라 통상의 소변 검사를 실시한다.	<input type="checkbox"/> 13- 인간 응모막 고나도트로핀 (13-HCG)
<ul style="list-style-type: none"> pH 비중 케톤 단백질 글루코스 아질산염 우로빌리노겐 백혈구 에스테라제 혈액 	<input type="checkbox"/> 소변 화학 <ul style="list-style-type: none"> 24-시간 소변 단백질 : <p>연구자의 재량에 따라, 통상의 평가로부터의 UPCR의 증가에 기초하여 실시한다.</p>	<input type="checkbox"/> 임신 소변 혈액 검사 <p>(연구 치료의 제1 투여 이후)</p> <input type="checkbox"/> 13- 인간 응모막 고나도트로핀 (13-HCG)

표 5-2: 콕크로프트 및 골트에 의한 크레아티닌 청소능의 추정

증례 단위의 혈청 크레아티닌(mg/dL)
<ul style="list-style-type: none"> 남성 : $(140 - \text{연령}) \times \text{중량} (\text{kg}) / (\text{혈청 크레아티닌} \times 72)$ 여성 : $[(140 - \text{연령}) \times \text{중량} (\text{kg}) / (\text{혈청 크레아티닌} \times 72)] \times 0.85$
SI 단위의 혈청 크레아티닌 ($\mu\text{mol/L}$)
<ul style="list-style-type: none"> 남성 : $[(140 - \text{연령}) \times \text{중량} (\text{kg}) / (\text{혈청 크레아티닌})] \times 1.23$ 여성 : $[(140 - \text{연령}) \times \text{중량} (\text{kg}) / (\text{혈청 크레아티닌})] \times 1.04$

[0815] 대상체 관리에서의 변화 (예를 들어, 중단된, 지연된, 또는 감소된 투여, 중단된 치료; 추가의 약물 또는 모니터링에 대한 요건)를 야기하는 임의의 임상 실험실 시험 (프로토콜에 따라 요구되지 않는 시험 포함)에서의 비정상은 본 연구의 목적에 대해 임상적으로 유의미한 것으로 고려되고, AE로서 보고될 것이다. 실험실 값은 심각한 것으로 정의된 기준을 충족시키는 사건의 일부를 구성하는 경우, 사건 (및 연관된 실험실 값)은 SAE로서 보

고될 것이 요구된다 (섹션 8.2 참조).

[0817] 5.6.6 약동학적 평가

[0818] 후원자에 의해 달리 승인되지 않는 한, PK 혈액 샘플은 섹션 5.6.6.1뿐만 아니라 용량 증가 단계에 대해 부록 A 그리고 확장 단계에 대해 부록 B에 기재된 바와 같이 모든 등록된 대상체로부터 얻을 것이다.

[0819] 5.6.6.1 약동학적 혈액 샘플

[0820] 샘플은 카보잔티닙 PK의 평가에 대해 수집될 것이다. 카보잔티닙의 혈장 농도가 측정될 것이고, 결과는 카보잔티닙에 대한 노출을 확인하고, 카보잔티닙과 아테졸리주맙 사이의 가능한 약물-약물 상호작용을 확인하고, 이러한 모집단에서의 카보잔티닙에 대한 PK 및/또는 카보잔티닙의 가능한 관련된 분해 생성물을 추가로 특성화하기 위해 사용될 것이다. 또한, PK 분석은 적절한 것으로 간주되는 경우 아테졸리주맙에 대해 실시될 수 있다. PK 샘플의 수집은 초기에 중지될 수 있거나 또는 샘플링 빈도는 후원자의 재량으로 변형될 수 있다.

[0821] 용량 증가 단계:

[0822] 표준 투약 계획으로의 대상체에 대해 PK 분석을 위한 혈액 샘플은 연구 치료의 제1 투여일에 (C1D1; 연구 치료 투여 이전 [카보잔티닙 및 아테졸리주맙], 아테졸리주맙 주입의 완료 이후 대략 5분, 및 카보잔티닙 투약 이후 2시간, 4시간, 및 6-8시간차), 및 C1D10, C2D1, 및 C3D1으로의 연구 치료 투약 이전에 얻을 것이다. 카보잔티닙 주입 투약 계획으로의 대상체에 대해 PK 분석을 위한 혈액 샘플은 제1 투여일 (C1D1; 연구 치료 투여 이전에 취해진 샘플 [카보잔티닙 및 아테졸리주맙] 및 카보잔티닙 투약 이후 2시간, 4시간, 및 6-8 시간차) 그리고 C2D1, C2D10, 및 C3D1으로의 연구 치료 이전에 얻을 것이다.

[0823] 확장 단계:

[0824] 표준 투약 계획으로의 대상체에 대해 PK 분석을 위한 혈액 샘플은 연구 치료의 제1 투여일에 (C1D1; 연구 치료 투여 이전 [카보잔티닙 및 아테졸리주맙], 아테졸리주맙 주입의 완료 이후 대략 5분, 및 카보잔티닙의 제1 투여 이후 2시간차) 및 C2D1 및 C3D1로의 연구 치료 투약 이전에 얻을 것이다. 카보잔티닙 주입 투약 계획으로의 대상체에 대해 PK 분석을 위한 혈액 샘플은 제1 투여일 (C1D1; 연구 치료 투여 이전에 취해진 샘플 [카보잔티닙 및 아테졸리주맙] 및 카보잔티닙의 제1 투여 이후 2시간차) 그리고 C2D1 및 C3D1으로의 연구 치료 이전에 얻을 것이다.

[0825] 세부세항에 대해 용량 증가 단계에 대한 이러한 평가의 스케줄에 대해 부록 A 및 확장 단계에 대해 부록 B를 참조한다.

[0826] 5.6.7 바이오마커 평가

[0827] 혈액 및 조직 샘플은 확립된 및/또는 연구의 바이오마커의 분석에 대해 승낙한 대상체로부터 얻을 것이다. 용량 증가 단계에 관한 이러한 평가의 스케줄에 대해 부록 A 및 확장 단계에 대해 부록 B를 참조한다.

[0828] 요구된 및 선택적인 혈액 샘플은 혈장, 혈청, 및 세포 바이오마커를 연구하기 위해 사용될 것이다. 기록 및 선택적인 새로운 종양 조직 샘플은 바이오마커 발현 및 유전적/계놈 변화에서의 변화를 평가하기 위해 사용될 것이다. 분석은 연구 약물에 대한 반응을 예측하는 바이오마커를 확인하는 것을 보조할 것이며, 연구 징후에 관한 종양 벌달, 종양 미세환경 및 주변 면역 활성의 효과의 이해를 개선하는 것을 보조할 수 있다.

[0829] 분석은 비제한적으로 유전적/계놈 변화 (예를 들어, 돌연변이, 복제수 변이, 돌연변이 부담)에 대해 관찰하기 위한 조직 및/또는 혈액 (혈장)으로부터의 DNA 및/또는 RNA의 분석, 조직에서의 바이오마커 수준의 면역조직화학 (IHC) 평가 (예를 들어, MET, AXL, PD-L1), 및 형광-활성화된 세포 분류 (FACS) 분석에 의한 면역 세포 프로파일링을 포함할 수 있다. 이러한 연구는 종래의 것뿐만 아니라 신규한 기술 또는 방법을 사용할 수 있다. 목표는 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 치료의 결과로서 임상 결과에 대한 이러한 추정되는 바이오마커의 조절을 상관시키는 것이다. PD-L1 수준의 결정은 본 연구에서의 연구/탐구의 목적을 위한 것이고, 이러한 결과가 치료 결정에 영향을 미치지 않기 때문에 연구자와 공유되지 않을 것이다. FACS에 의한 면역 세포 프로파일링은 선택된 부위에서 수행될 수 있다.

[0830] 또한, 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNP) 유전형분석은 카보잔티닙 및 아테졸리주맙의 안전성/ 내성, PK, 및/ 또는 약력학과 대상체 유전자형에서의 변이를 상관시키기 위해 수행될 수 있다.

[0831] 또한, 바이오마커 평가 샘플은 연구 약물과 관련된 진단 검정 개발을 위해 그리고 임상 반응에 대한 소중한 대

체계이며 질환의 기저 메커니즘을 이해하도록 증명할 수 있는 바이오마커의 발견을 위해 사용될 수 있다.

[0832] NSCLC 대상체의 경우, 이용가능한 종양 돌연변이 분석 기록은 스크리닝시 제공되어야 한다.

5.6.8 종양 평가

5.6.8.1 일상적인 종양 평가

[0835] ORR, DOR, 및 PFS의 연구 평가변수의 결정은 RECIST 1.1 (부록 F)에 따라 연구자에 의한 종양 평가에 기초할 것이다. 면역-관련된 반응의 추가의 탐구의 효능 평가는 변형된 RECIST (부록 G)의 응용을 포함할 것이다. 종양 평가의 독립적인 검토는 연구 후원자의 재량으로 요청될 수 있고; 이는 잠재적으로 독립적인 방사선학 코어 실험실로 연구로부터의 모든 방사선사진 이미지 (예를 들어, CT/MRI, 테크네튬 골 스캔)의 제출을 포함할 것이다.

[0836] 방사선사진 종양 평가는 하기를 포함할 것이다:

[0837] 1. **흉부/복부/골반 (CAP):** CAP의 CT 또는 CT 가슴 및 복부/골반의 MRI는 연구시 최초 12개월에 걸쳐 연구의 개시 이후 매 6 주 (\pm 5 일) 및 스크리닝시 모든 대상체에서 수행될 것이다. 연구시 12개월이 종료할 때, 이들 평가는 매12 주 (\pm 7 일)마다 수행될 것이다.

[0838] 2. **뇌:** 뇌의 MRI (또는 CT) 스캔은 RCC 및 NSCLC를 갖는 모든 대상체 및 뇌 전이의 이력 또는 임상 증상을 갖는 CRPC 또는 UC를 갖는 대상체에서 스크리닝시 수행될 것이다. 연구 치료 개시 이후 뇌의 MRI (또는 CT) 스캔은 문서로 기록된 치료된 뇌 전이를 갖는 대상체에서 또는 새로운 중추신경계 (CNS) 전이를 시사하는 징후 및 증상에 의해 임상적으로 나타나는 경우에만 요구된다. 연구 치료의 제1 투여 이후의 평가는 매12 주 (\pm 7 일)마다 수행될 것이다. MRI는 뇌에 대한 바람직한 영상화 방법이다. 뇌의 CT가 MRI 대신에 수행되는 경우, 애매한 결과는 MRI에 의해 확인되어야 한다. 스크리닝 평가 과정에서 스크리닝 평가 과정에서 문서로 기록된 뇌 전이를 갖는 대상체는 임상적으로 나타나지 않은 한, 연구 치료를 개시한 이후 뇌 영상화를 진행하는 것이 요구되지 않는다. 연구의 적격성 요건을 충족시키기 위해, 뇌 전이는 치료되어야 하고, 연구 치료의 제1 투여 이전 적어도 4 주 동안 안정하여야 한다.

[0839] 3. **뼈 스캔:** 테크네튬 골 스캔 (TBS)은 CRPC를 갖는 모든 대상체, 및 RCC, UC, 또는 NSCLC를 갖고 뼈 전이의 내력 또는 임상 증상 (즉, 뼈 통증)을 갖는 대상체에 대해 실시될 것이다. 연구 치료 개시 이후, 뼈 스캔은 단지 문서화된 뼈 병변을 갖는 대상체에서, 또는 새로운 뼈 전이를 암시하는 징후 및 증상에 의해 임상적으로 필요한 경우에만 요구된다. 제1 투여 이후의 평가는 통상적인 임상적 관행을 따를 것이다 (첫번째 12 개월 전체 동안 대략 매12주마다 및 이후 매 24 주마다). 골 스캔에 대해 확인된 병변은 표적, 비표적, 또는 신규한 병변으로 기록되지 않는다. 뼈 스캔은 필요한 경우 CT/MRI에 의해 참고 화상을 도출하는데 사용될 것이고 (이들 CT/MRI 결과물은 RECIST v1.1 평가에 사용될 것이다), 뼈 스캔 결과물은 단독으로는 이 연구에서 진행의 결정에 사용되어서는 안된다.

[0840] 연구자는 임의의 또는 모호성이 방사선학적 진행에 대해 존재하는 경우에 연구 치료를 지속하고, 상기 대상체가 이를 기꺼이 허용하는 경우에 다음 계획된 시점에 방사선사진 종양 영상화를 반복하고, 방사선학적 진행을 나타내는 발견이 명백할 때까지 진행의 결정을 지연할 것을 권장한다. 연구자에 의해 결정된 방사선학적 진행은 종양 평가 또는 연구 치료의 중단을 보증하지 않는다 (섹션 3.8 참조).

[0841] 방사선사진 영상화의 종료:

[0842] · RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진행이 있기 전에 연구 치료가 중단된 대상체에 대해서는, 정기적으로 일정이 잡힌 화상화 평가는 가능하다면 RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진행이 있을 때까지 또는 추후 항암 치료의 개시시까지 계속되어야 한다.

[0843] · RECIST 1.1에 따른 방사선학적 진행의 시점에 종양 평가가 중단된 대상체의 경우, 추가의 종양 영상화가 요구되지 않는다.

[0844] · 뼈 스캔 평가는 마지막 CT/MRI 스캔의 일자에 종료될 것이다. 골 스캔 스케줄이 마지막 CT/MRI 스캔과 동시에 일어나지 않으면, 추가의 골 스캔은 마지막 CT/MRI 스캔이 수행된 이후에 요구된다.

[0845] 용량 증가 단계에 관한 이러한 평가의 스케줄에 대해 부록 A 및 확장 단계에 대해 부록 B를 참조한다.

5.6.8.2 종양 반응 및 종양 진행의 확인

[0847] 주어진 시점에서의 RECIST 1.1에 따른 PR 또는 CR의 전체 반응을 갖는 대상체의 경우, 종양 측정에서의 변화는

반응에 대한 기준이 최초 중족된 이후 4주 이상 수행되도록 반복 평가에 의해 확인되어야 한다.

[0848] 잠재적 지연된 면역-매개된 종양 반응을 확인하기 위해, 연구자에 의해 평가되는 임상적 이점의 증거로 인하여 연구 치료가 지속되는 RECIST 1.1에 따른 PD의 전체 반응을 갖는 대상체는 초기 PD 기준이 충족된 이후 ≥ 4 주에 확인된 종양 측정 결과를 가져야 한다. 확증적인 종양 영상화 이후 연구 치료의 지속은 연구자의 재량 범위이다. 확증적인 종양 영상화 이후 치료가 지속되는 대상체의 경우, 규칙적으로 계획된 영상화가 지속될 것이다.

5.6.8.3 PSA 평가

[0850] CRPC를 갖는 대상체 (확장 코호트 6)의 경우, PSA에 대한 샘플은 후속적인 전신 항암 요법의 개시 초기 또는 방사선사진 후속조치(호스피스 입원)에 대한 영구적인 상실까지 스크리닝시, 연구시 최초 6개월 동안 매 제3 사이클의 1일차에, 그 다음 매 제5 사이클의 1일차에 수집되어야 한다. 샘플은 중앙 실험실에 의해 분석될 것이다.

[0851] PSA 평가는 연구 치료 결정에 대해 사용되지 않아야 한다.

5.6.9 대상체 1일 투약 일지

[0853] 용량 증가 단계에서의 대상체는 DLT 평가 기간 과정에서 병원 외부에서 취해진 카보잔티닙 치료를 기록하기 위한 지침에 따라 1일 투약 일지를 받을 것이다.

[0854] 표준 투약 계획에 대한 대상체의 경우, 일지는 C1D1로 초기에 배분될 것이고, 2 사이클의 시작시 수집될 것이다. 카보잔티닙 주입 투약 계획에 대한 대상체의 경우, 일지는 C2D1로 초기에 배분될 것이고, 3 사이클의 시작시 수집될 것이다.

[0855] 1일 일지는 CRF이 아니다. 일지는 원문서로서 역할을 할 것이고, 다른 대상체 임상 원문서와 함께 유지될 것이다. 연구 지역 직원은 대상체와 함께 일지를 주의하여 검토하여야 하여 대상체의 CRF로의 전사 이전에 이것이 완전하고 정확한 것을 보장하여야 한다.

5.6.10 전체 생존

[0857] 연구 치료 중단 이후 각 대상체는 생존 및 후속 항암 치료를 위해 후속처리가 지속될 것이다. 연구자 (또는 지명자)는 대상체가 만료되거나 또는 후원자는 연구에 대해 이러한 데이터의 수집을 중단하는 것으로 결정할 때까지 치료후 후속 방문 이후 매 12 주 (± 7 일)로 적어도 빈번하게 대상체와 연락할 것이다.

[0858] 각각의 연락시, 연구자 (또는 지명자)는 대상체가 살아 있는지 여부를 결정하고, 대상체가 받은 비프로토콜 항암 치료에 대한 정보를 수집할 것이다. 대상체가 사망한 경우, 연구자는 최상이 결정될 수 있도록 사망의 일자 및 원인을 기록할 것이다. 사망 일자 (또는 데이터가 중단된 시점에 대상체가 마지막으로 살아있는 것으로 알려진 일자)를 결정하기 위해 모든 노력이 연구 지역에 의해 이루어져야 한다. 이는 전화 연락, 연구 방문시 통신, 등기 우편, 및 지역 부고 및 정부 사망 기록의 검토 (지역 법률 및 규제가 허용되는 경우)를 포함할 수 있으나, 이에 반드시 제한되지 않는다.

[0859] 용량 증가 단계에 관한 이러한 평가의 스케줄에 대해 부록 A 및 확장 단계에 대해 부록 B를 참조한다.

[0860] 이러한 평가는 유지 단계에서 연구 치료가 중단되는 대상체에 대해 필요하지 않다 (이러한 대상체는 관리 기준에 따라 후속처리되어야 한다).

6 치료

6.1 조성물, 제형, 및 저장

[0863] 연구 지역에서, 모든 연구 약물은 이 국가 (적용가능한 경우)에 대한 적절한 처방 정보에 기재된 바에 따라 저장될 것이고, 적용가능한 상태 및 연방 규제에 따라 목록이 만들어질 것이다.

6.1.1 조사적인 치료: 카보잔티닙

[0865] 후원자는 각 연구자에게 카보잔티닙의 적절한 공급을 제공하며, 이는 60-mg 및 20-mg 황색 필름-코팅 정제로 공급될 것이다. 60-mg 정제는 타원형이고, 20-mg 정제는 둥근형이다. 40 mg의 용량은 2개의 20-mg 정제를 포함한다. 정제의 성분은 표 6-1에 열거되어 있다.

[0866]

표 6-1: 카보잔티닙 정제 성분 및 조성물

성분	기능	% w/w ^a
카보잔티닙 약물 물질 (유리 염기로서 25% 약물 부하)	활성성분	31.68
미세결정성 셀룰로스 (Avicel® PH-102)	충전제	38.85
락토스 무수물 (60M)	충전제	19.42
하이드록시프로필 셀룰로스 (EXF)	결합제	3.00
크로스카르멜로스 나트륨 (Ac-Di-Sol®)	봉해제	6.00
콜로이드성 이산화규소	활택제	0.30
스테아르산마그네슘	윤활제	0.75
하기를 포함하는 오파드라이® 엘로우 필름 코팅: HPMC 2910/하이프로멜로스 6 cp, 이산화티탄, 트리아세린, 및 필름 코팅 황색산화철		4.00

[0867]

^a백분율로 표시된 일정 중량 분율; HPMC, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스

[0868]

카보잔티닙의 저장 및 취급에 대한 세부사항에 대한 조제실 매뉴얼을 참조한다.

[0869]

6.1.2 병용 치료: 아테졸리주맙

[0870]

아테졸리주맙은 145 kDa의 계산된 분자량을 갖는 차이니즈 햄스터 난소 세포에서 생산된 Fc-조작된, 인간화된, 단클론성 항체 (비-당화된 IgG1 카파 면역글로불린)이다.

[0871]

후원자는 아테졸리주맙의 적절한 공급을 각각의 연구자에 제공할 것이고, 이는 단일-용량 바이알에서 1200 mg/20 mL (60 mg/mL)의 무색 내지 약간 황색 용액으로서 공급될 것이다. 아테졸리주맙 용액은 하기 불활성 성분을 함유한다: 빙초산, L-히스티딘, 수크로스, 및 폴리소르베이트 20. 주입을 위해 아테졸리주맙을 준비하기 위한 추가의 정보 및 지침에 대한 포장 삽입물 (또는 국소 표지) 및 조제실 매뉴얼을 참조한다. 희석제 (0.9% NaCl)로서 사용되는 용액은 이용가능하고 지역 규제에 의해 허용되는 경우 조사 현장에서 공급될 것이다.

[0872]

6.2 치료의 스케줄

[0873]

카보잔티닙은 20, 40, 또는 60 mg의 할당된 1일 용량 수준으로 경구로 투여될 것이다. 아테졸리주맙은 IV 주입으로서 매3주마다 1회로 1200 mg의 표준 투약 요법으로 투여될 것이다. 표준 투약 계획에서의 용량 증가 단계에서의 대상체는 카보잔티닙과 제1 투여와 동일하게 주어진 아테졸리주맙의 제1 주입과 함께 조합 요법을 받을 것이다. 카보잔티닙 주입 투약 계획 (CRC에 의해 시행되는 경우)에서, 아테졸리주맙의 제1 투여는 단일-제제 카보잔티닙의 제1 투여 이후 21일 차에 C2D1로 주어질 것이다. 확장 단계에서, 모든 대상체는 CRC에 의해 결정되는 권장된 용량 및 스케줄로 카보잔티닙을 받을 것이다. 치료 투여를 위한 추가의 지침은 섹션 6.2.1 및 6.2.2에 제공되어 있다.

[0874]

대상체는 허용될 수 없는 독성이 존재할 때까지, 후속 전신 항암 치료에 대해 필요할 때까지 또는 프로토콜에 열거된 치료 중단에 대한 임의의 다른 이유까지 연구자에 의해 평가된 임상적 이점을 겪는 것이 지속되는 한, 카보잔티닙 및 아테졸리주맙로의 연구 치료를 받을 것이다 (섹션 3.8). 병행 연구 치료의 하나의 성분이 중단되고 다른 것을 받는 것을 지속하는 것이 허용되나 후원자 고지가 요구된다.

[0875]

AE로 인한 용량 변화, 중단, 지연, 또는 중단에 대한 안내는 섹션 6.5.1을 참조한다.

[0876]

6.2.1 병원에서의 투여

[0877]

카보잔티닙:

[0878]

카보잔티닙의 제1 투여는 병원에서 투여될 것이다. 두 연구 치료가 C1D1로 투여되는 경우, 아테졸리주맙은 최초로 투여되어야 한다. 대상체는 카보잔티닙을 받기 전 적어도 2시간 동안 (물을 제외하고) 절식될 것이다. 2시간 절식의 완료시, 대상체는 병원에서 최소의 8 oz (240 mL)의 물과 함께 경구 용량의 카보잔티닙을 받을 것이고, 이후 대상체는 잠재적 AE에 대해 모니터링하기 위한 관찰 하에 1시간 동안 절식을 지속할 것이다. 후속 투약일에 대한 카보잔티닙 투여의 경우 섹션 6.2.2를 참조한다.

[0879]

아테졸리주맙:

[0880]

표준 투약 계획에 대한 대상체는 카보잔티닙의 제1 투여(C1D1)와 같은 날에 아테졸리주맙의 그것의 제1 투여를

받을 것이다. (실행되는 경우에) 카보잔티닙 주입 투약 계획에 대한 대상체는 카보잔티닙의 제1 투여 이후 21일 차에 C2D1로 아테졸리주맙의 제1 투여를 받을 것이다.

[0882] 아테졸리주맙의 투여는 항상 각각의 21-일 주기 (-2 일)의 1일차에 주입에 의해 병원에서 정맥내로 투여될 것이다. 사이클은 아테졸리주맙 치료가 독성 또는 다른 이유로 지연되는 경우에 3주 더 길 수 있다.

[0883] 아테졸리주맙 (1200 mg 고정 용량)의 주입은 지역 처방 정보 또는 조제실 매뉴얼에 따라 제조될 것이다. 아테졸리주맙의 IV 투여는 주입-관련된 반응의 관리에 경험이 있고 비상상황 서비스를 제공하는 직원이 구비된 병원에서만 실시될 수 있다. 아테졸리주맙의 초기 정맥내 (IV) 주입은 잠재적 주입-관련된 반응에 대한 전투약이 없이 60분 (\pm 15분)에 걸쳐 주어질 것이다. 후속적인 IV 주입은 초기 주입이 용인되는 경우에 30 분 (\pm 10분)에 걸쳐 주어질 수 있다. 주입-반응에 대한 전투약은 초기 주입 이후 허용된다. 아테졸리주맙의 불러스 또는 IV 주입이 허용되지 않는다. 투여 지연은 아테졸리주맙 투여로 인하여 의심되는 독성에 허용될 것이다. 아테졸리주맙 주입 요건 및 안내는 표 6-2에 요약되어 있다.

표 6-2: 아테졸리주맙 주입 요건 및 안내

제1 투입	추후 투입
<input type="checkbox"/> 사전 투약은 허용되지 않는다.	<input type="checkbox"/> 대상체가 임의의 이전 투입과의 투입-관련 반응을 경험하는 경우, 연구자의 재량에 따라 헝히스타민, 해열제 및/또는 진통제에 의한 사전 투여가 이후 용량에 대하여 투여된다.
<input type="checkbox"/> 생명 징후 (혈압, 맥박, 호흡수, 및 체온)가 투입 이전 60분 내에 기록되어야 한다.	<input type="checkbox"/> 생명 징후는 투여 이전 60분 이내에 기록되어야 한다
<input checked="" type="checkbox"/> 아테졸리주맙은 60 (\pm 15) 분 동안 투여되어야 한다.	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙은 이전 투입이 투입-관련 반응 없이 용인되는 경우 30 (\pm 10) 분에 걸쳐, 또는 대상체가 이전 투입과 투입-관련 반응을 경험하는 경우 60 (\pm 15) 분에 걸쳐 투여되어야 한다.
<input type="checkbox"/> 임상적으로 필요한 경우, 생명 징후는 투입 동안 15, 30, 45, 및 60분 (모든 시점에 대해 \pm 5분)에 그리고 투입 이후 30 (\pm 10) 분에 기록되어야 한다.	<input type="checkbox"/> 피험체가 이전 투여와 투여-관련 반응을 경험하거나 또는 임상적으로 필요한 경우, 생명 징후는 투여 동안 및 투여 이후 30 (\pm 5) 분에 기록되어야 한다.
<input type="checkbox"/> 대상체는 지연된 투입 후 증상의 가능성에 대해 고지받아야 하고, 이러한 증상이 발생하는 경우 그것의 연구 의사와 연락하도록 지시를 받아야 한다.	

[0885]

[0886] 병원에서의 아테졸리주맙의 제1 투여의 IV 투여 이후, 대상체는 카보잔티닙을 취하기 이전 적어도 1시간 동안 대기할 것이다. 대상체가 수혈 반응이 발달되는 경우, 카보잔티닙의 경구 투여는 대상체가 회복되고 연구자가 카보잔티닙을 투여하는 것이 안전한 것으로 여길 때까지 지연되거나 또는 중단될 것이다. 주입-관련된 반응의 관리에 대해 부록 H를 지칭한다

[0887] 아테졸리주맙의 제1 투여가 임의의 이유로 주어질 수 없는 경우, 하기가 실시되어야 한다:

[0888] · 표준 투약 계획에 대해 카보잔티닙로의 경구 치료는 개시되어서는 안된다.

[0889] · 카보잔티닙 주입 투약 계획에 대해, 카보잔티닙은 (앞서 그 사건이 없는 경우) 중단되어야 하고, 연구 치료의 중단이 고려되어야 한다. 단일 제제로서의 카보잔티닙으로의 계속된 치료는 후원자의 고지 하에 허용될 수 있다.

6.2.2 병원 외부에서의 카보잔티닙 투여

[0891] 대상체는 우선적으로 자기 전에 매일 대략 동일한 시간에 병원 외부에서 카보잔티닙을 받아야 하고, 본 섹션에 기재된 공복 요건을 지켜야 한다.

[0892] 대상체는 저녁 식사 이후 그것의 투여 이전에 적어도 2시간 동안 (물을 제외하고) 절식하여야 한다. 2시간 절식 이후에 그리고 자기 전에, 대상체는 전체 한 잔의 물 (최소의 8 oz 또는 240 mL)과 함께 카보잔티닙을 섭취하여야 하고, 투약후 한 시간 동안 음식을 섭취하지 않는다. 대상체의 스케줄이 당일 동안 카보잔티닙을 섭취하는 것이 요구되는 경우, 대상체는 동일 공복 권고를 따르도록 지시 받아야 한다.

[0893] 카보잔티닙 정제는 분쇄되거나 또는 썹을 수 없어야 한다. 자몽 및 세빌 오렌지 (및 이로부터 제조된 제품)은 카보잔티닙으로의 치료시 회피되어야 한다.

[0894] 대상체는 구토된 용량으로 보충하지 않도록 지시받아야 하고, 계획된 투약 계획을 유지하여야 한다. 대상체는 대상체가 보통 카보잔티닙을 취해야 할 시간 이후 12 시간 이하의 시간이 경과된 경우 놓친 용량을 보충하지 않아야 한다. 놓친 용량의 사건에서 대상체는 대상체가 놓친 1회분을 보충하기 위해 2회 용량을 취하지 않아야 한다.

[0895] 용량 증가 단계에 등록된 대상체는 DLT 평가 기간 (섹션 5.6.8.3) 동안 카보잔티닙-투여 일지를 완료할 것으로 예상될 것이다.

[0896] 임의의 미사용된 연구 치료는 약물 책임 및 처리에 대해 연구 현장으로 복귀되어야 한다.

6.3 준수

[0898] 외래환자 연구 치료로의 대상체 준수는 배분된 약물, 및 회신 기록, 용량 감소/증단에 대한 진행 노트, 대상체 인터뷰, 및 대상체 1일 일지를 사용하여 현장에 의해 평가될 것이다 (용량 증가 단계 코호트에서만의 DLT 평가 기간, 섹션 5.6.8.3). 이들 데이터는 CRF에 직접적으로 기록되지 않을 것이고; 오히려, CRF는 용량 수준에서의 변화에 대한 이유 및 일정한 투여의 간격을 얻을 것이다 (예를 들어 투여가 취해지지 않는 기간, 및 용량 수준 변화에 대한 이유를 포함하는 용량 수준 변화 각 시점에 완료된 새로운 기록).

6.4 연구 치료 책임

[0900] 연구자 또는 지명자는 치료받은 일자를 포함하는 모든 연구 치료를 받은 정확한 기록을 유지할 것이다. 또한, 정확한 기록은 연구 치료가 배분되는 시점과 방식과 관련하여 유지될 것이고, 본 연구에서 각 대상체에 의해 사용될 것이다. 예상된 배분 요법으로부터의 편차에 대한 이유가 또한 기록되어야 한다. 연구의 완료시, 약물 책임과 관련된 규제 요구를 충족시키기 위해, 모든 미사용된 연구 치료제는 이용가능한 상태, 연방, 및 지역 규제에 따라 받아들여 파괴될 것이다.

6.5 안전성 고려사항

6.5.1 용량 감소 및/또는 용량 증단으로의 AE의 관리

[0903] 대상체는 모든 연구 치료를 영구적으로 중단시키는 결정일 이후 30일에 걸쳐 (AESI에 대해 90일) 사전 동의에 서명일로부터 AE에 대해 모니터링되어야 할 것이다. 대상체는 임의로 일어난 AE에 대해 즉시 그것의 의사가 고지하도록 지시받을 것이다. AE의 인과관계 평가는 예컨대 질환 및 수반되는 약물과 같은 최소 교란 인자를 포함할 것이다. 부작용 중증도는 CTCAE v. 4.0에 따라 연구자에 의해 등급화될 것이다.

[0904] 치료-관련된 부작용에 대한 용량 변화 (감소 및/또는 증단)과 관련하여 결정시 하기를 고려하여야 한다:

- [0905] 카보잔티닙 및 아테졸리주맙은 그것의 작용 메커니즘에 기초한 부류-특이적 안전성 프로파일을 가지나, 또한 중복된 AE를 야기할 수 있다. 카보잔티닙 또는 아테졸리주맙에 분명하게 기인할 수 있는 AE의 관리의 경우, 제제에 대한 독립적인 용량 변화가 허용된다. 카보잔티닙에 의해 야기된 VEGFR TKI 연관된 AE의 예는 고혈압 및 수족 증후군이다. 아테졸리주맙에 의해 야기된 irAE의 예는 폐렴 및 내분비병증이다. 연구 치료에 대한 분명한 원인 없는 AE의 경우, 독성의 관리는 연구자의 재량에 따라 두 제제의 용량 변화를 포함하여야 한다. 중첩되는 AE의 예는 설사 및 아미노전이효소 증가이다.

[0906] 일반적인 방법으로서, 모든 AE는 연구 치료와 관련되는 것으로 고려되는 독성의 초기 징후시 공통 관리 지침에 따라 두 약리적 및 비-약리적 치료를 포함하는 지지적 관리로 관리되어야 한다.

- [0907] 연구 치료는 적절한 지지적 관리가 증상을 개선시키기 위해 개시되는 경우 온건한 AE에 대해 지속될 수 있다. 이것이 비효과적이고 독성이 허용될 수 없는 경우, 연구 치료의 용량 변화는 독성의 악화를 방지하기 위해 고려되어야 한다. 보통 내지 중증 AE는 일반적으로 용량 감소 및/또는 증단을 포함하는 용량 변화를 요구한다.

[0908] AE에 대한 카보잔티닙 또는 아테졸리주맙의 용량 중단은 임의의 시점에 그리고 연구자의 재량으로 독립적으로 실시될 수 있다. 하나 또는 둘 모두의 연구 치료가 12주 이하 동안 중단되는 경우, 후원자는 치료 지속을 논의하도록 연락되어야 한다.

카보잔티닙:

- [0910] 용량 증가 단계의 코호트 1에서의 카보잔티닙에 대한 할당된 용량은 40 mg qd이다. 확장 단계에 대한 카보잔티닙에 대해 할당된 용량은 용량 증가 단계에서 결정될 것이다. 카보잔티닙에 대한 최대 프로토콜-허용된 용량

은 60 mg qd이다.

- [0911] · 카보잔티닙의 3개의 용량 감소 수준 (40 mg 매일, 20 mg 매일, 및 20 mg qod)이 허용된다 (표 6-3 참조).
- [0912] · 용량 증가 단계에서의 대상체의 경우, DLT 평가 기간 과정에서 카보잔티닙의 용량 감소 또는 중단은 DLT를 초래할 수 있다 (섹션 3.5.1.4을 참조한다).
- [0913] · 카보잔티닙의 치료-관련된 AE에 대한 용량 변화 기준은 표 6-4에 나타나 있다.
- [0914] · 용량 중단 및/또는 감소 이후 용량 재구성 및 재확대:
 - 대상체가 CTCAE v. 4.0에 따라 < 등급 1 또는 기준선 값 (또는 그 미만)으로 그 또는 그녀의 독성이 회복되고, AE가 카보잔티닙과 관련 없는 경우, 카보잔티닙은 용량에서의 변화 없이 재개시될 수 있다.
 - 대상체가 < 등급 1 또는 기준선 값 (또는 그 미만)으로 그 또는 그녀의 독성이 회복되고, AE가 카보잔티닙과 가능하게 관련되는 것으로 간주되는 경우, 카보잔티닙은 감소된 용량으로 재개될 수 있다 (표 6-3 참조).
- [0915] - 20 mg의 용량을 qod로 받은 대상체는 연구자의 재량으로 안전한 것으로 간주되는 경우에 동일한 용량으로 재개될 수 있다. 20 mg의 용량을 qod로 허용될 수 있는 대상체는 카보잔티닙이 중단되어야 한다.
- [0916] - 이전 용량으로의 재확대는 해소되거나 또는 등급 1 (또는 기준선 값)로 회복되고, 내성 있는 것으로 간주되고 최적화된 지지적 치료에 의해 용이하게 관리되는 AE에 대해 연구자의 재량으로 확장 단계 과정에서 사용될 수 있다. 용량 재확대는 용량 증가 단계 과정에서 또는 주요 기관 (예를 들어, CNS, 심장, 간, 신장)에 영향을 미치는 등급 4 AE에 대한 카보잔티닙-관련된 용량 감소 이후 허용되지 않아야 한다.
- [0917] · 예컨대 GI 장애, 비-GI 누공 형성, 출혈, 혈전색전성 사건, 고혈압, 구내염 및 점막염, 피부 장애, 골괴사, 단백뇨, 신경계 장애, 간세포 독성, 감염 및 침입, 혈액 계 장애, 피로, 체중 감소, QTc 연장, 전해질 장애, 내분비 장애, 및 호흡 장애와 같은 카보잔티닙의 특이적 AE의 관리에 대한 지침은 섹션 6.5.2.1에 제공되어 있다.

표 6-3: 카보잔티닙 (경구 투약)의 용량 감소

활당된 개시 용량	제1용량 수준 감소	제2 용량 수준 감소	제3 용량 수준 감소
60 mg 매일 (qd)	40 mg 매일 (qd)	20 mg 매일 (qd)	20 mg 격일 (qod)
40 mg 매일 (qd)	20 mg 매일 (qd)	20 mg 격일 (qod)	투여량 감소 허용되지 않음
20 mg 매일 (qd)	20 mg 격일	투여량 감소 없음	

- [0921] 20 mg의 용량 수준이 격일로 (qod) 허용되어 용량 감소를 생성하지만, 용량 수준은 본 연구의 단계에서 활당된 개시 용량으로서 평가되지 않을 것이다. 카보잔티닙은 20-mg 카보잔티닙의 용량이 격일(최소 용량)로 허용되지 않는 경우 중단될 것이다.
- [0922]

[0923]

표 6-4: 카보잔티닙-연관된 AE에 대한 용량 변화

CTCAE v.4.0 등급	관리에 대한 권고 가이드라인 ^a
등급 1 AE	필요한 경우 보조 케어를 부가 한다. AE가 관리가능한 경우, 현재 용량으로 카보잔티닙을 지속한다.
용인가능하고 용이하게 관리되는 등급 2 AE	보조적 케어와 함께 현재 용량 수준으로 카보잔티닙을 지속한다.
<u>용인되지 않고 그리고 적절히 관리될 수 없는 등급 2 AE</u>	카보잔티닙은 용량 감소되거나 또는 일시 중단되어야 한다. 주의: 용량 일시 중단은 가능한 간소한 것으로 권장된다.
	그리고 용인가능하다.
등급 3 AE (임상적으로 비-관련된 실험실 비정상은 제외)	카보잔티닙은 독성이 카보잔티닙의 용량 감소 및 최적의 의료 케어로 쉽게 관리할 수 없는 경우 일시 중단되어야 한다. 주의: 용량 중단은 가능한 간소한 것으로 권장된다.
등급 4 AE (임상적으로 비-관련된 실험실 비정상은 제외)	카보잔티닙은 즉시 일시 중단되어야 한다. 일반적으로, 카보잔티닙은 하기 기준을 충족시키지 않는 한 중단되어야 한다: <ul style="list-style-type: none"> 대상체는 조사자에 의해 결정되고 후원자가 동의한, 분명한 임상적 이득을 받고 있다. 독성은 등급 1 (또는 기준선)으로의 회복 이후의 카보잔티닙의 용량 감소 및 최적의 의료 케어로 관리될 수 있다 후원자는 부작용의 해결시 치료 지속을 논의하기 위해 연락을 받아야 한다.

[0924]

[0925] AE, 부작용.

[0926] 주의: 특이적 의료 병태에 대한 카보잔티닙 용량 변화 기준은 섹션 6.5.2.1에 제공된다.

[0927]

^a연구 치료 용량 조정은 독성이 치료와 관련되는 것으로 간주되거나 또는 연구 치료에 대한 불확실한 관계를 가지는 경우에 유일하게 필요하다.

[0928] 아테졸리주맙:

[0929]

- 아테졸리주맙에 대한 할당된 용량은 매 3 주마다 1200 mg IV이다. (시행되는 경우) 카보잔티닙 주입 투약 계획에 대한 대상체는 C2D1까지 아테졸리주맙의 그것의 제1 투여를 받을 것이라는 점을 제외하고 주입은 각각의 사이클의 1일차에 매 3주 (-2 일) 마다 실시될 것이다.

[0930]

- 용량 중단은 아테졸리주맙 (표 6-5 참조)에 대해 허용되나, 용량 감소는 허용되지 않는다.

[0931]

- 아테졸리주맙을 재구성하는데 있어서의 안내 및 IrAE에 대한 용량 변화 기준은 표 6-6에 나타나 있다.

[0932]

- 코르티코스테로이드가 irAE의 치료를 위해 개시되는 경우, 이는 아테졸리주맙이 하기와 같이 재개가능하기 전에 ε 1 개월에 걸쳐 δ 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 줄여야 한다:

[0933]

- 아테졸리주맙 (즉, 폐렴, 간염, 설사/결장염, 심근염, 뇌하수체염 포함 내분비병증, 및 감염)의 irAE 및 주입-반응의 관리에 대한 지침이 섹션 6.5.2.2에 제공되어 있다.

표 6-5: 아테졸리주맙의 투여 일시 중단

할당된 용량	투여 일시 중단
1200-mg 아테졸리주맙 IV q3w	허용될 수 없는 irAE를 관리하는 임의의 시점시

[0935] [0936] q3w, 매 3주마다; irAE, 면역-관련된 부작용

표 6-6: 아테졸리주맙-연관된 irAE에 대한 용량 변화

CTCAE v.4.0 등급	권고된 관리
등급 2 심근염	아테졸리주맙에 의한 치료의 지연
등급 2 폐렴	치료는 등급 0-1로의 회복 이후 대상체에서 재개될 수 있다.
AST 또는 ALT > 3 및 $\leq 5 \times$ ULN 또는 총 빌리루빈 > 1.5 및 $\leq 3 \times$ ULN	
등급 2 또는 3 설사 또는 결장염	
증상적 부신 기능부전, 갑상선기능저하증, 또는 갑상선기능항진증;	
등급 2 또는 3 뇌하수체염; 또는	
등급 3 또는 4 고혈당증	
등급 2 안구 염증성 독성	
등급 2 또는 3 혀장염 또는 등급 3 또는 4 아밀라아제 또는 리파제 수준의 증가 ($> 2.0 \times$ ULN)	
등급 3 또는 4 감염	
등급 2 투입-관련된 반응	
등급 3 발진	
아테졸리주맙을 투약하지 않는 동안 해소되지 않은 등급 3 또는 4 심근염 및/또는 등급 2 심근염	아테졸리주맙 영구 중단
등급 3 또는 4 폐렴	
AST 또는 ALT > 5 X ULN 또는 총 빌리루빈 > 3 X ULN	
등급 4 설사 또는 결장염	
등급 4 뇌하수체염 및/또는 재발성 뇌하수체염	
근무력증 증후군/중증 근무력증, 길 랑-바레 또는 수막뇌염 (모든 등급)	
등급 3 또는 4 안구 염증성 독성	
등급 4 또는 임의의 등급의 재발성 혀장염 등급 3 또는 4 주입-관련된 반응 등급 4 발진	

[0938]

[0939] ALT, 알라닌 아미노트랜스퍼라제; AST, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제; irAE, 면역-관련된 부작용; ULN, 정상의 상한치.

[0940]

주의: 아테졸리주맙 용량 변화 기준에 대한 추가의 정보 및 irAE 및 주입 반응에 대한 치료 권장은 섹션 6.5.2.2에 제공되어 있다.

[0941]

6.5.2 부작용의 경고, 예방조치, 관리 지침

[0942]

대상체는 영구적으로 치료를 중단하는 결정일 이후 30 일 (AESI에 대해 90 일)에 걸쳐 사전 동의에 서명하는 일 자로부터 AE에 대해 모니터링될 것이다. 대상체는 임의로 일어난 AE에 대해 즉시 그것의 의사가 고지하도록 지시받을 것이다. AE의 인과관계 평가는 예컨대 질환 및 수반되는 약물과 같은 최소 교란 인자를 포함할 것이다. 부작용 중증도는 CTCAE v. 4.0에 따라 연구자에 의해 등급화될 것이다.

[0943]

중증 또는 허용가능하지 않은 역반응의 관리는 카보잔티닙에 대한 일시적 용량 감소 및/또는 아테졸리주맙 요법

의 용량 지연을 요구할 수 있다.

[0944] 6.5.2.1 카보잔티닙

[0945] 빈도의 내림차순으로 카보잔티닙으로 치료되는 대상체의 20%가 경험한 가장 빈번한 AE는 설사, 피로, 메스꺼움, 줄어든 식욕, 구토, 중량 줄어든, PPE, 변비, 고혈압, 미각장애, 발성장애, 및 무력증이었다. 카보잔티닙의 안전성 프로파일의 전체 설명에 대해 카보잔티닙 연구자의 브로셔를 참조한다.

[0946] 의학적으로 중요하지만 덜 빈번한 다른 AE는 동맥 혈전성 AE (예를 들어, TIA, 및 MI) 및 정맥 혈전성 AE (예를 들어, DVT 및 폐색전증), 중증 출혈성 사건, 단백뇨, 상처 치유 합병증, GI 천공, 복부내 및 골반 농양을 포함하는 농양, GI 및 비-GI 누공 형성, 골괴사, 및 RPLS를 포함한다.

[0947] 빈도의 내림차순으로 카보잔티닙으로 치료된 대상체의 ? 5%까지 경험이 있는 실험실 비정상과 관련된 부작용은 빈혈, 증가된 AST, 증가된 ALT, 갑상선기능저하증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 혈소판감소증, 저칼슘혈증, 저인산염혈증, 라테이트 탈수소효소 (LDH) 증가된, 리파제 증가된, 호중구감소증, 저나트륨혈증, 증가된 ALP, 백혈구감소증, 및 고혈당증이었다.

[0948] 부작용은 카보잔티닙이 제1 투여 이후 대략 2주 시점에 정상 상태 노출에 도달되는 것으로 예상되기 때문에 카보잔티닙으로의 치료 과정에서 최초 수주 내에 일어날 수 있다. 일반적으로 조기 발병을 갖는 사건은 저칼슘혈증, 저칼슘혈증, 혈소판감소증, 고혈압, PPE, 복통, 점막 염증, 변비, 설사, 및 구토를 포함한다. 부작용은 독성의 초기 징후시 지지적 관리로 관리되어야 한다. 용량 감소 및 치료 중단이 고려되어야 한다. 용량 감소가 지속적인 경우에 심각한 또는 불내성이 있는 사건에 대해 권장된다 (표 6-3).

[0949] 카보잔티닙은 하기 AE에 대해 중단되어야 한다: 내장 천공 또는 누공 형성, 중증 출혈, 심각한 동맥 혈전색전성 사건, 신장 증후군, 고혈압 비상, 최적의 의료 관리에도 불구하고 지속적인 조절되지 않는 고혈압, 및 RPLS.

[0950] 6.5.2.1.1 위장 장애

[0951] 위장 천공, GI 누공, 및 복부내 및 골반 농양: 카보잔티닙으로의 치료 시작 이후, 대상체는 GI 천공 예컨대 복통, 메스꺼움, 구토, 변비, 및 열병의 초기 징후에 대해, 특히 GI 천공 또는 누공 (Turnage and Badgwell 2016)이 발달에 대한 알려진 위험 인자가 존재하는 경우에 모니터링되어야 한다. GI 천공 또는 누공을 가지는 것으로 진단된 대상체에서 카보잔티닙을 중단하고 적절한 관리를 개시한다.

[0952] 설사: 대상체는 저조하게 형성된 또는 무른 대변 또는 장운동의 증가된 빈도의 제1 징후시 즉시 그들의 의사가 고지하도록 지시받아야 한다. 설사의 평가 및 관리에 대한 지침은 표 6-7에 나타나 있다. 지사제/장운동억제 제제의 투여는 초기 관리로서 설사의 최초 징후시 권장된다. 일부 대상체는 1 초과의 지사제 제제로의 수반되는 치료를 요구할 수 있다. 지사제 제제로의 요법이 허용가능한 수준으로 설사를 조절할 수 없는 경우, 카보잔티닙은 일시적으로 중단되거나 또는 용량 감소되어야 한다. 설사가 통제되는 경우, 카보잔티닙으로의 재치료는 연구자 결정에 따라 허용가능할 수 있다. 또한, 연속적 경구 등장성 수화, 유체 및 전해질 비정상의 정정, 소빈도 식사, 및 락토스-함유 제품, 고-지방 식사, 및 알코올의 중단과 같은 일반적인 지지적 측정이 시행되어야 한다.

[0953] 재발성 또는 장기적인 설사는 항문 또는 항문 주변 피부 침식과 관련될 수 있고, 이는 항문 농양, 누공, 또는 직장염증에 대한 위험을 증가시킨다. 양호한 개인 위생은 강조되어야 한다. 항문주변부의 규칙적 시험은 설사가 카보잔티닙으로의 치료 과정에서 일어날 때 수행되어야 한다. 항문주변부의 감염은 지역 지침에 따라 치료되어야 한다.

표 6-7: 카보잔티닙과 관련된 설사의 관리

상태	관리
용인가능한 등급 1-2 (지속 시간 < 48 h)	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 연구 치료를 지속하고, 용량 감소를 고려한다. <input type="checkbox"/> 지사제 제제로 치료를 개시한다 (예를 들어, 로페르아미드 4 mg, 및 이어서 설사의 각각의 에피소드 이후 2 mg) [최대: 16 mg 로페르아미드 (1일당)] <input type="checkbox"/> 식단 변화 (예를 들어, 소량의 락토스-불포함 식사, 바나나 및 쌀) <input type="checkbox"/> 등장성 유체의 섭취 (1-1.5 L/일) <input type="checkbox"/> 24 시간 이후 재평가한다: <ul style="list-style-type: none"> ○ 기준 배변 습관으로 해소되는 설사: 점차적으로 고형 식품을 부가하고: 12 h 설사-없는 간격 이후 지사제 치료를 중단하거나 또는 감소시킨다 ○ 해소되지 않은 설사: 지사제 치료의 지속/재개
용인가능하지 않은 등급 2, 등급 2 > 48 h, 또는 ≥ 등급 3	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 연구 치료의 일시 중단 <input type="checkbox"/> 대상체에게 병원에 방문할 것을 요청 <input type="checkbox"/> 감염을 배제한다 (예를 들어, 배양을 위한 대변 샘플) <ul style="list-style-type: none"> ○ 필요에 따라 항생제를 투여한다 (예를 들어, 열병 또는 등급 3-4 호중구감소증이 > 24 h 동안 지속되는 경우) <input type="checkbox"/> 수분 공급을 위해 또는 전해질 장애를 수정하기 위해 유체를 투여한다 (적절한 경우 경구로 또는 IV로 1-1.5 L/1일) <input type="checkbox"/> 등급 3-4 또는 합병된 낮은 등급의 설사에 대해 입원 및 IV 수분 공급을 고려한다 <input type="checkbox"/> 24 시간 이후 재평가한다 <ul style="list-style-type: none"> ○ 기준 배변 습관 또는 등급 ≤ 1로 해소된 설사: 감소된 용량으로 연구 치료의 재개시를 고려한다 ○ 해소되지 않은 설사: 지사제 치료를 시작하고 지속한다 (예를 들어, 로페르아미드 4 mg 이어서 2 mg (설사의 각각의 에피소드 이후) [최대: 16 mg 로페르아미드 (1일당)]). 제2 라인 지사제의 시작 또는 위장병 전문의 예의 위탁을 고려한다.

[0955]

[0956]

메스꺼움 및 구토: 항구토제는 지지적 관리와 함께 메스꺼움 및 구토의 치료 또는 예방을 위해 임상적으로 적절하게 권장된다. 탈수 및 전해질 장애는 구토와 연관될 수 있고, 유체 및 전해질 장애에 대해 모니터링이 시행되어야 한다. 항구토제 약물은 잠재적 약물 상호작용에 대해 평가되어야 한다 (추가의 세부사항에 대해 섹션 7.3을 참조하라).

[0957]

6.5.2.1.2 비-위장 누공

[0958]

특히 종격을 포함하는 흉부 공동의 방사선 요법으로부터의 합병증은 VEGF 경로 억제제로의 치료를 받는 대상체에서 비-GI 누공 형성에 대한 가능한 소인적 위험 인자로서 확인되었다.

[0959]

비-GI 누공을 갖는 것으로 진단된 대상체에서 카보잔티닙을 중단하고, 적절한 관리를 개시한다.

[0960]

6.5.2.1.3 출혈

[0961]

심각한 그리고 때때로 치명적 사건을 포함하는 출혈성 사건은 카보잔티닙으로 보고된 바 있다. 연구시 연속 전혈구 수 및 건강 진단으로 출혈성 사건에 대해 대상체는 모니터링되어야 한다. 뇌 전이를 가진 카보잔티닙-치료된 대상체에서의 출혈의 위험은 적절하게 분석되지 않았다. 치료된 안정한 뇌 전이를 갖는 등록된 대상체는 CNS 출혈로 인한 것일 수 있는 증상이 일어나는 경우에 고의심 지수로 모니터링되어야 한다.

[0962]

카보잔티닙은 심각한 및 생명 위협 출혈 사건 또는 최근 객혈 ($\geq 2.5 \text{ mL}$ 의 적혈구)을 갖는 대상체에서 중단되어야 한다.

[0963]

6.5.2.1.4 혈전색전성 사건

[0964]

혈전색전성 사건은 악성종양 또는 항암 요법에 의해 유도된 응혈원 변화로 인하여 암 대상체에서 빈번하다. DVT 및 폐 색전증은 치명적 사건을 포함하는 카보잔티닙을 사용한 임상 연구에서 판측되었다. 폐 색전증 및/또는 DVT가 발달된 대상체는 치료적 항응고가 화립될 때까지 중단된 연구 치료를 받아야 한다. 카보잔티닙으로의 치료는 사건이 합병증이 없고, 대상체가 카보잔티닙 치료로부터 임상적 이점을 받고, 항응고가 개별 프로토콜에 따라 연구자의 재량으로 치료를 재개하는 이익보다 더 큰 상당한 위험으로 일어나지 않는 경우에 폐 색전증 또

는 DVT를 갖는 대상체에서 재개될 수 있다. 저분자량 혼합은 혈전성 사건에 대해 바람직한 관리이고; 경구 항응고제 (예를 들어, 와파린 또는 다른 쿠마린-관련된 제제, 직접적인 트롬빈 또는 직접적인 FXa 억제제, 또는 항콜라겐소판제, 또는 지역에서 이용가능한 지침에 따라 심장보호에 대한 저용량 수준 초과의 아스피린의 만성적 사용)은 허용되지 않는다.

[0965] 동맥 혈전성 사건 (예를 들어, TIA, MI)은 카보잔티닙으로의 연구에서 관찰되었다. 카보잔티닙으로의 추가의 치료는 급성 MI, 뇌 경색, 또는 임의의 다른 임상적으로 유의미한 동맥 혈전색전성 합병증이 발달된 대상체에서 중단되어야 한다.

6.5.2.1.5 고혈압

[0967] 표 6-8은 카보잔티닙에 관련되는 것으로 간주된 고혈압에 대한 치료 지침을 제공한다. 혈압은 편안한 설정에 앉거나 또는 반듯이 누워서 방문간 일정한 위치에서 모니터링되어야 한다. 연구 치료의 용량을 감소하거나 또는 중단되는 결정은 의료 전문가에 의해 취해진 BP 판독에 기초되어야 하고, 제1 측정 이후 적어도 5분 후 제2 측정으로 확인되어야 한다.

[0968] 카보잔티닙은 고혈압 비상상태를 갖는 대상체에서 중단되어야 한다.

표 6-8: 카보잔티닙과 연관된 고혈압의 관리

용량 변화에 대한 기준	치료/카보잔티닙 용량 변화
최적화된 항-고혈압 요법을 받지 않은 대상체	
> 150 mm Hg (수축기)^a 및 < 160 mm Hg OR > 100 mm Hg (이완기) 및 < 110 mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> 신규한 또는 추가의 혈압강하 약물을 부가함으로써 혈압강하 약물을 최적화하고 및/또는 기존 약물의 용량을 증가시킨다. (일반적으로 3개의 제제를 포함하는) 최적의 혈압강하 요법이 BP < 150 mm Hg 수축기 또는 < 100 mm Hg 이완기를 초래하지 않는 경우 하나님의 용량 수준으로 카보잔티닙 치료를 감소시킨다 대상체가 증상을 보이면 카보잔티닙 치료를 일시 중단한다
≥ 160 mm Hg (수축기) 또는 ≥ 110 mm Hg (이완기)	<ul style="list-style-type: none"> 연구자의 재량에 따라 카보잔티닙을 감소시키거나 또는 하나님의 용량 수준^b으로 카보잔티닙 치료를 일시 중단한다 신규한 또는 추가의 항-고혈압 약물을 부가하고 및/또는 기존 약물의 용량을 증가시키고 저혈압에 대해 밀접하게 대상체를 모니터링한다. (일반적으로 3개의 제제를 포함하는) 최적화된 혈압강하 요법이 BP < 150 mm Hg 수축기 또는 < 100 mm Hg 이완기를 초래하지 않는 경우, 카보잔티닙 치료는 추가로 용량 감소되거나 또는 일시 중단되어야 한다
	<ul style="list-style-type: none"> 카보잔티닙 치료는 수축기 BP ($\geq 160 \text{ mm Hg}$)의 상한이 지속되거나 적절하게 관리될 수 없는 경우에 또는 수축기 BP가 $> 180 \text{ mm Hg}$이나 또는 이완기 BP $> 110 \text{ mm Hg}$인 경우에 또는 대상체가 증상을 보이는 경우에 투여를 일시 중단되어야 한다. 가장 허용 가능한 용량으로 카보잔티닙 치료를 재개하고, BP가 $< 150 \text{ mm Hg}$ 수축기 및 $< 100 \text{ mm Hg}$ 이완기 범위에 포함되거나 이로 지속되는 경우에만 재확대된다

[0970]

[0971] 고혈압 비상상황^c 카보잔티닙 치료를 중단한다

[0972]

BP, 혈압; MI, 심근경색증.

[0973]

^a연구자는 개별 대상체의 임상 판단 및 평가에 기초하여 수축기 BP > 150 또는 이완기 BP > 100보다 더 낮은 역치료 혈압강하 치료를 개시하거나 또는 조정하도록 결정할 수 있다.

[0974]

^b허용된 용량 수준은 개별 프로토콜에 의해 정의된다.

[0975]

^c고혈압 비상상황은 진행성 또는 긴급한 최종-장기 손상 (예를 들어, MI/허혈, 두개내 출혈, 뇌 허혈, 폐 부종, 뇌병증, 신장 손상)의 임상 증거와 함께 조절되지 않는 상승된 BP로서 정의된다.

[0976]

6.5.2.1.6 구내염 및 점막염

[0977]

예방적 조치는 연구 치료가 개시되기 이전에 합병증에 대한 임의의 잠재적 위험을 확인하고 치료하기 위해 포괄

적인 경구 시험을 포함할 수 있다. 맞지 않는 의치 및 치은염의 적절한 관리의 변형과 같은 국소 인자들의 적절한 정정은 나타난 바와 같이 개시되어야 한다. 카보잔티닙으로의 치료 과정에서, 양호한 경구 위생 및 표준 국소 치료 예컨대 비-외상성 및 무-자극 크レン징, 및 구강 린스 (예를 들어, 염의 약용액 및 베이킹소다)가 유지되어야 한다. 입술은 립밤을 사용하여 보습이 유지되어야 한다. 립스틱, 입술-광택, 및 바셀린의 사용은 회피되어야 한다.

[0978] 국소 치료는 중상의 초기 개시시 시작되어야 한다. 경구 감염이 의심되는 경우 박테리아/바이러스 배양액을 얻고, 임상적으로 나타낸 바와 같이 감염을 치료한다.

6.5.2.1.7 피부 및 피하 조직 장애

[0980] 상처 치유 및 수술: 카보잔티닙은 상처 치유 합병증 및 상처 개열을 야기하는 잠재성을 가지고, 이는 심지어 상처가 치유된 것으로 고려되고 한참 뒤에 일어날 수 있다. 따라서, 외과적 및 외상성 상처는 카보잔티닙 치료를 시작하기에 앞서 완료되어야 하고 뿐만 아니라 대상체가 카보잔티닙으로 치료되면서 상처 개열, 상처 감염 및 손상된 상처 치유의 다른 징후에 대해 모니터링되어야 한다. 개열이 일어나는 경우, 카보잔티닙 치료는 안전 치유가 일어날 때까지 재개시되어야 한다.

[0981] 카보잔티닙으로의 치료는 계획된 수술 이전에 적어도 28일 동안 중단되어야 한다. 수술 이후 카보잔티닙으로의 치료를 재개하기 위한 결정은 적절한 상처 치유의 임상 판단에 기초하여야 한다.

[0982] 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 (PPE; (PPE; 수족 증후군으로도 알려짐), 피부 발진 (물집, 홍반성 발진, 황반 발진, 피부 벗겨짐, 여드름 피부염, 및 구진성 발진 포함), 가려움증, 건조 피부, 홍반, 색소 변성, 및 탈모증이 카보잔티닙으로 보고된 바 있다. 연구에 대한 모든 대상체는 완화제의 사용, 굳은살의 제거, 혈관확장을 야기하는 열수에의 손 및 발의 노출의 회피, 손 및 발의 압력 감은 부분의 보호, 및 손상을 방지하고, 손바닥 및 발바닥을 건조한 채로 유지하는 면 클러브 및 양말의 사용을 포함하는 예방적 조치에 대해 조언을 받아야 한다.

[0983] 초기 징후는 가려움, 저림, 온건한 과각화증, 및 손바닥 및 발바닥 상의 대칭성 적색 및 부푼 부분을 포함한다. 손가락의 측면 또는 손톱 주위 영역이 또한 영향을 받을 수 있다. 적절한 개입이 피부 증상 예컨대 물집, 박리, 궤양화, 또는 환부의 괴사의 악화를 방지할 것이 요구된다. 진통제는 통증 조절에 대해 필요할 수 있다.

[0984] 피부 진료를 포함하는 증상의 적극적인 관리가 권장된다. PPE에 대한 반응에서의 치료 권장은 표 6-9에 요약되어 있다.

표 6-9: 카보잔티닙과 관련된 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상(PPE)의 관리

CTCAE v.4.0 등급	작용 조치
등급 1	카보잔티닙 치료는 PPE가 임상적으로 유의미하지 않고 허용 가능한 경우에 현재 용량으로 지속될 수 있다. 달리, 카보잔티닙은 차후 더 낮은 용량 수준으로 감소되어야 한다. ^a 매일 2회 우레아 20% 크림으로 개시하라 그리고 클로베타솔 0.05% 크림 1일 1회 . 적어도 매주 재평가한다; PPE가 임의의 시점에 악화되거나 2주 이후 개선되지 않는 경우, 등급 2에 대한 개재 지침으로 진행한다.
등급 2	카보잔티닙 치료는 PPE가 허용되는 경우에 지속될 수 있다. 카보잔티닙은 PPE가 허용되지 않는 경우에 용량 감소되거나 또는 중단되어야 한다. 매일 2회 우레아 20% 크림 및 1일 1회 고효력 스테로이드 크림 (예를 들어, 클로베타솔 0.05%)을 지속하고, 필요한 경우 통증 조절을 위해 진통제 (예를 들어, NSAID/감마-아미노부티르산 효능제)를 부가한다. 적어도 매주 재평가하고; PPE가 악화되거나 또는 자가-관리에 영향을 미치는 경우에 등급 3에 대해 개입 지침을 진행한다.
등급 3	중증도가 등급 1 또는 0으로 감소될 때까지 카보잔티닙 치료를 중단한다. 1일 2회 고효력 스테로이드 크림 (예를 들어, 클로베타솔 0.05%) 및 진통제로 피부 반응의 치료를 지속한다. PPE가 등급 ≤1으로 회복되는 경우에 감소된 용량으로 연구 약물을 재개한다. PPE가 6주 이내에 개선되지 않은 경우에 대상체에 대해 연구 치료를 중단한다.

[0986]

[0987] CTCAE, 부작용에 대한 일반 용어 기준; NSAID, 비-스테로이드 항-염증성 약물; PPE, 손바닥 발바닥 홍반성 감각 이상.

[0988] ^a허용된 용량 수준은 개별 프로토콜에 의해 정의된다.

6.5.2.1.8 골괴사

[0990] 골괴사는 카보잔티닙으로 치료된 대상체에서 보고된 바 있다. 추가의 위험 인자는 비스포스포네이트 및 테노수맙, 화학요법 및 항-혈관신생 약물의 사용, 코르티코스테로이드, 국소 방사선요법, 및 치과 또는 구강안면 수술 절차의 사용을 포함한다.

[0991] 턱의 골괴사 (ONJ)는 턱 통증, 통증, 골수염, 골염, 골 침식, 치아 또는 또는 치주 감염, 치통, 잇몸 궤양화, 또는 잇몸 침식으로서 나타날 수 있다. 치과 수술 이후 입 또는 턱의 지속적 통증 또는 느린 치유는 골괴사의 징후일 수 있다.

[0992] 경구 위생 실시와 관련하여 연구자에 대한 증상을 빠르게 기록하기 위해 대상체에게 권고한다. 비스포스포네이트를 받은 대상체에게 경고를 하여야 한다.

[0993] 침습성 치과 절차는 회피되어야 한다. 치과 절차가 불가피한 경우, 카보잔티닙으로의 치료는 절차에 앞서 적어도 4주 동안 중단되어야 하고, 완전한 상처 치유가 이루어진 이후 재개되어야 한다. 골 치유는 대개 장기간 시간을 필요로 할 수 있다.

6.5.2.1.9 단백뇨

[0995] 단백뇨는 카보잔티닙으로 보고된 바 있다. 단백뇨는 UPCR을 측정함으로써 모니터링되어야 한다. 표 6-10은 카보잔티닙과 관련되는 것으로 간주된 단백뇨에 대한 치료 지침을 제공한다.

[0996] 카보잔티닙은 신장 증후군 (낮은 혈액 단백질 수준, 높은 콜레스테롤 수준, 높은 트리글리세라이드 수준, 및 부종과 조합되는 단백뇨 > 3.5 그램/일)이 발달된 대상체에서 중단되어야 한다.

표 6-10: 카보잔티닙과 연관된 단백뇨의 관리

단백뇨의 중증도	단백뇨 (UPCR)의 관리
$\leq 1 \text{ mg/mg}$ ($\leq 113.1 \text{ mg/mmol}$)	<input type="checkbox"/> 카보잔티닙 치료 또는 모니터링에서 변화 없음
RCC, CRPC, NSCLC 에 대하여: > 1 및 $< 3.5 \text{ mg/mg}$ (> 113.1 및 $< 395.9 \text{ mg/mmol}$) UC 에 대하여: > 2 및 $< 3.5 \text{ mg/mg}$ (> 226.2 및 $< 395.9 \text{ mg/mmol}$)	<input type="checkbox"/> 7일 이내에 24시간 단백질 평가로 확인하는 것을 고려한다. <input type="checkbox"/> 24-h 소변 수집시 UPCR $\leq 2 \text{ mg/mg}$ 또는 소변 단백질 $\leq 2 \text{ g/24 h}$ 인 경우 요구되는 카보잔티닙 치료에 변화 없음 <input type="checkbox"/> 반복 UPCR 시험에서 UPCR $> 2 \text{ mg/mg}$ 이거나 또는 24-h 소변 수집시 소변 단백질 $> 2 \text{ g/24 h}$ 인 경우, 카보잔티닙 치료를 용량 감소하거나 또는 일시 중단한다. UPCR이 $< 2 \text{ mg/mg}$ 로 감소하는 경우, 감소된 용량으로 카보잔티닙을 지속한다. UPCR이 $< 2 \text{ mg/mg}$ 로 감소할 때까지 용량 감소에도 불구하고 UPCR이 $> 2 \text{ mg/mg}$ 를 유지하는 경우, 카보잔티닙 치료의 일시 중단을 고려한다. 후원자에게 승인받은 경우가 아니라면, 투여 일시 중단 이후 감소된 용량으로 카보잔티닙 치료를 다시 개시한다.
• UPCR $> 2 \text{ mg/mg}$인 경우, 7일 이내에 주당 1회로 UPCR 모니터링을 반복한다. 2회 연속적인 판독시 UPCR $< 2 \text{ mg/mg}$인 경우, UPCR 모니터링은 프로토콜-특이 적시점으로 복귀될 수 있다. (제2 판독은 확인을 위한 것이고, 제1 판독의 1주 이내에 실시될 수 있다)	
$\geq 3.5 \text{ mg/mg}$ ($\geq 395.9 \text{ mg/mmol}$)	<ul style="list-style-type: none"> • 7일 이내의 반복 UPCR 모니터링 및/또는 24시간 소변 단백질과 병행되는 카보잔티닙 치료를 일시 중단한다. • 반복 UPCR 모니터링시 $\geq 3.5 \text{ mg/mg}$인 경우, 카보잔티닙 치료를 중단하는 것을 지속하고 매7일마다 UPCR을 확인한다. UPCR이 $< 2 \text{ mg/mg}$로 감소되는 경우, 이것이 2회의 연속적인 측정 시에 $< 2 \text{ mg/mg}$를 유지할 때까지 감소된 용량으로 카보잔티닙을 재개하고, UPCR을 모니터링한다. UPCR 모니터링이 1개월 동안 안정되었다고 결정되는 경우 ($< 20\%$ 변화), 이후 프로토콜에 따라서 또는 임상적으로 필요한 경우, UPCR 모니터링을 계속한다.

[0998] 신장 증후군 카보잔티닙 치료를 중단한다.

[0999] RCC, 신장 세포 암종; UC, 요로상피 암종; UPCR, 소변 단백질/크레아티닌 비.

6.5.2.1.10 신경계 장애

[1001] 카보잔티닙은 우수 실험실 운영기준 (GLP)-순응 독성학 연구에 기초하여 부정적인 신경적 효과의 최소 위험을 나타내는 것을 보인다. 발성장애, 미각장애, 두통, 현기증, 혼돈 상태, 경련, 우울증, 메모리 손상, 감각 저하, 말초 신경병증, 불면증, 운동실조증, 및 뇌병증은 카보잔티닙을 사용한 임상 연구에서 관측되었다. 임의의 신규한 또는 진행성, 원인불명 신경적 증상의 발달은 근본적인 원인에 대해 평가되어야 한다.

[1002] RPLS는 보고된 바 있다. RPLS는 발작, 두통, 시각 장애, 혼란 또는 변경된 정신 기능을 나타내는 임의의 대상체

서 고려되어야 한다. 카보잔티닙 치료는 RPLS를 갖는 대상체에서 중단되어야 한다.

[1003] 6.5.2.1.11 간세포 독성

[1004] 아미노트랜스퍼라제 (ALT 및 AST) 및 빌리루빈의 평가는 카보잔티닙으로의 치료 과정에서 관측되었다. ALT, AST, 및/또는 빌리루빈이 상승된 대상체는 이러한 파라미터의 보다 빈번한 실험실 모니터링을 받을 것이 권장된다. 가능한 경우, 간독성이 수반되는 약물은 증가된 값의 ALT, AST, 또는 빌리루빈이 발달된 대상체에서 중단되어야 하고, 다른 원인 (예를 들어 관련된 암)이 평가되어야 한다.

[1005] 표 6-11: 카보잔티닙과 관련된 간독성의 관리

CTCAE에 의한 ALT, AST, 총 빌리루빈 상승의 심각도	치료/카보잔티닙 용량 변화
등급 1	<input type="checkbox"/> 용량 조절은 통상 필요하지 않다 • 수반되는 간독성 의약의 중단을 고려하고, 필요한 경우 보조 케어를 추가하라.
등급 2	<input type="checkbox"/> 1주 넘게 지속되는 경우 카보잔티닙을 중단하라 • 실험실 비정상이 적어도 CTCAE 등급 < 1 또는 기준선에서 해소된 후, 카보잔티닙을 재시작하라.
등급 ≥ 3	<input type="checkbox"/> 카보잔티닙을 일시 중단하고, ALT, AST, 및 빌리루빈을 더욱 자주 모니터링하는 것을 고려하라. • 실험실 비정상이 적어도 CTCAE 등급 < 1 또는 기준선에서 해소된 후, 카보잔티닙을 감소된 용량으로 재시작하라. • 실험실 비정상이 카보잔티닙 일시 중단에도 역전될 수 없는 경우 중단하라.

[1006]

[1007] ALT, 알라닌 아미노트랜스퍼라제; AST, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제; CTCAE, 부작용에 대한 일반 용어 기준

[1008] 하기 조건은 이를 실험실 장애가 중단 이후 등급 1 또는 기준선 수준으로 회복되지 않고, 후원자가 카보잔티닙의 재시행이 승인되지 않은 한, 카보잔티닙의 중단을 요구한다.

[1009] · 약물-관련된 ALT 또는 AST > 8 x ULN.

[1010] · 약물 유도 간 손상과 일치하는 합리적인 다른 설명이 없이 총 빌리루빈 > 2 X ULN과 조합되는 약물-관련된 ALT 또는 AST > 3 × ULN.

[1011] 간 전이가 나타난 경우의 아미노트랜스퍼라제의 상승은 아미노트랜스퍼라제에서의 진행성 변화 (2배 미만)가 존재하는 경우에 그리고 혈청 빌리루빈 농도 또는 응고 인자에서의 진행성 상승이 없는 경우에 용량 변화를 요구하지 않을 수 있다.

[1012] 6.5.2.1.12 감염 및 침습

[1013] 감염은 통상적으로 암 대상체에서 관측된다. 소인적 위험 인자는 줄어든 면역 상태 (예를 들어, 골수억제성 항암 요법, 비장절제 이후), 정상 조혈을 억제하는 골수 침윤을 포함하는 기저의 악성종양의 파괴적 성장뿐만 아니라 IV 디바이스의 존재를 포함한다.

[1014] 감염 및 농양은 적절한 국소 관리 및 전신 요법으로 치료되어야 한다. 카보잔티닙은 적절한 치유가 이루어질 때 까지 중단되어야 한다.

[1015] 6.5.2.1.13 혈액 및 림프계 장애

[1016] 혈액학적 독성 (즉, 호중구감소증 및 혈소판감소증) 및 연관된 합병증은 카보잔티닙의 투여 이후 관측되었고, 용량 중단 및/또는 용량 감소로 관리될 수 있다. 혈액성 독성을 갖는 대상체는 기관 지침에 따라 추가적인 또는 보다 빈번한 실험실 시험을 요구할 수 있다.

[1017] 혈액학적 독성에 대한 용량 감소 또는 용량 중단은 위임되지 않거나 임상적으로 나타난 바와 같이 적용될 수 있다. 혈소판감소증 또는 빈혈, 예컨대 수혈에 대한 지지적 관리는 기관 지침에 따라 관리될 수 있다. 콜로니-자극 성장 인자의 사용이 고려되어야 한다. 열병 호중구감소증 또는 호중구감소증과 연관된 감염의 증거는 즉시 평가되어야 하고, 기관 지침에 따라 적절하게 그리고 시기적절한 방식으로 치료되어야 한다.

[1018] 6.5.2.1.14 피로

- [1019] 피로의 일반적 원인, 예컨대 빈혈, 탈조건부, 정서 고통 (우울증 및/또는 불안), 불량한 영양, 탈수, 수면 방해, 및 갑상선기능저하증은 배제되고 관리 기준에 따라 치료되어야 한다. 약리적 관리는 금지되지 않은 경우에 질환 특이적 이환율을 배제한 이후에 고려되어야 한다.
- [1020] 6.5.2.1.15 체중 감소
- [1021] 식욕부진 및 체중 감소는 영양적 지지를 포함하는 관리의 지역 표준에 따라 관리되어야 한다. 약리적 요법은 특정 프로토콜에 의해 금지되지 않은 경우에 식욕 향상에 대해 고려되어야 한다.
- [1022] 6.5.2.1.16 정정된 QT 연장
- [1023] QTc 간격으로의 경구로 투여된 카보잔티닙 140 mg qd의 효과는 갑상선 수질암 (MTC)을 갖는 대상체에서 위약-조절된 연구에서 평가되었다. 10-15 ms의 QTcF의 평균 증가는 카보잔티닙 치료가 시작한 이후 4주 이후 관측되었다. 농도-QTc 관계는 결정적으로 확립될 수 없다. 심파장 형태 또는 새로운 리듬에서의 변화는 관측되지 않았다. 본 연구에서 카보잔티닙-치료된 대상체는 QTcF > 500 ms를 가지지 않았다. 더 큰 안전성 데이터베이스의 검토 (마켓팅 경험 이후 임상시험에서 카보잔티닙에 노출된 대략 5000 대상체)는 QT 연장과 관련된 안전성 문제점의 부재를 확인하였다. 보고된 다형성 심실빈맥의 사건은 없었다.
- [1024] 카보잔티닙 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 강한 사이토크롬 P450 (CYP) 3A4 억제제로의 동반 치료는 회피되어야 한다.
- [1025] 연구의 임의의 시점에서 절대적인 $\Delta > 500 \text{ ms}$ 으로의 QTcF에서의 증가가 존재하는 경우, 2개의 추가의 ECG는 초기 ECG 이후 30분 이내에 3분 미만의 간격으로 수행되어야 한다.
- [1026] 3개의 ECG로부터의 평균 QTcF가 $> 500 \text{ ms}$ 인 경우, 하기 작용이 이루어져야 한다:
- 카보잔티닙 치료를 중단한다
- [1027] 즉시 후원자에게 고지한다
- [1028] (예를 들어, 심계항진, 현기증, 실신, 기립성 저혈압, ECG 상으로의 상당한 심실 부정맥을 갖는) 증상을 보이는 대상체를 철저한 심장학 평가 및 관리를 위해 입원시킨다:
- 평가 및 관리를 위해 무증상 대상체에 대해 심장학 상담을 고려한다
- [1029] 전해질, 특히 마그네슘, 칼륨 및 칼슘을 확인하고; 임상적으로 나타난 바와 같은 장애를 정정한다
- [1030] QT 연장에 기여할 수 있는 임의의 약물에 대해 수반되는 약물을 확인하고, 가능한 경우 이들 약물을 중단한다 (<http://www.qtdrugs.org>)
- [1031] 평균 QTcF가 $\leq 500 \text{ msec}$ 가 될 때까지, 또는 심장병전문의 또는 적절한 전문가와 상담하여 달리 결정할 때까지 매시간 3회 ECG를 반복한다.
- [1032] QTc 연장 및 증상을 갖는 대상체는 QTc 상승 및 증상이 해소될 때까지 밀접하게 모니터링되어야 한다. 카보잔티닙 치료가 하기 모든 조건이 충족될 때까지 감소된 용량 수준으로 재개될 수 있다:
- [1033] □ 증상은 QT 간격 연장과 관련되지 않는다고 결정되었다.
- [1034] QTcF $\Delta > 500 \text{ ms}$ 은 확인되지 않는다
- [1035] 카보잔티닙 치료는 $\leq 500 \text{ ms}$ 로의 QTcF의 복귀 이후에 최소 1주 동안 중단되어야 한다.
- [1036] QT 연장은 카보잔티닙 투여 이외의 다른 사건과 명백하게 연관될 수 있고, 치료가능하고/해소되었다.
- [1037] 후원자는 모든 이용가능한 정보를 검토하고, 연구 치료의 지속에 동의하였다.
- [1038] 연구 치료의 재개 이후, ECG는 2주일 동안 매주, 이후 1개월 동안 매2주, 이후 프로토콜-정의된 시점에 따라 반복되어야 한다.
- [1039] 카보잔티닙 치료는 하기가 적용되는 경우에 영구적으로 중단되어야 한다:
- [1040] 심장 평가는 증상이 QT 간격 연장의 결과인 것을 확인한다
- [1041] 감소된 용량으로의 연구 치료의 재개 이후 QTcF 연장의 재발

[1044] 6.5.2.1.17 전해질 장애

저나트륨혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 및 저인산염혈증을 포함하는 혈청 전해질 장애는 카보잔티닙으로의 치료 과정에서 보고된 바 있고, 혈청 전해질 수준은 카보잔티닙을 받으면서 보다 빈번하게 모니터링되어야 한다. 임상적으로 관련된 전해질 장애는 표 6-4에 설명된 바와 같이 또는 임상적으로 나타난 바와 같이 용량 변화 지침에 따라 관리되어야 한다. 표준 임상 실시 지침은 전해질 장애의 관리를 위해 사용되어야 하고, 경구 또는 IV 대체를 포함할 수 있다.

[1046] 6.5.2.1.18 내분비 장애

갑상선-자극 호르몬 (TSH)의 치료-부작용 상승은 카보잔티닙 치료로 관측되었다. 현재 이용가능한 데이터는 갑상선 기능 시험 변경 및 그것의 임상 관련성의 메커니즘을 결정하기에 불충분하다. 갑상선 기능이상 (예를 들어, 증상이 나타난 갑상선기능저하증)의 관리는 허용된 임상 실시 지침을 따라야 한다.

[1048] 6.5.2.2 아테졸리주맙

아테졸리주맙으로 치료된 대상체의 ≥20%에서 보고된 가장 흔한 AE는 피로, 줄어든 식욕, 메스꺼움, 요로 감염, 열증, 및 변비 (Tecentriq USPI)를 포함한다.

아테졸리주맙으로 치료한 대상체는 또한 주입-관련된 반응뿐만 아니라 irAE 예컨대 심근염, 폐렴, 간염, 결장염, 내분비병증 (뇌하수체염, 갑상선 장애, 부신 기능부전, 1형 당뇨병), 피부 장애, 안구 사건, 신경적 독성 (근무력증 증후군/중증 근무력증, 길탕-바레 증후군 또는 수막뇌염), 췌장염, 및 배아-태아 독성이 발달될 수 있다. 아테졸리주맙-연관된 AE에 대한 관리 지침은 섹션 6.5.2.2.1 내지 6.5.2.2.11에 제공되어 있다.

전신 면역 활성화는 과도한 면역 반응을 특징으로 하는 희소한 병태이다. 아테졸리주맙의 작용 메커니즘을 고려하면, 전신 면역 활성화는 다른 면역조절제와 조합하여 주어지는 경우에 잠재적 위험으로 간주된다. 전신 면역 활성화는 대안적인 병인이 없고 아테졸리주맙의 투여 이후 폐혈증-유사 증후군이 발달된 대상체에 대한 차별적인 진단에 포함되어야 하고, 초기 평가는 하기를 포함하여야 한다:

• 말초 도말(peripheral smear)을 갖는 전혈구 수 (CBC)

• 프로트롬빈 시간 (PT), 부분적인 트롬보플라스틴 시간 (PTT), 피브리노겐, 및 D-이량체

• 폐리틴

• 트리글리세라이드

• AST, ALT, 및 총 빌리루빈

• LDH

• 완료된 신경 및 복부 시험 (간비장비대증에 대한 평가)

전신 면역 활성화가 여전히 초기 평가 이후 의심되는 경우, 추가의 권고에 관하여 후원자와 연락한다.

경고 & 예방조치에 대한 세부사항에 대해, 가능한 AE 및 AE의 관리 지침, 및 특별한 환자 모집단에서의 사용은 아테졸리주맙의 지역 처방 정보 및 아테졸리주맙 연구자의 브로셔를 참조한다.

[1061] 6.5.2.2.1 주입-관련된 반응

아테졸리주맙 연구에서 아테졸리주맙 투여의 24시간 이내에 발생된 확인된 주입-관련된 반응은 일반적으로 중증도에서 경도 내지 중간 정도이었고, 그러나 중증 주입-관련된 반응이 또한 발생되었다. 아테졸리주맙 주입과 관련된 증상은 오한, 열병, 두통, 발진, 심한 관절통, 기관지경련, 동맥 저혈압 또는 고혈압을 포함할 수 있다. 예방적 약물은 아테졸리주맙의 초기 주입 이후에 허용된다. 온건한 또는 중간 정도 주입 반응은 주입의 중단 또는 주입 속도의 감소를 필요로 할 수 있다. 예방적 약물에도 불구하고 더 중증인 주입 반응 또는 재발성 주입 반응은 아테졸리주맙의 영구적 중단을 필요로 할 수 있다. 지지적 치료는 허용된 의료 치료 지침에 따라 주입 반응의 최초 징후시 투여되어야 한다. 관리 및 주입-관련된 반응의 CTCAE 등급화에 대한 상세한 지침에 대해 부록 H를 참조한다.

[1063] 6.5.2.2.2 면역-관련된 폐 사건

호흡곤란, 기침, 피로, 저산소증, 폐렴, 및 폐 침윤물은 아테졸리주맙의 투여와 관련되었다. 대상체는 연구를

통한 폐 징후 및 증상에 대해 평가되어야 하고, 또한 중양 평가마다 수행된 가슴의 CT 스캔을 가질 것이다.

[1065] 모든 폐 사건은 다른 통상적으로 보고된 병인 예컨대 폐렴 또는 다른 감염, 림프관 암종증, 폐 색전증, 심부전, 만성적 폐쇄성 폐 질환, 또는 폐 고혈압에 대해 완전하게 평가되어야 한다. 폐 사건에 대한 관리 지침은 표 6-12에 제공되어 있다.

표 6-12: 폐렴을 포함하는 면역-관련된 폐 사건에 대한 관리 지침

사건의 종종도	관리
등급 1	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 지속하고 면밀하게 모니터링한다 <ul style="list-style-type: none"> • 연속 영상화 상에서 재평가한다 • 폐 전문가에게 대상체 위탁을 고려한다 • 재발성 폐렴에 대해, 등급 3 또는 4 사건으로 치료한다
등급 2	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 보류한다 <ul style="list-style-type: none"> • 폐 및 감염성 질환 전문가에게 대상체를 위탁하고, 기관지내시경 또는 BAL을 고려한다 • 1-2 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로의 치료를 개시한다. • 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에 아테졸리주맙을 재개한다^{a,b} • 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되지 않는 경우에 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다^{a,b,c} • 재발성 사건에 대해 등급 3 또는 4 사건으로 치료한다
등급 3 또는 4	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다 ^c <ul style="list-style-type: none"> • 기관지내시경 또는 BAL이 권장된다 • 1 □ 2 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로의 치료를 개시한다. • 코르티코스테로이드 이후 48시간 이내에 사건이 개선되지 않는 경우, 면역억제제를 부가하는 것을 고려한다 • 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되지 않는 경우, > 1 개월에 걸쳐 코르티코스테로이드를 줄인다

[1067]

[1068] BAL, 기관지경 폐포 세척; IVIG, 정맥내 면역글로불린.

[1069]^a 코르티코스테로이드가 개시된 경우, 이는 아테졸리주맙이 재개될 수 있기 이전에 > 1 개월에 걸쳐 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 줄여야 한다.

[1070]^b 아테졸리주맙은 12 주 이상의 기간 동안 보류하여 코르티코스테로이드를 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 감소되게 할 수 있다. 연장된 기간의 허용가능한 범위는 연구자 및 후원자가 동의해야 한다:

[1071]^c 아테졸리주맙의 재개는 이점을 얻고 있고 면역-관련된 사건에서 완전히 회복된 대상체에서 고려될 수 있다. 대상체는 승인이 연구자 (또는 적절한 대리자) 및 후원자 모두에 의해 문서로 기록된 이후에만 아테졸리주맙으로 재시도될 수 있다.

6.5.2.2.3 면역-관련된 간 사건

[1073] 면역-관련된 간염은 아테졸리주맙의 투여와 관련되었다. 적격의 대상체는 총 빌리루빈 및 간 아미노전이효소의 측정에 의해 명시된 바와 같이 적절한 간 기능을 가져야 하고, 간 기능은 연구 치료 전반에서 모니터링될 것이다. 간 사건에 대한 관리 지침은 표 6-13에 제공되어 있다.

[1074] 우측 상부 복통 및/또는 원인불명 메스꺼움 또는 구토를 갖는 대상체는 연구 약물의 차후 용량의 투여 이전에 즉시 수행되고 검토되는 간 기능 시험 (LFT)을 가져야 한다.

[1075] 상승된 LFT, 동반 약물, 바이러스성 간염, 및 독성 또는 신생물성 병인을 갖는 대상체에 대해 적절하게 고려되고 다루어야 한다.

[1076]

표 6-13: 간 사건에 대한 관리 지침

사건의 종종도	관리
등급 1	<p><input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 지속한다</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 값이 정상 한계값 내로 해소될 때까지 LFT를 모니터링한다
등급 2	<p>모든 사건:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 기준선 값으로 복귀할 때까지 더 자주 LFT를 모니터링한다 > 5 일의 지속 기간의 사건: ● 아테졸리주맙을 보류한다 ● 102 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 치료를 개시한다 ● 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에 아테졸리주맙을 재개한다^{a,b} ● 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되지 않는 경우에 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다^{a,b,c}
등급 3 또는 4	<p><input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 평가 및 간 생검을 위해 GI 전문가에게 대상체를 위탁하여 간 손상의 병인을 확립할 것을 고려한다. ● 12 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로의 치료를 개시한다. ● 코르티코스테로이드 이후 48시간 이내에 사건이 개선되지 않는 경우, 면역억제제를 부가하는 것을 고려한다. ● 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에, 코르티코스테로이드를 ε 1 개월 걸쳐 줄인다.

[1077]

[1078]

GI, 위장; LFT, 간 기능 테스트.

[1079]

^a코르티코스테로이드가 개시된 경우, 이는 아테졸리주맙이 재개되기 전에 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 ε 1개월 동안 감소되어야 한다.

[1080]

^b아테졸리주맙은 12 주가 넘는 기간 동안 보류하여 코르티코스테로이드를 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물가 되도록 감소되게 할 수 있다. 연장된 기간의 허용가능한 범위는 연구자 및 후원자에게 동의를 받아야 한다.

[1081]

^c아테졸리주맙의 재개는 이점을 얻고 있고 면역-관련된 사건으로 완전하게 회복된 대상체에서 고려될 수 있다. 대상체는 승인이 연구자 (또는 적절한 대리자) 및 후원자 모두에 의해 문서로 기록된 이후에만 아테졸리주맙으로 재시도될 수 있다.

[1082]

6.5.2.2.4 면역-관련된 결장염 또는 설사

[1083]

면역-관련된 결장염은 아테졸리주맙의 투여와 관련된다. 설사 또는 결장염에 대한 관리 지침은 표 6-14에 제공되어 있다.

[1084]

설사 또는 결장염의 모든 사건은 다른 보다 일반적인 병인에 대해 철저하게 평가되어야 한다. 전신 염증 또는 급성 단계 반응물 (예를 들어, 증가된 c-반응 단백질, 혈소판 수, 또는 백혈구 혈증)의 징후와 연관되거나 또는 상당한 기간 또는 규모의 사건의 경우: 결장염 진단을 확인하기 위해 염증 및 림프구성 침윤물에 대한 체크하기 위한 표준 파라핀 블록에 대한 3 내지 5개의 시료로 결장 생검과 함께 S상결장 (또는 적절한 경우 결장경검사)을 수행한다.

표 6-14: 면역-관련된 설사 또는 결장염에 대한 관리 지침

사건의 중증도	관리
등급 1	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 지속한다 <ul style="list-style-type: none"> ● 증상 치료를 개시한다 ● 증상이 > 7 일 동안 지속되는 경우 내시경이 권장된다 ● 면밀하게 모니터링 한다
등급 2	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 보류한다 <ul style="list-style-type: none"> ● 증상 치료를 개시한다 ● GI 전문가에게의 대상체 위탁이 권장된다 ● > 5 일 동안 지속되는 재발성 사건 또는 사건의 경우, 1~2 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 치료를 개시한다 ● 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에 아테졸리주맙을 재개 한다^{a,b} ● 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되지 않는 경우에 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다^{a,b,c}
등급 3	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 보류한다 <ul style="list-style-type: none"> ● 평가 및 확인 생검을 위해 GI 전문가에게 대상체를 위탁한다 ● 1~2 mg/kg/1일 IV 메틸프레드니솔론 또는 동등물로 치료를 개시하고, 개선시 1~2 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 전환한다 ● 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에 아테졸리주맙을 재개 한다^{a,b} ● 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되지 않는 경우에 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다^{a,b,c}
등급 4	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다 ^c <ul style="list-style-type: none"> ● 평가 및 확인 생검을 위해 GI 전문가에게 대상체를 위탁한다. ● 1~2 mg/kg/1일 IV 메틸프레드니솔론 또는 동등물로 치료를 개시하고, 개선시 1~2 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 전환한다. ● 코르티코스테로이드 이후 48시간 이내에 사건이 개선되지 않는 경우, 면역제제를 부가하는 것을 고려한다. ● 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에, 코르티코스테로이드를 < 1개월에 걸쳐 줄인다.

[1086]

GI, 위장; IV, 정맥내

[1087]

^a코르티코스테로이드가 개시된 경우, 이는 < 1 개월에 걸쳐 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 줄여야 한다.

[1088]

^b아테졸리주맙은 12 주 이상의 기간 동안 보류하여 코르티코스테로이드를 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 감소되게 할 수 있다. 연장된 기간의 허용가능한 범위는 연구자 및 후원자의 동의를 받아야 한다.

[1089]

^c아테졸리주맙의 재개는 이점을 얻고 있고 면역-관련된 사건으로 완전하게 회복된 대상체에서 고려될 수 있다. 대상체는 승인이 연구자 (또는 적절한 대리자) 및 후원자 모두에 의해 문서로 기록된 이후에만 아테졸리주맙으로 재시도될 수 있다.

[1090]

6.5.2.2.5 면역-관련된 내분비병증

[1091]

갑상선 장애, 부신 기능부전, 및 뇌하수체염은 아테졸리주맙의 투여와 관련되었다. 내분비 사건에 대한 관리 지침은 표 6-15에 제공되어 있다.

[1092]

뇌하수체염의 정후 및 증상에 대해 모니터링한다. 원인불명 증상 예컨대 피로, 근육통, 발기불능, 정신 상태 변화, 또는 변비를 갖는 대상체는 갑상선, 뇌하수체, 또는 부신 내분비병증의 존재에 대해 조사되어야 한다. 대상체는 내분비병증이 의심되는 경우에 내분비전문의에게 위탁하여야 한다. 갑상선-자극 호르몬 (TSH) 및 유리 트리아이오도티로닌 (T3) 및 티록신 (T4) 수준은 갑상선 장애가 존재하는지 여부를 결정하기 위해 측정되어야 한다. TSH, 프로락틴, 및 아침 코르티솔 수준은 1차 뇌하수체 결핍으로부터 1차 부신 기능부전을 분화되는 것을 보조할 것이다.

[1094]

표 6-15: 내분비 사건에 대한 관리 지침

사건	관리
뇌하수체염 (범-뇌하수체 저하증) 등급 2-3	<ul style="list-style-type: none"> 사건 개시 이후 최대 12 주 동안 아테졸리주맙을 보류한다^b 환자를 내분비학자에게 문의한다. 뇌 MRI (뇌하수체 프로토콜)를 수행한다. 1-2 mg/kg/일 IV 메틸프레드니솔론 또는 동등물로의 치료를 개시하고, 개선시 1-2 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 전환한다. 임상적으로 필요한 경우, 갑상선 대체 호르몬으로 치료를 개시한다 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에, 아테졸리주맙을 재개한다.^b 아테졸리주맙을 보류하면서 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되지 않는 경우, 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다.^c 재발성 뇌하수체염의 경우, 등급 4 사건으로 치료한다.
뇌하수체염 (범-뇌하수체 저하증) 등급 4	<ul style="list-style-type: none"> 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다. 환자를 내분비학자에게 문의한다. 뇌 MRI (뇌하수체 프로토콜)를 수행한다. 1-2 mg/kg/1일 IV 메틸프레드니솔론 또는 동등물로의 치료를 개시하고, 개선시 1-2 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 전환한다.^a 임상적으로 필요한 경우, 갑상선 대체 호르몬으로 치료를 개시한다
무-증상 갑상선기능저하증	<p><input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 지속한다</p> <p><input type="checkbox"/> 갑상선 대체 호르몬으로 치료를 개시한다</p> <ul style="list-style-type: none"> TSH를 매주 모니터링 한다
증상을 나타내는 갑상선기능저하증	<ul style="list-style-type: none"> 아테졸리주맙을 보류한다 갑상선 대체 호르몬으로 치료를 개시한다 TSH를 매주 모니터링 한다 대상체를 내분비학자에게 위탁하는 것을 고려한다. 증상이 통제되고 갑상선 기능이 개선되는 경우에 아테졸리주맙을 재개 한다

[1095]

	TSH ≥ 0.1 mU/L 및 < 0.5 mU/L:
무-증상 갑상선기능항진증	<ul style="list-style-type: none"> • 아테졸리주맙을 지속한다 • TSH를 매4주마다 모니터링한다
	TSH < 0.1 mU/L:
증상을 나타내는 갑상선기능항진증	<ul style="list-style-type: none"> • 증상을 나타내는 갑상선항진증에 대한 가이드라인을 따른다 • 아테졸리주맙을 보류한다 • 필요에 따라 항-갑상선 약물, 예컨대 메티마졸 또는 카르비마졸로의 치료를 개시한다 • 환자를 내분비 학자에게 문의하는 것을 고려한다 • 증상이 통제되고 갑상선 기능이 개선되면, 아테졸리주맙을 재개한다 • 생명을 위협하는 면역-관련 갑상선항진증에 대해서는, 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고 후원자에게 연락 한다^c
증상을 나타내는 부신 결핍 등급 2□4	<ul style="list-style-type: none"> • 아테졸리주맙을 보류한다^a • 환자를 내분비 학자에게 문의한다. • 적절한 화상화를 수행한다 • 1□2 mg/kg/1일 IV 메틸프레드니솔론 또는 동등물로의 치료를 개시하고, 개선시 1□2 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 전환한다. • 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되거나, 대상체가 (필요하다면) 12주 내에 대체 요법에 대해 안정된 경우, 아테졸리주맙을 재개한다^{a,b} • 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되지 않는 경우 또는 대상체가 12주 내에 (필요하다면) 대체 요법에 대해 안정하지 않는 경우에 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락 한다^{a,b,c}
고혈당증 등급 1 또는 2	<ul style="list-style-type: none"> □ 아테졸리주맙을 지속한다 □ 필요한 경우 인슐린에 의한 치료를 개시한다 • 글루코스 조절을 위해 모니터링한다
고혈당증 등급 3 또는 4	<ul style="list-style-type: none"> • 아테졸리주맙을 보류한다 • 인슐린에 의한 치료를 개시한다 • 글루코스 조절을 위해 모니터링한다 • 증상이 해소되고 글루코스 수준이 안정되면, 아테졸리주맙을 재개한다.

[1096]

IV, 정맥내; TSH, 갑상선-자극 호르몬.

[1098]

^a 코르티코스테로이드가 개시된 경우에, 이는 아테졸리주맙이 재개될 수 있기 전에 ≥1 개월에 걸쳐 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 줄여야 한다.

[1099]

^b 아테졸리주맙은 12 주 이상의 기간 동안 보류하여 코르티코스테로이드를 8~10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 감소되게 할 수 있다. 연장된 기간의 허용가능한 범위는 연구자 및 후원자의 동의를 받아야 한다.

[1100]

^c 아테졸리주맙의 재개는 이점을 얻고 있고 면역-관련된 사건으로 완전하게 회복된 대상체에서 고려될 수 있다. 대상체는 승인이 연구자 (또는 적절한 대리자) 및 후원자 모두에 의해 문서로 기록된 이후에만 아테졸리주맙으로 재시도될 수 있다.

[1101]

6.5.2.2.6 면역-관련된 피부과 사건

[1102]

치료-부작용 발진은 아테졸리주맙과 연관되었다. 발진의 다수의 사례는 중증도에 있어서 온건하였고, 가려움증이 있거나 없이 자기-한정적이었다. 피부과 전문의는 지속적 및/또는 중증 발진 또는 가려움증을 평가하여야 한다. 생검은 사용금지되지 않는 한 고려되어야 한다. 피부과 사건에 대한 관리 지침은 표 6-16에 제공되어 있다.

[1103] 표 6-16: 면역-관련된 피부과 사건의 아테졸리주맙 관리 안내

사건의 중증도	피부 장애의 관리
등급 1	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 지속하라 <ul style="list-style-type: none"> 국소 코르티코스테로이드 및/또는 다른 증상 오법 (예를 들어, 항히스타민제)으로의 치료를 고려한다.
등급 2	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 지속하라 <ul style="list-style-type: none"> 피부과 의사에게 대상체를 문의한다. 국소 코르티코스테로이드에 의한 치료를 개시한다. 사건이 개선되지 않는 경우, 더 고효능 국소 코르티코스테로이드로의 치료를 고려한다
등급 3	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 지연시킨다 <ul style="list-style-type: none"> 피부과 의사에게 대상체를 문의한다. 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로의 치료를 개시하고, 사건이 48- 72 시간 내에 개선되지 않는 경우에 1- 2 mg/kg/1일로의 용량을 증가시킨다. 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에 아테졸리주맙을 재개한다.^{a,b} 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다.^{a,b,c}
등급 4	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 영구 중단하고 후원자에게 연락하라

[1104]

[1105]^d 코르티코스테로이드가 개시된 경우에, 이는 아테졸리주맙이 재개될 수 있기 전에 ≥1 개월에 걸쳐 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 줄여야 한다.

[1106]^e 아테졸리주맙은 12 주 이상의 기간 동안 보류하여 코르티코스테로이드를 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 감소되게 할 수 있다. 연장된 기간의 허용가능한 범위는 연구자 및 후원자의 동의를 받아야 한다.

[1107]^f 아테졸리주맙의 재개는 이점을 얻고 있고 면역-관련된 사건으로 완전하게 회복된 대상체에서 고려될 수 있다. 대상체는 송인이 연구자 (또는 적절한 대리자) 및 후원자 모두에 의해 문서로 기록된 이후에만 아테졸리주맙으로 재시도될 수 있다.

6.5.2.2.7 면역-관련된 안구 사건

[1109] 치료-부작용 눈 사건은 아테졸리주맙과 연관되었다. 안구 사건에 대한 관리 지침은 표 6-17에 제공되어 있다.

[1110] 표 6-17: 면역-관련된 눈 사건의 아테졸리주맙 관리 안내

사건의 중증도	눈 사건의 관리
등급 1	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 지속한다. <ul style="list-style-type: none"> 안과의에게 대상체 위탁이 강하게 권장된다. 국소 코르티코스테로이드 악약 및 국소 면역억제성 오법으로의 치료를 개시한다. 증상이 지속되는 경우, 등급 2 사건으로서 치료된다.
등급 2	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 지연시킨다. <ul style="list-style-type: none"> 안과의에게 대상체 위탁이 강하게 권장된다. 국소 코르티코스테로이드 악약 및 국소 면역억제성 오법으로의 치료를 개시한다. 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에 아테졸리주맙을 재개한다.^{a,b} 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고 후원자에게 연락한다.^{a,b,c}
등급 3 또는 4	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다. ^a <ul style="list-style-type: none"> 안과의에게 대상체를 문의한다. 1-2 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로의 치료를 개시한다. 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에, 코르티코스테로이드를 ≥1 개월에 걸쳐 줄인다.

[1111]

[1112]^a 코르티코스테로이드가 개시된 경우에, 이는 아테졸리주맙이 재개될 수 있기 전에 ≥1 개월에 걸쳐 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 줄여야 한다.

[1113] ^b아테졸리주맙은 12 주 이상의 기간 동안 보류하여 코르티코스테로이드를 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 감소되게 할 수 있다. 연장된 기간의 허용가능한 범위는 연구자 및 후원자의 동의를 받아야 한다.

[1114] ^c아테졸리주맙의 재개는 이점을 얻고 있고 면역-관련된 사건으로 완전하게 회복된 대상체에서 고려될 수 있다. 대상체는 승인이 연구자 (또는 지명자) 및 후원자 모두에 의해 문서로 기록된 이후에만 아테졸리주맙으로 재시도될 수 있다

6.5.2.2.8 면역-관련된 수막뇌염

[1116] 면역-관련된 수막뇌염은 아테졸리주맙의 투여와 관련된 확인된 위협이다. 면역-관련된 수막뇌염은 비제한적으로, 두통, 목 통증, 혼란, 발작, 모터 또는 감각 기능이상, 및 의식의 변경된 또는 우울해진 수준을 포함하는 수막염 또는 뇌염을 시사하는 징후 또는 증상을 나타내는 임의의 대상체에서 의심되어야 한다. 대사 또는 전해질 불균형으로부터의 뇌병증은 감염 (박테리아, 바이러스, 또는 진균) 또는 악성종양의 진행으로부터 야기되거나 또는 방종양성 진행에 부수적인 잠재적 수막뇌염과 구분될 필요가 있다.

[1117] 수막뇌염에 대해 고려되는 모든 대상체는 전이, 염증, 또는 부종에 대해 평가하기 위해 뇌의 CT 스캔 및/또는 MRI 스캔으로 긴급하게 평가되어야 한다. 치료 의사에 의해 안전한 것으로 간주되는 경우에, 요추 천자가 수행되어야 하고, 신경학자와 상당하여야 한다.

[1118] 확인된 대안적인 병인의 부재시 수막뇌염의 징후 및 증상을 갖는 대상체는 표 6-18에서의 지침에 따라 치료되어야 한다.

표 6-18: 면역-관련된 수막뇌염에 대한 관리 지침

사건의 중증도	관리
모든 등급	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다. • 신경학자에게 대상체를 문의한다 • 1□2 mg/kg/1일 IV 메틸프레드니솔론 또는 동등물로의 치료를 개시하고, 개선시 1□2 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 전환된다 • 코르티코스테로이드를 개시한 이후 48시간 이내에 사건이 개선되지 않는 경우, 면역억제제를 부가하는 것을 고려한다 • 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에, 61 개월에 걸쳐 코르티코스테로이드를 줄인다

[1120] [1121] IV, 정맥내.

[1122] ^a아테졸리주맙의 재개는 이점을 얻고 있고 면역-관련된 사건으로 완전하게 회복된 대상체에서 고려될 수 있다. 대상체는 승인이 연구자 (또는 적절한 대리자) 및 후원자 모두에 의해 문서로 기록된 이후에만 아테졸리주맙으로 재시도될 수 있다.

6.5.2.2.9 면역-관련된 모터 및 감각 신경병증

[1124] 증증 근무력증 및 길랑-바례 증후군은 단일-제제 아테졸리주맙으로 관측되었다. 환자는 감각 및/또는 운동 신경 병증의 징후 및 증상을 나타낼 수 있다. 진단 워크업은 대안적인 병인들 사이에서 차별화하기 위한 정확한 특성 규명에 대해 필수적이다. 신경 장애에 대한 관리 지침은 표 6-19에 제공되어 있다.

표 6-19: 면역-관련된 신경 장애에 대한 관리 지침

사건	관리
면역-관련 신경병증 등급 1	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 지속한다 <input type="checkbox"/> 병인을 조사한다
면역-관련 신경병증 등급 2	<ul style="list-style-type: none"> • 아테졸리주맙을 보류한다 • 병인을 조사한다 • 기관 가이드라인에 따라 치료를 개시한다 • 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에 아테졸리주맙을 재개 한다^{a,b} • 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되지 않는 경우에 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다^{a,b,c}
면역-관련 신경병증 등급 3또는 4	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다 ^c <input type="checkbox"/> 기관 가이드라인에 따라 치료를 개시한다
종종 근무력증, 및 길랑-마레 증후군, 임의의 등급	<input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다 ^c <input type="checkbox"/> 신경학자에게 대상체에 대해 문의한다. <input type="checkbox"/> 기관 가이드라인에 따라 치료를 개시한다 <input type="checkbox"/> 12 mg/kg/1일 경구 또는 IV 프레드니손 또는 동등물의 개시를 고려한다.

[1126]

IV, 정맥내.

[1127]

^a 코르티코스테로이드가 개시된 경우, 이는 아테졸리주맙이 재개되기 전에 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 줄여야 한다.

[1128]

^b 아테졸리주맙은 12 주 이상의 기간 동안 보류하여 코르티코스테로이드를 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 감소되게 할 수 있다. 연장된 기간의 허용 가능한 범위는 연구자 및 후원자의 동의를 받아야 한다.

[1129]

^c 아테졸리주맙의 재개는 이점을 얻고 있고 면역-관련된 사건으로 완전하게 회복된 대상체에서 고려될 수 있다. 대상체는 승인이 연구자 (또는 적절한 대리자) 및 후원자 모두에 의해 문서로 기록된 이후에만 아테졸리주맙으로 재시도될 수 있다.

[1130]

6.5.2.2.10 면역-관련된 췌장염

[1131]

췌장염을 시사하는 아밀라아제 및 리파제의 상승과 연관된 복통의 증상은 아테졸리주맙의 투여와 연관되었다. 급성 복통의 차별적인 진단은 췌장염을 포함하여야 한다. 적절한 워크업은 도관 장애에 대한 평가뿐만 아니라 혈청 아밀라아제 및 리파제 시험을 포함하여야 한다. 췌장염을 포함하는 췌장 사건에 대한 관리 지침은 표 6-20에 제공되어야 한다.

표 6-20: 체장염을 포함하는 체장 사건에 대한 관리 지침

사건	관리
아밀라제 및/또는 리파제 상승, 등급 1	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 지속한다. <input type="checkbox"/> 투여 이전 아밀라제 및 라파제를 모니터링한다 <input type="checkbox"/> 아테졸리주맙을 지속한다.
아밀라제 및/또는 리파제 상승, 등급 2	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 매주 아밀라제 및 라파제를 모니터링한다 • 장기적인 상승(예를 들어, > 3주)에 대해, 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로의 치료를 고려한다
아밀라제 및/또는 리파제 상승, 등급 3 또는 4	<ul style="list-style-type: none"> • 아테졸리주맙을 보류한다. • 대상체를 GI 전문가에게 문의한다. • 격일로 아밀라제 및 라파제를 모니터링한다 • 개선이 없는 경우, 102 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로의 치료를 고려한다 • 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에 아테졸리주맙을 재개한다^{a,b} • 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되지 않는 경우에 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다^{a,b,c} • 재발성 사건에 대해, 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다^c
면역-관련 체장염, 등급 2 또는 3	<ul style="list-style-type: none"> • 아테졸리주맙을 보류한다. • 대상체를 GI 전문가에게 문의한다. • 102 mg/kg/1일 IV 메틸프레드니솔론 또는 동등물로의 치료를 개시하고, 개선 시 102 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 전환된다 • 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에 아테졸리주맙을 재개한다^{a,b} • 사건이 12 주 내에 등급 1 또는 더 양호하게 해소되지 않는 경우에 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다^{a,b,c} • 재발성 사건에 대해, 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다^c
면역-관련 체장염, 등급 4	<ul style="list-style-type: none"> • 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다^c • 대상체를 GI 전문가에게 문의한다. • 102 mg/kg/1일 IV 메틸프레드니솔론 또는 동등물로의 치료를 개시하고, 개선 시 102 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 전환한다. • 코르티코스테로이드로 개시한 이후 48시간 이내에 사건이 개선되지 않는 경우, 면역억제제를 부가하는 것을 고려한다. • 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에, 코르티코스테로이드를 61 개월에 걸쳐 줄인다.

[1134]

GI, 위장; IV, 정맥내.

[1135]

^a코르티코스테로이드가 개시된 경우, 이들은 아테졸리주맙이 재개될 수 있기 전에 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 줄여야 한다.

[1136]

^b아테졸리주맙은 12 주 이상의 기간 동안 보류하여 코르티코스테로이드를 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 감소되게 할 수 있다. 연장된 기간의 허용가능한 범위는 연구자 및 후원자의 동의를 받아야 한다:

[1137]

^c아테졸리주맙의 재개는 이점을 얻고 있고 면역-관련된 사건으로 완전하게 회복된 대상체에서 고려될 수 있다. 대상체는 승인이 연구자(또는 적절한 대리자) 및 후원자 모두에 의해 문서로 기록된 이후에만 아테졸리주맙으로 재시도될 수 있다.

[1138]

6.5.2.2.11 면역-관련된 심근염

[1139]

비-치명적 심근염은 아테졸리주맙의 투여와 관련되어야 한다. 면역-관련된 심근염의 관리에 대한 지침은 표 6-21에 제시되어 있다.

[1141] 표 6-21: 면역-관련된 심근염에 대한 관리 지침

사건	관리
면역-관련 심근염, 등급 1	<input type="checkbox"/> 환자에 대해 심장병 전문의에게 문의한다 <input type="checkbox"/> 기관 가이드라인에 따라 치료를 개시한다
면역-관련 심근염, 등급 2	<ul style="list-style-type: none"> • 사건이 개시된 이후 최대 12주 동안 아테졸리주맙을 보류하고, 후원자에게 연락한다. • 환자에 대해 심장병 전문의에게 문의한다 • 기관 가이드라인에 따라 치료를 개시하고, 적절한 경우 항부정맥 약물, 일시적 심장박동기, 체외 막 산소화 (ECMO), 또는 VAD를 고려한다. • 1-2 mg/kg/1일 IV 메틸프레드니솔론 또는 동등물로의 치료를 고려하고, 개선시 1-2 mg/kg/1일 IV 경구용 프레드니솔론 또는 동등물로의 치료로 전환하라 • 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에, 아테졸리주맙을 재개한다.^b • 아테졸리주맙을 보류하면서 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되지 않는 경우에 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다.^c
면역-관련 심근염, 등급 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • 아테졸리주맙을 영구적으로 중단하고, 후원자에게 연락한다.^c • 환자에 대해 심장병 전문의에게 문의한다 • 기관 가이드라인에 따라 치료를 개시하고, 적절하게는 항부정맥 약물, 일시적 심장박동기, ECMO, 또는 VAD를 고려한다. • 1-2 mg/kg/1일 IV 메틸프레드니솔론 또는 동등물로의 치료를 개시하고, 개선시 1-2 mg/kg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 전환한다.^{a,b} • 코르티코스테로이드로 개시한 이후 48시간 이내에 사건이 개선되지 않는 경우, 면역 억제제를 부가하는 것을 고려한다. • 사건이 등급 1 또는 더 양호하게 해소되는 경우에, 코르티코스테로이드를 ≥1 개월에 걸쳐 줄인다.

[1142]

[1143]^a 코르티코스테로이드가 개시된 경우에, 이는 아테졸리주맙이 재개될 수 있기 전에 ≥1 개월에 걸쳐 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 줄여야 한다.

[1144]^b 아테졸리주맙은 12 주 이상의 기간 동안 보류하여 코르티코스테로이드를 < 10 mg/1일 경구 프레드니손 또는 동등물로 감소되게 할 수 있다. 연장된 기간의 허용 가능한 범위는 연구자 및 후원자의 동의를 받아야 한다.

[1145]^c 아테졸리주맙의 재개는 이점을 얻고 있고 면역-관련된 사건으로 완전하게 회복된 대상체에서 고려될 수 있다. 대상체는 승인이 연구자 (또는 적절한 대리자) 및 후원자 모두에 의해 문서로 기록된 이후에만 아테졸리주맙으로 재시도될 수 있다.

6.5.2.2.12 배아-태아 특성

[1147] 그것의 작용 메커니즘에 기초하여, 아테졸리주맙은 임신한 여성에 투여되는 경우에 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 동물 연구는 PD-L1/PD-1 경로의 억제가 태아 사망에 이르게 하는 발달 태아의 면역-관련된 거부의 증가된 위험을 야기할 수 있는 것으로 실증되었다. 아테졸리주맙이 임신 과정에서 사용되는 경우, 또는 대상체가 아테졸리주맙을 취하면서 임신하게 되는 경우, 대상체에게 태아에 대한 잠재적 위험을 충고한다. 마지막 투여 이후 적어도 5개월 동안 아테졸리주맙으로의 치료 과정에서 효과적인 피임을 사용하도록 생식 잠재력을 여성에게 충고한다.

7 수반되는 약물 및 요법

7.1 허용된 요법

[1150] • 항구토제 및 지사제 약물은 임상적으로 나타나는 경우에 표준 임상 실시에 따라 예방적으로 허용된다.

[1151] • 과립구 콜로니-자극 인자 (G-CSF 또는 GM-CSF)는 임상 지침 (예를 들어, ASCO 또는 ESMO 지침)에 따라 사용되는 경우에 허용된다.

[1152] • 비스포스포네이트는 연구자의 재량에 따라 이점이 위험보다 더 큰 경우에 골손실 또는 저칼슘혈증을 조절하기 위해 사용될 수 있다 (섹션 6.5.2.1.8).

[1153] 주의: 턱의 골괴사는 비스포스포네이트를 사용하는 대상체에서 보고되어 있다. 경구 시험은 연구 과정에서 정기

적으로 적격성을 결정하기 위해 스크리닝시 권장된다. 또한, 대상체는 경구 위생 실시와 관련하여 연구자에게 신속하게 증상을 보고하기 위해 조언을 받아야 한다. 연구 치료로의 잠재적인 중첩 독성에 대한 빈번한 모니터링이 권장된다.

- [1154] · 수혈 및 호르몬 대체는 표준 임상 실시에 의해 나타난 바와 같이 이용되어야 한다.
- [1155] · 흡입된 또는 비강내 코르티코스테로이드는 최소 전신 흡수인 경우에 허용된다. 전신 코르티코스테로이드는 주입 반응 또는 irAE의 조절을 위해 허용되며, 차우 아테졸리주맙 투여 이전에 프레드니손 동등물의 $\geq 10 \text{ mg}/1\text{일}$ 로 용량 수준을 감소시켜야 한다. 중앙 영상화 이전에 대조 알리지를 갖는 대상체에 대한 예방적 스테로이드 치료가 허용된다.
- [1156] · 혼파린을 사용한 개별화된 항응고 요법은 이는 하기 상황 하에 안전하고 효과적으로 제공될 수 있는 경우에 허용된다:
 - 예방적 용도에 대한 저용량 저분자량 혼파린 (LMWH)은 임상적으로 나타나는 경우에 연구자의 재량에 따라 이점이 위험보다 더 큰 경우에 허용된다.
- [1157] · 연구 치료의 제1 투여의 시점의 치료적 용량의 LMWH는 대상체가 뇌 전이의 증거가 없고, 적어도 6 주 동안 안정한 용량이었고, 혈전색전성 사건 또는 항응고 요법으로부터의 합병증이 없는 경우에 허용된다.
- [1158] · 연구 치료의 제1 투여 이후 치료적 용량의 LMWH는 (예를 들어, DVT의 치료에 대해) 임상적으로 나타나는 바와 같이, 연구자의 재량에 따라 이점이 위험보다 더 큰 경우에 허용된다. 연구 과정에서의 혈전색전성 합병증의 관리에 대해 섹션 6.5.2.1.4를 참조한다.
- [1159] · 혼파린으로의 항응고 요법을 받는 과정에서의 적절한 관리와 관련된 허용된 임상 지침은 준수되어야 한다. 이는 비제한적으로, 잠재적으로 유해한 약물과 관련된 대상체 교육, 실험실 파라미터의 모니터링, (예를 들어 신장 기능이상으로 인한) 용량 조정을 포함한다.
- [1160] · 경구 항응고제에 대한 제한에 관하여 섹션 7.2를 참조한다.
- [1161] 카보잔티닙과의 잠재적 약물 상호작용은 섹션 7.3.1에 요약되어 있다. 아테졸리주맙의 약물 상호작용 잠재력은 알려져 있지 않다. 지역 처방 정보 및 아테졸리주맙 연구자의 브로셔를 참조한다.
- [1162] **7.2 금지된 또는 제한된 요법**
- [1163] 하기 요법은 연구 치료가 영구적으로 중단될 때까지 금지된다:
 - [1164] · 임의의 조사적인 제제 또는 조사적인 의료 기기.
 - [1165] · 치료적 용량의 경구 항응고제 (예를 들어, 와파린 또는 다른 쿠마린-관련된 제제, 직접적인 트롬빈 또는 직접적인 FXa 억제제, 또는 항콜혈소판제 예컨대 클로피도그렐, 또는 국소 적용가능한 지침에 따른 심장보호에 대한 낮은 용량 수준보다 높은 아스피린의 만성적 사용).
 - [1166] · 임의의 비프로토콜 전신 항암 치료 (예를 들어, 화학요법, 면역요법, 방사선핵종, 약물 또는 조사 하의 암의 치료에 대해 특별하게 사용되는 약초 생성물).
 - [1167] · 아테졸리주맙과의 데노수맙의 동시적인 사용은 감염의 증가된 위험에 대한 잠재력으로 인하여 금지된다.
 - [1168] 하기 요법은 연구 치료가 영구적으로 중단될 때까지 또는 달리 명시되지 않는 한, 회피되어야 된다:
 - [1169] · 종양 병변에 대해 영향을 미치는 일시적 처방 방사선, 절제, 색전술, 또는 수술을 포함하는 국소 항암 치료는 RECIST 1.1에 따른 방사선학적 진행이 확립될 때까지 수행되지 않아야 한다. 임상적으로 불가피한 경우, 연구자가 안전성 안내에 대한 절차에 앞서 후원자에게 상담하여야 한다.
 - [1170] · 적혈구생성 자극제 (예를 들어, 에포에틴 알파 및 다르베포에틴 알파)는 에리트로포이에틴과 관련된 종양 재발/진행의 증가된 위험의 기록에 기초하여 사용되지 않아야 한다 (Wright et al 2007).
 - [1171] · QTc 간격을 연장하는 것으로 알려진 수반되는 약물은 이들이 카보잔티닙 치료가 영구적으로 중단될 때까지 카보잔티닙을 받은 대상체에서 회피되어야 한다 (QTc 간격을 연장할 가능성을 갖는 약물의 목록에 대해 <http://www.qtdrugs.org>를 참조한다).
 - [1172] · 살아 있는 백신은 연구 과정과 아테졸리주맙 투여 (예를 들어, 비강내 인플루엔자, 홍역, 볼거리, 풍진, 경

구 소아마비, 바실러스 칼메트-계랭, 황열병, 수두, 및 TY21a 장티푸스 백신)의 마지막 이후 5개월까지 금지된다. 감염성 질환의 예방을 위한 불활성화된 (사멸된) 백신의 사용은 후원자 승인을 요구한다.

[1174] · CYP3A4 계열의 강한 유발제 (예를 들어, 페나이토인, 카밤아제핀, 리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴, 폐노바르비탈, 및 세인트 존스 워트)와의 카보잔티닙의 만성적 공동-투여는 카보잔티닙 농도를 상당하게 감소시킬 수 있고, 회피되어야 한다. 없거나 또는 최소의 최소 CYP3A4 효소 유도 잠재력을 갖는 대안적인 수반되는 약물의 선택이 권장된다.

[1175] · 이는 상당하게 카보잔티닙에게 노출을 증가시킬 수 있기 때문에 안정한 용량의 카보잔티닙을 동시에 받은 대상체에서 강한 CYP3A4 유발제로의 치료를 중단하는 경우에 경고가 이루어져야 한다.

[1176] · 하기의 CYP3A4 계열의 강한 억제제와의 카보잔티닙의 공동-투여: (예를 들어, 브세프레비어, 코니밥탄, 포사코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클라리트로마이신, 아타자나비르, 인디나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 사퀴나비르, 리토나비르, 로피나비르, 텔라프레비르, 텔리트로마이신, 및 보리코나졸)는 카보잔티닙 농도를 증가시킬 수 있고, 회피되어야 한다. 자몽, 스타 프루트, 및 세빌 오렌지는 또한 카보잔티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있고, 회피되어야 한다.

[1177] 카보잔티닙과의 잠재적 약물 상호작용에 대한 추가의 정보는 섹션 7.3.1에 제공되어 있다.

[1178] 아테졸리주맙을 취할 때 회피되어야 하는 약물에 대해 지역 처방 정보 및 아테졸리주맙 연구자의 브로셔를 참조한다.

7.3 잠재적 약물 상호작용

7.3.1 카보잔티닙과의 잠재적 약물 상호작용

[1181] 사이토크롬 P450: 임상 약물 상호작용 연구 (연구 XL184-008)로부터의 데이터는 카보잔티닙의 임상적으로 관련된 정상상태 농도가 공동-투여된 로시글리타존, CYP2C8 기질의 혈장 농도-vs-시간 곡선 (AUC)하 면적에 대해 특정 효과를 가지지 않는 것을 나타낸다. 따라서, 카보잔티닙은 병원에서 CYP2C8을 현저하게 억제하는 것으로 기대되지 않고, 추론하면 CYP2C8과 비교하여 더 낮은 [I]/Ki 값을 갖는 다른 CYP450 동질효소 (즉, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2, 및 CYP3A4)를 현저하게 억제하지 않는 것으로 기대되지 않는다. 시험관내 데이터는 카보잔티닙이 높은 카보잔티닙 농도 ($30 \mu\text{M}$)로의 CYP1A1의 가능한 유도에 대한 것을 제외하고 사이토크롬 P450 효소를 유도할 가능성성이 낮은 것을 나타낸다.

[1182] 카보잔티닙은 시험관내 연구로부터의 데이터에 기초하여 CYP2C09에 대한 약한 기질 (CYP2D6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2B6, 또는 CYP1A2 기질은 아님) 및 CYP3A4 기질이다. 임상 약리학 연구, XL184-006으로부터의 결과는 강한 CYP3A4 유발제, 리팜핀과의 카보잔티닙의 동반 투여는 건강한 지원자에서 카보잔티닙의 단일 투여 이후에 카보잔티닙 노출 (AUC $\text{AUC}_{\text{상호작용}} / \text{상호작용} - \text{상호작용} / \text{상호작용}$)에서의 대략 77% 감소를 야기하는 것을 나타내었다. CYP3A4 계열의 강한 유발제 (예를 들어, 페나이토인, 카밤아제핀, 리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴, 폐노바르비탈, 및 세인트 존스 워트)와의 카보잔티닙의 만성적 공동-투여는 카보잔티닙 농도를 상당하게 감소시킬 수 있다. 강한 CYP3A4 유발제의 만성적 사용은 회피되어야 한다. CYP3A4를 유도하는 다른 약물은 경고와 함께 사용되어야 하고, 이는 이들 약물이 카보잔티닙에의 노출 (AUC)을 감소시킬 가능성을 가지기 때문이다. 없거나 또는 최소의 최소 CYP3A4 효소 유도 잠재력을 갖는 대안적인 수반되는 약물의 선택이 권장된다.

[1183] 임상 약리학 연구, XL184-007로부터의 결과는 강한 CYP3A4 억제제, 케토코나졸과의 카보잔티닙의 동반 투여는 건강한 지원자에서 카보잔티닙의 단일 투여 이후 카보잔티닙 노출 (AUC $\text{AUC}_{\text{상호작용}} / \text{상호작용} - \text{상호작용} / \text{상호작용}$)에서의 38% 증가율을 야기하는 것을 나타내었다. CYP3A4 계열의 강한 억제제 (예를 들어, 브세프레비어, 코니밥탄, 포사코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클라리트로마이신, 아타자나비르, 인디나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 사퀴나비르, 리토나비르, 로피나비르, 텔라프레비르, 텔리트로마이신, 및 보리코나졸)와의 카보잔티닙의 공동-투여는 카보잔티닙 농도를 증가시킬 수 있다. 자몽, 스타 프루트, 및 세빌 오렌지는 또한 카보잔티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있고, 회피되어야 한다. 강한 CYP3A4 억제제는 회피되어야 하고, CYP3A4를 억제하는 다른 약물은 경고와 함께 사용되어야 하고, 이는 이들 약물이 카보잔티닙에의 노출 (AUC)을 증가시킬 가능성을 가지기 때문이다. 없거나 또는 최소의 최소 CYP3A4 효소 억제 잠재력을 갖는 대안적인 수반되는 약물의 선택이 권장된다.

[1184] 기재, 선택된 CYP450 동질효소 경로의 유발제, 및 억제제에 대한 목록은 하기 사이트에서 약물 상호작용 표를 참조한다:

[1185] [Http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx](http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx);

<http://www.fda.gov>

[/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm\).](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/fda-drug-approval-process-development-resources/drug-interactions-labeling/ucm080499.htm)

- [1186] **단백질 결합:** 카보잔티닙은 인간 혈장 단백질에 고도로 결합된다 ($\geq 99.7\%$). 따라서, 고도의 단백질 결합된 약물은 카보잔티닙에의 경고와 함께 사용되어야 하고, 이는 카보잔티닙 및/또는 공동-투여된 고도의 단백질-결합된 약물의 유리 농도(및 상응하는 약리적 효과에서의 증가)를 증가시킬 수 있는 잠재적 변위 상호작용이 존재하기 때문이다.
- [1187] **다른 상호작용:** 음식은 57%까지 카보잔티닙의 노출 수준을 증가시킬 수 있고, 공복 권고를 따라야 한다. 시험관내 데이터는 카보잔티닙이 P-당단백질에 대한 기질일 가능성은 낮고, 그러나 이는 P-당단백질 전달 활성을 억제하는 가능성을 가지는 것을 보이는 것을 시사한다. 따라서, 카보잔티닙은 P-당단백질의 공동-투여된 기질의 혈장 농도를 증가시키는 가능성을 가질 수 있다. 이들 전체적인 결론과 관련된 추가의 세부사항은 연구자의 브로셔에서 찾을 수 있다.
- [1188] 양성자 펌프 억제제 (PPI) 에소메프라졸의 투여는 건강한 지원자에서 카보잔티닙 혈장 PK에 대한 임상적으로-관련된 효과를 야기하지 않았다. 따라서, 위 pH 개질제 (즉, PPIs, H₂ 수용체 길항제, 및 제산제)의 수반되는 사용은 카보잔티닙이 투여된 대상체서 사용금지되지 않았다.
- [1189] 카보잔티닙과의 잠재적 약물 상호작용과 관련된 추가의 세부사항은 연구자의 브로셔에서 찾을 수 있다.
- [1190] **7.3.2 아테졸리주맙과의 잠재적 약물 상호작용**
- [1191] 사이토크롬 P450 효소뿐만 아니라 콘주케이션/글루크론산화 반응은 아테졸리주맙의 대사에 관연하지 않는다. 아테졸리주맙에 대한 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 다른 의약품과의 알려진 상호작용 또는 다른 형태의 상호작용은 없었다. 추가의 세부사항에 대해 지역 처방 정보 및 아테졸리주맙 연구자의 브로셔를 참조한다.
- [1192] **8. 안전성**
- [1193] **8.1 부작용 및 실험실 장애**
- [1194] **8.1.1 부작용**
- [1195] AE는 사건이 연구 치료와 관련된 바에 따라 평가되는지 여부와 무관하게 조사 제품이 투여되고, 임상 연구에서 등록된 환자 또는 임상 조사 대상체에서의 임의의 유해한 의료적 사건이다. 따라서, AE는 사건이 연구 치료와 관련된 바에 따라 평가되는지 여부와 무관하게 임의의 이롭지 않고 의도되지 않은 징후 (비정상 실험실 결과물 포함), 증상, 또는 질환 (조사 제품의 사용과 일시적으로 연관됨)일 수 있다. 연구 과정에서 악화된 기준의 의료 병태는 AE로서 기록될 것이다. 비정상 실험실 값, ECG 발견, 또는 생명 징후는 이들이 섹션 8.2에 기재된 기준을 충족시킨 경우에 AE로서 기록되어야 한다.
- [1196] 연구 치료를 영구적으로 중단하는 결정일 이후 30일 (AESI에 대해 90일)에 걸쳐 사전 동의 후 일러난 모든 유해한 사건은 조사 현장에서 기록되어야 한다.
- [1197] 각각의 계획된 및 계획되지 않은 방문시, AE는 연구 절차, 일상적인 및 증상-지향된 임상 조사, 및 대상체 문의/기록에 기초하여 확인하고 평가되어야 한다.
- [1198] 연구자에 의한 연구 치료에 대한 AE의 관계의 평가는 하기 2개의 정의에 기초할 것이다:
- **관련되지 않음:** 사건은 이것이 다른 원인에 기인하는 경우에 및/또는 인과관계 관계를 지지하는 증거가 없는 경우에 연구 치료와 관련이 없는 것으로 평가된다.
 - **관련됨:** 사건은 연구 치료가 사건을 야기하는 합리적 가능성이 존재하는 경우에 연구 치료와 관련된 것으로 평가된다. 합리적인 가능성은 연구 치료와 사건 사이에 인과관계 관계를 시사하는 증거가 존재하는 것을 의미한다. 이러한 사건은 의심되는 역반응으로 지칭된다. 의심되는 역반응은 임의의 AE가 약물에 의해 야기된 것을 의미하는 역반응보다 더 적은 정도의 인과관계에 대한 확실성을 암시한다.
- [1201] **8.1.2 실험실 비정상**
- [1202] 이러한 프로토콜 및 임의의 다른 임상 조사에 의해 요구된 모든 실험실 데이터가 검토되어야 한다. 대상체 관리에서의 변화 (예를 들어, 용량 감소 또는 지연 또는 추가의 약물 또는 모니터링에 대한 요건)을 야기하거나 또는 연구자에 의해 임상 유의성의 것으로 고려되는 임의의 장애 값은 이 값이 대상체에 존재하는 질환 상태와 일치하지 않거나 또는 연구 이전 등록 전에 얻은 값과 일치하지 않는 한, 적절하게는 AE 또는 SAE로서 기록될 것

이다.

8.2 심각한 부작용

[1203] SAE 정의 및 기록 요건은 임상 안전성 데이터 관리에 대한 국제의약품 규제조화위원회 (ICH) 지침에 따라야 한다: 편집된 기록에 대한 정의 및 표준, 토록 E2A.

[1204] SAE는 임의의 용량에서 하기와 같은 임의의 유해한 의료 사건으로서 정의된다:

- 사망을 초래한다.

- 즉각적 생명 위협 (즉, 연구자의 의견 내에서 AE가 사망의 즉각적인 위협에 있는 대상체에서 발생되고; 이는 보다 중증의 형태로 발생되어 사망을 야기할 수 있는 반응을 포함하지 않는다)이다.

- 환자 입원을 요구하고 기존 입원의 연장을 초래한다.

- 정상 생활 기능을 수행하기 위한 유의미한 무능력 또는 이 능력의 실질적인 파괴를 야기한다.

- 선천성 기형 또는 선천적 결함이다.

- 즉각적 생명 위협일 수 없고, 사망을 초래하거나 또는 입원을 요구하나, 적절한 의료적 판단에 기초하여 대상체를 위태롭게 하거나 또는 상기 열거된 결과 중 하나를 방지하기 위한 의료 또는 수술 개입을 요구할 수 있는 SAE로 고려될 수 있는 중요한 의료 사건이다.

[1205] 연구자가 SAE에 대한 기준을 충족시키는 AE로 인식하자마자, 연구자는 정보가 이용가능한 범위에서 SAE로 문서로 기록될 것이다.

[1206] 인과관계 관계와 무관하게 SAE는 완료된 SAE 기록 양식 및 SAE 기록 양식 (또는 SAE 기록 양식 완료 지침)에 나타난 임의의 다른 적절한 SAE 정보를 제출하고, 기록을 받은 것을 확인하여 사건의 연구자가 인식하고 24시간 내에 후원자 또는 지명자에게 보고되어야 한다. SAE를 기록하기 위한 양식 및 연락 정보는 연구 현장에 제공될 것이다.

[1207] SAE 기록 양식에 기록되어야 하는 SAE는 하기를 포함한다:

- 연구 치료를 영구적으로 중단하는 결정일 (또는 대상체가 스크린 실패인 것으로 간주된 일자) 이후 30일 (AESI에 대해 90일)에 걸쳐 사전 동의 이후에 발생된 모든 SAE.

- 심지어 SAE가 연구 치료를 영구적으로 중단하는 결정일 이후 30일 이내에 발생되는 경우에 연구 치료 또는 연구 절차와 관련되는 것으로 평가된 임의의 SAE.

[1208] 주의: 대상체가 스크리닝 과정에서 적격성 기준을 충족시키는 경우, SAE는 유일하게 대상체가 연구 참여에 대해 자격이 없는 것으로 결정된 일까지 사전 동의에 대상체가 서명한 시점으로부터 기록될 필요가 있다.

[1209] 연구 치료를 영구적으로 중단하는 결정일 이후 30일 (AESI에 대해 90일)에 걸쳐 연구 치료의 개시 이후 일어나는 SAE는 또한 CRF 페이지에 기록되어야 한다.

[1210] SAE 기록에 필요한 최소 정보는 연구자의 동일성, 현장 수, 대상체 수, 및 사건 설명을 포함한다. 시기적절한 기록을 요구하는 다른 중요한 정보는 SAE 용어(들), 사건이 심각한 것으로 간주되는 이유(즉, 중증도 기준), 및 연구 치료에 대한 사건의 관계의 연구자의 평가이다. 사건을 치료하는데 사용되는 약물 또는 다른 치료법을 포함하는 추가의 SAE 정보, 사건으로 인한 연구 치료와 함께 취해지는 작용, 및 사건의 결과/해소는 SAE 양식에 기록될 것이다.

[1211] 모든 경우에, 연구자는 임상 상황을 모니터링하고, SAE의 진행 또는 결과에 관한 모든 물질 사항을 기록하는 것을 지속하여야 한다. 게다가, 연구자는 후원자의 약물 안전성 요원 또는 지명자에 의해 요청되는 보충 정보를 제공하도록 요구받을 수 있다.

[1212] SAE를 기록하는 경우 하기 추가의 사항이 주지되어야 할 것이다:

- SAE의 진단이 알려져 있거나 또는 의심되는 경우에, 연구자는 정후 또는 증상으로서가 아닌 1차 SAE 용어로서 진단 또는 증상으로 기록할 것이다. 정후 및 증상은 이후 사건 설명에 기재될 수 있다.

- 사망은 사망에 선행된 사건이 알려지는 한, SAE로서, 그러나 특이한 SAE의 결과로 기록되지 않을 것이다. "원인불명 사망" 또는 "알려지지 않은 유래로부터의 사망"의 용어는 원인이 알려지지 않는 경우에 사용될 수 있

다. 이러한 상황에서 사망의 원인이 조사되어야 하고, 진단은 병인이 확인된 경우에 정정되었다. 부검이 수행되는 경우, 부검 기록이 제공되어야 한다.

[1224] · 대부분 입원은 SAE의 기록을 필요로 하는 한편, 일부 입원은 하기와 같이 SAE 기록을 요구하지 않는다:

[1225] - 치료의 개시 이후 악화되지 않은 기존의 병태에 대한 선택된 또는 이전에 계획된 수술 또는 절차 (예를 들어, 이전에 계획된 복벽 탈장 복구). SAE는 그러나 입원의 연장을 야기하는 임의의 외과적 또는 절차적 합병증에 대해 기록되어야 한다.

[1226] - 관찰에 대한 사전명시된 연구 입원.

[1227] - 24 시간 이내의 병원 체류를 야기하고, 입원을 요구하지 않는 사건 (예를 들어, 방광염의 진단을 초래하고, 경구 항생제를 받고 집으로 돌아가는 혈뇨에 대한 응급실 방문).

8.3 아테졸리주맙에 대한 특별 관심대상의 부작용

[1229] 아테졸리주맙에 대한 특별 관심대상 (AESI)의 부작용은 ICI와 관련된 면역-매개된 부작용, 잠재적 약물 유도 간 손상의 사례, 및 연구 치료에 의한 감염원의 의심되는 전파로 구성된다 (표 8-1).

[1230] AESI는 사건이 심각하거나 심각한 것과 무관하게 SAE 기록 양식을 사용하여 후원자 또는 지명자에게 보고될 것이고; 모든 AESI는 섹션 8.2에 기재된 SAE 과정을 사용하여 24시간 이내에 보고되어야 한다.

[1231] 아테졸리주맙과 연관된 면역-매개된 부작용의 관리에 대한 지침은 프로토콜 (섹션 6.5.2.2)에 제공되어 있으며, 또한 지역 처방 정보 및 아테졸리주맙 연구자의 브로셔에서 찾을 수 있다.

표 8-1: 아테졸리주맙에 대한 특별 관심대상의 부작용

[1233] · 상승된 하기의 것과 조합되는 상승된 ALT 또는 AST를 포함하는 잠재적 DILI의 사례: 하기 관찰에 기초하여 Hy의 법칙에 의해 정의된 빌리루빈 또는 임상 황달:

[1234] o 치료-부작용 ALT 또는 AST $> 3 \times$ 기준선 값 (총 빌리루빈과 조합됨) $> 2 \times$ ULN (이의 $\geq 35\%$ 는 직접적인 빌리루빈임)

[1235] o 치료-부작용 ALT 또는 AST $> 3 \times$ 기준선 값 (임상 황달과 조합됨)

[1236] · 아래에 정의된 바와 같은 연구 치료에 의한 감염원의 의심되는 전파

[1237] o 임의의 유기체, 바이러스, 또는 감염성 입자 (예를 들어, 프리온 단백질 수송 전달가능 해면상 뇌병증), 병원성 또는 비-병원성 감염원으로 간주된다. 감염원의 전파는 의약품에 노출된 환자에서 감염을 나타내는 임상 증상 또는 실험실 발견으로부터 의심될 수 있다. 이러한 용어는 단지 염구 치료의 오염이 의심되는 경우에만 적용된다.

[1238] · 폐렴

[1239] · 결장염

[1240] · 내분비병증: 진성 당뇨병, 췌장염, 부신 기능부전, 갑상선기능항진증, 및 뇌하수체염

[1241] · AST 또는 ALT를 포함하는 간염 $> 10 \times$ ULN

[1242] · 전신 홍반성 낭창

[1243] · 신경적 장애: 길랑-바레 증후군, 근무력증 증후군 또는 중증 근무력증, 및 수막뇌염

[1244] · 과민증을 시사하는 사건, 주입-관련된 반응, 사이토카인 방출 증후군, 인플루엔자-유사 병, 전신 염증 반응 증후군, 및 전신 면역 활성화

[1245] · 신염

[1246] · 안구 독성 (예를 들어, 포도막염, 망막염)

[1247] · 근염

[1248] · 근병증, 횡문근변성 포함

[1249] · \geq 등급 2 심장 장애 (예를 들어, 심방세동, 심근염, 심막염)

[1250] · 혈관염

[1251] ALT, 알라닌 아미노트랜스퍼라제; AST, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제; DILI, 약물 유도 간 손상; ULN, 정상의 상한치.

8.3.1 면역-관련된 부작용에 대한 일반적인 정보

[1253] 체크포인트-억제제, 예컨대 항-PD-L1 항체 아테졸리주맙의 면역-조절 특성은 면역적 내성을 불균형화시키고, 자가면역 염증성 병리메커니즘을 갖는 AE의 하위세트 (irAE)를 생성할 수 있다. IrAE는 모든 장기 또는 조직과 관련될 수 있다 (Michot et al 2016). 대부분의 irAE는 ICI에의 노출의 최초 12주 내에 일어나나, 이의 일부는 지연된 개시를 나타낼 수 있다. IrAE의 진단은 ICI에의 노출 및 관측된 AE의 합리적인 면역계 메커니즘에 기초하여야 한다. 가능한 경우, 조직학적 시험 또는 다른 면역계 진단 평가는 진단을 지지하기 위해 사용되어야 한다. 종양 진행으로부터의 AE를 포함하는 다른 병인적 원인은 배제되어야 한다.

[1254] IrAE의 스펙트럼은 폭넓고, 일반적이거나 또는 장기-특이적일 수 있다. ICI로 치료된 대상체에서의 일반적인 IrAE의 예는 피로, 열병, 및 오한이다. 장기-특이적 irAE는 피부염 (발진, 가려움증, 백반증, 경구 점막염, 및 치은염), 전장염 (복통을 가진 설사 및 결장 염증의 임상 또는 방사선학적 증거), 및 내분비병증 (뇌하수체, 갑상선, 부신, 고환)으로 구성된다. 내분비 기능이상의 진단은 상대적으로 비특이적 증상이 도전과제이다. 내분비 측의 추가의 실험실 시험은 도움이 될 수 있다: 프로락틴 (뇌하수체-시상하부 기능), T4 및 TSH (뇌하수체-갑상선 기능), 황체형성 호르몬 (LH) 및 소낭-자극 호르몬 (FSH) (뇌하수체-생식샘 기능), 부신피질자극 호르몬 (ACTH) 및 코르티솔 (뇌하수체-부신 기능).

[1255] 추가의 장기-특이적 irAE는 간염 (AST/ALT 증가, 간비대, 문맥주위 부종, 문맥주위 림프절병증, 림프구 침윤물 문맥주위 및 주위 1차 담관) 및 폐렴 (급성 사이질 폐렴)을 포함한다. 덜 빈번한 irAE는 신경 증후군 (중증 근무력증, 길랑-바레 증후군, 무근수막염), 안구 AE (포도막염), 신장 AE (사이질 신염), 심장 AE (심근염), 및 췌장 AE (리파제 증가)를 포함한다.

[1256] IrAE의 의료 관리는 비-스테로이드 및 스테로이드 항-염증성 약물로 면역 반응을 억제하는데 중점을 둔다. 고등급 irAE에 대한 치료 알로리즘이 개발되었고, ICI 노출로 인하여 의심되는 irAE를 갖는 대상체에 대해 허용되어야 한다 (Naidoo et al 2015).

8.4 부작용의 후속조치

[1258] 연구 치료의 마지막 투여 이후 301차에 진행되고 있는 모든 SAE 및 AESI, 및 연구 치료를 중단하는 결정일 이후 30일에 진행되는 연구 치료 중단을 야기하는 등급 3 또는 4로 평가된 AE는 하기까지 후속처리되어야 한다:

[1259] · AE가 해소되고

[1260] · AE가 등급 2 이하로 개선된다

[1261] 연구자는 사건이 안정적이거나 또는 돌이킬 수 없게 되는 것을 결정한다.

[1262] 이러한 후속조치 요건은 또한 연구 치료를 중단하는 결정일 이후 > 30 일 동안 일어나는 관련된 SAE에 적용된다.

[1263] 또한, AESI는 연구 치료를 중단하는 결정일 이후 90일까지 CRF에 기록되어야 한다

[1264] 연구 치료를 중단하는 결정일 이후 301차에 진행 중인 모든 다른 AE의 상태는 치료-후 후속 방문으로 문서에 기록될 것이다.

8.5 다른 안전성 고려사항

8.5.1 임신

[1267] 피임의 의료적으로 허용된 방법의 사용은 연구 과정 동안 그리고 연구 치료의 마지막 투여 이후 5개월 동안 매우 중요하다. 대상체가 연구 과정에서 임신하는 경우, 그녀는 연구 치료가 중단될 것이다. 그녀는 그녀의 임신의 종료까지 후속처리될 것이고, 영아는 태어난 후 적어도 12개월 동안 후속처리되어야 한다. 남성 대상체의 여성 파트너가 연구 과정에서 임신한 경우, 후원자는 임신한 여성 파트너에 그녀의 임신의 종료까지 후속처리하고, 영아에 대해 태어난 후 적어도 6개월 동안 후속처리되어야 할 것을 요청할 것이다.

[1268] 연구자는 후원자에게 임신을 고지하여야 한다. 임신을 기록하는 양식은 요청시 연구 현장에 제공되어야 할 것이

다. (대상체 또는 대상체의 파트너에 대한) 임신의 결과 및 임의의 얻은 자녀의 의료 병태는 후원자 또는 지명자에게 보고되어야 한다. 임의의 선천적 결함 또는 선천성 기형은 SAE로서 기록되어야 하고, 임신 과정에서 발생된 임의의 다른 유해한 사건은 적절하게 AE 또는 SAE로서 기록되어야 한다.

[1269] 8.5.2 약물 과오/과선량

약물 과오는 특이적 프로토콜에 따른 확립된 투약 요법 이외의 또는 그 초과의 연구 약물 의약의 투여로서 정의 된다.

[1271] AE 또는 SAE를 초래하는 임의의 연구 약물 과선량, 오용, 남용, 또는 연구 약물 과오 (손실된 용량을 배제함)는 후원자 또는 지명자에 대해 24시간 이내의 기록을 요구한다. 약물 과오를 기록하기 위한 양식은 연구 현장에 제공될 것이다.

[1272] 과선량의 경우, 후원자 의료 모니터 또는 지명자는 진행 방식을 논의하기 위해 신속하게 연락하여야 한다. 과선량의 결과로서 일어나는 임의의 AE는 임상 표준 실시에 따라 치료되어야 한다.

[1273] 카보잔티닙의 과선량에 대한 추가의 관리 권고에 대한 연구자의 브로셔를 참조한다.

[1274] 9 통계적인 고려사항

[1275] 계획된 분석의 세부사항은 별개의 통계적인 분석 계획 (SAP)으로 문서로 기록될 것이다. 요약은 일반적으로 코호트/용량 그룹 및 전체적인 (총 대상체)에 의해 나타날 것이다. 형식적 통계적인 시험은 본 연구에 대해 계획되지 않는다. 신뢰 구간은 선택된 평가변수에 대해 계산될 것이다.

[1276] 9.1 파워 및 샘플 크기

[1277] 9.1.1 용량-증가 단계

[1278] 용량 증가 코호트당 대상체의 수는 잘-확립된 단계 1 용량-증가 시험 설계에 기초하여 선택되었다. 대상체는 "3 플러스 3" 방식으로 코호트에서 증가되며, 각 코호트는 초기 3명 대상체로 이루어지고, 관측된 DLT의 수에 기초하여 6명 대상체로 잠재적으로 확장된다. MTD 또는 권장된 확장 단계 용량 및 스케줄을 확립하는데 요구되는 단계적 확대 코호트 및 대상체의 수에 따라 총 9 내지 36명의 대상체가 본 단계에서 등록될 수 있다.

[1279] 9.1.2 확장 단계

[1280] 확장 코호트에 대한 목적은 본 조합 요법으로의 실제 반응 속도는 단일요법을 사용하여 기대되는 것보다 더 나은 것인지 여부를 평가하기 위해 ORR을 추정하는 것이다. 따라서, 2-면 80% 및 60% 블리트-스틸-카셀라 (Blyth-Still-Casella) CI는 ORR에 대해 구성될 것이고, 이는 하계(lower bound)을 해석할 때 각각 90% 및 80% 1-면 신뢰를 제공한다. 확장 코호트에 대한 30명의 대상체의 샘플 크기는 포인트 추정치로부터 12% 포인트 이하로 연장된 2-면 80% CI의 결합된 하계를 보장하도록 선택되었다. 하계의 1-면 해석과 함께 예시적인 80% 및 60% 2-면 CI은 관측된 ORR에 대한 전위값의 범위에 대해 표 9-1에 나타나 있다.

[1281] 표 9-1: 하계의 1-면 해석과 함께 확장 코호트에 대한 ORR에 대해 N=30인 경우의 예시적인 블리트-스틸-카셀라 신뢰 구간

관측된 반응 (총 N=30)	관측된 ORR	80% 2-면 CI			60% 2-면 CI		
		LCL	UCL	실제 ORR ^a (90% 신뢰도)	LCL	UCL	실제 ORR ^a (80% 신뢰도)
17	0.57	0.44	0.69	≥44%	0.47	0.66	≥47%
15	0.50	0.38	0.62	≥38%	0.41	0.59	≥41%
12	0.40	0.28	0.53	≥28%	0.31	0.47	≥31%
11	0.37	0.25	0.50	≥25%	0.28	0.44	≥28%
10	0.33	0.23	0.46	≥23%	0.25	0.41	≥25%
9	0.30	0.19	0.42	≥18%	0.24	0.38	≥24%
8	0.27	0.16	0.38	≥16%	0.19	0.34	≥19%
7	0.23	0.15	0.34	≥15%	0.16	0.31	≥16%
6	0.20	0.11	0.31	≥11%	0.13	0.28	≥13%
5	0.17	0.09	0.28	≥9%	0.12	0.24	≥12%
4	0.13	0.06	0.25	≥6%	0.08	0.19	≥8%

CI, 신뢰 구간; LCL, 신뢰 하한 한계값; ORR, 객관적인 반응 속도; UCL, 신뢰 상한 한계값. ^a하계의 1-면

해석에 따름.

[1282]

확장 코호트 5 및 7에서의 각각의 30명 대상체의 계획된 등록은 ICI 난치성 질환 (선행 ICI 요법에 대한 최상의 반응으로서의 PD)을 갖는 15명의 대상체와 ICI 저항성 질환 (선행 ICI 요법에 대한 최상의 반응으로서의 CR, PR, SD)을 갖는 15명의 대상체 사이에서 나누어질 것이다. 15명의 대상체의 샘플 크기는 포인트 측정값으로부터 19 퍼센트 포인트 이하로 연장된 2-면 80% CI의 하계를 보장하도록 선택되었다. 하계의 1-면 해석과 함께 예시적인 80% 및 60% 2-면 CI는 관측된 ORR에 대한 전위값의 범위에 대해 표 9-2에 나타나 있다. ICI 난치성 및/또는 ICI 저항성이 대상체가 연구 감시 위원회에 의해 정의된 임상적으로 유의미한 ORR에 도달되는 경우에, 대략 50명의 대상체는 ICI 요법에 대한 재민감화의 높은 미충족된 요구 및 신규한 작용 메커니즘을 갖도록 설정된 이러한 치료에서의 조합의 안전성 및 임상적 이점을 추가로 조사하기 위해 코호트 5 및/또는 7에 추가될 수 있다 (즉, 코호트마다 최대 총 80명의 대상체). 연구 감시 위원회에 의한 확장 코호트 5 및 7에서의 달성된 ORR의 임상적 의미와 관련된 결정은 적절하게 ICI 난치성 질환을 갖는 30명의 대상체 또는 15명의 대상체 및 ICI 저항성 질환을 갖는 15명의 대상체의 전체 코호트에 대해 80% CI의 하계에 기초할 것이다. 확장 코호트 5에 대해 20-25% 및 확장 코호트 7에 대한 15-20%의 표적 ORR은 연구 감시 위원회에 의한 지침으로서 사용될 수 있다. 이는 일반적으로 80% 신뢰도에 해당하고, 실제 ORR은 n=15의 경우에 ≥11%이거나 또는 n=30의 경우에 ≥13%이다. 50명의 추가의 대상체를 갖는 코호트 5 및/또는 7의 확장은 ICI 난치성 또는 ICI 저항성 대상체로 제한될 수 있거나 또는 관측된 ORR에 따라 두 그룹으로부터의 대상체를 포함할 수 있다.

[1284]

표 9-2: 하계의 1-면 해석과 함께 15명의 대상체의 확장 코호트에 대한 ORR에 대해 N=15인 경우의 예시적인 블리트-스틸-카셀라 신뢰 구간

관측된 반응 (총 N=15)	관측된 ORR	80% 2-면 CI			60% 2-면 CI		
		LCL	UCL	실제 ORR ^a (90% 신뢰도)	LCL	UCL	실제 ORR ^a (80% 신뢰도)
9	0.60	0.42	0.77	≥43%	0.46	0.70	≥46%
7	0.47	0.28	0.64	≥28%	0.33	0.61	≥33%
6	0.40	0.23	0.57	≥23%	0.30	0.54	≥30%
5	0.33	0.20	0.51	≥20%	0.23	0.46	≥23%
4	0.27	0.12	0.44	≥12%	0.16	0.39	≥16%
3	0.20	0.10	0.36	≥10%	0.11	0.33	≥11%
2	0.13	0.06	0.28	≥6%	0.08	0.23	≥8%
1	0.07	0.01	0.23	≥1%	0.03	0.16	≥3%

CI, 신뢰 구간; LCL, 신뢰 하한 한계값; ORR, 객관적인 반응 속도; UCL, 신뢰 상한 한계값.

a 하계의 1-면 해석에 따름.

[1285]

9.2 분석 모집단

[1287]

9.2.1 안전성 모집단

[1288]

안전성 모집단은 임의의 연구 치료를 받은 모든 대상체로 구성될 것이다. 등록이 연구 치료를 받는 것으로 정의되기 때문에, 등록된 모집단은 안전성 모집단과 구분되는 것으로 정의되지 않는다.

[1289] 9.2.2 용량-증가 모집단

[1290] 용량-증가 모집단은 섹션 3.9에 따라 대체되지 않은 대상체를 포함할 것이다.

[1291] 9.2.3 다른 모집단(들)

[1292] 추가의 분석 모집단은 SAP에서 정의될 수 있다.

[1293] 9.3 계획된 분석

[1294] 9.3.1 안전성 및 내성 분석

[1295] 안전성은 주로 AE의 평가 및 실험실 시험에 의해 평가될 것이다. 내성은 연구 치료 변형 및 중단의 평가에 의해 평가될 것이다.

[1296] 9.3.1.1 부작용

[1297] CRF에 기록된 부작용 용어는 조절 활성에 대한 의료 사전 (MedDRA)을 사용하여 바람직한 용어들로 맵핑될 것이다. 연구자는 CTCAE v4를 사용하여 AE의 중증도를 분류화할 것이고, 연구 치료에 대해 "관련되지 않거나" 또는 "관련된" 각각의 사건으로 판단할 것이다. 연구 치료 중단을 야기하는 부작용은 또한 연구 하에 질환과 인과적으로 연관되거나 되지 않은 것으로 연구자에 의해 판단될 것이다.

[1298] AE, irAE, AESI, 및 SAE의 요약은 시스템 장기 부류 및 전체적인 발병률; 최악의 보고된 중증도; 및 연구 치료에 대한 관계에 의한 바람직한 용어에 따라 코호트에 의해 표로 작성될 것이다.

[1299] 요약의 각각의 수준에서, 대상체는 그 수준 내에서의 그 또는 그녀가 겪은 각각의 AE 바람직한 용어에 대해 단지 한번만 계수될 것이다 (즉, 동일한 바람직한 용어를 갖는 사건의 복수개의 에피소드는 단지 한번만 계수될 것이다).

[1300] 모든 보고된 대상체 사망은 치료 그룹, 사망의 원인, 및 연구 치료에 대한 관계에 의해 요약될 것이다.

[1301] 용량-증가 단계 코호트의 증가 및 확장, 대상체 대체, 관측된 DLT, CRC 결정 및 권장된 확장 단계 용량에 대한 최종 근거를 기술하기 위해 설명이 준비될 것이다.

[1302] 9.3.1.2 실험실 시험 결과

[1303] 선택된 실험실 시험은 최악의 후-기준선 CTCAE 등급 및 기준선으로부터의 이동 또는 변동을 평가하기 위해 치료 그룹에 의해 요약될 것이다.

[1304] 9.3.1.3 연구 치료

[1305] 연구 치료 파라미터는 각각의 제제, 카보잔티닙 및 아테졸리주맙에 대해 별도로 제시될 것이다. 부작용으로 인한 용량 감소, 지연, 중단, 변형 및/또는 중단을 겪은 대상체의 수는 각각의 제제에 대해 적절하게 제공될 것이다. 연구 치료의 기간 및 강도는 또한 표로 작성될 것이다.

[1306] 9.3.2 예비 항종양 활성의 분석

[1307] 확장 단계에 대한 목적은 연구자에 의해 결정되는 바와 같이 RECIST 1.1에 따른 확인된 CR 또는 PR와 함께의 대상체의 비율로 정의된 ORR을 추정하는 것이다. 유사하게, ORR은 연구의 평가변수로서 연구자에 의해 결정되는 면역 반응에 대한 변형된 RECIST에 따라 결정될 것이다. ORR은 각각의 확장 코호트 내에서 그리고 용량 증가 코호트 내에서 독립적으로 평가될 것이다.

[1308] 표적, 비-표적, 및 신규한 병변의 기초한 최상의 전체적인 종양 반응은 각각의 하기 카테고리에서의 대상체의 비율로서 제시될 것이다: CR, PR, SD, PD 및 평가가능하지 않은 것, 그리고 ORR을 포함한다. 확장 코호트에서, 2-면 80% 및 60% 블리트-스틸-카셀라 CI는 ORR에 대해 나타낼 것이고, 이는 이력 연구로부터의 단일-제제 치료로의 병용 요법의 예비 효능 대 기대된 효능을 평가하기 위한 목적을 위해 하계를 해석하는 경우에 90% 및 80% 1-면 신뢰를 제공한다. 95% 수준으로의 신뢰 구간은 또한 표준 제시 규약과의 일치에 대해 나타낼 것이다.

[1309] 2-면 95% CI와 연관된 평균 PFS 및 OS는 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정될 것이다.

[1310] 반응의 기간은 방사선학적 진행의 초기 또는 사망까지 이후 확인되거나, 또는 이러한 사건 또는 비프로토콜 항암 요법의 시작의 결여로 인한 삭제된 연구자에 의해 평가된 최초 문서로 기록된 객관적인 반응 (CR 또는 PR)의 시간으로서 정의된다. 평균 및 신뢰 구간은 확인된 객관적 반응을 겪은 환자로 제한되는 카플란-마이어 분석을

사용하여 추정될 것이다.

9.3.3 중간 분석

[1311] CRC는 용량 증가 코호트로부터의 누적 데이터를 검토할 것이다.

[1312] 임의의 형식적 중간 분석은 확장 단계에 대해 계획되지 않았다. 그러나, 안전성 및 항종양 발견은 지속적으로 검토될 것이다.

10 다른 분석

10.1 약동학적 분석

[1313] 카보잔티닙의 혈장 농도는 입증된 생체분석 방법을 사용하여 후원자 또는 지명자에 의해 분석될 것이다. 카보잔티닙의 가능한 분해 생성물은 또한 연구 과정에서 수집된 PK 혈액 샘플에서 평가될 수 있다. 설명적 통계 (예를 들어, 수, 평균 및/또는 중앙, 표준 편차, 및 변동 계수)는 농도-시간 데이터를 기술하기 위해 사용될 것이다. 적절한 경우, 이들 데이터는 모집단 PK 모델을 사용하여 분석될 것이고 및/또는 메타-분석의 일부로서 다른 연구로부터의 데이터와 조합될 수 있다. 바이오마커에 대한 노출의 영향, 임상 안전성 파라미터 (예를 들어, 선택된 AE) 또는 임상 반응은 또한 연구될 수 있다. PK 분석의 결과는 또한 이용가능한 안전성 데이터와 결합하여 평가될 것이다.

[1314] 아테졸리주맙 및/또는 아테졸리주맙의 분해 생성물의 농도는 또한 본 연구에서의 안전성 및/또는 효능 분석의 평가와 관련하여 고려되는 경우에 PK 혈액 샘플에서 측정될 수 있다.

10.2 바이오마커 분석

[1315] 비제한적으로 MET, AXL, PD-L1 및 임상 반응 및 다른 분석 (예를 들어, 서열분석, FACS)과의 잠재적 상관관계를 포함할 수 있는 분석이 요약될 것이다.

[1316] 전술한 개시내용은 명확성 및 이해의 목적을 위해 설명 및 예시에 의해 일부 상세설명에 기재되어 있다. 본 발명은 다양한 특종한 및 바람직한 구현에 및 기술과 관련하여 기재되어 있다. 그러나, 본 발명의 사상 및 범위 내의 유지되면서 수많은 변형 및 수정이 이루어질 수 있음을 이해하여야 한다. 변화 및 수정은 첨부된 청구항의 범위 내에서 실시될 수 있음은 당해 분야의 숙련가에게 자명할 것이다. 따라서, 상기 설명은 예시적인 것이고 제한하기 위한 것으로 의도되지 않음을 이해하여야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 설명을 참조하여 결정되어서는 안되며, 대신 이러한 청구항이 부여하는 균등물의 전체 범위와 함께 하기 첨부된 청구항을 참조하여 결정되어야 한다.

부록 A: 용량 증가 단계의 평가를 위한 일정

[1317] 용량 증가 단계에 대한 평가에 필요한 일정은 본 부록에 제시되어 있다.

[1318] 섹션 3.5.1.1에서 나타난 바와 같이, CRC은 용량 증가 단계에서 일부 코호트에 대한 카보잔티닙 런-인(Run-In) 투여 일정을 수행하도록 결정할 수 있다. 2개의 가능한 투여 일정에 대한 별도의 표가 이하에서 제공된다: 표준 투여 일정 (표 A-1) 및 카보잔티닙 런-인(런-인) 투여 일정 (표 A-2). 모든 다른 평가는 투여 일정과는 무관하게 제공된 일정에 따라서 실행될 것이다.

[1319] 대부분의 연구 평가 및 절차 (치료 투여 포함)는 주기 내에 수행될 것이다. 주기 1의 1일차 (C1D1)은 임의의 연구 치료의 제1 투여 일자로 정의된다. 주기는 일반적으로 아테졸리주맙 투입 일자에 개시하여 다음 아테졸리주맙 투입 전 날에 종료하는, 21-일 간격이다. 그러나, 일부 상황 하에서는 아테졸리주맙이 한 주기 동안 투여되지 않을 수 있다:

- 카보잔티닙 런-인 투여 일정이 용량 증가 단계 동안 이용되는 경우, 아테졸리주맙의 제1 투여 이전에 카보잔티닙이 투여되는 기간이 주기 1로서 정의될 것이다.

- 아테졸리주맙 치료가 중단되나, 후원자의 통지에 따라 카보잔티닙 치료가 계속 허용되는 경우, 결정 일자에 개시하여 아테졸리주맙 중단 시점까지의 각각의 연속적인 21-일 간격이 한 주기로서 정의될 것이다. 아테졸리주맙 중단의 결정이 최종 투입 이후의 21일차 미만에서 발생하는 경우, 이후 그 다음 주기는 최종 투입 이후 22일 차에 시작할 것이다.

[1320] 주기는, 아테졸리주맙 투여가 지연되는 경우, 21일을 초과하여 연장될 수 있다. 아테졸리주맙 투여가 지연되는 동안, 대상체는 아테졸리주맙의 최종 투여로부터 매3주마다 일정화된 안전성 방문을 위해 연구 장소에 복귀해야

한다. 추가로, 연구 장소는 대상체에서 연구 치료에 의한 재-치료를 위한 안전성과 적절함을 모니터링하기 위해 매주마다 (또는 임상적으로 필요한 경우 더욱 빈번하게) 비일정화된 방문을 수행하여야 한다. 필요할 때마다 다른 비일정화 방문이 허용된다. 추가적인 세부 사항에 대해서는 섹션 5.5를 참고하라.

[1328] 화상 평가 (CT, MRI, 뼈 스캔)는 연구 치료의 제1 투여에 기반한 프로토콜-정의된, 고정 간격 (1주 1일차 [W1D1]로 정의됨)으로 수행될 것이고; 이들 평가에 대한 모든 추후의 시점에서는 동일한 명명법이 적용될 것이고, 이는 치료 투여의 변경 또는 중단의 결과로 변화되지 않을 것이다.

[1329] 달리 기재된 바 없는 경우, 부작용이 없을 때, 모든 일정화된 방문은 프로토콜-특이적인 방문 일정의 창 내에서 일어날 것이다. 대상체가 부작용을 경험하는 경우, 연구 치료는 섹션 6.5에서 기재된 바와 같이 변화 또는 지연될 수 있다. 대상체가 자신 (his or her)의 통제 밖의 사건 (예를 들어, 클리닉 폐쇄, 개인적인 긴급 상황, 악천후, 휴가)에 기인하여 정해진 시간 창 이내에 연구 평가를 할 수 없는 경우, 평가는 요구되는 일정에 가능한 한 근접하게 수행되어야 한다. 혈청 화학, 혈액학, 및 소변 검사를 위한 실험실 패널은 섹션 5.6.5에서 정의된다.

표 A-1: 용량 증가 단계를 위한 평가 일정: 표준 투여 일정

	사진-등록	사진-등록						사진-등록
		주기 1 (± 3 일)	주기 2 (± 3 일)	주기 3-8 (± 3 일)	주기 9 이상 (± 5 일)	30-일 치료-후 후속-조치 ($+14$ 일)	연장된 후속 조치	
평가:	스크리닝 ^a	주기 1 (± 3 일)	주기 2 (± 3 일)				사진-등록	
(제 1 투여 이전)	(제 1 투여 이전)	1일 10일	21일 1일 10일 21일	주기 3-8 (± 3 일)	주기 9 이상 (± 5 일)	30-일 치료-후 후속-조치 ($+14$ 일)	연장된 후속 조치	사진-등록
시전 등외처(섹션 5.1)	x ^b							
연구 통제학, 의료 및 암 내뢰(섹션 5.6.1)	5 28 일							
건강 천단 ^c -체중 (섹션 5.6.2)	< 28 일	X 사진 용량	X X x ^d			제 주기의 1일 차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후에 3주마다.		
ECOG PS (섹션 5.6.2, 부록 E)	5 28 일 (RCC 대-3-체에 PS)	X 대체 +Karnofsky PS)	X X X x ^d			제 주기의 1일 차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후에 3주마다.		
생명 징후 (섹션 5.6.3)	5 28 일	X ^e 사진 용량	X X X ^e			제 주기의 1일 차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후에 3주마다. ^e		
12-유도 ECG (섹션 5.6.4) ^f	5 14 일	X ^f 사진 용량	X X	d	C3D1 (즉, C3D1, C7D1 등)으로 개시한 후 4주기마다의 1일 차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후에 3주마다.			
중앙 실험실에 의한 혈액학 및 화학 (섹션 5.6.5)	14 일	x ^g h ⁱ 사진 용량	X X	X ^j 사진 용량	제 주기의 1일 차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후에 3주마다. ⁱⁱ			

[1330]

표 A-1. 용량 증가 단계를 위한 평가 일정: 표준 투여 일정

평가: 증양 실험실에 의한 간염 스크리닝 (색선 5.6.5)	사진-등록 스크리닝 ^a (제1 투여 이전)	주기 1(±3일)			주기 2 (+3일)			사진-등록	30일 치료-후 후속-조사(+14일)	연장된 후속 조사
		1일	10일	21일	1일	10일	21일			
증양 실험실에 의한 간염 스크리닝 (색선 5.6.5)	X									
증양 실험실에 의한 PTINR 및 PTT (색선 5.6.5)	<14일	X ^b 사진 용량	X	x ^c d				C3D1 (즉, C3D1, C6D1, 등)으로 개시하는 매 3 주기마다의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 매 9 주마다	X	
지역 실험실에 의한 소변 검사 (색선 5.6.5)	14일	X ^b 사진 용량	X	X ^b 사진 용량				매 주기의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 매 3 주마다	X	
증양 실험실에 의한 UPCR 를 포함한 소변 화학 (색선 5.6.5)	14일	X ^b 사진 용량	X	x ^c d				C3D1 (즉, C3D1, C6D1 등)로 개시한 매 2 주기마다 ^e 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 매 6 주마다	X	
지역 실험실에 의한 임신 테스트 (색선 5.6.5)	<7일 월경	X ^b 사진 용량 (월경 소변)						매 주기의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 매 3 주마다. (월경 또는 소변)	X	
증양 실험실에 의한 감상선 기능 시험 (색선 5.6.5)	14일	X ^b 사진 용량	X	x ^c d				C3D1 (즉, C3D1, C6D1, 등)로 개시한 매 3 주기마다의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 매 9 주마다	X	
보관용 증양 조직 샘플 ^k (색선 5.6.7)	X									

표 A-1: 용량 증가 단계를 위한 평가 일정: 표준 투여 일정

평가: (제 1 투여 이전)	사전-동록						사후-동록						
	주기 1 (± 3 일)			주기 2 (+3 일)		주기 3-8 (± 3 일)	주기 9 이상 (± 5 일)	30-일 치료-후 후속-조치 (+14 일)	연장된 후속 조치				
스크리닝 ^a	1 일	10 일	21 일	1 일	10 일	21 일							
종양 평가: CT/MRI Tüm, 복부, 끝반 (색선 5-6-8)	흉부, 복부 및 끝반에 대한 CT, 또는 복부 및 끝반의 MRI 와 조합된 흉부 CT 는 모든 대상체에서 스크리닝지 및 (WTD1, W13D1 등)에서 제 1 투여 이후 매 6 주 (± 5 일)마다 수행될 것이다. 연구시 12 개월이 종료할 때, 이를 평가는 매 12 주 (± 7 일)마다 수행될 것이다. 이미지 일관성을 위하여, 스크리닝에 사용된 것과 동일한 화상화 모드 및 학습 프로토콜이 주후 종양 평가에 대해 사용될 것이다.												
CT/MRI 는 연구 치료가 감소, 일시 중단, 지연되거나 또는 중단되는지 여부와는 무관하게 프로토콜-정의된 일정에 따라 수행될 것이고, 종양 평가 일정은 아데졸리주입 투여 일정과는 독립적이다. 종양 화상화는 연구자들이 결정한 바와 같이, RECIST 1.1 에 따른 방사선학적 질병 진행이 있을 때까지 계속될 것이다. RECIST 1.1 에 따른 방사선학적 질병 진행이 있기 전에 연구 치료가 중단된 대상체에 대해서는, 정기적으로 일정이 잡힌 화상화 평가는 가능하다면 RECIST 1.1 에 따른 방사선학적 질병 진행이 있을 때까지 또는 주후 치료 치료의 개시[까지]까지 계속되어야 한다.													
소정의 시점에서 RECIST 1.1 에 따른 PR 또는 CR 은 반응에 대한 기준을 처음으로 만족한 지 > 4 주 이후에 평가를 반복함으로서 확인되어야 한다. RECIST 1.1 에 따른 PD 를 갖고 연구 치료를 계속하는 대상체는 초기 PD 기준을 만족하지 > 4 주 이후에 확인된 종양 측정 결과를 가질 것이다. 확정적인 종양 스캔 이후 치료를 계속하는 대상체에 대해서는, 정기적으로 일정이 잡힌 화상화가 계속될 것이다.													

<p>종양 평가: MRI/CT 외 (색선 568)</p> <p>< 28 일</p> <p>CT/MRI는 프로토콜·정의된 일정 연구 치료가 감소, 일시 중단, 자연되거나 또는 중단되는지 여부와는 무관하게 프로토콜·정의된 일정에 따라 수행될 것이고, 종양 평가는 아테졸리주맙 투여 일정과는 독립적이다. 종양 화상화는 연구자들이 결정한 바와 같이, RECIST 1.1에 따라 방사선학적 질병 진정이 있을 때까지 계속될 것이다. RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진정이 있기 전에 연구 치료가 중단된 대상체에 대하여 정기적으로 일정이 잡힌 화상화 평가는 RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진정이 있을 때까지 또는 주후 항암 치료의 개시 시 까지 계속되어야 한다.</p> <p>테크네트 플 스캔 (TBS)은 ● 진이의 내력 또는 암상 증상 (●, ● 통증)을 갖는 대상체에서 스크리닝 시 수행될 것이다. 연구 치료 개시 이후, ● 스캔은 단지 문서화된 ● 병변을 갖는 대상체에서, 또는 새로운 ● 진이를 암시하는 경우 및 증상에 의해 일상적으로 필요한 경우에만 요구된다. 제 1 투여 이후의 평가는 종양적인 임상적인 관행을 따를 것이다. (첫번째 12 개월 전체 동안 대략 매 12 주마다 및 그 이후 매 24 주마다). 이러한 평가를 위한 일정은 아테졸리주맙 투여 일정과는 독립적이다. ● 스캔은 필요한 경우 CT/MRI에 의해 침고 화상을 도출하는데 사용될 것이고 (이를 CT/MRI 결과물을 RECIST v1.1 평가에 사용될 것이다). ● 스캔 결과물은 단독으로는 이 연구에서 진행의 결정에 사용되어서는 안된다. ● 스캔 평가는 마지막 CT/MRI 스캔의 일자에 종료될 것이다. ● 스캔 일정이 최종 CT/MRI 스캔과 일치하지 않는 경우, 추가적인 ● 스캔은 최종 CT/MRI 이 수행된 이후 필요하지 않다.</p>	<p>뇌의 MRI (또는 CT) 스캔은 RCC 를 갖는 모든 대상체에서, 그리고 뇌 진이의 내력 또는 일상 증상을 갖는 UC를 갖는 대상체에 대한 스크리닝 시 실시될 것이다. 제 1 투여 이후, 뇌의 MRI (또는 CT) 스캔은 단지 문서화되고 치료된 뇌 진이를 갖는 대상체에서만 요구된다. 평가는 제 1 용량 (W13D1, W26D1 등에서) 제 1 투여 이후 매 12 주 7 일간마다 수행될 것이다. 이러한 평가를 위한 일정은 아테졸리주맙 투여 일정과는 독립적이다. 이미지 일관성을 위하여, 스크리닝에 사용된 것과 동일한 화상화 모드 및 획득 프로토콜이 추후 종양 평가에 대해 사용될 것이다. (주의: 연구의 차례 요건을 만족시키기 위해 서는 뇌 진이는 연구 치료의 제 1 투여 이전 적어도 4 주 동안 치료 및 안정되어야 한다. 스크리닝 평가 동안 문서화된 뇌 진이가 없는 대상체는, 일상적으로 필요하지 않는 경우 치료 개시 이후 뇌 화상화를 수행할 필요가 없다.)</p>
<p>● 스캔 (색선 568)</p> <p>< 28 일</p>	<p>이후, ● 스캔은 단지 문서화된 ● 병변을 갖는 대상체에서, 또는 새로운 ● 진이를 암시하는 경우 및 증상에 의해 일상적으로 필요한 경우에만 요구된다. 제 1 투여 이후의 평가는 종양적인 임상적인 관행을 따를 것이다. (첫번째 12 개월 전체 동안 대략 매 12 주마다 및 그 이후 매 24 주마다). 이러한 평가를 위한 일정은 아테졸리주맙 투여 일정과는 독립적이다. ● 스캔은 필요한 경우 CT/MRI에 의해 침고 화상을 도출하는데 사용될 것이고 (이를 CT/MRI 결과물을 RECIST v1.1 평가에 사용될 것이다). ● 스캔 결과물은 단독으로는 이 연구에서 진행의 결정에 사용되어서는 안된다. ● 스캔 평가는 마지막 CT/MRI 스캔의 일자에 종료될 것이다. ● 스캔 일정이 최종 CT/MRI 스캔과 일치하지 않는 경우, 추가적인 ● 스캔은 최종 CT/MRI 이 수행된 이후 필요하지 않다.</p>

표 A-1: 용량·증가 단계를 위한 평가 일정·표준 투여 일정

제가: (제 1 투여 이전)	사진-등록 스코리닝 ^a	사후-등록					
		주기 1 (#3일)	주기 2 (+3일)	주기 3-8 (#3일)	1 주기 9 이상 (#5일)	30-일 치료-후 후속- 조치 (+14 일)	연장된 후속 조치
PK 혈액 샘플 (색선 5.6.1)		1일 10일 21일 1일 10일 21일		C1D1 (치료 이전에, 아데졸리 주입 투입의 대략 5분 이후 & 카보잔티닙 투여 이후 2h, 4h, 및 6-8 h), 및 C1D10, C2D1, 및 C3D1 이전의 사전 용량			
혈액 샘플— 약물유전학 의 한 면역 세포 프로파일링 (색선 5.6.7)	사전 용량 X				1		
혈액 샘플—혈청 혈장 바이오마커 (색선 5.6.7)		C1D1, C1D10, 및 C2D1 애서의 사전 용량 (선팩된 부위에서 수행될 수 있다)					
혈액 샘플—혈청 혈장 바이오마커 (색선 5.6.7)			C1D1, C1D10, C2D1, 및 C3D1 애서의 사전 용량 선팩적인 샘플은 연구자에 따라서 진행의 첫 번째 징후가 나타날 때 수집될 수 있다.				
혈액 샘플— 세포 및/또는 약물유전체학 (색선 5.6.7)				C1D1, C1D10, C2D1, 및 C3D1 애서의 사전 용량 선팩적인 샘플은 연구자에 따라서 진행의 첫 번째 징후가 나타날 때 수집될 수 있다.			
수반되는 약물 (색선 7)		연구 치료의 제 1 투여 이전 28일부터 연구 치료 중단의 결정일 이후 30일까지 투약된 수반되는 약물의 문서화					
부작용 (색선 8.1, 8.2, 및 8.3.1)		연구 치료의 영구 중단 결정일 이후 30 일 (AE)에 대해 서는 90 일(까지)의 세월거나 또는 악화된 문서화된 AE, AE 정보는 연구 방문 시 수집될 것이고, 또한 임의의 시간에 전화로 또는 자발적인 대상체 보고서에 의해 수집될 수도 있다. 연구 치료의 제 1 투여 일자에 치료, AE는 사전- 및 사후-용량이 문서화될 것이다. 연구의 영구 중단 결정일 이후 30 일에 진행중인 특징 AE 및 모든 SAE는 연구자가 사건이 안정되거나 또는 비가역적이라고 결단 또는 결정될 때까지 이어질 것이다 (색선 8.4 참조).					

표 A-1: 용량증가 단계를 위한 평가 일정: 표준 투여 일정

평가: (제 1 투여 이전)	사전 풍록		시작 풍록		30-일 치료-후 후속-조치 (+14 일)
	스크리닝 ^a	주기 1 (± 3 일)	주기 2 (± 3 일)	주기 3 ^b (± 3 일)	
아테졸리주맙 투여 (색선 6.2)	X		X	주기 3-8 (± 3 일) 주기 9 이상 (± 5 일)	아테졸리주맙은 연구 치료가 중단될 때까지 가정에서 1 일 카페, 클리닉에서 IV 투입에 의해 일마다 각 주기의 1 일 카페, 클리닉에서 IV 투입에 의해 투여될 것이다.
카보잔티닙 투여 (색선 6.2)				카보잔티닙은 클리닉 C1D1에서 투여될 후, 연구 치료가 중단될 때까지 가정에서 1 일 이외 투약될 것이다.	
카보잔티닙 매일 투여 일자 (색선 5.6.8.3)		투약원 카보잔티닙 치료의 양은 C1D1 내지 C1D21 까지 매일 기록될 것이다.			
카보잔티닙의 배분회수 및 순응도 계수 (색선 6.3)				카보잔티닙은 대상체에 매 3 주마다 배분될 것이다.	
추가 치료 및 생존상태 (색선 5.3 및 5.6.10)				30-일 이후 '7 일)	매 12 주마다 사망시까지 치료-후 후속 방문

[1335]

[1336]

^a스크리닝 평가의 결과는 연구 치료의 제1 투여 이전에 검토되어, 대상체가 자격 기준을 만족시키는지 확인하여야 한다.

[1337]

^b사전 동의서는 연구 치료의 제1 투여의 28일 초파일 이전에 얻을 수 있으나, 임의의 연구-특이적 절차가 수행되기 전에 제공되어야 한다; 그러나, 사전 동의서 이전에 통상의 케어의 일부로서 수행된 평가는, 연구 장소의 IRB/EC 정책이 허용하는 경우 스크리닝 평가로서 이용될 수 있다.

[1338]

증상-지향적 건강 진단은 연구 치료의 제1 투여 이전 및 추후 안전 평가 방문시에 C1D1로 실시될 것이다.

[1339]

^dC2D1에 대해 일정이 잡힌 평가는 동일한 평가가, 주기 1의 종료시로부터 3일 이내에 실시되는 경우, 수행될 필요가 없다.

[1340]

^e생명 징후는 아테졸리주맙 투입의 개시전 60분 이내에 평가되어야 하고, 추가로 생명 징후 평가는 임상적으로 필요한 경우 상기 투입 동안 및 투입 이후에 실시되어야 한다.

- [1341] ^f추가적인 ECG는 임상적으로 필요한 경우에 수행될 것이다.
- [1342] ^g이 평가는 스크리닝 이후 및 C1D1에서의 제1 투여 이전의 치료에 대한 적합성을 확인하려는 의도이다. 이 평가가 C1D1 이전 14 일 (임신 테스트에 대해서는 7일) 이내에 수행된 경우, 이 평가는 환자의 임상 상태가 변화하지 않는 경우(예를 들어, 임상적인 악화의 징후인 새로운 증상의 발생) C1D1으로 실시될 필요가 없다. 평가가 C1D1에 대해 수행된 경우, 결과는 임의의 치료가 투여되기 전에 연구자가 이용가능해야 하고, 검토되어야 한다.
- [1343] ^h혈청 화학, 혈액학, 및 소변 검사 실험실 샘플을 수집해야 하고, 그 결과는 연구에서 임의의 아테졸리주맙 투입 이전 72h 이전에 검토되어야 한다.
- [1344] ⁱ그 결과가 신속한 기간 내에 연구자에게 필요한 경우, 이를 패널에 대한 지역 실험실 평가를 얻어서 이를 이용 할 수 있다. 실험실 평가에 대한 더욱 상세한 정보를 위해서는 섹션 5.6.5 및 Laboratory Manual를 참고하라.
- [1345] ^j스크리닝시 평가될 간염 B 표면 항원 및 간염 C 항체 (항체 시험이 양성인 경우, HCV RNA 반사 검사 포함).
- [1346] ^k종양 조직 (보관용)은 이용가능할때마다 제1 투여 이전에 수득될 것이다. 포르말린-고정되고 파라핀 포매된 (FFPE) 종양 블록이 바람직하나, 이것이 가능하지 않은 경우, 12개의 비염색된 신선한 절단 FFPE 슬라이드를 얻어야 한다. 구체적인 치침에 대해서는 Translational Medicine Laboratory Manual를 참고하라.
- [1347] ^lC1D1 이후, PK 샘플은 카보잔티닙의 이전 투여로부터 대략 8시간 이상의 이후에 수집되어야 하고, 카보잔티닙이 그 일자에 투여될 경우, PK 샘플은 카보잔티닙 투여 이전에 수집되어야 한다. 연구자는 카보잔티닙의 가장 최근의 이전 투여의 일자 및 시간에 대해 대상체에 질문을 할 것이고, 이 정보는 적절한 CRF 페이지 상에 기록 될 것이다.

ⁱⁱⁱ아테졸리주맙은 용량은 19일 미만으로 떨어져서 투여되지 않을 것이다.

	사전동록	사후동록					
		주기 1(±3일)	주기 2(±3일)	주기 3-8 (±3일)	주기 9 이상(±5일)	30-일 치료- 후 후속- 조치 (+14일)	연장별 후속- 조치
평가: 평가: (제 1 투여 이전) *b	스크린 ^a 1일 10일 21일 1일 10일 21일	주기 1(±3일)	주기 2(±3일)	주기 3-8 (±3일)	주기 9 이상(±5일)	30-일 치료- 후 후속- 조치 (+14일)	연장별 후속- 조치
사전 동의서 (색선 5.1) 인구 통계학, 의료 및 암 내력 (색선 5.6.1) 진강 진단 ^c +체중 (색선 5.6.2)	28일 28일 ×사전 용량	X X X	X X X	예 주기 ^d 의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 예 3주마다.	예 주기 ^d 의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 예 3주마다.	X	X
ECOG PS (색선 5.6.2, 부록 E) [RCC 대상체 예 대체서 +Karnofsky N]	28일 X	X X X	X X X	예 주기 ^d 의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 예 3주마다.	예 주기 ^d 의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 예 3주마다.	X	X
생명 징후 (색선 5.6.3) 12-유도 ECG (색선 5.6.4) 증양 실험실에 의한 혈액 및 혈액 (색선 5.6.5)	28일 14일 < 14일	X ^e X ^f X	X ^e X ^f X	예 주기의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 예 3주마다. C4D1 (즉, C4D1, C8D1 등)로 시작하는 예 4주기마다의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 예 12주마다	예 주기의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 예 3주마다. C4D1 (즉, C4D1, C8D1 등)로 시작하는 예 4주기마다의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 예 12주마다	X	X
		n ^g 사전 용량	x ^h 사전 용량	예 주기의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 예 3주마다. n ₁	예 주기의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 예 3주마다. n ₁	X	X

표 A-2: 용량 증가 단계를 위한 평가 일정: 쿠보준비 담-인 투여 일정

평가: (제 1 투여 이전)	시작-등록 주기 1(± 3 일)			시작-등록 주기 2(+ 3 일)			주기 3-8 (± 3 일)	시작-등록 주기 9 이상(± 5 일)			30-일 치료후 후속-조치 (+14 일)	연장된 후속 조치
	스크리닝 ^a	1 일	10 일	21 일	1 일	10 일		주기 9 이상(± 5 일)				
증양 실험실에 의한 간접 스크리닝	X											
증양 실험실에 의한 PNuIRT 및 PTT (색선 5.6.5)	14 일	X ^b 사진 용량		X	X	X	C4D1 (즉, C4D1, C7D1 등)으로 시작하는 예 3 주기의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후에 9 주마다				X	
지역 실험실에 의한 소변 검사(색선 5.6.5)	14 일	X ^b 사진 용량		X	X	X	예 주기의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후에 3 주마다 ^c				X	
증양 실험실에 의한 UPCR 을 포함하는 소변 화학(색선 5.6.5)	14 일	X ^b 사진 용량		X	X	X	C4D1 (즉, C4D1, C6D1 등)으로 시작하는 예 2 주마다의 1 일차 또는(투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후에 6 주마다				X	
지역 실험실에 의한 임신 테스트 (색선 5.6.5)	< 7 일 철광 (월경) (월경)	X ^b 사진 용량		철광 (또는 소변)			예 주기의 1 일차 또는(투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후에 3 주마다(월경 또는 소변)				X	
증양 실험실에 의한 감상선 기능 시험 (색선 5.6.5)	14 일	X ^b 사진 용량		X	X	X	C4D1 (즉, C4D1, C7D1 등)으로 시작하는 예 3 주마다의 1 일차 또는(투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후에 9 주마다				X	
보관용 증양 조직 샘플 ^d (색선 5.6.7)	X											

표 A-2. 용량 증가 단계를 위한 평가 일정: 쿠보준터님 런-인 투여 일정

평가: (제 1 투여 이전)	사전-등록						사후-등록			
	주기 1(±3일)			주기 2(±3일)			주기 3(±3일)	주기 9 이상(±5일)	30-일 치료 후-후속-조치 (+14일)	연장된 후속-조치
스크리닝 ^a	1일	10일	21일	1일	10일	21일	주기 3-9(±3일)	주기 9 이상(±5일)	30-일 치료 후-후속-조치 (+14일)	연장된 후속-조치
종양 평가: CT/MRI (색션 5.6.8) 28 일	흉부, 복부 및 뼈반의 CT, 또는 복부 및 뼈반의 MRI 와 조합된 흉부 CT는 모든 대상체에 서, 스크리닝시 및 (W7D1, W13D1 등에서) 제 1 투여 이후, 매 6 주 (\pm 5 일)마다 수행될 것이다. 연구자 12개 월이 종료할 때, 이를 평가는 매 12 주 (\pm 7 일)마다 수행될 것이다. 이미지 일관성을 위하여, 스크리닝에 사용된 것과 동일한 화상화 모드 및 화들 프로토콜이 추후 종양 평가에 대해 사용될 것이다.	CT/MRI는 연구 치료가 감소, 일시 중단, 지원되거나 또는 중단되는지 여부와는 무관하게 프로토콜-정의된 일정에 따라 수행될 것이고, 종양 평가 일정은 아래 풀리주맙 투여 일정과는 독립적이다. 종양 화상화는 연구자들이 결정한 바와 같이, RECIST 1.1에 따라 방사선학적 질병 진행이 있을 때까지 계속될 것이다. RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진행이 있기 전에 연구 치료가 중단된 대상체에 대해 서는, 청기적으로 일정이 잡힌 화상화 평가는 가능하다면 RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진행이 있을 때까지 또는 주후 항암 치료의 개시시까지 계속되어야 한다.	소정의 시점에서 PR 또는 CR 은 반응에 대한 기준을 처음으로 만족한 지 > 4 주 이후에 평가를 반복함으로서 확인되어야 한다. RECIST 1.1에 따라 PD를 갖고 연구 치료가 계속되는 대상체는, 초기 PD 기준을 만족한지 > 4 주 이후에 확인된 종양 측정 결과를 가질 것이다. 확정된 종양 스캔 이후 치료를 계속하는 대상체에 대해서는, 청기적으로 일정이 잡힌 화상화가 계속될 것이다.							

<p>종양 평가: MRI/CT 뇌 (색선 5.6.8)</p> <p>28 일</p> <p>폐 스캔</p> <p><28 일</p> <p>(색선 5.6.8)</p>	<p>뇌의 MRI (또는 CT) 스캔은 스크리닝 RCC를 갖는 모든 대상체에서, 그리고 뇌 전이의 내역 또는 임상 증상을 갖는 UC를 갖는 대상체에 대하여 실시될 것이다. 제 1 투여 이후, 뇌의 MRI (또는 CT) 스캔은 단지 문서화되고 치료된 뇌 전이를 갖는 대상체에서만 요구된다. 평가는 (W13D1, W26D1 등 애시) 제 1 투여 이후, 예 12 주 (± 7 일)마다 수행될 것이다. 이러한 평가를 위한 일정은 아티클리주입 투여 일정과는 독립적이다. 이미지 일관성을 위하여, 스크리닝에 사용된 것과 동일한 화상화 모드 및 화학 프로토콜이 주후 중앙 평가에 대해 사용될 것이다. (주의: 연구의 자격 요건을 만족시키기 위해서는, 연구 치료의 제 1 투여 이전 적어도 4 주 동안 뇌 전이가 치료 및 안정되어야 한다. 스크리닝 평가 동안 문서화된 뇌 전이가 없는 대상체는, 임상체으로 활용하지 않는 경우 치료 개시 이후 뇌 화상화를 수행할 필요가 없다). CT/MRI는 일정 연구 치료가 감소, 일시 중단, 자연 외부거나 또는 중단되는지 여부와는 무관하게 프로토콜 정의된 일정에 따라 수행될 것이고, 종양 평가 일정은 아티클리주입 투여 일정과는 독립적이다. 중앙 화상화는 연구자들이 결정한 바와 같이, RECIST 1.1에 따른 방사선 학적 질병 진행이 있을 때까지 계속될 것이다. RECIST 1.1에 따른 방사선 학적 질병 진행이 있기 전에 연구 치료가 중단된 대상체에 대하여, 경기 척으로 일정이 잡힌 화상화 평가는 RECIST 1.1에 따른 방사선 학적 질병 진행이 있을 때까지 또는 주 후 항암 치료의 개시 시 까지 계속되어야 한다.</p> <p>테크네튬 플 스캔 (TBS)은 폐 전이의 내역 또는 임상 증상(즉, 폐 통증)을 갖는 대상체에서 스크리닝 수행될 것이다. 연구 치료 개시 이후, 폐 스캔은 단지 문서화된 폐 병변을 갖는 대상체에서, 또는 세로운 폐 전이를 암시하는 경우 및 증상에 의해 임상체으로 필요한 경우에만 요구된다. 제 1 투여 이후의 평가는 통상적인 임상학 관찰을 따를 것이다. (첫 번째 12 개월 전에 동일 대량 예 12 주마다 및 이후 예 24 주마다). 이러한 평가를 위한 일정은 아티클리주입 투여 일정과는 독립적이다. 폐 스캔은 필요한 경우 CT/MRI에 의해 참고 화상을 도출하는데 사용될 것이고 (이)를 CT/MRI 결과물을 RECIST v1.1 평가에 사용될 것이다. 폐 스캔 결과물은 단독으로는 이 연구에서 진행의 결정에 사용되어야 하는 안된다. 폐 스캔 평가는 마지막 CT/MRI 스캔의 일자에 종료될 것이다. 폐 스캔 일정이 최종 CT/MRI 스캔과 일치하지 않는 경우, 추가적인 폐 스캔은 최종 CT/MRI 이 수행된 이후 필요하지 않다.</p>
--	--

표 A.2: 용량증가 단계를 위한 평가 일정: 쿠보준터님 런-인 투여 일정

	사전-동록 스크리닝 *	사전-동록 주기 1(± 3일)						사후-동록	
		1일	10일	21일	1일	10일	21일	주기 3-8(± 3일)	주기 9 이상(± 5일)
평가: (제 1 투여 이전)	PK 혈액 샘플 (색선 5.6.6.1)								
	혈액 샘플—약물유전학 (색선 5.6.7)	X-사전 용량							
	혈액 샘플—FACS 에 의한 면역 세포 프로파일링 (색선 5.6.7)	C1D1, C2D1, 및 C2D10 에서의 사전 용량은 (선택된 부위에서 수집될 수 있다)							
	혈액 샘플—혈장 바이오마커 (색선 5.6.7)	A1I 선택적 인 샘플은 연구자에 따라서 진행의 첫번째 정후가 나타날 때 수집될 수 있다.							
	혈액 샘플—세포 및/또는 약물유전체화 (색선 5.6.7)	C1D1, C2D1, C2D10, 및 C3D1 에서의 사전 용량 A1I 선택적 인 샘플은 연구자에 따라서 진행의 첫번째 정후가 나타날 때 수집될 수 있다.							
수반되는 약물 (색선 7)		연구 치료의 제 1 투여 이전 28일부터 연구 치료 중단의 결정일 이후 30일까지 투약된 수반되는 약물의 문서화							
부작용 (색선 8.1, 8.2, 및 8.3. 1)		연구 치료의 영구 중단 결정일 이후 30일 (AEI 에 대체 서는 90일)까지의 새롭거나 또는 악화된 문서화된 AE AE 정보는 연구 방문시 수집될 것이고, 또한 임의의 시간에 전화로 또는 자발적인 대상체 보고서에 의해 수집될 수도 있다. 연구 치료의 제 1 투여 일자에 치료, AE는 사전- 및 사후- 용량이 문서화될 것이다. 연구의 영구 중단 결정일 이후 30일에 진행중인 특정 AE 및 모든 SAE는 연구자가 사전이 안정되었거나 또는 비가역적이라고 결단 또는 결정할 때까지 이어질 것이다 (색선 8.4 참고).							

표 A.2: 용량 증가 단계를 위한 평가 일정: 카보잔티닙 투여 일정

	사전-동록		사후-동록		30일 치료-후 후속-조치 (+14일)	연장된 후속 조치
	스크리닝 ^a	주기 1(± 3일)	주기 2(+ 3일)	주기 3-8(± 3일)	주기 9 이상(± 5일)	
평가: (제1 투여 이전)	1일 10일 21일	1일 10일 21일	주기 3-8(± 3일)	주기 9 이상(± 5일)	30일 치료-후 후속-조치 (+14일)	연장된 후속 조치
(색선 6.2)	,	아데졸리주맙 투여	X		연구 치료가 중단될 때까지 매 3주(2일)마다 각 주기의 1 일차에 클리닉에서 IV 투입으로 투여될 것이다.	
카보잔티닙 투여 (색선 6.2)				카보잔티닙은 클리닉 C1D1에서 투여된 후, 연구 치료가 연구 치료가 중단될 때까지 가정에서 1일 1회 투약될 것이다.		
카보잔티닙 매일 투여 일자 (색선 5.6.8.3)		투약된 카보잔티닙 치료의 양은 C2D1로부터 C2D21 까 지 매일 기록될 것이다.				
카보잔티닙의 배분/회수 및 순응도 계수 (색선 6.3)				카보잔티닙은 대상체에 매 3주마다 배분될 것이다.		
추가적인 항암치료 및 생존상태 (색선 5.3 및 5.6.10)				30일 이후 (+ 7일)		매 12 주마다 사망시까지 치료-후 후속 방문

[1354]

[1355]

^a스크리닝 평가의 결과는 연구 치료의 제1 투여 이전에 검토되어, 대상체가 자격 기준을 만족시키는지 확인하여야 한다.

[1356]

^b사전 동의서는 연구 치료의 제1 투여의 28일 초파일 이전에도 열을 수 있으나, 임의의 연구-특이적 절차가 수행되기 이전에 제공되어야 한다; 그러나, 사전 동의서를 받기 전의 통상적인 케어의 일부로서 실시된 평가는 IRB/EC 정책에서 승인된 경우, 스크리닝 평가로서 이용될 수 있다.

[1357]

- 증상-지향적 건강 진단은 연구 치료의 제1 투여 이전 및 추후 안전 평가 방문시에 C1D1 상에서 실시될 것이다. C3D1에 대한 평가 일정은 주기 2의 종점부터 3일 이내에 동일한 평가가 실시되는 경우, 수행될 필요가 없다.

[1358]

^e생명 징후는 아데졸리주맙 투입의 개시 이전 60분 이내에 평가되어야 하고, 추가로 생명 징후 평가는 임상적으로 필요한 경우, 투입 동안 및 투입 이후에 평가되어야 한다.

[1359]

^f추가적인 ECG는 임상적으로 필요한 경우에 수행될 것이다.

- [1360] ^g이 평가는 C1D1에서의 스크리닝 이후 및 제1 투여 이전에, 치료 적합성을 확인하려는 의도이다. 이 평가가 C1D1 이전 14 일 (임신 테스트에 대해서는 7일) 이내에 수행된 경우, 이 평가는 환자의 임상 상태가 변화하지 않는 경우(예를 들어, 임상적인 악화의 징후인 새로운 증상의 발생) C1D1에서 실시될 필요가 없다. 평가가 C1D1에 대해 수행된 경우, 결과는 임의의 치료가 투여되기 전에 연구자가 이용가능해야 하고, 검토되어야 한다.
- [1361] ^h연구자들이 신속한 기간 내에 결과를 요구하는 경우, 이들 패널에 대한 지역 실험실 평가가 얻어지고 사용될 수 있다. 실험실 평가에 대한 더욱 상세한 정보를 위해서는 섹션 5.6.5 및 Laboratory Manual을 참고하라.
- [1362] ⁱ혈청 화학, 혈액학, 및 소변 검사 실험실 샘플이 수집되어, 그 결과가 연구에서 어떠한 아테졸리주맙도 투입되기 전 72h 이내에 검토되어야 한다.
- [1363] ^j스크리닝시에 평가될, 간염 B 표면 항원 및 간염 C 항체 (항체 시험이 양성인 경우, HCV RNA 반사 시험 포함).
- [1364] ^k종양 조직 (보관용)은 이용가능할때마다 제1 투여 이전에 수득될 것이다. 포르말린-고정되고 파라핀 포매된 (FFPE) 종양 블록이 바람직하나, 이것이 가능하지 않은 경우, 12개의 비염색된 신선한 절단 FFPE 슬라이드를 얻어야 한다. 구체적인 치침에 대해서는 Translational Medicine Laboratory Manual을 참고하라.
- [1365] ^lC1D1 이후, PK 샘플은 카보잔티닙의 이전 투여로부터 대략 8 시간 이상의 이후 수집되어야 하고, 카보잔티닙이 그 일자에 투여될 경우에는, PK 샘플은 카보잔티닙 투여 이전에 수집되어야 한다. 연구자는 카보잔티닙의 가장 최근의 이전 투여의 일자 및 시간에 대해 대상체에 질문을 할 것이고, 이 정보는 적절한 CRF 페이지 상에 기록될 것이다.
- [1366] ^m아테졸리주맙 용량은 19 일 미만으로 떨어져서 별도로 투여되지는 않는다.
- [1367] **부록 B: 화장기에 대한 평가 일정**
- [1368] 화장 단계에 대해 요구되는 평가의 일정은 본 부록에서 이하 표에 제시된다. PK 및 바이오마커 샘플 수집 시점이 표준 투여 일정과 카보잔티닙 런-인 투여 일정에 대해 약간 상이할 때, 이를 평가에 대한 2개의 행(row)가 표에 제시되어 있고; 카보잔티닙 런-인 투여 일정의 행은 명확성을 위해 회색으로 제시되었다.
- [1369] 대부분의 연구 평가 및 절차 (치료 투여 포함)는 주기 내에 수행될 것이다. 주기 1의 1일차 (C1D1)은 임의의 연구 치료의 첫번째 투여 일자로 정의된다. 주기는, 아테졸리주맙 투여가 지연되는 경우, 21일을 초과하여 연장될 수 있다. 주기는 일반적으로 아테졸리주맙 투입 일자에 개시하여 다음 아테졸리주맙 투입 일자에 종료하는, 21-일 간격이다. 그러나, 아테졸리주맙 치료가 중단되나, 후원자의 통지에 의해 카보잔티닙 치료가 계속 허용되는 경우, 아테졸리주맙 중단 결정일로부터 시작하는 각각의 연속되는 21-일 간격이 주기로 정의될 것이다. 아테졸리주맙 중단의 결정이 최종 투입 이후 21일 미만에 발생하는 경우, 이후 그 다음 주기는 최종 투입 이후 22일차에 시작할 것이다.
- [1370] 아테졸리주맙 투여 지연 동안, 대상체는 아테졸리주맙의 최종 투여로부터 매3주마다 일정화된 안전성 방문을 위해 연구 장소에 복귀해야 한다. 추가로, 연구 장소는 대상체에서 연구 치료에 의한 재-치료를 위한 안전성과 적절함을 모니터링하기 위해 매주마다 (또는 임상적으로 필요한 경우 더욱 빈번하게) 비일정화된 방문을 수행하여야 한다. 필요할 때마다 다른 비일정화 방문이 허용된다. 추가적인 세부 사항에 대해서는 섹션 5.5를 참고하라.
- [1371] 화상 평가 (CT, MRI, 뼈 스캔)는 연구 치료의 제1 투여에 기반한, 프로토콜-정의된 고정 간격 (1주 1일차 [W1D1]로 정의됨)으로 수행될 것이고; 이들 평가에 대한 모든 추후의 시점에서는 동일한 명명법이 적용될 것이고, 이는 치료 투여의 변경 또는 중단의 결과로서 변화되지 않을 것이다.
- [1372] 달리 기재된 바 없는 경우, 부작용이 없을 때, 모든 일정화된 방문은 프로토콜-특이적인 방문 일정의 창 내에서 일어날 것이다. 대상체가 부작용을 경험하는 경우, 연구 치료는 섹션 6.5에서 기재된 바와 같이 변경 또는 지연될 수 있다. 대상체가 자신의 통제 밖의 사건 (예를 들어, 클리닉 폐쇄, 개인적인 긴급 상황, 악천후, 휴가)에 기인하여 정해진 시간 창 이내에 연구 평가를 할 수 없는 경우, 평가는 요구되는 일정에 가능한한 근접하게 수행되어야 한다. 혈청 화학, 혈액학, 및 소변 검사를 위한 실험실 패널은 섹션 5.6.5에서 정의된다.

부록 B: 확장기기에 대한 평가 일정

평가: (제 1 투여 이전)	사진-등록	사후-등록	30-일 후속-조치 (+14일)	치료-후 연장된 후속 조치
	스크리닝 ^a (± 3 일)	주기 1 주기 2 대비 8(± 3 일)		
사진 등록 (색선 5.1) x b				
인구 통계학, 의료 및 암 배력 (색선 5.6.1) 간강 진단 + 케증 (색선 5.6.2) ECOG 수준 상태 (RCC 대상케이 데해 + (색선 5.6.2, 부록 E) Karnofsky)	< 28 일 28 일 28 일	CID1(사진 (신장 포함) 용량) CID1	미 주기]의 1일차 또는 (투입)이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 총 투여 이후 미 3주마다 X 미 주기]의 1일차 또는 (투입)이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 총 투여 이후 미 3주마다 X	

부록 B: 학장기 예 대한 평가의 일정

	시찰-등록 스크리닝 ^a 평가: (제 1 투여 이전)	주기 1 (± 3 일) < 28 일	시찰-등록 스크리닝 ^a 평가: (제 1 투여 이전)	주기 2 배지 8 (± 3 일) 주기 9 이상 (± 5 일)	30-일 차료-주주속-연장된 후속 조치 (+14 일)	조치
생명 장기(색선 5.6.3)		CID ^b		예 주기의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투입 이후 미 3 주마다 ^c	X	X
12-유도 ECG(색선 5.6(A)) ^e	< 14 일	CID ^f	시찰 용량	(투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 미 12 주마다	X	
증양 실험실에 의한 혈액학 및 화학 (색선 5.6.5)	< 14 일	CID ^{g,h}	시찰 용량	예 주기의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) ^{i,j}	X	
CRC-C 단독에 대하여: 비스토스테론(색선 5.6.5) 및 PSA (색선 5.6.8.3)	28 일 (PSA 및 비스토스- 테론)			PSA 단독: 첫 번째 6 개월 동안 예 3 주기마다의 1 일차 및 그 이후 매 5 주기마다의 1 일차		
증양 실험실에 의한 간접 스크리닝 (색선 5.6.5)	X					
증양 실험실에 의한 PTINR 및 PTT (색선 5.6.5)	< 14 일	CID ⁱ /시찰 용량		C3D1 (즉, C3D1, C3D1 등)로 시작하는 예 3 주기마다의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 미 9 주마다	X	
자역-실험실에 의한 소변 검사(색선 5.6.5)	14 일	CID ^j /시찰 용량		(투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 미 3 주마다 ^k	X	
증양 실험실에 의한 UPCR 음 흡취하는 소변 조회(색선 5.6.5)	14 일	CID ^l /시찰 용량	C3D1 (즉, C3D1, C3D1 등)로 개시하는 예 2 주마다의 1 일차 또는 아테졸리주맙의 최종 투여 (투입이 지연되는 경우) 이후 미 6 주마다	X		
자역-실험실에 의한 임신 테스트 (색선 5.6.5)	< 7 일(월 첨) (월 첨)	CID ^m /시찰 용량		예 주기의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 미 3 주마다(소변)		
증양 실험실에 의한 감상선 기능 시험 (색선 5.6.5)	14 일	CID ⁿ /시찰 용량		C3D1 (즉, C3D1, C3D1 등)로 시작하는 예 3 주기마다의 1 일차 또는 (투입이 지연되는 경우) 아테졸리주맙의 최종 투여 이후 미 9 주마다	X	

부록 B: 환경기 예 대한 평가 일정

	사전-등록 스크리닝 ^a (제 1 투여 이전)	사후-등록		30-일 치료-후 주속-조직 (+14 일) 연장된 후속 조치
		주기 1 (\pm 3 일)	주기 2 대체 8 (\pm 3 일)	
보관용 종양 조직 샘플 (섹션 5.6.7)	X			
선택적인 종양 생검(섹션 5.6.7)		보관용 조직이 평가가능한 경우, 연구 치료의 제 1 투여 이후(6 주 또는 그 이후), 보관용 샘플이 평가가능하지 않는 경우, 이후 조직은 연구 치료의 제 1 투여 이전에 수집되어야 한다.		

^a 흉부, 복부 및 끝반에 대한 CT, 또는 복부 및 끝반의 MRI와 조합된 흉부 CT는 모든 대상체에서 스크리닝지 및 (WTD1, WI3D1 등에서) 제 1 투여 이후 매 6 주(\pm 5 일)마다 수행될 것이다. 연구시 12개월이 종료할 때, 이를 평가는 매 12 주(\pm 7 일)마다 수행될 것이다. 이미지 일관성을 위하여, 스크리닝에 사용된 것과 동일한 화상화 모드 및 회득 프로토콜이 추후 종양 평기에 대해 사용될 것이다. CT/MRI는 연구 치료가 감소, 일시 중단, 지연되거나 또는 중단되는지 여부와는 무관하게 프로토콜-정의된 일정에 따라 수행될 것이고, 종양 평가 일정은 이데올리주맙 투여 일정과는 독립적이다. 종양 화상화는 연구자들이 결정한 바와 같이 RECIST 1.1에 따라 방사선학적 질병 진행이 있을 때까지 계속될 것이다. RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진행이 있기 전에 연구 치료가 중단된 대상체에 대해 서는 가능하다면 정기적으로 일정이 잡힌 화상화 평가는 RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진행이 있을 때까지 또는 추후 항암 치료의 개시 시까지 계속되어야 한다.

소정의 시점에서 질병 진행에 따른 PR 또는 CR은 반응에 대한 기준을 처음으로 만족한 지 > 4 주 이후에 평가를 반복함으로서 확인되어야 한다. RECIST 1.1에 따라 PD를 갖고 연구 치료가 계속되는 대상체는, 초기 PD 기준을 만족한지 > 4 주 이후에 화인된 종양 측정 결과를 가질 것이다. 환경적인 종양 스캔 이후 치료를 계속하는 대상체에 대해서는, 정기적으로 일정이 잡힌 화상화가 계속될 것이다.

<p>종양 평가: MRUCT 부 (액션 5.6.8)</p> <p>5.28 일</p>	<p>뇌의 MRI(또는 CT) 스캔은 스크리닝시 RCC 및 NSCLC를 갖는 모든 대상체, 및 UC 및 CRPC를 갖고 뇌 전이의 내력을 또는 임상 증상을 갖는 대상체에 대하여 실시될 것이다. 제 1 투여 이후, 뇌의 MRI(또는 CT) 스캔은 단지 문서화되고 치료된 뇌 전이를 갖는 대상체에서만 요구된다. 평가는 (W13D1, W26D1 등에서) 제 1 투여 이후 매 12주 (#7일)마다 수행될 것이다. 이러한 평가를 위한 일정은 아데졸리주입 투여 일정과는 독립적이다. 이미지 일관성을 위하여, 스크리닝에 사용된 것과 동일한 화상화 모드 및 획득 프로토콜이 주주 종양 평가에 대해 사용될 것이다. (주의: 연구의 자격 요건을 만족시키기 위해서는, 뇌 전이는 연구 치료의 제 1 투여 이전 적어도 4 주 동안 치료 및 안정되어야 한다. 스크리닝 평가 동안 문서화된 뇌 전이가 없는 대상체는, 임상적으로 필요하지 않는 경우 치료 개시 이후 뇌 화상화를 수행할 필요가 없다).</p> <p>CT/MRI는 연구 치료가 감소, 일시 중단, 지연되거나 또는 중단되는지 여부와는 무관하게 프로토콜-정의된 일정에 따라 수행될 것이고, 종양 평가 일정은 아데졸리주입 투여 일정과는 독립적이다. 종양 화상화는 연구자들이 결정한 바와 같이, RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진행이 있을 때까지 계속될 것이다. RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진행이 있기 전에 연구 치료가 중단된 대상체에 대하여, 정기적으로 일정이 잡힌 화상화 평가는 RECIST 1.1에 따른 방사선학적 질병 진행이 있을 때까지 또는 주 후 항암 치료의 개시지까지 계속되어야 한다.</p>
--	--

부록 B: 확장기에 대한 평가의 일정

평가:	사진등록 스크리닝 ^a (제 1 투여 이전)	주기 1 (#3 일)	주기 2 배지 8(± 3 일) 주기 9 이상(± 5 일)	사후-등록 주기 9 이상(± 5 일)	30일 치료 후 속 속(+14 일)	연장된 후속 조치
폐 스크린(제선 5.6.8)	23 일		테크네튬 폴 스크린 (TBS)은 CRPC 를 찾는 모든 대상체 및 ROC, UC, 또는 NSCLC 를 찾고 폐 전이의 내역 또는 임상 증상(즉, 폐 통증)을 찾는 대상체에 대해 실시될 것이다. 연구 치료 개시 이후, 폐 스크린은 단지 몬시아트 폐 벽면을 찾는 대상체에서, 또는 폐 천이를 알시하는 경우 및 증상에 의해 일상적으로 필요한 경우에만 요구된다. 제 1 투여 이후의 평가는 통상적인 일상적 관행을 따를 것이다(첫 번째 12 개월 전체 동안 대략 매 12 주마다). 이후 매 24 주마다 폐 스크린은 필요한 경우 CT/MRI 에 의해 참고 화상을 도출하는데 사용될 것이다(이를 CT/MRI 결과물을 RECIST v1.1 평기에 사용될 것이다), 폐 스크린 결과물은 단독으로는 이 연구에서 진행의 질정에 사용되어서는 안된다. 폐 스크린 평가는 마지막 CT/MRI 스크린의 일자에 종료될 것이다.	폐 스크린 일정이 최종 CT/MRI 스크린과 일치하지 않는 경우, 최종 CT/MRI 이 실시된 이후 추가적인 폐 스크린은 필요하지 않다.		
PK 혈액 샘플 ^b (제선 5.6.6.1)			C1D1 (치료 이전, 아데졸리주입 투입의 약 5 분 이후 & 카보진티닙 투여의 2h 이후) 및 C2D1 및 C3D1 에서의 사진 용량.	표준 투여 일정에 대한 악동학 및 바이오마커 혈액 샘플 평가		
혈액 샘플—약물 유전학 (제선 5.6.7)	사진 용량	X				
혈액 샘플—FACS 에 의한 단백 세포 표로 죄영 ^c (제선 5.6.7)	사진 용량		C1D1 및 C2D1 에 대한 사진 용량. (선택된 부위에서 수행될 수 있다)	C1D1, C2D1, 및 C3D1 에서의 사진 용량		
혈액 샘플—혈장 비아모마커 ^d (제선 5.6.7)				선행적인 샘플은 연구자에 따라서 진행의 첫 번째 징후가 나타날 때 수집될 수 있다.		
혈액 샘플—세포 및 또는 혈장 약물 유전학 ^e (제선 5.6.7)				선행적인 샘플은 연구자에 따라서 진행의 첫 번째 징후가 나타날 때 수집될 수 있다.		
PK 혈액 샘플 ^f (제선 5.6.6.1)				카보진티닙 투여 일정에 대한 악동학 및 바이오마커 혈액 샘플 평가		
혈액 샘플—약물유전학 (제선 5.6.7)	사진 용량	X		C1D1 (치료 이전 및 카보진티닙 투여 2h 이후) 및 C2D1 및 C3D1 에서의 사진 용량.		

부록 B: 확장기 예 대한 평가 일정

평가:	사전 등록 스크리닝 (예 1 투여 이전) (± 3 일)	주기 1 주기 2 내지 8 (± 3 일) C1D1 및 C2D1 예 대한 사전 용량. (선택된 부위에서 수집될 수 있다)	사후 등록 주기 9 이상 (± 5 일) C1D1, C2D1, 및 C3D1 예서의 사전 용량 (선택적인 샘플은 연구자에 따라서 진행의 첫 번째 징후가 나타날 때 수집될 수 있다)	30-일 치료 후 속 조차 (+14 일)	연장된 후속 조치
합의 샘플—FACCS 예 의한 단역 세포 표로파일링 ¹ (색선 5.6.7)					
혈액 샘플— 혈장 샘플— (색선 5.6.7)			C1D1, C2D1, 및 C3D1 예서의 사전 용량 선택적인 샘플은 연구자에 따라서 진행의 첫 번째 징후가 나타날 때 수집될 수 있다.		
혈액 샘플—세포 및 또는 혈장 약물유전체학 (색선 5.6.7)			C1D1, C2D1, 및 C3D1 예서의 사전 용량 선택적인 샘플은 연구자에 따라서 진행의 첫 번째 징후가 나타날 때 수집될 수 있다.		
수반되는 약물 (색선 7)					
부작용 (색선 8.1, 8.2, 및 8.3.1)					
아데졸리주맙-투여 (색선 6.2)		표준 투여 일정: C1D1 예 대한 첫 투입 카보진티닙-관-인 투여 일정: 제 1 투입 C2D1. 주후 아데졸리주맙 투입은 연구 치료가 중단될 때까지 매 3 주 (-2 일)마다 각 주기의 1 일차에 투여 될 것이다. 아데졸리주맙은 클리닉에서 IV 투입에 의해 투여될 것이다. 8.4 참고)			
카보진티닙 투여 (색선 6.2)		카보진티닙은 C1D1에서 투여될 것이고, 이후 카보진티닙은 매 3 주마다 투여될 것이다.			
경구용 연구 약물의 배분회수 및 순응도 계수 (색선 6.3)		연구 치료가 중단될 때까지 가강제서 1 일 이내 투여될 것이다. 카보진티닙은 대상자에게 매 3 주마다 배분될 것이다.			

부록 B: 화장기에 대한 평가의 일정

평가: [제 1 투여 이전] (± 3 일)	시진-동록	사후-동록	사후-동록	사후-동록
	스크리닝 ^a [제 1 투여 이전] (± 3 일)	[주기] 2 배지 8 (± 3 일)	[주기] 9 이상 (± 5 일)	[주기] 30 일 체료-후속-조직 (+/- 14 일)
추가적인 항암 치료 및 생존상태(섹션 5.3 및 5.6.10)		30-일 이후(± 7 일)		12 주마다 사망사가지 치료-후 후속 방문

[1379]

[1380] ^a스크리닝 평가의 결과는 연구 치료의 제1 투여 이전에 검토되어, 대상체가 자격 기준을 만족시키는지 확인해야 한다.

[1381] ^b사전 동의서는 연구 치료의 제1 투여 이전 28일 초과시에도 얻을 수 있으나, 임의의 연구-특이적인 절차가 수행 되기 전에 제공되어야 하고; 그러나 사전 동의서 이전에 통상의 케어의 일부로서 실시된 평가는 그 장소의 IRB/EC 정책에서 승인된 경우 스크리닝 평가로서 이용될 수 있다.

[1382] ^c증상-지향적 건강 진단은 연구 치료의 제1 투여 이전 및 추후 안전성 평가 방문시에 C1D1에서 수행될 것이다.

[1383] ^d생명 징후는 항상 아테졸리주맙 투입의 개시 이전 60분 이내에 평가되어야 하고, 추가로 생명 징후 평가는 임상 적으로 필요한 경우 투입 동안 및 투입 이후 실시되어야 한다.

[1384] ^e추가적인 ECG는 임상적으로 필요한 경우 실시될 것이다.

[1385] ^fi 평가는 스크리닝 이후 및 제1 투여 이전에 치료의 적합성을 확인하려는 의도이다. ii 평가가 제1 투여

(C1D1) 이전 14 일 (임신 테스트에 대해서는 7일) 이내에 스크리닝 동안 실시된 경우, 이 평가는 대상체의 임상적 상태가 변하지 않는 경우(예를 들어, 임상적 악화를 나타내는 새로운 증상의 발생) C1D1에 대해 실시될 필요가 없다. 평가가 C1D1에 대해 수행된 경우, 결과는 임의의 치료가 투여되기 전에 연구자가 이용가능해야 하고, 검토되어야 한다.

[1386] ^g혈청 화학, 혈액학, 및 소변 검사 실험실 샘플이 수집되어야 하고, 결과는 연구에서 임의의 아테졸리주맙 투입이 투여되기 이전 72 h 이내에 검토되어야 한다.

[1387] ^h연구자가 신속한 기간 내에 결과가 필요한 경우, 이들 패널에 대한 지역 실험실 평가는 입수되어 사용될 수 있다. 실험실 평가에 대한 더욱 상세한 정보를 위해서는 섹션 5.6.5 및 Laboratory Manual을 참고하라.

[1388] 스크리닝시에 평가될, 간염 B 표면 항원 및 간염 C 항체 (항체 시험이 양성인 경우, HCV RNA 반사 시험 포함).

[1389] 종양 조직 (보관용)은 이용가능할 때마다, 연구 치료의 제1 투여 이전에 얻을 것이다. 포르말린-고정되고 파라핀 포매된 (FFPE) 종양 블록이 바람직하나, 이것이 가능하지 않은 경우, 12개의 비염색된 신선한 절단 FFPE 슬라이드를 얻어야 한다. 구체적인 치침에 대해서는 Translational Medicine Laboratory Manual을 참고하라.

[1390] ^kC1D1 이후, PK 샘플은 카보잔티닙의 이전 투여의 대략 8 시간 이상 이후에 수집되어야 하고, 카보잔티닙이 그 일자에 투여될 경우, PK 샘플은 카보잔티닙 투여 이전에 수집되어야 한다. 연구자는 카보잔티닙의 가장 최근의 이전 투여의 일자 및 시간에 대해 대상체에 질문을 할 것이고, 이 정보는 적절한 CRF 페이지 상에 기록될 것이다.

[1391] ^l추가적인 혈액 샘플은, 선택적인 종양 조직 샘플이 입수되고, 이러한 조직 샘플 수집이 바이오마커 분석에 대한 일정화된 혈액 수집과 일치하지 않는 경우, 수집되어야 한다.

[1392] ^m아테졸리주맙 투여는 19 일 미만으로 떨어져서 투여되지 않을 것이다.

부록 C: 유지기

[1394] 모든 연구 종점을 절절히 평가하기 위하여 충분한 데이터가 수집된 경우, 및 후원자의 연구 장소 통지 시에, 연구 치료를 유지하고 있는 대상체는 연구 유지기로 들어갈 것이다. 유지기의 개시 시에, 후원자는 이 연구 범위 내에서 약물의 안전성 및 효능이 규제 목적으로 충분히 확립되었다고 간주하였다.

[1395] 유지기에, 대상체는 프로토콜-정의된 중단에 대한 기준을 만족할 때까지 (프로토콜 섹션 3.8) 연구 치료를 계속 받을 것이다. 대상체는 주기적인 안전성 평가 (지역 실험실 시험 포함) 및 종양 평가를 수행할 것이고; 이들 평가의 특성 및 빈도는 케어 기준을 따라서 수행될 것이다. 대상체 방문이 충분한 빈도로 발생하고, 적절한 평가가 실행되어 대상체 안정성을 보장하는 것은 연구자의 책임이다.

[1396] 여전히 연구에 등록된 대상체에 대한 중요한 안전성 정보를 계속하여 수집하기 위하여, SAE, AESI, 및 다른 보고할만한 사건 (임신 및 휴유증을 갖는 약물 과오)의 보고가 프로토콜 (섹션 8.2.1)에 따라 계속될 것이다.

[1397] 추가로, 이하의 AE는, 심각도와는 무관하게, 프로토콜 섹션 8.2에 기재된 SAE의 보고에서와 동일한 과정을 사용하여 보고될 것이다 (다만, SAE 보고 시간표 요건은 이들 카테고리에 보고된 비-심각성 사건에는 적용되지 않는다):

[1398] · 심각도와는 무관하게, 연구 치료 중단을 초래하는 부작용 (irAE 포함)

[1399] · 심각도와는 무관하게, 연구 치료 용량 변경을 초래하는 (즉, 연구 치료의 일시 중단, 지연 또는 감소를 초래하는) 부작용 (irAE 포함).

[1400] 연구 약물 책임(accountability)은 섹션 6.4에 기재된 바와 같이 계속될 것이다.

[1401] 이하 평가의 유지기 일정을 참고하라. 연구 치료 공급을 받기 위해서는, 대상체가 기준 케어에 따라 실시된 안전성 및 종양 평가를 위한 클리닉 방문보다 더욱 자주 연구 기관을 방문할 필요가 있을 수 있다.

[1402] 연구 장소 모니터링 방문은 GCP에 대한 고수, 프로토콜 순응도, 적합한 대상체 안전성 후속-조치, 연구 약물 책임, 및 SAE 및 다른 보고할만한 사건의 보고를 보장하기 위해, 감소된 빈도로 발생할 것이다.

[1403] 유지기 동안, 어떠한 데이터도 CRF에 들어가지 않을 것이다. 연구 중앙 실험실 샘플은 입수되지 않을 것이다.

지역 실험실 결과를 연구 지역 실험실 관리 벤더에 제출하지 않는다.

유지기기에 대한 평가의 일정	
평가	연구 기간 / 방문
연구 약물 책임	<p>피험체가 연구 치료를 받는 동안 (치료가 영구 중단될 때까지)</p> <p>연구 약물이 배분될 때마다</p> <p>아데졸리주맙: 3 주 (-2 일)마다 1 회, 카보잔티닙: 매일</p> <p>연구 치료는 중단을 위한 기준이 만족될 때까지 계속될 수 있다(섹션 3. 6). 대상체는 조합의 하니의 성분에 의한 치료를 중단하고, 후원자와 풍자에 따라 다른 한편으로 치료를 계속할 수 있다.</p>
안전성 평가: 임상 검사 및 지역 실험실 평가	케어 표준에 따른 빈도
SAE, AESI, 및 다른 보고할 만한 사건 (임신 및 휴유증을 갖는 의료 과오)의 보고	색션 8.2에 따른 후원자에 대한 보고서 제출
심각도와 무관한 AE (iAE 포함)의 보고.	<p>색션 8.2에 따른 후원자에 대한 보고서 제출</p> <p>• 연구 치료 종단을 초래한. 치료의 일시 중단, 지연, 또는 감소를 유발함)</p>
증양 평가: SOC에 따른 화상화 방법	케어 표준에 따른 빈도
AE, 부작용; irAE, 면역-관련 부작용; SAE, 심각한 부작용; SOC, 케어의 표준.	

[1404]

어떠한 데이터도 전자적 케이스 리포트 형태로 도입되지 않을 것이다. 지역 실험실 결과를 연구 지역 실험실 관리 벤더에, 방사선촬영 이미지를 연구 중앙 화상화 벤더에 제출하지 않는다.

[1405]

^a치료-후 방문은 대상체가 아직 갖고 있는 모든 미사용 약제를 회수할 목적으로 요구될 수 있다.

[1406]

부록 D: 사전에 존재하는 자가면역성 질병 및 면역 결핍

[1407]

대상체에 대하여 이들의 후천성 또는 선천성 면역 결핍 또는 자가면역성 질병의 내력에 대해 신중하게 질문을 해야한다. 이하의 표에 나열된 면역 결핍 또는 자가면역성 질병의 내력을 갖는 대상체는 연구 참여에서 배제된다. 이러한 배제에 대한 가능한 예외는 이하의 것들을 포함할 수 있다:

[1408]

- 아토피성 질병 또는 소아 관절통과 같은 엔티티의 의료 내력을 갖고, 자가면역성 질병의 임상적 의혹이 낮은 대상체

[1409]

- 갑상선 대체 호르몬의 안정된 투여 중인 자가면역-관련 갑상선 기능저하증, 인슐린 요법 중인 통제된 1형 진

성 당뇨병, 또는 기관지 확장제의 간헐적 사용이 요구되는 천식의 내력이 있는 대상체

- [1411] · 감염원 (예를 들어, 급성 라임 관절염)의 치료시 해결되는 급성 감염성 질병의 일시적인 자가면역성 징후를 갖는 대상체

[1412] 자가면역성 배제에 대한 임의의 불확실성에 대해 후원자에게 연락하라.

자가면역성 질병 및 면역 결핍

급성 파종성 뇌척수염 에디슨 병 강직성 척수염 항인지질 항체 증후군 재생불량성 빈혈 자가면역성 용혈성 빈혈 자가면역성 간염 자가면역성 부갑상선 기증져하증 자가면역성 뇌수수체염 자가면역성 심근염 자가면역성 난소암 자가면역성 고환암 자가면역성 혈소판 감소증 자반병 베체트 병 수포성 유사천포창 만성 피로 증후군 만성 염증 탈수초성 다발성 신경병증 처그-스트라우스 증후군 크론병	폐부근염 진성 당뇨병 1형 자율신경질조증 후천성 수포성 표피박리증 임신성 유천포창 거대세포성 동맥염 굿페스쳐 증후군 그레이브 병 길랭-바레 증후군 하시모토병 IgA 신장병증 염증성 장 질환 간질성 방광군 가와사키 병 람베르트 이튼 근무력 증후군 홍반성 낭창 라임병 - 만성 메니에르 증후군 무렌 체양 국소피부경화증 다발성 경화증 증증 근무력증	신경근긴장증 안구간대경련-근간대경련 증후군 시신경염 오드 감상선염 (Ord thyroiditis) 유천포창 악성 빈혈 결정성 다발성 동맥염 다발성 관절염 다선성 자가면역성 증후군 원발성 담즙성 간경화증 건선 라이터 증후군 류마티스 관절염 사르코이드증 폐부경화증 쇼그렌 증후군 전신 근강直 증후군 타카야수 동맥염 궤양성 대장염 백반증 보그트-고야나기-하라다 병 베게너 육아증증
--	---	---

[1413]

부록 E: 수행도 기준

ECOG 수행도 등급		Karnofskv 수행도 등급	
등급	상세 사항	폐센트	상세 사항
0	정상 활동, 완전 활동성, 제한없이 모든 질병-전 활동을 수행할 수 있음.	100	정상, 불만 없음, 질병의 증거 없음.
		90	정상 활동을 수행할 수 있음; 질병의 경미한 징후 또는 증상.
1	증상이 있으나, 보행가능함. 물리적으로 격력한 활동은 제한되나, 보행가능하고, 가볍거나 또는 좌식 특성의 일을 수행할 수 있음 (예를 들어, 가벼운 집안일, 사무 업무).	80	간신히 정상 활동을 함; 질병의 일부 징후 또는 증상 있음.
		70	스스로 케어함, 정상 활동을 수행하거나 또는 활동성 업무를 할 수 없음.
2	< 50%의 시간을 침상에서 보냄. 보행가능하고, 모든 자가-케어가 가능하나, 어떠한 업무 활동도 할 수 없음. 깨어있는 시간의 50% 초과를 일어나서 걸어다님.	60	가끔 도움이 필요하나, 자신(his/her)의 필요에 대한 케어가 가능하다.
		50	상당한 도움 및 빈번한 의료적 케어가 필요함.
3	> 50%의 시간을 침상에서 보냄. 단지 제한된 자가-케어가 가능하고, 깨어있는 시간의 50% 초과를 침상 또는 의자에 국한되어 지냄.	40	장애를 갖고, 특별한 케어 및 도움이 필요함.
		30	심한 장애가 있고, 필요한 경우 입원함. 사망에 임박하지 않음.
4	100% 누워만 있음. 완전 장애를 가짐. 어떠한 자가-케어도 수행할 수 없음. 완전히 침상 또는 의자에 국한되어 지냄.	20	매우 아프고, 필요한 경우 입원함. 사망에 임박하지 않음.
		10	빈사 상태, 치명적인 과정이 급속히 진행됨.
5	사망.	0	사망.

[1414]

- [1415] **부록 F:** Adapted from Eisenhauer et al 2009에서 채택된, 고형 종양 버전 1.1 (RECIST 1.1)에서의 반응 평가 기준
- [1416] **정의**
- [1417] **기준:** 기준은 연구 치료를 받기 전에 가장 최근에 수행된 평가로서 정의된다. 기준 평가는 프로토콜 자격 기준에서 정의된 기간 내에 수행되어야 한다.
- [1418] **측정가능한 병변:** 이하에 기재된 바와 같이 림프절을 제외하고, 측정가능한 병변은 CT 스캔에 의해 적어도 1개 치수 (기록될 최장 직경)가 $> 10 \text{ mm}$ 로 정확하게 측정될 수 있는 것들로 정의된다 (CT 스캔에서 슬라이스 두께가 5 mm 초과인 경우, 측정가능한 병변의 최소 길이는 슬라이스 두께의 2배이다).
- [1419]
 - 병적으로 크고 측정가능하다고 간주될 경우, 림프절은 CT 스캔으로 측정한 경우 (CT 스캔 슬라이스 두께는 5 mm 이하를 권고함), 단축에서 $> 15 \text{ mm}$ 이어야 한다. 기준 및 후속-조치에서, 단지 단축만이 측정 및 기록될 것이다.
- [1420]
 - MRI는 일부 해부학적 부위의 병변에 대해서는 조영-증강 CT로 대체될 수 있으나, 폐의 병변에 대해서는 그러하지 않다. 측정을 위한 최소 크기는 슬라이스 두께가 5 mm이고 캡이 없이 수행되는 한, CT (10 mm)에서와 동일하다. MRI가 더 두꺼운 슬라이스로 수행되는 경우, 기준시 측정가능한 병변의 크기는 슬라이스 두께의 2배여야 한다. 내부 슬라이스 캡이 있는 사건에서, 이는 또한 기준시 측정가능한 병변의 크기를 결정하는데 고려될 필요가 있다.
- [1421] **비-측정가능한 병변:** 작은 병변 (최장 직경 $< 10 \text{ mm}$, 또는 > 10 내지 $< 15 \text{ mm}$ 의 단축을 갖는 병변 림프절)을 포함하는 모든 다른 병변 (또는 질병 부위)은, 비-측정가능한 것으로 간주된다. 단축이 $< 10 \text{ mm}$ 인 림프절은 비-병원성으로 간주되고, 기록되거나 또는 이후 계속되지 않는다. 뼈 병변, 연수막 질병, 복수, 늑막/심막 삼출, 림프관염 피부/폐렴, 및 복부 종괴 (이후 CT 또는 MRI 없음)는, 비-측정가능한 것으로 간주된다.
- [1422] **표적 병변:** 장기당 최대 2개의 병변까지, 총 5개의 병변은, 모든 관련 장기를 대표하여 표적 병변으로서 식별되고, 기준시 측정 및 기록될 것이다. 표적 병변은 이들의 크기를 기준으로 선택되며 (최장 직경을 갖는 병변), 모든 관련 장기를 대표하며, 재생가능한 반복 측정에 적합한 것들이다. 때때로 최대 병변이 재생가능한 반복 측정에 적합하지 않은 환경에서는, 그 다음으로 가장 큰 재생가능하게 측정될 수 있는 병변이 선택되어야 한다는 것은 기정 사실일 것이다. 표적 병변은 각각의 평가시 측정될 것이다 (비-결절성 병변에 대해 최장축, 측정가능한 악성 결절성 병변에 대해서는 최단축).
- [1423] **비-표적 병변:** 모든 비-측정가능한 병변 (> 10 내지 $< 15 \text{ mm}$ 단축을 갖는 발병 림프절 포함) 및 5개 초과의 표적 병변에 대한 모든 측정가능한 병변을 포함하는 모든 다른 병변 (또는 질병 부위)은 비-표적 병변으로 식별되고, 기준시 보고된다. 이들 병변의 측정은 필요하지 않지만, 각각의 존재, 부재, 또는 드문 경우 명백한 진행이 후속-조치 전체에 걸쳐 기록될 것이다. $< 10 \text{ mm}$ 의 단축을 갖는 림프절은 비-병원성이라고 간주되고, 기록되거나 또는 이후 계속되지 않는다.
- [1424] 측정가능한 질병의 존재 하에 비-표적 병변의 진행으로 간주되기 위하여, 명백한 진행이란 비-표적 질병에서의 실질적인 악화로서 정의되어, 심지어 표적 질병에서의 SD 또는 PR의 존재 하에서도, 전체적인 종양 부하는 치료를 중단할 실익이 충분할 만큼 증가했다.
- [1425] **특이적 고려 사항**
- [1426] 임상 검사에 의한 병변은 이 연구에서의 반응에 대해서는 사용되지 않을 것이다.
- [1427] **낭성 병변**
- [1428]
 - 방사선촬영에 의해 정의된 단순 낭종의 기준을 만족하는 낭성 병변은, 이들이 정의상 단순 낭종이기 때문에, 악성 병변으로 고려되지 않을 것이다 (측정가능하지도 비-측정가능하지도 않음).
- [1429]
 - 낭성 전이를 나타내는 것으로 생각되는 낭성 병변은, 이들이 상기 기재된 측정의 정의를 만족시키는 경우, 측정가능한 병변으로 간주될 수 있다. 그러나, 동일한 대상체에 비-낭성 병변이 존재하는 경우, 이들은 표적 병변으로서의 선별을 위해 바람직하다.
- [1430] **뼈 병변**
- [1431]
 - 뼈 스캔, PET 스캔 또는 단순 촬영은, 뼈 병변을 측정하기에 적합한 식별가능한 화상화 기술로 간주되지 않

는다.

[1432] · 식별가능한 연조직 성분을 갖는 용해성 뼈 병변 또는 혼합된 용해성-아구성 병변은, 단면 화상화 기술, 예컨대 CT 또는 MRI에 의해 평가될 수 있는데, 상기 연조직 성분이 상기 기재된 측정의 정의를 만족시키는 경우, 측정가능한 병변으로 간주될 수 있다.

[1433] · 아구성 뼈 병변은 비-측정가능하지 않다.

[1434] 이전에 국소적 치료를 받은 병변

[1435] · 이전에 방사선 조사를 받은 부위 또는 다른 국소-영역 치료를 받은 부위에 위치한 병변은, 측정가능한 것으로 간주되지 않는다.

[1436] 화상화 방법

[1437] 기준시 각각의 식별 및 보고된 병변을 특성화하기 위해 사용된 동일한 평가 방법 및 동일한 기술이, 각각의 후속-조치 평가 동안 사용되어야 한다. 모든 측정은 측정자 또는 캘리퍼를 사용하여 미터 표기법에 따라 측정 및 기록되어야 한다. 화상화 기반 평가는, 이후 계속될 병변(들)이 시각화되지 않으나 임상 검사에 의해 평가될 수 있는 경우 (흉부의 생검-증명된 가시적 병변(들)라고도 지칭됨)가 아니라면, 임상 검사에 의한 평가에 바람직하다.

[1438] 흉부 x-선: 흉부 x-선은 이 연구에서 반응 평가를 위해 이용되지 않을 것이다.

[1439] 종래의 CT 및 MRI: 이 가이드라인은 CT 슬라이스 두께가 5 mm 이하라는 가정을 기초로 하여, CT 스캔 상의 병변을 측정을 정의하였다. CT 스캔에서 슬라이스 두께가 5 mm 초과인 경우, 측정가능한 병변의 최소 크기는 슬라이스 두께의 2배이다. MRI는 또한 폐를 제외한 (예를 들어, 바디 스캔에 대한) 특정 상황에도 허용가능하다.

[1440] MRI의 사용은 복합적인 논쟁 거리로 남아있다. MRI는 우수한 조영, 공간적, 및 시간적 해상도를 갖는다; 그러나, MRI에 관련된 많은 화상 획득 변수가 있고, 이들은 화질, 병변 설명도, 및 측정에 크게 영향을 준다. 추가로, MRI의 이용가능성은 세계적으로 다양하다. CT와 같이, MRI가 실시되는 경우, 사용된 스캐닝 시퀀스의 기술 명세는 질병의 유형 및 부위의 평가에 최적화되어야 한다. 또한, CT와 같이, 후속-조치에 사용된 모드는 기준에서 사용된 것과 동일한 것이어야 하며, 병변은 동일한 펄스 시퀀스에서 측정/평가되어야 한다. 모든 스캐너, 신체 부위, 및 질병에 대한 특이적 MRI 펄스 시퀀스 변수를 규정하는 것은, RECIST 가이드라인의 범주를 넘어서는 것이다. 이상적으로는, 동일한 유형의 스캐너가 사용되어야 하며, 이미지 획득 프로토콜은 이전 스캔에 가능한 한 근접하게 따라야 할 것이다. 바디 스캔은, 가능하다면, 호흡-정지 스캐닝 기술로 수행되어야 한다.

[1441] 양전자 방사 단층 촬영은 이 연구에서의 반응 평가를 위하여 사용되지 않을 것이다. 초음파: 초음파는 이 연구에서의 반응 평가를 위하여 사용되지 않을 것이다.

[1442] 뼈 스캔은 뼈 병변의 뼈 성분의 존재 또는 소멸을 평가하는데 사용될 것이다. CT 또는 MRI 스캔은 뼈 스캔의 결과를 확인하기 위해 사용될 것이다. 확인에 바람직한 방법은 MRI이다.

[1443] 종양 마커: 종양 마커는 이 연구에서 변화에 대해 평가될 수 있으나, 진행성 질병을 결정하는데 사용되지는 않을 것이다.

[1444] 세포학, 조직학: 치료 동안 나타나거나 악화되는 임의의 삼출물의 기원은, 세포학적으로 확인되지 않는 경우, 악성으로 간주될 것이다.

[1445] 시점 평가

[1446] 종양 평가의 빈도 및 일정은 프로토콜에서 정의된다. 일정은 연구 치료가 감소, 일시 중단, 지연 또는 중단되는지 여부와는 무관하게 유지될 것이다.

[1447] 기본적으로, 종양 및 림프절은 상기 제공된 정의에 따라서 표적 또는 비-표적 병변으로 분류 및 문서화된다. 동일한 장기에 관여하는 다수의 비-표적 병변을 단일 항목(예를 들어, '다수의 간 전이')으로 보고하는 것이 가능하다. 모든 기준-후 (후속-조치) 평가에서, 기준 유형 (표적, 비-표적)이 유지될 것이고, 병변은 시간의 경과에 따라 일관적인 경향으로 문서화 및 기재될 것이다 (예를 들어, 소스 문서에 동일한 순서대로 기록될 것이다).

[1448] 각각의 평가에서, 모든 표적 병변에 대한 직경(비-결절성 병변에 대해서는 최장축, 결절성 병변에 대해서는 단축)의 합이 계산되어, 소스 문서에 포함될 것이다. 직경의 기준 합산값(SoD)은 질병의 측정가능한 치수에서 임의의 객관적인 종양 퇴행을 추가로 특성화하기 위한 기준으로 사용될 것이다. 기준값 이후 (및 이를 포함) 최저

SoD (nadir)는 진행을 평가하기 위한 기준으로 사용될 것이다.

- [1449] 기준 이후, 표적 병변은 가능하다면 심지어 병변이 매우 작아진 경우에도 실제 크기로 문서화되어야 한다. 방사선 전문의의 소견으로 병변이 소멸된 사라진 경우, 0 mm으로 기록되어야 한다. 병변이 존재하나 너무 작아서 측정할 수 없는 경우, '너무 작아서 측정할 수 없음"이라는 표시, 이것은 소스 문서에 포함되어야 한다.
- [1450] 표적 병변에 대하여, 측정은 미터 표기로 실시되고 기록되어야 한다. 모든 종양 측정은 밀리미터로 기록되어야 한다.
- [1451] 비-표적 병변은 정량적으로 평가될 것이고 (존재하거나, 해결된, 또는 명백한 진행), 새로운 병변은 존재하는 경우, 별도로 문서화될 것이다.
- [1452] 각각의 평가에서, 진행 상태는 표적 병변, 비-표적 병변, 및 새로운 병변에 대한 시점 상태에 기초하여 결정될 것이다.
- [1453] 새로운 병변의 발견은 스캐닝 기술에서의 차이점에 기인해서는 안되며, 화상화 모드 또는 결과물의 변화는 종양이 아닌 다른 어떤 것을 나타내는 것으로 생각된다. 치료에 대한 반응의 일부로서 사전에 존재하는 병변의 괴사는, '새로운' 낭성 병변을 정의하기 전에 배제되어야 한다. 기준 시점에서 스캐닝되지 않은 해부학적 위치에서의 후속-조치 연구에 대해 식별된 병변은, 기본적으로 새로운 병변으로 간주된다. 새로운 병변이 작은 크기 때문에 모호한 경우, 절대적으로 새로운 병변이 있다고 확인하기 위해 필요한 스캔을 반복하고, 진행은 초기 스캔 일자를 사용하여 표기될 것이다(declare).
- [1454] 시점 진행은 단지 뼈 스캔 결과물에만 기초할 수 없다. 뼈 스캔은 필요한 경우 CT/MRI에 의한 참고 화상화를 도출하는데 사용될 것이다. 이들 CT/MRI 결과물은 진행의 결정에 사용될 것이다.

시점 반응 기준

표적 병변 시점 반응 (TPR)

완전 반응 (CR)	모든 표적 병변의 소멸. 모든 발병성 림프절 (표적 또는 비-표적 여부와 무관함)은 단축이 <10 mm로 감소하여야 한다.
부분 반응 (PR)	표적 병변의 SoD 의 적어도 30% 감소, 참고로서 기준 SoD 이 체택됨.
안정성 질병 (SD)	PR 을 정성화하기에 충분한 수축도 없고 PD 를 정성화하기에 충분한 증가도 없음.
진행성 질병 (PD)	표적 병변의 SoD 의 적어도 20% 증가, 참고로서 기준 이후 (기준 포함) 최소 (nadir) SoD 가 체택됨. 20%의 상대적 증가 이외에, SoD 는 또한 적어도 5 mm 의 절대적 증가를 입증해야만 한다.
적용불가능함 (NA)	기본적으로 식별되는 표적 병변 없음.
평가 불가능함 (UE)	하나 이상의 표적 병변이 화상화되지 않고, SoD 의 나머지는 nadir SoD 에 비해 PD 에 대한 기준을 만족시키지 않는다.

SoD, 직경 (비-결절성 병변에 대해서는 최장 직경; 결절성 병변에 대해서는 단축)의 기준 합.

- [1455] 대상체에 대한 표적 병변이 소정의 시점에서 PR 및 PD 모두에 대한 기준을 만족시키는 경우, 표적 병변 반응은 PD이다.
- [1456] SoD의 nadir이 0인 경우 (즉, 대상체가 이전의 표적 병변 CR을 갖는 경우), 임의의 이전 표적 병변이 임의의 정도로 재출현할 때 PD를 구성한다.

비-표적 병변 시점 반응 (TPR)

완전 반응 (CR)	모든 비-표적 병변의 소멸. 모든 림프절은 크기에 있어서 비병원성이어야 한다(<10 mm 단축).
비-CR / 비-PD	하나 이상의 비-표적 병변(들)의 지속.
진행성 질병 (PD)	비-표적 병변의 명백한 진행. 명백한 진행은 통상 표적 병변 상태를 조작하지 않아야 한다. 이는 전체적인 질병 상태 변화 (단일 병변 증가가 아님)을 나타내어야 한다.
적용할 수 없음 (NA)	스크리닝시 식별되는 비-표적 병변이 없음.
평가 불가능함 (UE)	하나 이상의 비-표적 병변이 화상화되지 않았고, 나머지 비-표적 병변은 PD에 대한 기준을 만족시키지 않는다.

[1458]

새로운 병변 시점 반응 (TPR)

있음	처음으로 또는 재출현한, 후속 방문시에 존재하는 병변 (즉, 병변이 기본적으로 존재하고, 후속 방문 시 소멸하고, 나중에 재-출현함). 주의: CT 또는 MRI 스캔 상의 하나 이상의 새로운 병변의 출현은, 이를 결과물이 화상화 기술 또는 모드의 변화에 기인하지 않고도 분명한 경우, 진행되었다고 간주된다. 빠 스캔시, 새로운 병변은 PD로서 정량화되기에 불충분하다. 확인은 염려 부위에 CT 또는 MRI 를 실시하여 빠 스캔의 결과를 확인함으로서 이루어져야 한다. 확인에 바람직한 방법은 MRI 이다.
없음	후속-조치시 존재하는 새로운 병변 없음.
평가 불가능 (UE)	새로운 병변에 대해 평가되지 않거나 또는 불완전하게 평가 받은 대상체

[1459]

전체적인 시점 반응의 평가

표적 병변 TPR	비-표적 병변 TPR	새로운 병변 TPR	전체적인 TPR
CR	CR 또는 NA	없음	CR*
CR	비-CR/비-PD	없음	PR*
CR	UE	없음	PR*
PR	PD를 제외 한 일부	없음	PR*
SD	PD를 제외 한 일부	없음	SD
UE	PD를 제외 한 일부	없음	UE
PD	일부	없음 또는 있음 또는 UE	PD
일부	PD	없음 또는 있음 또는 UE	PD
일부	일부	있음	PD**
NA	CR	없음	CR*
NA	비-CR/비-PD	없음	비-CR/비-PD
NA	UE	없음	UE

CR, 완전 반응; PR, 부분 반응; SD, 안정성 질병; PD, 진행성 질병; UE, 평가 불가능; NA, 적용

불가능 (스크리닝시 이러한 병변 없음); 일부, CR, PR, SD, PD, NA, 또는 UE.

[1460]

소정의 시점에서의 전체 반응은 임의의 이전 또는 추후 시점에 할당된 전체 반응에 따라 달라지지 않는다 (즉, 시점 반응을 할당한 경우, 확인 요건은 고려되지 않는다).

- [1462] * CR 또는 PR의 전체 반응을 갖는 대상체는, 반응 기준을 처음으로 만족한지 4주 미만의 이후에 반복된 종양 평가를 실시해야 한다. 그러나, 확인의 존재 또는 부재는 시점 반응을 할당할 경우 고려되지 않는다.
- [1463] ** 병변이 사라지고 추후 시점에서 재출현한 경우, 이는 계속 측정되어야 한다. 그러나, 병변이 재출현한 시점에서의 대상체의 반응은 자신(his/her)의 다른 병변의 상태에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 대상체의 종양이 CR 상태에 이르고 병변이 재출현한 경우, 이후 대상체는 재발생 시점에 PD로 고려될 것이다. 대조적으로, 종양 상태가 PR 또는 SD이고 소멸되었던 하나의 병변이 재출현한 경우, 이의 최대 직경은 계산된 반응에 대하여 유지되는 병변들의 합산값에 추가되어야 한다.

확인

- [1465] 객관적인 반응의 확인의 주요 목적은 관찰된 반응 속도의 과다 평가를 피하는 것이다. 소정의 시점에서 PR 또는 CR의 전체 반응을 갖는 대상체에 대하여, 종양 측정치의 변화는 반응 기준을 처음으로 만족시킨지 4주 이상의 이후에 실시되어야 하는 반복 평가에 의해 확인되어야 한다. 그러나, 확인의 존재 또는 부재는 시점 반응을 할당할 경우 고려되지 않는다. 연구 프로토콜에서 결정할 때, 더 긴 간격이 또한 적절할 수도 있다.

최고의 전체 반응

- [1467] 최고의 전체 반응 (확인 요건 포함)은, 통계적 분석 동안 일련의 시점 반응으로부터 유도될 것이고, 각 시점에 반응을 할당할 경우 고려할 필요가 없다.

부록 G: 면역-관련 반응 기준 (개정된 RECIST)

[1469] 면역-관련 반응 기준 (개정된 RECIST)은 Wolchock et al 2009 및 Nishino et al 2013로부터 채택하였다.

[1470] 면역-관련 반응 평가에 대한 개정된 RECIST의 핵심 측면:

[1471] · 새로운 병변:

[1472] - 기준 이후의 새로운 병변은 반드시 방사선학적 진행을 정의하지는 않는다.

[1473] - 새로운 측정가능한 병변은 총 종양 부하에 첨가되고, 추후의 종양 평가시 계속 사용되었다

[1474] - 비측정가능한 새로운 병변은 완전 반응 상태가 불가능하게 한다

[1475] · 비-표적 병변:

[1476] - 비-표적 병변 진행은 방사선학적 진행을 정의하지는 않는다

[1477] - 모든 비-표적 병변의 소멸이 완전 반응 상태에 대해 요구된다.

[1478] · 방사선학적 진행:

[1479] - 단지 측정가능한 질병에만 기초하여 결정되었는가

[1480] - 병변 직경의 합 (SLD; 측정가능한 새로운 병변 포함)의 > 20% 증가에 의해 정의되었는가

[1481] - 문서화된 1일차 이후 > 4 주에 확인되지 않은 방사선학적 진행은 면역-반응 기준에 의한 방사선학적 진행이 아니다

[1482] - 최고의 반응은 임의의 횟수의 방사선학적 진행 평가 이후에 발생할 수 있다.

개정된 RECIST 기준에 의한 전체적인 면역-관련 시점 반응의 평가

기준

표적병변 TPR	비-표적 TPR	새로운 측정가능한 병변	새로운 비-측정가능한 병변	irSLD 종양 부하 (측정가능한 새로운 병변 포함)의 % 변화	총면역-관련 TPR
CR	CR	없음	없음	-100%	irCR
PR	일부	일부	일부	< -30%	irPR
SD	일부	일부	일부	> -30% 내지 < +20%	irSD
PD	일부	일부	일부	> +20%	irPD

[1483]

[1484] CR, 완전 반응; PR, 부분 반응; SD, 안정성 질병; PD, 진행성 질병, ir, 면역-관련; SLD, 병변 직경의 합; TPR, 시점 반응.

[1485] 개정된 RECIST에 따른 시점 반응 및 최고의 전체 반응 (확인 요건 포함)은, 통계적 분석 동안 연구자에 의해 수행된 종양 평가로부터의 유도될 것이다.

부록 H: 투입-관련 반응 가이드라인

NCI CTCAE 버전 4.0에 의한 투입-관련 반응 등급	투입-관련 반응 관리 가이드라인
등급 1: 가벼운 일시적인 반응; 투입 일시 중단의 필요 없음; 개체의 필요 없음	• 임상적으로 필요한 경우 생명 징후를 모니터링하라.
등급 2: 투입 일시 중단이 필요하나 증상 치료 (예를 들어, 항히스타민제, NSAID, 진정제, IV 유체)에 즉각 반응함; < 24 시간 동안 필요한 예방 약제	<ul style="list-style-type: none"> • 투입 일시 중단 • 적절한 보조 치료 (예: 항히스타민제, 아세트아미노펜, NSAID, IV 유체, 진정제)를 제공하라 • 임상적으로 필요한 경우 생명 징후를 모니터링한다 • 아데졸리주맙 투입은 보조 치료의 개시 직후 증상이 해결되는 경우, 더 낮은 투입량으로 재시작할 수 있다. • 예비 투약은 다음 일정의 아데졸리주맙 투입을 위해 필요하다. • 적절한 예비 투약에도 불구하고 등급 2 투입 반응이 발생하는 경우, 아데졸리주맙 치료의 영구 중단을 고려하라
등급 3: 현장 (즉, 증상적 약제 및/또는 잠깐 동안의 투입 중단에 대해 신속하게 반응하지 않음); 초기 개선 이후 증상의 재발; 다른 임상적 휴유증을 위한 입원	<ul style="list-style-type: none"> • 투입 일시 중단 • •적절한 보조 치료를 제공하라 • (예: 항히스타민제, 아세트아미노펜, NSAID, IV 유체, 마취제, 코르티코이드, 에피네프린, 산소 증압제 또는 호흡기)
등급 4: 생명을 위협하는 결과; 긴급한 개입이 필요함	<ul style="list-style-type: none"> • 임상적으로 필요한 경우 생명 징후를 모니터링한다 • 임상적 휴유증에 대해 필요한 입원 (예: 신장 손상, 폐 첨융물) • 아데졸리주맙 치료를 영구적으로 중단한다

IV, 정맥내; NSAID, 비-스테로이드성 항-염증성 약물, PO, 경구 투여.

[1486]

적절한 의료진 및 소생 장비가 아데졸리주맙에 의한 투입 동안 이용가능해야 한다

[1487]

추후 아데졸리주맙 투입을 위한 예비투약:

[1488]

• 예비 투약은 아데졸리주맙 투입의 대략 1.5 시간 이전에 투여될 수 있다.

[1489]

• 예: 디펜히드라민 50 mg PO 및 아세트아미노펜 500-1000 mg PO 또는

[1490]

동등한 용량의 유사 약제

[1491]

참고 문헌: Doessegger and Banholzer 2015