



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0134690  
(43) 공개일자 2021년11월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/2818 (2013.01)  
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7030808
- (22) 출원일자(국제) 2020년02월27일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년09월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/020018
- (87) 국제공개번호 WO 2020/176699  
국제공개일자 2020년09월03일
- (30) 우선권주장  
62/811,827 2019년02월28일 미국(US)

- (71) 출원인  
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.  
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
- (72) 발명자  
푸리 매튜 지.  
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.  
로위 이스라엘  
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
- (74) 대리인  
장훈

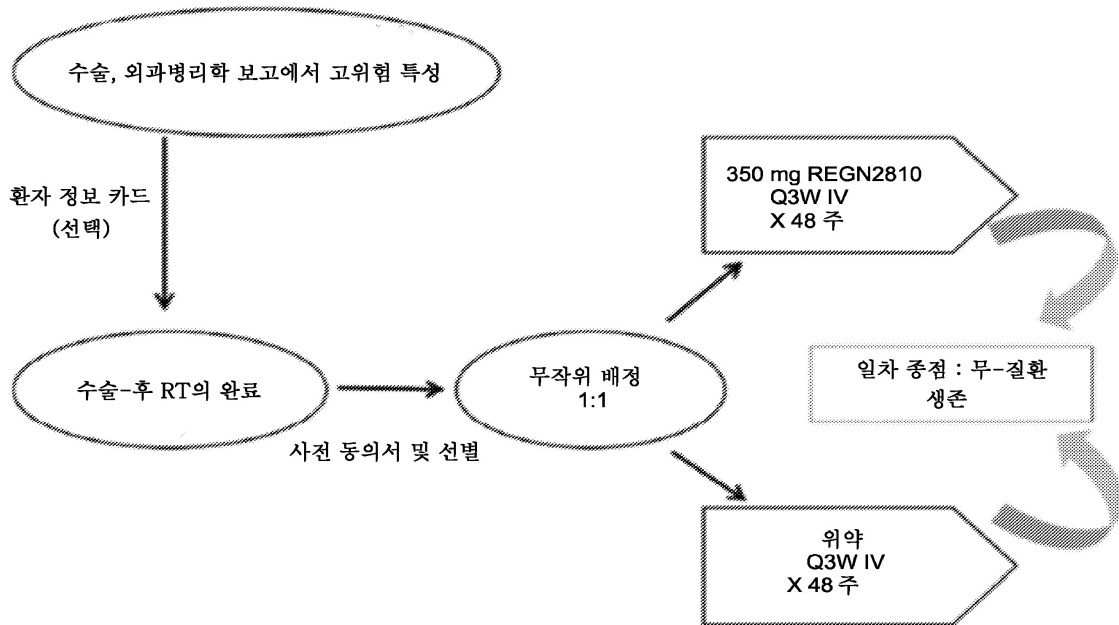
전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 발명의 명칭 피부 암을 치료하기 위한 PD-1 억제제의 투여

(57) 요약

본 개시내용은 피부 암 환자에서 종양 성장을 치료 또는 억제하는 방법에 관한 것이고, 여기서, 상기 방법은 상기 환자에게 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 억제제의 치료학적 유효량 (예를 들면, PD-1, PD-L1, 및/또는 PD-L2에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)을 투여함을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 방법은, (뒷면에 계속)

대표도



환자가 피부 암, 예를 들면, CSCC를 위한 수술 및 임의의 방사선 요법을 완료한 후, 질환 재발의 고위험 상태에 있는, 환자에게 아쥬반트 치료로서 PD-1 억제제의 치료학적 유효량을 투여함을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 방법은 네오아쥬반트 치료로서 PD-1 억제제의 치료학적 유효량을 계획된 피부 암 수술 전에 피부 암 환자에게 투여함을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 방법은 계획된 피부 암 수술 전에 네오아쥬반트 치료로서 PD-1 억제제의 치료학적 유효량을 피부 암 환자에게 투여하고, 후속적으로 이러한 수술 후 아쥬반트 요법으로서 PD-1 억제제를 환자에게 투여함을 포함한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2039/545* (2013.01)

*A61K 2039/55* (2013.01)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(a) 피부 암 환자를 선택하는 단계로서, 상기 환자가 상기 피부 암을 치료하기 위한 수술 및/또는 방사선 요법을 완료한, 단계; 및

(b) 후속적으로 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 억제제의 치료학적 유효량을 포함하는 아쥬반트(adjuvant) 치료를 상기 환자에게 투여하는 단계

를 포함하는 종양의 치료 또는 종양 성장의 억제 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자가 수술 및 임의로, 수술-후 방사선 요법을 완료한, 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 피부 암이 피부 편평세포 암종 (squamous cell carcinoma; CSCC), 기저세포 암종 (basal cell carcinoma; BCC), 메르켈 세포 암종, 또는 흑색종인, 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피부 암이 CSCC인, 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 CSCC 재발 위험이 높거나, 적어도 하나의 재발 사건을 앓고 있는, 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 환자가 하기 고-위험 특성 중 적어도 하나를 갖는, 방법:

(a) 피막외 확장 및 적어도 하나의 >20 mm 결절을 갖는 결절 질환(nodal disease);

(b) 통과 전이 (in-transit metastases; ITM);

(c) T4 병소;

(d) 신경 주위 침범 (perineural invasion; PNI); 및

(e) 재발성 CSCC 플러스 하기 추가 특성 중 적어도 하나:

(i) 재발 병소와 관련된  $\geq N2b$  질환;

(ii) 명목상(nominal)  $\geq T3$ ; 및

(iii)  $\geq 20$  mm 직경의 재발 병소.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 상기 PD-1 억제제 5 mg 내지 500 mg을 포함하는, 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 상기 PD-1 억제제 350 mg을 포함하는, 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가 하나 이상의 용량으로 투여되고, 각각의 용량이 직전 용량 후 2 내지 12 주, 바람직하게는 3 주에 투여되는, 방법.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 각각의 용량이 상기 PD-1 억제제 5 mg 내지 500mg, 바람직하게는 350 mg을 포함하는, 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가 정맥내 투여되는, 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)를 상기 방사선 요법 완료 후 2 내지 6 주에 수행하는, 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제의 투여가 후속 피부 암 재발의 감소된 위험 또는 후속 피부 암 재발의 발생정도 제로(zero)를 야기하는, 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제의 투여가, 아췌반트 피부 암 치료 부재하에 수술 및 방사선 요법의 완료 후 환자와 비교하여, 후속 피부 암 재발의 발생정도가 적어도 약 10% 감소됨을 야기하는, 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화학요법제, 코르티코스테로이드, 소염성 약물, 및/또는 이의 조합로부터 선택되는 추가 치료제를 투여함을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 항-PD-L2 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 3개의 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 3개의 CDR (LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서, HCDR1이 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖고; HCDR2가 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖고; HCDR3이 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖고; LCDR1이 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖고; LCDR2가 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖고; LCDR3이 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는, 방법.

**청구항 19**

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 1/2의 HCVR/LCVR 서열 쌍을 포함하는, 방법.

**청구항 20**

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 중쇄가 서열

번호 9의 아미노산 서열을 갖는, 방법.

**청구항 21**

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 경쇄가 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는, 방법.

**청구항 22**

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 중쇄가 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄가 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는, 방법.

**청구항 23**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가 세미플리맵 또는 이의 생물학적 등가물인, 방법.

**청구항 24**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가, 세미플리맵, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 피딜리주맵, MEDI0608, BI 754091, PF-06801591, 스파르탈리주맵, 캄렐리주맵, JNJ-63723283, 및 MCLA-134로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항-PD-1 항체인, 방법.

**청구항 25**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가, H1H8314N, 아벨루맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵, MDX-1105, LY3300054, FAZ053, STI-1014, CX-072, KN035, 및 CK-301로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항-PD-L1 항체인, 방법.

**청구항 26**

수술 및 수술-후 방사선 완료 후 피부 암의 아췌반트 치료에서 사용하기 위한 프로그래밍된 사멸 1 (PD-1) 억제제의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 3개의 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 3개의 CDR (LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 약제학적 조성물.

**청구항 28**

제27항에 있어서, HCDR1이 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖고; HCDR2가 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖고; HCDR3이 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖고; LCDR1이 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖고; LCDR2가 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖고; LCDR3이 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는, 약제학적 조성물.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 1/2의 HCVR/LCVR 서열 쌍을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 30**

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제 5 mg 내지 500 mg을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 31**

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제 350 mg을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 32**

제26항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피부 암이 CSCC인, 억제학적 조성물.

**청구항 33**

(a) 수술적 제거가 계획된 피부 암 환자를 선택하는 단계; 및  
 (b) 상기 수술적 제거 전에, 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 억제제의 치료학적 유효량을 포함하는 네오아쥘반트 (neoadjuvant) 치료를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 종양의 치료 또는 종양 성장의 억제 방법.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 상기 피부 암이 피부 편평세포 암종 (CSCC), 기저세포 암종 (BCC), 메르켈 세포 암종, 또는 흑색종인, 방법.

**청구항 35**

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 피부 암이 CSCC인, 방법.

**청구항 36**

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 CSCC 재발 위험이 높은, 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 상기 환자가 하기 고-위험 특성 중 적어도 하나를 갖는, 방법:

- (a) 피막의 확장 및 적어도 하나의 >20 mm 결절을 갖는 결절 질환;
- (b) 통과 전이 (ITM);
- (c) T4 병소;
- (d) 신경 주위 침범 (PNI); 및
- (e) 재발성 CSCC 플러스 하기 추가 특성 중 적어도 하나:
  - (i) 재발 병소와 관련된  $\geq N2b$  질환;
  - (ii) 명목상  $\geq T3$ ; 및
  - (iii)  $\geq 20$  mm 직경의 재발 병소.

**청구항 38**

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 네오아쥘반트로서 투여되는 상기 PD-1 억제제 5 mg 내지 500 mg을 포함하는, 방법.

**청구항 39**

제33항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 상기 네오아쥘반트로서 투여되는 상기 PD-1 억제제 350 mg을 포함하는, 방법.

**청구항 40**

제33항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제의 하나 이상의 용량이 네오아쥘반트 치료로서 투여되고, 각각의 용량이 직전 용량 후 2 내지 12 주, 바람직하게는 3 주에 투여되는, 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 각각의 용량이 상기 PD-1 억제제 5 mg 내지 500 mg, 바람직하게는 350 mg을 포함하는, 방법.

**청구항 42**

제33항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, (c) 상기 네오아주반트 치료에 후속하여, 상기 피부 암을 수술적으로 제거하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 단계 (c) 후 PD-1 억제제의 치료학적 유효량을 포함하는 아주반트 치료를 상기 환자에게 투여함을 추가로 포함하고, 상기 아주반트 PD-1 억제제가 상기 네오아주반트 PD-1 억제제와 동일하거나 상이할 수 있는, 방법.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 상기 아주반트 치료가 상기 PD-1 억제제 5 mg 내지 500 mg을 투여함을 포함하는, 방법.

**청구항 45**

제43항 또는 제44항에 있어서, 상기 아주반트 치료가 상기 PD-1 억제제 350 mg을 투여함을 포함하는, 방법.

**청구항 46**

제33항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가 정맥내 투여되는, 방법.

**청구항 47**

제33항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제의 투여가 후속 피부 암 재발의 감소된 위험 또는 후속 피부 암 재발의 발생정도 제로를 야기하는, 방법.

**청구항 48**

제33항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제의 투여가, 아주반트 피부 암 치료 부재하에 수술 및 방사선 요법의 완료 후 환자와 비교하여, 후속 피부 암 재발의 발생정도가 적어도 약 10% 감소됨을 야기하는, 방법.

**청구항 49**

제33항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 화학요법제, 코르티코스테로이드, 소염성 약물, 및/또는 이의 조합으로부터 선택된 추가 치료제를 투여함을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 50**

제33항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 항-PD-L2 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 51**

제33항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 3개의 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 3개의 CDR (LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

**청구항 52**

제51항에 있어서, HCDR1이 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖고; HCDR2가 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖고; HCDR3이 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖고; LCDR1이 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖고; LCDR2가 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖고; LCDR3이 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는, 방법.

**청구항 53**

제51항 또는 제52항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 1/2의 HCVR/LCVR 서열

쌍을 포함하는, 방법.

**청구항 54**

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 중쇄가 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는, 방법.

**청구항 55**

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 경쇄가 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는, 방법.

**청구항 56**

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 중쇄가 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄가 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는, 방법.

**청구항 57**

제33항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가 세미플리맵 또는 이의 생물학적 등가물인, 방법.

**청구항 58**

제33항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가, 세미플리맵, 니블루맵, 펨브롤리주맵, 피딜리주맵, MEDI0608, BI 754048, PF-06371548, 스파르탈리주맵, 캄델리주맵, JNJ-63313240, 및 MCLA-134로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항-PD-1 항체인, 방법.

**청구항 59**

제33항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가, H1H8314N, 아벨루맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵, MDX-1105, LY3300054, FAZ053, STI-1014, CX-031, KN035, 및 CK-301로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항-PD-1 항체인, 방법.

**청구항 60**

피부 암을 치료하기 위해 계획된 수술 전에 네오아주반트 치료에서 사용하기 위한 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 억제제의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 61**

제60항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 3개의 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 3개의 CDR (LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 약제학적 조성물.

**청구항 62**

제61항에 있어서, HCDR1이 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖고; HCDR2가 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖고; HCDR3이 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖고; LCDR1이 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖고; LCDR2가 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖고; LCDR3이 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는, 약제학적 조성물.

**청구항 63**

제62항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 1/2의 HCVR/LCVR 서열 쌍을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 64**

제60항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제 5 mg 내지 500 mg을 포함하는, 약제학적

조성물.

**청구항 65**

제60항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제 350 mg을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 66**

제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피부 암이 CSCC인, 약제학적 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 개시내용은, 피부 암을 갖는 환자를 선택하고 환자에게 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 억제제의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하는 종양 성장을 치료 또는 억제하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 피부 암은 미국에서 가장 일반적인 암이다 (참조: Guy et al., Am. J. Prev. Med. 48:183-87, 2015). 기저세포 암종 및 편평세포 암종을 포함하는 비-흑색종 피부 암의 5백4십만명의 추정 사례가 미국에서 2012년에 진단되었다 (참조: Rogers et al., JAMA Dermatol., 151(10):1081-86, 2015). 피부 편평세포 암종 (Cutaneous squamous cell carcinoma; CSCC)은 미국에서 기저세포 암종 (basal cell carcinoma; BCC) 다음으로 두번째-가장 일반적인 악성종양이다 (참조: Karia et al., J. Am. Acad. Dermatol. 68:957-66, 2013). 만성 일광 노출은 비-흑색종 피부 암의 지배적인 위험 요소이다.

[0003] CSCC는 피부의 침습과 함께 표피 각질세포의 악성 증식이고, 비-침습적 전구물질 병소, 예를 들면, 광선 각화증과 구별된다 (참조: Fernandez et al., Immunol Allergy Clin North Am 37(2):315-27, 2017). 전세계적 발생 정도는 광범위하게 다양하고, 오스트레일리아에서 최고 발생정도이고, 일부 아프리카에서 최저 발생정도이다 (참조: Lomas et al., Br J Dermatol, 166(5):1069-80, 2012). CSCC의 정확한 발생 정도는 공지되어 있지 않는데, 이는 대부분의 암 등록부에 포함되지 않기 때문이다. 그러나, CSCC의 발생 정도는, 단지 비-침습적 전구물질 병소만을 갖는 환자를 포함하지 않는 추정에 따르면 최근 수십년 동안 증가하였다 (참조: Lomas et al., Br J Dermatol, 166(5):1069-80, 2012) (Que et al., J Am Acad Dermatol, 78(2):237-47, 2018) (Rogers et al., Arch Dermatol, 146(3):283-87, 2010).

[0004] CSCC에 대한 위험 인자는 UV 노출, 고령, 및 면역억압을 포함한다 (참조: Alam et al., New Engl. J. Med. 344:975-83, 2001; Madan, Lancet 375:673-85, 2010). CSCC 또는 BCC로 진단받은 대다수의 개인이 매우 양호한 예후를 갖지만, CSCC는 BCC보다 공격적 재발 경향이 더 크다. 또한, CSCC로 진단받은 개인은, BCC로 진단받은 개인과 달리, 연령-매칭된 제어와 비교하여 사망률이 증가한다 (참조: Rees et al., Int. J. Cancer 137:878-84, 2015).

[0005] 외과적 절제는 CSCC 또는 BCC의 임상 관리의 중심 항목이다. 1차 목적은 암의 완전한 절제이고, 허용되는 미용적 결과는 이차적인 목적이다. CSCC에서 불량한 예후와 연관된 인자는 종양 크기 > 2 cm, 종양 깊이 > 2mm, 신경 주위 침범, 숙주 면역억압, 및 재발 병소를 포함한다. 그러나, 국소 진행성 및 전이성 CSCC 둘 다를 포함하는 진행성 CSCC를 발병하는 일부 환자는, 수술을 위한 후보자가 아니다. 이러한 일부 환자는 수술-후 방사선 요법 또는 화학요법을 투여받을 수 있지만, 이들은 안전성 및 내약성(tolerability) 염려 때문에 좋은 선택이 아닐 수 있다.

[0006] 영역(Field) 암발생은, UV 노출된 부위에서 다중 암성 병소로서 정의되고, 다수의 CSCC 환자의 특징이다. 추가로, 재발성 CSCC는 후속 재발 위험이 증가한다. 212명의 환자의 단일 보호시설 후향(retrospective) 연구에서, 재발성 CSCC는 1차 CSCC와 비교하여 절제 수술 후 다시 재발되는 경향이 2배였다 (참조: Harris et al., Otolaryngol Head Neck Surg, 156(5):863-69, 2017). 다수회 수술은 시간이 지남에 따라 외관이 변형되고, 수술 피로를 야기할 수 있다 - 즉, 신체적 및 감정적 쇠약은 연속 외과적 시술로부터 야기된다. 또한, 두경부의 아영역, 예를 들면, 귀, 관자놀이, 및 입술에서 CSCC는 더 악화된 임상 결과와 연관되었다 (참조: Brantsch et al., Lancet Oncol 9(8):713-20, 2008; Harris et al., Otolaryngol Head Neck Surg, 156(5):863-69, 2017; Thompson et al., JAMA Dermatol 2016; 152(4):419-28, 2016).

- [0007] BCC의 가장 일반적인 임상 하위유형은 결절 BCC이다. 덜 일반적인 임상 하위유형은 표재성, 구조(morphoic) (섬유화), 및 섬유상피성이다. 대부분 환자는 수술로 치유되지만, 적은 퍼센트의 환자는 재발 병소를 경험하거나 절제불가능한 국소 진행성 또는 전이성 질환을 발병한다. BCC에서 G-단백질 수용체 평활화 (SMO)의 종양형성 역할의 인식은 비스모데깅 및 소니데깅, 일반적으로 고슴도치(Hedgehog) 억제제 (HHI)로 언급되는 SMO의 경구 이용가능한 억제제의 개발을 야기하였다. HHI의 유해한 부작용에 추가하여, 하나의 HHI (비스모데깅) 진행 중인 환자의 경우, 또다른 HHI (소니데깅)를 사용한 후속적 치료는 종양 억제를 야기하지 않았음을 발견하였다 (참조: Danial et al., Clin. Cancer Res. 22:1325-29, 2016).
- [0008] 따라서, 피부 암, 예를 들면, CSCC 및 BCC를 위한, 특히 이전 수술에도 불구하고 재발된 피부 암을 위한 안전하고 효과적인 요법을 제공할 필요성이 여전히 존재한다.
- [0009] 추가로, CSCC 환자의 소수 일부는, 미국 암 합동 위원회, 8번째 에디션(the American Joint Committee on Cancer, 8th Edition) (AJCC, 2017)을 사용하는 암 병기결정(staging), 면역 상태, 림프혈관 침습, 결절 병발의 범위, 피막의 확장의 존재 및 치료 병력을 포함하는 다수 인자를 사용하여 평가하여, 고위험 CSCC를 갖는 것으로 고려된다. 수술-후 방사선요법이 고위험 케이스에 권고된다 (참조: Bichakjian et al., J Natl Compr Canc Netw, 16(6):742-74, 2018) (Stratigos, Eur J Cancer, 51(14):1989-2007, 2015). 그러나, 고위험 환자는 국소영역 재발 또는 원격 전이로 재발할 수 있다 (참조: Porceddu et al., J Clin Oncol, 36(13):1275-83, 2018). 따라서, 특히 고위험 환자에서 CSCC 재발 위험을 감소시키기 위한 필요성이 충족되지 않고 있다.

**발명의 내용**

- [0010] **요지**
- [0011] 하나의 측면에서, 개시된 기술은: (a) 피부 암 환자를 선택하는 단계로서, 환자가 피부 암을 치료하기 위한 수술 및/또는 방사선 요법을 완료한, 단계 및 (b) 후속적으로 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 억제제의 치료학적 유효량을 포함하는 아쥬반트 치료를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 종양의 치료 또는 종양 성장의 억제 방법에 관한 것이다. 하나의 실시형태에서, 종양의 치료 또는 종양 성장의 억제 방법은: (a) 피부 암 환자를 선택하는 단계로서, 여기서, 환자는 피부 암을 치료하기 위한 수술 및 임의로, 수술-후 방사선 요법을 완료하는 단계; 및 (b) 후속적으로 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 억제제의 치료학적 유효량을 포함하는 아쥬반트 치료를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 피부 암은 피부 편평세포 암종 (CSCC), 기저세포 암종 (BCC), 메르켈 세포 암종, 또는 흑색종이다. 또다른 실시형태에서, 피부 암은 CSCC이다. 또다른 실시형태에서, 환자는 CSCC 재발 위험이 높다. 하나의 실시형태에서, 환자는 전이성 질환을 갖고, 절제 수술을 받았다. 또다른 실시형태에서, 환자는 하기 고-위험 특성 중 적어도 하나를 갖는다: 피막의 확장 및 적어도 하나의 >20 mm 결절을 갖는 결절 질환; 통과 전이 (ITM); T4 병소; 신경 주위 침범 (PNI); 및 재발성 CSCC 플러스 하기 추가 특성 중 적어도 하나: 재발 병소와 관련된  $\geq N2b$  질환; 명목상  $\geq T3$ ; 및  $\geq 20$  mm 직경의 재발 병소.
- [0012] 또다른 실시형태에서, 치료학적 유효량은 PD-1 억제제 5 mg 내지 500 mg을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 치료학적 유효량은 PD-1 억제제 350 mg을 포함한다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 정맥내 또는 복강내 투여된다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 정맥내 투여된다. 또다른 실시형태에서, 단계 (b)는 수술 및/또는 방사선 요법 완료 후 2 내지 6 주에 수행하였다. 하나의 실시형태에서, PD-1 억제제의 하나 이상의 용량은 아쥬반트 치료로서 투여되고, 여기서, 각각의 용량은 직전 용량 후 2 내지 12 주에 투여된다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 본원에 개시된 투여 용법에 따라서 아쥬반트 치료로서 투여된다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제의 투여는 후속 피부 암 재발의 감소된 위험 또는 후속 피부 암 재발의 발생정도 제로를 야기한다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제의 투여는, 아쥬반트 피부 암 치료 부재하에 수술 및 방사선 요법의 완료 후 환자와 비교하여, 후속 피부 암 재발의 발생정도가 적어도 약 10% 감소됨을 야기한다. 또다른 실시형태에서, 상기 방법은 추가로 화학요법제, 코르티코스테로이드, 소염성 약물, 및/또는 이의 조합으로부터 선택된 두번째 치료제를 투여함을 포함한다.
- [0013] 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 항-PD-L2 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 3개의 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 3개의 CDR (LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 또다른 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖고; HCDR3은 서열번호 5

의 아미노산 서열을 갖고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖고; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는다. 또다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1/2의 HCVR/LCVR 서열 쌍을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는다. 또다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서, 경쇄는 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는다. 또다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄는 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는다.

[0014] 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 세미플리맵 또는 이의 생물학적 등가물이다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는, 세미플리맵, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 피딜리주맵, MEDI0608, BI 754091, PF-06801591, 스파르탈리주맵, 캄렐리주맵, JNJ-63723283, 및 MCLA-134로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항-PD-1 항체이다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는, H1H8314N, 아벨루맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵, MDX-1105, LY3300054, FAZ053, STI-1014, CX-072, KN035, 및 CK-301로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항-PD-L1 항체이다.

[0015] 또다른 측면에서, 개시된 기술은 수술 및 임의로, 수술-후 방사선 완료 후 피부 암의 아쥬반트 치료에서 사용하기 위한 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 억제제의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 하나의 실시형태에서, PD-1 억제제는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 3개의 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 3개의 CDR (LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 또다른 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖고; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖고; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는다. 또다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1/2의 HCVR/LCVR 서열 쌍을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 PD-1 억제제 5 mg 내지 500 mg을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 PD-1 억제제 350 mg을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 피부 암은 CSCC이다.

[0016] 또다른 측면에서, 개시된 기술은: (a) 수술적 제거가 계획된 피부 암 환자를 선택하는 단계; 및 (b) 상기 수술적 제거 전에, 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 억제제의 치료학적 유효량을 포함하는 네오아쥬반트 치료를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 종양의 치료 또는 종양 성장의 억제 방법에 관한 것이다. 하나의 실시형태에서, 피부 암은 피부 편평세포 암종 (CSCC), 기저세포 암종 (BCC), 메르켈 세포 암종, 또는 흑색종이다. 또다른 실시형태에서, 피부 암은 CSCC이다. 또다른 실시형태에서, 환자는 CSCC 재발 위험이 높다. 또다른 실시형태에서, 환자는 하기 고위험 특성 중 적어도 하나를 갖는다: 피막의 확장 및 적어도 하나의 >20 mm 절절을 갖는 절절 질환; 통과 전이 (ITM); T4 병소; 신경 주위 침범 (PNI); 및 재발성 CSCC 플러스 하기 추가 특성 중 적어도 하나: 재발 병소와 관련된  $\geq N2b$  질환; 명목상  $\geq T3$ ; 및  $\geq 20$  mm 직경의 재발 병소. 또다른 실시형태에서, 환자는 II기 내지 IV기 피부 암을 갖고, 여기서, 환자는 수술 후보자이다. 하나의 실시형태에서, 절제가능한 종양을 갖는 환자는 재발 위험 및/또는 기능의 결점 또는 상실 위험이 증가된다.

[0017] 또다른 실시형태에서, 치료학적 유효량은 네오아쥬반트로서 투여된 PD-1 억제제 5 mg 내지 500 mg을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 치료학적 유효량은 네오아쥬반트로서 투여된 PD-1 억제제 350 mg을 포함한다. 하나의 실시형태에서, PD-1 억제제의 하나 이상의 용량은 네오아쥬반트 치료로서 투여되고, 여기서, 각각의 용량은 직전 용량 후 2 내지 12 주에 투여된다. 또다른 실시형태에서, 상기 방법은 추가로: (c) 네오아쥬반트 치료에 후속하여, 피부 암을 수술적으로 제거함을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 상기 방법은 추가로 단계 (c) 후 PD-1 억제제의 치료학적 유효량을 포함하는 아쥬반트 치료를 환자에게 투여함을 포함하고, 여기서, 아쥬반트 PD-1 억제제는 네오아쥬반트 PD-1 억제제와 동일하거나 상이할 수 있다. 또다른 실시형태에서, 아쥬반트 치료는 PD-1 억제제의 하나 이상의 용량을 투여함을 포함하고, 여기서, 각각의 용량은 PD-1 억제제 5 mg 내지 500 mg을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 아쥬반트 치료의 각각의 용량은 PD-1 억제제 350 mg를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 아쥬반트 치료의 각각의 용량은 직전 용량 후 2 내지 12 주에 투여된다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 정맥내 또는 복강내 투여된다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 정맥내 투여된다.

[0018] 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제의 투여는 후속 피부 암 재발의 감소된 위험 또는 후속 피부 암 재발의 발생 정도 제로를 야기한다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제의 투여는, 아쥬반트 피부 암 치료 부재하에 수술 및 방사선 요법의 완료 후 환자와 비교하여, 후속 피부 암 재발의 발생정도가 적어도 약 10% 감소됨을 야기한다. 또다른 실시형태에서, 상기 방법은 추가로 화학요법제, 코르티코스테로이드, 소염성 약물, 및/또는 이의 조합으로부터 선택되는 두번째 치료제를 투여함을 포함한다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 또는

이의 항원-결합 단편, 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 항-PD-L2 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0019] 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 3개의 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 3개의 CDR (LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 또다른 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖고; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖고; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는다. 또다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1/2의 HCVR/LCVR 서열 쌍을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는다. 또다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서, 경쇄는 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는다. 또다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서, 중쇄는 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄는 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는다.

[0020] 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 세미플리맵 또는 이의 생물학적 등가물이다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는, 세미플리맵, 니볼루맵, 펨브롤리주맵, 피딜리주맵, MEDI0608, BI 754048, PF-06371548, 스파르탈리주맵, 캄렐리주맵, JNJ-63313240, 및 MCLA-134로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항-PD-1 항체이다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제는, H1H8314N, 아벨루맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵, MDX-1105, LY3300054, FAZ053, STI-1014, CX-031, KN035, 및 CK-301로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항-PD-L1 항체이다.

[0021] 또다른 측면에서, 개시된 기술은 피부 암을 치료하기 위해 계획된 수술 전에 네오아주반트 치료에서 사용하기 위한 프로그래밍된 사멸 1 (PD-1) 억제제의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 하나의 실시형태에서, PD-1 억제제는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 3개의 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 3개의 CDR (LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 또다른 실시형태에서, HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖고; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖고; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는다. 또다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1/2의 HCVR/LCVR 서열 쌍을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 PD-1 억제제 5 mg 내지 500 mg을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 PD-1 억제제 350 mg을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 피부 암은 CSCC이다.

[0022] 본원에 사용된 "PD-1 억제제"는 네오아주반트 PD-1 억제제 및 아주반트 PD-1 억제제 중 적어도 하나를 언급할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0023] 도 1은 실시예 1에 기재된 연구를 개략화하는 도표를 나타낸다.  
 도 2는 실시예 2에 기재된 연구를 개략화하는 도표를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0024] 상세한 설명

[0025] 본 개시내용은, 방법 및 조건이 다양할 수 있기 때문에, 기술된 특정한 방법 및 실험 조건에 제한되지 않는다는 것을 이해하여야 한다. 또한 본원에 사용된 용어는 특정한 실시형태만을 기술하기 위한 목적을 위한 것이고, 제한되는 것을 의도하지 않고, 본 개시내용의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것임을 이해하여야 한다.

[0026] 달리 한정되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 개시된 발명이 속하는 기술 분야의 숙련가가 통상 이해할 수 있는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 용어 "약"은, 특정하게 언급된 수치 값을 언급하여 사용되는 경우, 상기 값이 인용된 값으로부터 1% 이하까지 가변적일 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 본원에 사용된 표현 "약 100"은 99 및 101, 그 사이의 모든 값 (예를 들면, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.

- [0027] 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질을 본 개시내용의 실행에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 지금부터 기술된다.
- [0028] **종양의 치료 또는 종양 성장의 억제 방법**
- [0029] 본 개시내용은, 피부 암 환자를 선택하는 단계 및 PD-1 억제제 (예를 들면, PD-1, PD-L1, 및/또는 PD-L2, 또는 본원에 기재된 임의의 다른 "PD-1 억제제"에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 치료학적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피부 암 성장을 치료 또는 억제하는 방법을 포함한다. 본 개시내용에서, 항-PD-1 항체에 대한 언급은 특히 대표적인 PD-1 억제제를 예시하기 위해 제공되고, 개시내용의 범위를 제한하지 않는다. 하나의 실시형태에서, PD-1 억제제는 수술 및/또는 방사선 요법으로 환자를 치료하기 전에 투여된다. 특정 실시형태에서, 상기 방법은 피부 암을 치료하기 위한 수술 및 임의의 방사선 요법, 예를 들면, 수술-후 방사선 요법 완료 후 아쥬반트 치료로서 PD-1 억제제를 이를 필요로 하는 대상자에게 투여함을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 방법은 피부 암을 치료하기 위해 계획된 수술 전에 네오아쥬반트 치료로서 PD-1 억제제를 이를 필요로 하는 대상자에게 투여함을 포함하고, 여기서, 상기 방법은 임의로 피부 암을 치료하기 위한 수술 후 아쥬반트 요법으로서 PD-1 억제제를 환자에게 후속적으로 투여함을 추가로 포함할 수 있다.
- [0030] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은, (a) 피부 암 환자를 선택하는 단계로서, 환자는 하기 고위험 특성 중 적어도 하나를 갖는 단계: 피막의 확장 및 적어도 하나의 >20 mm 결절을 갖는 결절 질환; 통과 전이 (ITM); T4 병소; 신경 주위 침범 (PNI); 및 재발성 CSCC 플러스 하기 추가 특성 중 적어도 하나: 재발 병소와 관련된  $\geq$  N2b 질환; 명목상  $\geq$ T3; 및  $\geq$ 20 mm 직경의 재발 병소; 및 (b) 아쥬반트 또는 네오-아쥬반트 치료로서 PD-1 억제제의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 피부 암 성장을 치료 또는 억제하는 방법을 포함한다.
- [0031] 본원에 사용된 용어 "치료하는", "치료" 등은, 적어도 하나의 증상 또는 징후의 중증도를 완화 또는 감소시킴, 일시적 또는 영구적 기준으로 증상의 인과관계를 제거함, 종양 성장을 지연 또는 억제시킴, 종양 세포 부하 또는 종양 부하를 감소시킴, 종양 회귀를 촉진함, 종양 수축, 괴사 및/또는 소실을 야기함, 종양 재발을 예방함, 전이를 예방 또는 억제함, 전이 종양 성장을 억제함, 수술 필요성을 제거함, 및/또는 대상자의 생존 기간을 증가시킴을 의미한다. 다수 실시형태에서, 용어 "종양", "병변", "종양 병소", "암", 및 "악성종양"은 교환되어 사용되고, 하나 이상의 성장을 언급한다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 피부 암은 피부 편평세포 암종 (CSCC), 기저세포 암종 (BCC), 메르켈 세포 암종, 또는 흑색종이다. 일부 실시형태에서, 피부 암은 두경부의 편평세포 암종이다. 일부 실시형태에서, 피부 암은 진행성 CSCC이다. 일부 실시형태에서, 피부 암은 전이, 절제가능한, 절제불가능한, 재발, 또는 국소 진행 피부 암이다. 일부 실시형태에서, 피부 암은 CSCC이고, 이에 제한되는 것은 아니지만, 전이성 CSCC, 국소 진행성 CSCC, 절제가능한 CSCC, 절제불가능한 CSCC, 또는 재발성 CSCC를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 피부 암은 절제가능하고 재발성인 CSCC이다.
- [0033] 본원에 사용된 용어 "재발"은 환자에서 피부 암 (예를 들면, CSCC)의 빈번하거나 반복되는 진단 또는 개별적인 종양 병소(들), 예를 들면, 1차 종양 병소 및/또는 사진의 종양 병소의 재발을 나타낼 수 있는 신규한 종양 병소의 빈번하거나 반복되는 발생을 언급한다.
- [0034] 본원에 사용된 용어 "재발"은 국소, 국부, 또는 원격에 존재하는 하나 이상의 신규한 피부 암 (예를 들면, CSCC) 병소의 출현으로서 정의된다. 다수의 사례에서, 피부에서 신규한 병소는 만성 UV-매개된 피부 손상으로부터 영역 암발생에 기인하는 신규한 1차 종양이다 (참조: Christensen, F1000Res, 7, 2018). CSCC의 경우, 국소 또는 국부 (국소영역) 재발은 하기 질환 재발 부위 중 어느 것에 의해 정의된다: (a) HN CSCC의 경우, 쇄골 위 결절 또는 연조직 재발; (b) 비-HN CSCC의 경우, 절제된 종양의 첫번째 배출 결절 유역(drainage nodal basin) (또는 첫번째 배출 결절 유역 내에 연관된 연조직) 내의 재발; (c) 통과 전이, 1차 병소로부터 > 2 cm에 있지만 국부 결절 유역 위에는 없는 피부 또는 피하 전이로서 정의됨. 원격 재발은 하기 질환 재발의 부위 중 어느 것에 의해 정의된다: (a) HN CSCC의 경우, 쇄골 아래 결절 재발; (d) 비-HN CSCC의 경우, 절제된 종양 층의 첫번째 배출 결절 유역 위 재발. 2개 결절 유역에서 재발은, 심지어 인접한 경우조차 (즉, 2개 중격 결절 유역, 2개 골반 결절 유역), 원격 재발로 고려될 것이다; (e) 비-결절 조직의 재발 (이에 제한되는 것은 아니지만, 폐, 간, 뼈, 뇌를 포함함); (f) 표피 연관성 없이 피부 내에 원격 병소(들)로 정의되는 표피친화성(epidermotropic) 전이.
- [0035] 본원에 사용된 표현 "이를 필요로 하는 대상자" 또는 "이를 필요로 하는 환자"는 피부 암의 하나 이상의 증상

또는 징후를 나타내고/내거나, 고형 종양을 포함하는 피부 암으로 진단받고, 이를 위한 치료를 필요로 하는 사람 또는 비-사람 포유동물을 의미한다. 다수 실시형태에서, 용어 "대상자" 및 "환자"는 교환가능하게 사용된다. 상기 표현은 1차, 확립된, 또는 재발 종양 병소를 갖는 대상자를 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 표현은 고형 종양을 위한 치료를 갖거나 및/또는 이러한 치료를 필요로 하는 사람 대상자를 포함한다. 상기 표현은 또한 1차 또는 전이 종양 (진행성 악성종양)을 갖는 대상자를 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 표현은 이전 요법 (예를 들면, 수술 또는 항-암제, 예를 들면, 카보플라틴 또는 도세탁셀을 사용한 치료)에 저항성이거나 난치성이거나 이에 의해 적합하게 제어되지 않은 고형 종양을 갖는 환자를 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 표현은 하나 이상의 방식의 이전 요법 (예를 들면, 외과적으로 제거됨)으로 치료되었지만 후속적으로 재발된 종양 병소를 갖는 환자를 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 표현은, 치유 수술 또는 치유 방사선을 위한 후보가 아니고, 종래의 항-암 요법이, 예를 들면, 독성 부작용 때문에 권장되지 않는, 피부 암 종양 병소를 갖는 대상자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 상기 표현은 수술적 제거가 계획되어 있는 피부 암 종양 병소를 갖는 대상자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 상기 표현은 수술 후 이전 재발 병력 때문에 재발 위험이 높은 대상자를 포함한다.

[0036] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은 고형 종양을 갖는 대상자에서 사용된다. 본원에 사용된 용어 "고형 종양"은, 보통 낭종 또는 액체 영역을 포함하지 않는 조직의 비정상 덩어리를 언급한다. 고형 종양은 양성 (암이 아님) 또는 악성 (암)일 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "고형 종양"은 악성 고형 종양을 의미한다. 상기 용어는 이를 형성하는 세포 유형에 따라 칭명되는 상이한 유형의 고형 종양, 즉, 육종, 암종 및 림프종을 포함한다. 특정 실시형태에서, 용어 "고형 종양"은 치료를 필요로 하는 대상자에서 서로 별개로 위치한 하나 초과 종양 병소, 예를 들면, 2 이상, 5 이상, 10 이상, 15 이상, 20 이상, 25 이상의 병소를 포함한다. 특정 실시형태에서, 하나 초과 병소는 서로 원위에 위치한다.

[0037] 특정 실시형태에서, 개시된 방법은 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량을 항-종양 요법과 병용하여 투여함을 포함한다. 본원에 사용된 표현 "와 병용하여(in combination with)"는 PD-1 억제제가 항-종양 요법 전, 후 또는 동시에 투여됨을 의미한다. 항-종양 요법은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 종래의 항-종양 요법, 예를 들면, 화학요법, 방사선, 수술, 또는 본원의 다른 곳에 기재된 것을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 항-종양 요법은 수술을 포함한다. 하나의 실시형태에서, PD-1 억제제는 수술 및/또는 방사선 요법 전에 네오-아주반트 치료로서 투여된다. 또다른 실시형태에서, PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)는 수술 후, 방사선 요법 후, 또는 수술 및 수술-후 방사선 요법 후 아주반트 치료로서 투여된다. 특정 실시형태에서, PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)는 수술 및 임의로 수술-후 방사선 요법 후 투여된다.

[0038] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은: (a) 피부 암 환자를 선택하는 단계로서, 여기서, 피부 암은 CSCC, BCC, 메르켈 세포 암종, 또는 흑색종으로부터 선택되고, 여기서, 환자는 하기 고위험 특성 중 하나를 갖는다: 피막의 확장 및 적어도 하나의 >20 mm 결절을 갖는 결절 질환; 통과 전이 (ITM); T4 병소; 신경 주위 침범 (PNI); 및 재발성 CSCC 플러스 하기 추가 특성 중 적어도 하나: 재발 병소와 관련된  $\geq$ N2b 질환; 명목상  $\geq$ T3; 및  $\geq$ 20 mm 직경의 재발 병소; 및 (b) PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 진행 고형 종양, 예를 들면, CSCC를 가졌다. 특정 실시형태에서, 진행 고형 종양은 무통성 또는 공격적이다. 하나의 실시형태에서, 환자는 피부 암을 치료하기 위한 이전 수술 및/또는 방사선을 받았다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은 하기 고위험 특성 중 하나를 나타내는 환자를 기준으로 하여 CSCC의 재발 위험이 높은 CSCC 환자를 선택함을 포함하고: 피막의 확장 및 적어도 하나의 >20 mm 결절을 갖는 결절 질환; 통과 전이 (ITM); T4 병소; 신경 주위 침범 (PNI); 및 재발성 CSCC 플러스 하기 추가 특성 중 적어도 하나: 재발 병소와 관련된  $\geq$ N2b 질환; 명목상  $\geq$ T3; 및  $\geq$ 20 mm 직경의 재발 병소, 그리고 임의로 환자는 절제 수술을 받았다.

[0039] 특정 실시형태에서, 대상자는 요법 또는 수술 전, 후 이에 반응하지 않거나, 재발되었다 (예를 들면, 재발 병소를 경험함). 특정 실시형태에서, PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)를 대상자에게 정맥내 또는 복강내 투여한다. 일부 실시형태에서, 대상자는, 고-위험 결절 질환, T4 종양, 신경 주위 침범, 통과 전이, 또는 재발 이력 플러스 적어도 하나의 다른 위험 인자와 같은, 고위험 종양 특성을 갖는 CSCC를 갖는다.

[0040] CSCC의 재발 또는 CSCC 환자에서 질환 재발의 경우 본원에 사용된 표현 "고위험"은 하기 인자 중 적어도 하나를 언급한다: (a) 외과병리학 보고에서 피막의 확장 (ECE) 및 적어도 하나의 >20 mm 결절을 갖는 결절 질환 (ECE는 연관된 간질성(stromal) 반응의 존재 또는 부재하에 림프절 피막(capsule)을 통해 주위 결합 조직 내로 확장으로서 정의되고, 예를 들면, 임상 검사시 피부의 침습 및 인접 구조로 근조직/고정의 침윤을 포함함); (b) 1차 병소로부터 > 2 cm이지만 국부 결절 유역을 넘지 않는 피부 또는 피하 전이로 정의되는, 통과 전이 (ITM) (참조:

Leitenberger et al., J Am Acad Dermatol, 75(5):1022-31, 2016); (c) HN 병소 (AJCC, 2017) 및 비-HN 병소 (UICC, 2015)를 포함하는 T4 병소; (d) 명명된 신경의 임상 및/또는 방사선 연루로 정의된, 신경 주위 침범 (PNI) (UICC, Manual of Clinical Oncology, 9th ed., 2015) (e) 사전 절제된 종양의 영역 내에 발생하는 CSCC 플러스 하기 추가 특성 중 적어도 하나로 한정된 재발성 CSCC (AJCC, 2017): (i) 재발 병소와 연관된  $\geq N2b$  질 환, (ii) 명목상  $\geq T3$  (재발 병소 직경  $\geq 4$  cm 또는 정상 인접 상피의 과립층으로부터 측정된 작은 뼈 침식 또는 깊은 침습  $>6$  mm), 또는 (iii) 분화되지 않은 조직학 및  $\geq 20$  mm 직경의 재발 병소 (재발 종양은, 원래 외과 적 창상의 추정된 중심으로부터 측정된, 최종 결함의 가장 큰 반지름의 반지름방향 측정에 의해, 사전 절제된 CSCC의 영역 내에 존재하는 것이 기록되어야 한다).

[0041] 본 개시내용의 방법은, 특정 실시형태에 따라서, PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량을 추가 치료제, 치료학적 용법, 또는 치료학적 시술과 병용하여 대상자에게 정맥내 또는 복강내 투여함을 포함한다. 추가 치료제, 치료학적 용법, 또는 치료학적 시술을 항-종양 효능을 증가시키기 위해, 하나 이상의 요법의 독성 효과를 감소시키기 위해 및/또는 하나 이상의 요법의 투여량(dosage)을 감소시키기 위해 투여할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 추가 치료제, 치료학적 용법, 또는 치료학적 시술은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 화학요법, 사이클로포스파미드, 수술, 암 백신, 프로그램화된 사멸 리간드 1 (PD-L1) 억제제 (예를 들면, 항-PD-L1 항체), 림프구 활성화 유전자 3 (LAG3) 억제제 (예를 들면, 항-LAG3 항체), 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4 (CTLA-4) 억제제 (예를 들면, 이필리무맙), 글루코코르티코이드-유도 종양 괴사 인자 수용체 (GITR) 작용제 (예를 들면, 항-GITR 항체), T-세포 면역글로불린 및 뮤신 함유 -3 (TIM3) 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠자 (BTLA) 억제제, Ig 및 ITIM 도메인 (TIGIT) 억제제를 갖는 T-세포 면역수용체, CA28 활성화제, 4-1BB 작용제, CD38 억제제, CD47 억제제, 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO) 억제제, 혈관내피 성장인자 (VEGF) 길항제, 안지오펜텐-2 (Ang2) 억제제, 항-CD3 항체, 전환 성장인자 베타 (TGF $\beta$ ) 억제제, 표피 성장인자 수용체 (EGFR) 억제제, 종양-특이적 항원에 대한 항체 [예를 들면, CA9, CA125, 흑색종-관련 항원 3 (MAGE3), 암배아 항원 (CEA), 비멘틴, 종양-M2-PK, 전립샘-특이적 항원 (PSA), 뮤신-1, MART-1, 및 CA19-9], 항-CD3/항-CD20 이중특이성 항체, 백신 (예를 들면, 바실루스 칼메트-게랑(Bacillus Calmette-Guerin)), 과립구-대식세포 집락-자극 인자, 세포독소, 화학요법제, IL-6R 억제제, IL-4R 억제제, IL-10 억제제, 사이토킨, 예를 들면, IL-2, IL-7, IL-21, 및 IL-15, 소염성 약물, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 비-스테로이드 소염성 약물 (NSAID), 및 식이 보충제, 예를 들면, 항산화제. 특정 실시형태에서, PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)는 화학요법제 및/또는 수술을 포함하는 요법과 병용하여 투여할 수 있다.

[0042] 특정 실시형태에서, 수술 및 임의의 방사선 요법, 예를 들면, 수술-후 방사선 요법 완료 후 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)를 아췌반트 치료로서 피부 암 대상자에게 투여하는 것은, 모든 증기의 종양 세포의 완전한 소실을 야기하거나 ("완전 반응"), 종양 세포 또는 종양 크기의 적어도 30% 이상 감소를 야기하거나 ("부분 반응"), 또는 신규한 측정가능한 병소를 포함하는 종양 세포/병변의 완전 또는 부분 소실을 야기한다. 종양 감소를 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들면, X-선, 양전자 방출 단층 촬영 (PET), 컴퓨터단층촬영 (CT), 자기공명영상 (MRI), 세포검사, 조직학, 또는 분자 유전자 분석으로 측정할 수 있다.

[0043] 특정 실시형태에서, 수술 및 임의의 방사선 요법, 예를 들면, 수술-후 방사선 요법 완료 후 아췌반트 치료로서 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)를 피부 암 대상자에게 투여하는 것은, '치료 기준' (standard-of-care; SOC) 요법 (예를 들면, 화학요법, 수술 또는 방사선)으로 투여된 대상자와 비교하여, 대상자의 증가된 전 반적인 생존 (OS) 또는 무진행 생존 (PFS)을 야기한다. 특정 실시형태에서, PFS는, 임의의 하나 이상의 SOC 요법을 투여받은 대상자와 비교하여, 적어도 1 개월, 적어도 2 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월, 적어도 5 개월, 적어도 6 개월, 적어도 7 개월, 적어도 8 개월, 적어도 9 개월, 적어도 10 개월, 적어도 11 개월, 적어도 1 년, 적어도 2 년, 또는 적어도 3 년까지 증가한다. 특정 실시형태에서, OS는, 임의의 하나 이상의 SOC 요법을 투여받은 대상자와 비교하여, 적어도 1 개월, 적어도 2 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월, 적어도 5 개월, 적어도 6 개월, 적어도 7 개월, 적어도 8 개월, 적어도 9 개월, 적어도 10 개월, 적어도 11 개월, 적어도 1 년, 적어도 2 년, 또는 적어도 3 년까지 증가한다.

[0044] 특정 실시형태에서, 수술 및 임의로 수술-후 방사선 요법의 완료 후 아췌반트 치료로서 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량을 피부 암 대상자에게 투여하는 것은, 후속 피부 암 재발의 감소된 위험 또는 피부 암 재발의 발생정도 제로를 야기하고, 여기서, 대상자는 재발 위험이 높다. 특정 실시형태에서, PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량을 CSCC 환자에게 투여하는 것은, 피부 암을 치료하기 위한 수술 및/또는 방사선 요법 완료 후, 후속 CSCC 재발의 감소된 위험 또는 CSCC 재발의 발생정도 제로를 야기한다. 개시된 방법의 특정 실시형태에서, 피부 암을 치료하기 위한 수술 및 방사선 요법의 완료 후 PD-1 억

제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량을 CSCC 환자에게 투여하는 것은 아쥬반트 PD-1 억제제의 투여 후 적어도 6 개월 동안 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 년 또는 그 이상 동안 CSCC 재발의 발생정도 제로를 야기한다.

[0045] 특정 실시형태에서, PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량을 피부 암을 치료하기 위한 수술 및 방사선 요법의 완료 후 피부 암 환자에게 투여하는 것은, 아쥬반트 피부 암 치료 부재하에 수술 및 방사선 요법으로 치료받은 환자와 비교하여, 후속 CSCC 재발의 발생정도가 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90% 감소됨을 야기한다.

[0046] 특정 실시형태에서, 피부 암을 치료하기 위해 계획된 수술 전에 네오아쥬반트 치료로서 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)를 피부 암 대상자에게 투여하는 것, 및 임의로 후속적으로 피부 암을 치료하기 위한 수술 후 아쥬반트 요법으로서 PD-1 억제제를 환자에게 투여하는 것은, 모든 증거의 종양 세포의 완전한 소실을 야기하거나 ("완전 반응"), 종양 세포 또는 종양 크기의 적어도 30% 이상 감소를 야기하거나 ("부분 반응"), 신규한 측정가능한 병소를 포함하는 종양 세포/병변의 완전 또는 부분 소실을 야기한다. 종양 감소를 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들면, X-선, 양전자 방출 단층 촬영 (PET), 컴퓨터단층촬영 (CT), 자기공명영상 (MRI), 세포검사, 조직학, 또는 분자 유전자 분석으로 측정할 수 있다.

[0047] 특정 실시형태에서, 피부 암을 치료하기 위해 계획된 수술 전에 네오아쥬반트 치료로서 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)를 피부 암 대상자에게 투여하는 것, 및 임의로 후속적으로 피부 암을 치료하기 위한 수술 후 아쥬반트 요법으로서 PD-1 억제제를 환자에게 투여하는 것은, '치료 기준' (SOC) 요법 (예를 들면, 화학요법, 수술 또는 방사선)으로 투여된 대상자와 비교하여, 대상자의 전반적인 생존 (OS) 또는 무진행 생존 (PFS)을 증가시킨다. 특정 실시형태에서, PFS는, 임의의 하나 이상의 SOC 요법을 투여받은 대상자와 비교하여, 적어도 1 개월, 적어도 2 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월, 적어도 5 개월, 적어도 6 개월, 적어도 7 개월, 적어도 8 개월, 적어도 9 개월, 적어도 10 개월, 적어도 11 개월, 적어도 1 년, 적어도 2 년, 또는 적어도 3 년 까지 증가된다. 특정 실시형태에서, OS는, 임의의 하나 이상의 SOC 요법을 투여받은 대상자와 비교하여, 적어도 1 개월, 적어도 2 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월, 적어도 5 개월, 적어도 6 개월, 적어도 7 개월, 적어도 8 개월, 적어도 9 개월, 적어도 10 개월, 적어도 11 개월, 적어도 1 년, 적어도 2 년, 또는 적어도 3 년까지 증가된다.

[0048] 특정 실시형태에서, 계획된 수술 전에 네오아쥬반트 치료로서 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량을 피부 암 대상자에게 투여하는 것은 후속 피부 암 재발의 감소된 위험 또는 피부 암 재발의 발생정도 제로를 야기한다. 특정 실시형태에서, 피부 암을 치료하기 위해 피부 암 병소의 수술적 제거 전에, PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량을 CSCC 환자에게 투여하는 것은 후속 CSCC 재발의 감소된 위험 또는 CSCC 재발의 발생정도 제로를 야기한다. 개시된 방법의 특정 실시형태에서, 피부 암을 치료하기 위해 계획된 수술 전에 네오아쥬반트 치료로서 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량을 CSCC 환자에게 투여하는 것은, 수술 후 적어도 6 개월 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 년 또는 그 이상 동안 CSCC 재발의 발생정도 제로를 야기한다.

[0049] 특정 실시형태에서, 피부 암을 치료하기 위해 계획된 수술 전에 네오아쥬반트 치료로서 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량을 피부 암 환자에게 투여하는 것은, 네오아쥬반트 피부 암 치료 부재하에 수술 처치되지 않은 환자와 비교하여, 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90%까지 후속 CSCC 재발의 발생정도가 감소된다.

[0050] **PD-1 억제제**

[0051] 본원에 개시된 방법은 PD-1 억제제의 치료학적 유효량을 투여함을 포함한다. 본원에 사용된 "PD-1 억제제"는 PD-1의 활성 또는 발현을 억제, 차단, 폐기 또는 간섭할 수 있는 임의의 분자를 언급한다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 항체, 소분자 화합물, 핵산, 폴리펩타이드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변종일 수 있다. 적합한 PD-1 억제제 항체의 비-제한적 예는 항-PD-1 항체 및 이의 항원-결합 단편, 항-PD-L1 항체 및 이의 항원-결합 단편, 및 항-PD-L2 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 적합한 PD-1 억제제의 다른 비-제한적 예는 RNAi 분자, 예를 들면, 항-PD-1 RNAi 분자, 항-PD-L1 RNAi, 및 항-PD-L2 RNAi, 안티센스 분자, 예를 들면, 항-PD-1 안티센스 RNA, 항-PD-L1 안티센스 RNA, 및 항-PD-L2 안티센스 RNA, 및 우성 음성 단백질, 예를 들면, 우성 음성 PD-1 단백질, 우성 음성 PD-L1 단백질, 및 우성 음성 PD-L2 단백질을 포함한다. 상기한 PD-1 억제제의 일부 예는 예를 들면, US 9308236, US 10011656, 및 US 20170290808에 기술되어 있고, PD-1 억제제를 확인하는 이의 부분은 본원에 참조로서 포함된다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "항체"는 디설파이드 결합에 의해 상호-연결된 4개의 폴리펩타이드 쇠, 2개의 중(H) 쇠 및 2개의 경(L) 쇠, 뿐만 아니라 이의 다량체 (예를 들면, IgM)를 포함하는 면역글로불린 분자를 언급한다. 전형적인 항체에서, 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에 HCVR 또는  $V_H$ 로서 축약됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개 도메인,  $C_H1$ ,  $C_H2$  및  $C_H3$ 을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에 LCVR 또는  $V_L$ 로서 축약됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인 ( $C_L1$ )을 포함한다.  $V_H$  및  $V_L$  영역은 추가로, 프레임워크 영역 (FR)으로 언급되는 보다 보존된 영역과 함께 산재되어 있는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 언급되는, 추가변의 영역으로 세분될 수 있다. 각각의  $V_H$  및  $V_L$ 은, 아미노-말단에서 카복시-말단까지 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본 발명의 다양한 실시형태에서, 항-IL-4R 항체 (또는 이의 항원-결합 부분)의 FR는 사람 배선(germline) 서열과 동일할 수 있거나, 자연적으로 또는 인위적으로 변형될 수 있다. 아미노산 공통 서열은 2개 이상의 CDR의 사이드-바이-사이드(side-by-side) 분석에 기초하여 정의될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "항체"는 또한 완전 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0053] 본원에 사용된 용어 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등은, 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 자연 발생되거나, 효소적으로 수득가능하거나, 합성되거나, 또는 유전자 조작된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 단편은, 항체 가변 및 임의로 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현에 연루된 임의의 적합한 기준 기술, 예를 들면, 단백질분해 소화 또는 재조합 유전 공학 기술을 사용하여, 예를 들면, 완전 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는 공지되어 있고/있거나, 예를 들면, 시판 공급처, DNA 라이브러리 (예를 들면, 파지-항체 라이브러리를 포함함)로부터 용이하게 이용가능하거나, 합성될 수 있다. DNA는 예를 들면, 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 배치로 배열하거나, 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하고, 아미노산의 변형, 첨가 또는 결실 등을 수행하기 위해 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용하여 서열화되고 조작될 수 있다.

[0054] 항원-결합 단편의 비-제한적 예는 다음을 포함한다: (i) Fab 단편; (ii) F(ab')<sub>2</sub> 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단-쇄 Fv (scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 추가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위 (예를 들면, 단리된 상보성 결정 영역 (CDR), 예를 들면, CDR3 펩타이드), 또는 제한된 FR3-CDR3-FR4 펩타이드. 다른 조작된 분자, 예를 들면, 도메인-특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-삭제 항체, 키메라 항체, CDR-그래프트 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 나노바디 (예를 들면, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈 면역약제(small modular immunopharmaceuticals) (SMIPs), 및 샤크(shark) 가변 IgNAR 도메인은, 또한 본 발명에 사용된 표현 "항원-결합 단편" 내에 포함된다.

[0055] 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성일 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나 이를 갖는 프레임인 적어도 하나의 CDR을 포함한다.  $V_L$  도메인과 연관된  $V_H$  도메인을 갖는 항원-결합 단편에서,  $V_H$  및  $V_L$  도메인은 서로에 대해 임의의 적합한 배열로 위치할 수 있다. 예를 들면, 가변 영역은 이량체성일 수 있고,  $V_H$ - $V_H$ ,  $V_H$ - $V_L$  또는  $V_L$ - $V_L$  이량체를 포함할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체성  $V_H$  또는  $V_L$  도메인을 포함할 수 있다.

[0056] 특정 실시형태에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 결합된 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편 내에 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비-제한적인, 예시적인 배치는 다음을 포함한다: (i)  $V_H$ - $C_H1$ ; (ii)  $V_H$ - $C_H2$ ; (iii)  $V_H$ - $C_H3$ ; (iv)  $V_H$ - $C_H1$ - $C_H2$ ; (v)  $V_H$ - $C_H1$ - $C_H2$ - $C_H3$ ; (vi)  $V_H$ - $C_H2$ - $C_H3$ ; (vii)  $V_H$ - $C_L$ ; (viii)  $V_L$ - $C_H1$ ; (ix)  $V_L$ - $C_H2$ ; (x)  $V_L$ - $C_H3$ ; (xi)  $V_L$ - $C_H1$ - $C_H2$ ; (xii)  $V_L$ - $C_H1$ - $C_H2$ - $C_H3$ ; (xiii)  $V_L$ - $C_H2$ - $C_H3$ ; 및 (xiv)  $V_L$ - $C_L$ . 상기 열거된 예시적인 배치 중 어느 것을 포함하는, 가변 및 불변 도메인의 임의의 배치에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접적으로 결합될 수 있거나, 완전 또는 부분 힌지 또는 링커 영역에 의해 결합될 수 있다. 힌지 영역은, 단일 폴리펩타이드 분자에서 인접 가변 및/또는 불변 도메인 사이에 유연한 또는 반-유연한 링크(linkage)를 야기하는 적어도 2 (예를 들면, 5, 10, 15, 20, 40, 60 이상)개의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 게다가, 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편은, 서로에 대한 및/또는 하나 이상의 단량체성  $V_H$  또는  $V_L$  도메인과의 (예를 들면, 디설파이드 결합(들)에 의한) 비-공유 회합(association)에서 상기 열거된 가변 및 불변 도메인 배치 중 어느 것의 동중-이량체 또는 이중-이량체 (또는 다른 다량체)를 포함할 수 있다.

[0057] 본원에 개시된 방법에 사용된 항체는 사람 항체일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "사람 항체"는 사람 배선 면역 글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 언급한다. 그럼에도 불구하고, 본 개시내용의 사람 항체는, 예를 들면, CDR 및 특히 CDR3에서 사람 배선 면역글로불린 서열 (예를 들면, 무작위로 도입되는 돌연변이 또는 실험관내 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 부위-특이적 돌연변이 생성)에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "사람 항체"는, 또다른 포유동물 중, 예를 들면, 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이, 사람 프레임워크 서열 상으로 이식된 항체를 포함하는 것을 의도하지 않는다.

[0058] 본원에 개시된 방법에 사용된 항체는 재조합 사람 항체일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "재조합 사람 항체"는 재조합 수단으로 제조, 발현, 창작 또는 단리된 모든 사람 항체를 포함하고, 예를 들면, 숙주 세포로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체 (하기 추가로 기재됨), 재조합, 조합 사람 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 (하기 추가로 기재됨), 사람 면역글로불린 유전자에 대해 형질감염된 동물 (예를 들면, 마우스)로부터 단리된 항체 [예를 들면, 문헌을 참조함: Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295] 또는 사람 면역글로불린 유전자 서열이 다른 DNA 서열에 스플라이싱됨을 수반하는 임의의 다른 수단으로 제조, 발현, 창작 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 사람 항체는 사람 배선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 특정 실시형태에서, 그러나, 이러한 재조합 사람 항체는 시험관내 돌연변이 생성 (또는, 사람 Ig 서열에 대한 동물 형질전환이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이 생성)에 적용되고, 이에 따라, 재조합 항체의 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역의 아미노산 서열은, 사람 배선 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 서열로부터 유래되거나 이에 관련되지만, 생체내 사람 항체 배선 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0059] **항-PD-1 항체 및 이의 항원-결합 단편**

[0060] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 사용된 PD-1 억제제는 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 용어 "특이적으로 결합하는" 등은, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 생리학적 조건하에 비교적 안정한 항원과 복합체를 형성함을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지를 측정하는 방법은 당해 기술분야에 잘 공지되어 있고, 예를 들면, 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 예를 들면, 본 개시내용의 문맥에 사용되는 PD-1에 "특이적으로 결합하는" 항체는, 표면 플라즈몬 공명 검정으로 측정하여 약 500 nM 미만, 약 300 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만 또는 약 0.5 nM 미만의 K<sub>D</sub>로 PD-1 또는 이의 부분에 결합하는 항체를 포함한다. 그러나, 사람 PD-1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는, 다른 항원, 예를 들면, 다른 (비-사람) 종으로부터의 PD-1 분자에 교차-반응성을 가질 수 있다.

[0061] 특정한 예시적인 실시형태에 따라서, 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 미국 특허 제9,987,500호에 기재된 항-PD-1 항체 중 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR), 경쇄 가변 영역 (LCVR), 및 /또는 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하고, 상기 특허는 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 본 개시내용의 문맥에서 사용될 수 있는 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역 (HCDR) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역 (LCDR)을 포함한다. 특정 실시형태에 따라서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 HCDR (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 여기서, HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다. 또한 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2를 포함하는 LCVR을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은 항-PD-1 항체의 용도를 포함하고, 여기서, 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 예시적인 항체는 세미플리맵(또한 REGN2810, LIBTAYO<sup>®</sup>로서 공지됨)으로 공지된 완전 사람 항-PD-1 항체이다.

[0062] 특정한 예시적인 실시형태에 따라서, 본 개시내용의 방법은 REGN2810, 또는 이의 생물학적 등가물의 용도를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "생물학적 등가물"은, 단일 용량 또는 다중 용량으로 유사한 실험 조건하에 동일한 몰 용량으로 투여되는 경우, 이의 흡수 비율 및/또는 범위가 참조 항체 (예를 들면, REGN2810)의 것과 유의한

차이를 나타내지 않는 약제학적 등가물 또는 약제학적 대안물인 항-PD-1 항체 또는 PD-1-결합 단백질 또는 이의 단편을 언급한다. 본 개시내용의 문맥에서, 용어 "생물학적 등가물"은, PD-1에 결합되고, 안전성, 순도 및/또는 잠재성의 면에서 REGN2810와 임상적으로 의미있는 차이가 없는 항원-결합 단백질을 포함한다.

- [0063] 본 개시내용의 특정 실시형태에 따라서, 항-사람 PD-1, 또는 이의 항원-결합 단편은, 서열번호 1과 90%, 95%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 HCVR을 포함한다.
- [0064] 본 개시내용의 특정 실시형태에 따라서, 항-사람 PD-1, 또는 이의 항원-결합 단편은, 서열번호 2와 90%, 95%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 LCVR을 포함한다.
- [0065] 본 개시내용의 특정 실시형태에 따라서, 항-사람 PD-1, 또는 이의 항원-결합 단편은, 5 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR을 포함한다. 본 개시내용의 특정 실시형태에 따라서, 항-사람 PD-1, 또는 이의 항원-결합 단편은, 2 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함한다.
- [0066] 서열 동일성은 당해 기술분야에 공지된 방법 (예를 들면, GAP, BESTFIT, 및 BLAST)으로 측정할 수 있다.
- [0067] 본 개시내용은 또한 피부 암의 치료 방법에서 항-PD-1 항체의 용도를 포함하고, 여기서, 항-PD-1 항체는 하나 이상의 보존성 아미노산 치환을 갖는 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 어느 것의 변종을 포함한다. 예를 들면, 본 개시내용은, 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 어느 것에 대해, 예를 들면, 10 이하, 8 이하, 6 이하, 4 이하 등의 보존성 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-PD-1 항체의 용도를 포함한다.
- [0068] 본 개시내용의 방법의 문맥에서 사용될 수 있는 다른 항-PD-1 항체는, 예를 들면, 당해 기술분야에 언급되고 공지된 항체를 언급하고, 니블루맙, 펌브롤리주맙, MEDI0608, 피딜리주맙, BI 754091, 스파르탈리주맙 (또한 PDR001로서 공지됨), 캄렐리주맙 (또한 SHR-1210으로서 공지됨), JNJ-63723283, MCLA-134, 또는 미국 특허 번호 6808710, 7488802, 8008449, 8168757, 8354509, 8609089, 8686119, 8779105, 8900587, 및 9987500, 및 WO2006/121168, WO2009/114335의 특허 공보에 기재된 항-PD-1 항체 중 어느 것을 포함한다. 항-PD-1 항체를 확인하는 상기한 모든 공보 중 일부는 본원에 참조로서 포함된다.
- [0069] 본 개시내용의 방법의 문맥에서 사용되는 항-PD-1 항체는 pH-의존 결합 특징을 가질 수 있다. 예를 들면, 본 개시내용의 방법에서 사용하기 위한 항-PD-1 항체는 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 PD-1에 대해 감소된 결합을 나타낼 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 항-PD-1 항체는 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 이의 항원에 대해 향상된 결합을 나타낼 수 있다. 표현 "산성 pH"는 약 6.2 미만, 예를 들면, 약 6.0, 5.95, 5.9, 5.85, 5.8, 5.75, 5.7, 5.65, 5.6, 5.55, 5.5, 5.45, 5.4, 5.35, 5.3, 5.25, 5.2, 5.15, 5.1, 5.05, 5.0, 또는 그 미만의 pH 값을 포함한다. 본원에 사용된 표현 "중성 pH"는 pH 약 7.0 내지 약 7.4를 의미한다. 표현 "중성 pH"는 약 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35, 및 7.4의 pH 값을 포함한다.
- [0070] 특정 예에서, "중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 PD-1에 대한 감소된 결합"은 산성 pH에서 PD-1에 대한 항체 결합의  $K_D$  값 대 중성 pH에서 PD-1에 대한 항체 결합의  $K_D$  값의 비에 관하여 표현된다 (또는 그 반대). 예를 들면, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 3.0 이상의 산성/중성  $K_D$  비를 나타내는 경우, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본 개시내용의 목적을 위해 "중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 PD-1에 대한 감소된 결합"을 나타내는 것으로 고려될 수 있다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 산성/중성  $K_D$  비는 약 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0, 10.5, 11.0, 11.5, 12.0, 12.5, 13.0, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 20.0, 25.0, 30.0, 40.0, 50.0, 60.0, 70.0, 100.0, 또는 그 초과일 수 있다.
- [0071] pH-의존 결합 특징을 갖는 항체를, 예를 들면, 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 특정 항원에 대한 감소된 (또는 향상된) 결합에 대해 항체의 집단을 선별하여 수득할 수 있다. 추가로, 아미노산 수준에서 항원-결합 도메인의 변형은 pH-의존 특징을 갖는 항체를 수득할 수 있다. 예를 들면, 항원-결합 도메인 (예를 들면, CDR 내)의 하나 이상의 아미노산을 히스티딘 잔기로 치환하여, 중성 pH에 대해 산성 pH에서 감소된 항원-결합을 갖는 항체를 수득할 수 있다. 본원에 사용된 표현 "산성 pH"는 6.0 이하의 pH를 의미한다.
- [0072] **항-PD-L1 항체 및 이의 항원-결합 단편**
- [0073] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 사용된 PD-1 억제제는 PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의

항원-결합 단편이다. 예를 들면, 본 개시내용의 문맥에 사용되는, PD-L1에 "특이적으로 결합하는" 항체는, 약  $1 \times 10^{-8}$  M 이하의  $K_D$  (예를 들면, 더 작은  $K_D$ 는 더 단단한 결합을 나타냄)로 PD-L1 또는 이의 부분에 결합하는 항체를 포함한다. "높은 친화도" 항-PD-L1 항체는, 표면 플라즈몬 공명, 예를 들면, BIACORE™ 또는 용해-친화도 ELISA로 측정하여 적어도  $10^{-8}$  M, 바람직하게는  $10^{-9}$  M, 보다 바람직하게는  $10^{-10}$  M, 보다 더 바람직하게는  $10^{-11}$  M, 보다 더 바람직하게는  $10^{-12}$  M의  $K_D$ 로 표현된 PD-L1에 대한 결합 친화도를 갖는 이들의 mAbs를 언급한다. 그러나, 사람 PD-L1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는, 다른 항원, 예를 들면, 다른 (비-사람) 종으로부터의 PD-L1 분자에 대해 교차-반응성을 가질 수 있다.

[0074] 특정한 예시적인 실시형태에 따라서, 항-PD-L1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 미국 특허 제9,938,345호에 기재된 항-PD-L1 항체 중 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR), 경쇄 가변 영역 (LCVR), 및/또는 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하고, 상기 특허는 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 본 개시내용의 문맥에서 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역 (HCDR) 및 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역 (LCDR)을 포함하고, 여기서, HCVR 및 LCVR은 미국 특허 제9,938,345호에서 H1H8314N으로 지정된 항-PD-L1 항체의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시형태에 따라서, 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 HCDR (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)를 포함하고, 여기서, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3은 미국 특허 제9,938,345호에서 H1H8314N으로 지정된 항-PD-L1 항체의 아미노산 서열을 포함한다. 또한 다른 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 미국 특허 제9,938,345호에서 H1H8314N로 지정된 항-PD-L1 항체의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 LCVR을 포함한다.

[0075] 본 개시내용의 특정 실시형태에 따라서, 항-사람 PD-L1, 또는 이의 항원-결합 단편은, 미국 특허 제9,938,345호에서 H2M8314N로 지정된 항-PD-L1 항체의 LCVR 아미노산 서열과 90%, 95%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 LCVR을 포함한다.

[0076] 본 개시내용의 특정 실시형태에 따라서, 항-사람 PD-L1, 또는 이의 항원-결합 단편은, 5 이하의 아미노산 치환을 갖는 미국 특허 제9,938,345호에서 H1H8314N으로 지정된 항-PD-L1 항체의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR을 포함한다. 본 개시내용의 특정 실시형태에 따라서, 항-사람 PD-L1, 또는 이의 항원-결합 단편은, 2 이하의 아미노산 치환을 갖는 미국 특허 제9,938,345호에서 H1H8314N로 지정된 항-PD-L1 항체의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함한다.

[0077] 서열 동일성은 당해 기술분야에 공지된 방법 (예를 들면, GAP, BESTFIT, 및 BLAST)으로 측정할 수 있다.

[0078] 본 개시내용은 또한 피부 암을 치료하는 방법에서 항-PD-L1 항체의 용도를 포함하고, 여기서, 항-PD-L1 항체는 하나 이상의 보존성 아미노산 치환을 갖는 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 어느 것의 변종을 포함한다. 예를 들면, 본 개시내용은, 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 어느 것에 대해, 예를 들면, 10 이하, 8 이하, 6 이하, 4 이하 등의 보존성 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-PD-L1 항체의 용도를 포함한다.

[0079] 본 개시내용의 방법의 문맥에서 사용될 수 있는 다른 항-PD-L1 항체는, 예를 들면, 당해 기술분야에 언급되고 공지된 항체, MDX-1105, 아테졸리주맙 (TECENTRIQ™), 두르발루맙 (IMFINZI™), 아벨루맙 (BAVENCIO™), LY3300054, FAZ053, STI-1014, CX-072, KN035 (참조: Zhang et al., Cell Discovery, 3, 170004 (March 2017)), CK-301 (참조: Gorelik et al., American Association for Cancer Research Annual Meeting (AACR), 2016-04-04 Abstract 4606), 또는 특허 공보 US7943743, US8217149, US9402899, US9624298, US 9938345, WO 2007/005874, WO 2010/077634, WO 2013/181452, WO 2013/181634, WO 2016/149201, WO 2017/034916, 또는 EP3177649에 기재된 다른 항-PD-L1 항체의 어느 것을 포함한다. 항-PD-L1 항체를 확인하는 상기한 모든 공보 중 일부는 본원에 참조로서 포함된다.

[0080] **약제학적 조성물 및 투여**

[0081] 본원에 개시된 PD-1 억제제는, 적합한 담체, 부형제, 완충액, 및 적합한 수송, 전달, 허용성 등을 제공하는 다른 제제와 함께 제형화될 수 있는 약제학적 조성물 내에 포함될 수 있다. 다수의 적합한 제형은 모든 제약 화학자에게 공지된 처방서에서 발견될 수 있다: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. 이들 제형은, 예를 들면, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 소포 함유 지질 (양이온

성 또는 음이온성) (예를 들면, LIPOFECTIN™), DNA 접합체, 무수 흡착 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀전, 에멀전 카보왁스 (다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고체 겔, 및 카보왁스 함유 반-고체 혼합물을 포함한다. 또한 문헌을 참조한다: Powell et al., "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA, J Pharm Sci Technol 52:238-311 (1998).

[0082] 다양한 전달 시스템은 공지되어 있고, 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있고, 예를 들면, 리포솜 중 캡슐화, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 돌연변이 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개된 엔도사이토시스이다. 예를 들면, 문헌을 참조한다: Wu et al., J. Biol. Chem. 262: 4429-32 (1987).

[0083] 본원에 개시된 PD-1 억제제를 포함하는 약제학적 조성물은 정맥내 투여, 또는 복강내 투여를 위해 적합하다.

[0084] 약제학적 조성물의 주사가능한 제형은 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 주사가능한 제형은, 예를 들면, 항체 또는 상기한 이의 염을 멸균 수성 배지 또는 주사용으로 종래 사용되는 유성 배지에 용해, 현탁 또는 유화시켜 제조할 수 있다. 주사용 수성 배지로서, 예를 들면, 생리식염수, 글루코스를 포함하는 등장성 용액 및 다른 보조 제제 등이 있고, 이는 적합한 가용화제, 예를 들면, 알콜 (예를 들면, 에탄올), 폴리알콜 (예를 들면, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 이온성 계면활성제 [예를 들면, 폴리소르베이트 80, HCO-50 (수소화 피마자유의 폴리옥시에틸렌 (50 mol) 부가물)] 등과 조합하여 사용할 수 있다. 유성 배지로서, 예를 들면, 참기름, 대두유 등을 이용하고, 이는 가용화제, 예를 들면, 벤질 벤조에이트, 벤질 알콜 등과 조합하여 사용할 수 있다. 이에 따라 제조된 주사가능한 제형을 바람직하게는 적합한 주사 앰플에 충전한다. 일부 실시형태에서, 주사가능한 제형은 소정 농도의 PD-1 억제제 및 하나 이상의 용매 (예를 들면, 증류수, 염수 등)를 포함하는 주사 용액의 형태일 수 있다.

[0085] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 치료학적 양의 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체) 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물 또는 제형을 제공한다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 정맥내 주사에 의한 투여에 적합한 약제학적 조성물로 제형화되는 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)를 제공한다.

[0086] 본 개시내용의 문맥에서 사용될 수 있는 항-PD-1 항체를 포함하는 예시적인 약제학적 조성물은, 예를 들면, US 2019/0040137에 개시되어 있다.

[0087] **투여 용법**

[0088] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 치료학적 유효량의 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)를 다중 용량으로, 예를 들면, 특정한 치료학적 투약 용법의 부분으로서 이를 필요로 하는 대상자의 종양에 투여함을 포함한다. 예를 들면, 적합한 치료학적 투약 용법은 하나 이상의 용량의 PD-1 억제제를 약 1일 1회, 2 일마다 1회, 3 일마다 1회, 4 일마다 1회, 5 일마다 1회, 6 일마다 1회, 주당 1회, 2 주마다 1회, 3 주마다 1회, 4 주마다 1회, 5 주마다 1회, 6 주마다 1회, 8 주마다 1회, 12 주마다 1회, 1개월에 1회, 2 개월마다 1회, 3 개월마다 1회, 4 개월마다 1회, 1일 2회, 2 일마다 2회, 3 일마다 2회, 4 일마다 2회, 5 일마다 2회, 6 일마다 2회, 주당 2회, 2 주마다 2회, 3 주마다 2회, 4 주마다 2회, 5 주마다 2회, 6 주마다 2회, 8 주마다 2회, 12 주마다 2회, 1개월당 2회, 2 개월마다 2회, 3 개월마다 2회, 4 개월마다 2회, 1일 3회, 2 일마다 3회, 3 일마다 3회, 4 일마다 3회, 5 일마다 3회, 6 일마다 3회, 주당 3회, 2 주마다 3회, 3 주마다 3회, 4 주마다 3회, 5 주마다 3회, 6 주마다 3회, 8 주마다 3회, 12 주마다 3회, 1개월에 3회, 2 개월마다 3회, 3개월마다 3회, 4개월마다 3회의 빈도로 또는 덜 빈번하게 또는 치료학적 반응이 성취되는 한 필요할 때마다 대상자에게 투여함을 포함할 수 있다. 하나의 실시형태에서, 하나 이상의 용량의 항-PD-1 항체를 주당 1회 투여한다.

[0089] 특정 실시형태에서, 하나 이상의 용량은 적어도 하나의 치료 주기로 투여한다. 이러한 측면에 따른 방법은, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 이상 용량의 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 투여를 포함하는 이를 필요로 하는 대상자에게 적어도 하나의 치료 주기를 투여함을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 치료 주기는 3회 용량의 PD-1 억제제를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 치료 주기는 12회 용량의 PD-1 억제제를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 치료 주기는 24회 용량의 PD-1 억제제를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 치료 주기는 3개 용량의 PD-1 억제제를 포함하고, 각각의 용량은 직전 용량 후 2주에 투여된다. 하나의 실시형태에서, 치료 주기는 10개 용량의 PD-1 억제제를 포함하고, 각각의 용량은 직전 용량 후 1주에 투여된다. 하나의 실시형태에서, 치료 주기는 12개 용량의 PD-1 억제제를 포함하고, 각각의 용량은 직전 용량 후 1주에 투여된다.

[0090] 하나의 실시형태에서, 치료 주기 내에 투여되는 모든 용량은 동일한 양의 PD-1 억제제를 포함한다. 또다른 실시형태에서, 치료 주기는 상이한 양의 PD-1 억제제를 포함하는 적어도 2회 용량의 투여를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 치료 주기 내에 첫번째 용량은 치료 주기 내에 후속적 용량보다 더 큰 양의 PD-1 억제제를 포함한다.

하나의 실시형태에서, 치료 주기 내에 첫번째 용량은 치료 주기 내에 후속적 용량보다 더 작은 양의 PD-1 억제제를 포함한다.

[0091] 하나의 실시형태에서, 치료 주기 내에 모든 용량은 동일한 투여 경로를 사용하여 투여된다. 또다른 실시형태에서, 치료 주기 내에 용량은 2개 이상 투여 경로를 포함하는 상이한 투여 경로를 사용하여 투여된다.

[0092] 하나의 실시형태에서, 치료 주기는 반복된다. 일부 실시형태에서, 치료 주기를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 이상 반복한다.

[0093] 특정 실시형태에서, PD-1 억제제의 용량을 단일 세션(session) 또는 환자 방문 중에 대상자에게 투여한다.

[0094] 본원에 사용된 용어 "초기", "이차", "삼차" 등은 투여의 시간 순서를 언급한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 용법 시작시 투여되는 용량이고 (또한 "기준선 용량"으로 언급됨); "이차 용량"은 초기 용량 후 투여되는 용량이고; "삼차 용량"은 이차 용량 후 투여되는 용량이다. 초기, 이차, 및 삼차 용량은 모두 동일한 양의 PD-1 억제제 (항-PD-1 항체)를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 그러나, 초기, 이차 및/또는 삼차 용량에 포함된 양은 치료 과정 동안 서로 가변적이다 (예를 들면, 적합하게 상향 또는 하향 조정됨). 특정 실시형태에서, 하나 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 또는 5)의 용량은 치료 용법의 시작시 "부하 용량(loading doses)"에 이어서, 덜 빈번한 기준으로 투여되는 후속적 용량 (예를 들면, "유지 용량")으로 투여된다. 예를 들면, 항-PD-1 항체는 환자 체중당 약 1 mg/kg 내지 약 3 mg/kg의 부하 용량에 이어서, 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 하나 이상의 유지 용량으로 암을 갖는 환자에게 투여할 수 있다.

[0095] 본 개시내용의 하나의 예시적인 실시형태에서, 각각의 이차적인 및/또는 삼차 용량은 직전 용량 후 ½ 내지 4 주 이상 (예를 들면, ½, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 이상 주) 투여한다. 본원에 사용된 구절 "직전 용량"은, 다중 투여의 순서에서, 중간 용량이 없는 순서로 다음 용량의 투여 전에, 대상자에게 투여되는 항-PD-1 항체의 용량을 의미한다.

[0096] 유사하게는, "초기 치료 주기"는 치료 용법 시작시 투여되는 치료 주기이고; "이차적인 치료 주기"는 초기 치료 주기 후 투여되는 치료 주기이고; "삼차 치료 주기"는 이차적인 치료 주기 후 투여되는 치료 주기이다. 본 개시내용의 맥락에서, 치료 주기는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0097] **투여량**

[0098] 특정 실시형태에서, PD-1 억제제의 각각의 용량은 환자 체중당 0.1, 1, 0.3, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg/kg을 포함한다. 특정 실시형태에서, 각각의 용량은 5 - 500 mg의 PD-1 억제제, 예를 들면 5, 10, 15, 20, 25, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 mg 이상의 PD-1 억제제를 포함한다. 하나의 실시형태에서, PD-1 억제제는 REGN2810 (세미플리맵)이다.

[0099] 본원에 개시된 방법에 따라서 대상자에게 (예를 들면, 정맥내 또는 복강내) 투여되는 PD-1 억제제의 양은, 일반적으로, 치료학적 유효량이다. 본원에 사용된 용어 "치료학적 유효량"은 다음 중 하나 이상을 야기하는 PD-1 억제제의 양을 의미한다: (a) 피부 암 - 예를 들면, 종양 병소 - 의 증상 또는 징후의 중증도 또는 기간의 감소; (b) 종양 성장의 억제, 또는 종양 괴사, 종양 수축 및/또는 종양 소실의 증가; (c) 종양 성장 및 발병의 지연; (d) 종양 전이의 억제; (e) 종양 성장 재발의 예방; 및/또는 (f) 암을 갖는 대상자의 생존율 증가.

[0100] PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 경우, 치료학적 유효량은 약 5 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 450 mg, 약 50 mg 내지 약 400 mg, 약 75 mg 내지 약 350 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 300 mg의 항체일 수 있다. 예를 들면, 다양한 실시형태에서, PD-1 억제제의 양은 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 또는 약 600 mg의 PD-1 억제제이다.

[0101] 하나의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체) 350 mg을 본원에 개시된 특정 방법에 따른 수술 및 임의로 수술-후 방사선 요법 후 아쥬반트 치료로서 정맥내 투여할 수 있다. 또다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체) 350 mg을 본원에 개시된 특정 방법에 따라

피부 암을 치료하기 위해 계획된 수술 전에 네오아주반트 치료로서 정맥내 투여할 수 있다.

[0102] 개별적인 용량 내에 포함된 PD-1 억제제의 양은 대상자 체중 킬로그램 당 항체 밀리그램 (즉, mg/kg)으로 표현할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 사용된 PD-1 억제제는 대상자 체중당 약 0.0001 내지 약 100 mg/kg의 용량으로 대상자에게 투여할 수 있다. 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 환자 체중당 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은 환자 체중당 약 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 용량으로 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 투여를 포함한다.

[0103] 특정 실시형태에서, 환자에게 (예를 들면, 정맥내 또는 복강내) 투여되는 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)의 개별적인 용량은 치료학적 유효량보다 적은, 즉, 하위치료학적 용량일 수 있다. 예를 들면, PD-1 억제제의 치료학적 유효량이 3 mg/kg을 포함하는 경우, 하위치료학적 용량은 3 mg/kg, 예를 들면, 2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1 mg/kg, 0.5 mg/kg 또는 0.3 mg/kg 미만의 양을 포함한다. 본원에 정의된 "하위치료학적 용량 (subtherapeutic dose)"은 치료학적 효과를 저절로 야기하지 않는 PD-1 억제제의 양을 언급한다. 그러나, 특정 실시형태에서, PD-1 억제제의 다중 하위치료학적 용량을 투여하여 대상자에서 치료학적 효과를 집합적으로 성취한다.

[0104] 특정 실시형태에서, 각각의 용량은 0.1 - 10 mg/kg (예를 들면, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 또는 10 mg/kg)을 대상자의 체중당 포함한다. 특정한 다른 실시형태에서, 각각의 용량은 5 - 600 mg의 PD-1 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체), 예를 들면, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 또는 500 mg의 PD-1 억제제를 포함한다.

[0105] **실시에**

[0106] 개시된 기술은 하기 실시예의 방식으로 다음에 기술된다. 이러한 실시예 및 명세서 내의 있는 다른 예의 사용은 단지 예시적이고, 본 발명의 취지 및 의미를 또는 임의의 예시된 형태를 제한하는 것이 아니다. 또한, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 특정한 바람직한 실시형태에 제한되지 않는다. 실제로, 본 발명의 변형 또는 변화는 본 명세서를 관독하면서 당해 기술분야의 숙련자에게 명백할 수 있고, 이의 취지 및 범위를 벗어나지 않고 수행될 수 있다. 따라서 본 발명은 청구 범위에 기재된 등가물의 전체 범위와 함께 청구범위의 용어에 의해서만 제한된다. 또한, 사용되는 수치 (예를 들면, 양, 온도 등)에 대한 정확도를 확보하기 위해 노력하였지만, 일부 실험 오차 및 편차를 고려하여야 한다. 달리 지시하지 않는 다면, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.

[0107] **실시예 1: 수술-후 및 방사선 요법-후 CSCC 환자를 위한 아주반트 치료로서 항-PD-1 항체 대 위약을 비교하기 위한 임상 시도**

[0108] 이러한 연구는 수술 및 수술-후 방사선 요법 (RT)을 완료한 재발 질환 고위험에 관련된 특성을 갖는 CSCC 환자를 위한 아주반트 치료로서 항-PD-1 항체, 대 위약을 비교하는 무작위배정된, 위약-제어된, 이중-맹검, 다기관, 3상 연구이다. 연구 집단은 수술 및 수술-후 RT를 완료한 외과병리학에서 고위험 특성을 갖는 CSCC 환자를 포함한다. 도 1을 참조한다.

[0109] 이러한 연구에 사용되는 예시적인 항-PD-1 항체는 REGN2810 (또한 세미플리맵, 또는 US9987500에 개시된 H4H7798N으로서 공지됨)이고, 이는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 서열번호 1/2를 포함하는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍; 및 서열번호 3 내지 8를 포함하는 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 완전 사람 모노클로날 항-PD-1 항체이다.

[0110] **연구 목적**

[0111] 연구의 1차 목적은 수술 및 RT 후 아주반트 REGN2810 처리된 고위험 CSCC 환자, 대 위약 처리된 환자의 무-질환 생존 (DFS)을 비교하는 것이다.

[0112] 연구의 2차 목적은 다음을 포함한다: (1) 수술 및 RT 후 아주반트 REGN2810 처리된 고위험 CSCC 환자, 대 위약 처리된 환자의 전반적인 생존 (OS)을 비교하기 위해; (2) 수술 및 RT 후 국소영역 재발 (FFLRR)로부터 환자의 자유에 따라 아주반트 REGN2810의 효과를 위약의 효과와 비교하기 위해; (3) 수술 및 RT 후 원격 재발 (FFDR)로부터 환자의 자유에 따라 아주반트 REGN2810의 효과를 위약의 효과와 비교하기 위해; (4) 수술 및 RT 후 두번째 1차 CSCC 종양 (SPT)의 누적 발생도에 미치는 아주반트 REGN2810의 효과를 위약의 효과와 비교하기 위해; 및 (5) 수술 및 RT 후 고위험 CSCC 환자에서 아주반트 REGN2810의 안전성 및 위약의 안전성을 평가하기 위해.

[0113] 연구 기간

[0114] 연구의 파트 1의 기간 (맹검 치료 기간)은 48 주 이하이다. 연구의 파트 2의 기간 (개방-표지 REGN2810 치료 기간)은 96 주 이하이다.

[0115] 연구 집단

[0116] 대략 412명의 환자를 대략 206명의 환자 각각의 2개의 치료 그룹으로 무작위배정할 것이다. 표적 환자 집단은 외과적 절제에 이어서 RT를 받은 성인 고위험 CSCC 환자로 이루어질 것이다. 하기 포함 기준을 조건으로, 수술-후 방사선 요법 (Post-Operative Radiation Therapy; PORT)을, 연구 등록 및 무작위배정 전에, 두경부 (HN) 및 비-HN 부위의 고위험 CSCC의 완전한 거시적 절제 후 전달한다.

[0117] 포함 기준: 환자는 연구에 포함될 자격을 갖추기 위해 하기 기준을 충족하여야 한다: (1) 적어도 18 세 (일본 단독에 대해서, 적어도 21 세); (2) 병리학적으로 확인된 CSCC를 절제한 환자 (1차 CSCC 병소 단독, 또는 결절 병발된 1차 CSCC, 또는 모든 질환의 거시적 총 절제와 함께, 배출 림프절 (draining lymph node echelon) 내에 이전에 치료된 공지된 1차 CSCC 병소를 갖는 CSCC 결절 전이); (3) 하기 중 적어도 하나로 정의된 고위험 CSCC: (a) 외과병리학 보고에 따라 피막의 확장 (ECE) 및 적어도 하나의 >20 mm 결절을 갖는 결절 질환 (ECE는 연관된 간질성 반응의 존재 또는 부재하에 림프절 피막을 통해 주위 결합 조직으로의 확장으로 정의된다. 총 ECE의 분명한 증거 (피부의 침습, 임상 검사에서 인접 구조에 근조직의 침윤/고정으로 정의됨)는 ECE 양성으로 이들을 분류하기에 충분히 높은 역치이다 (AJCC, 2017)); (b) 1차 병소로부터 > 2 cm이지만 국부 결절 유역을 넘지 않는 피부 또는 피하 전이로 정의되는, 통과 전이 (ITM), (참조: Leitenberger et al., J Am Acad Dermatol, 75(5):1022-31, 2016); (c) HN 병소 (AJCC, 2017) 및 비-HN 병소 (UICC, 2015)를 포함하는, T4 병소; (d) 명명된 신경의 임상 및/또는 방사선 연루로 정의된, 신경 주위 침범 (PNI) (UICC, Manual of Clinical Oncology, 9th ed., 2015) (e) 사전 절제된 종양의 영역 내에 발생하는 CSCC 플러스 하기 추가 특성 중 적어도 하나로 한정된 재발성 CSCC (AJCC, 2017): (i) 재발 병소와 연관된  $\geq$ N2b 질환, (ii) 명목상  $\geq$ T3 (재발 병소 직경  $\geq$ 4 cm 또는 정상 인접 상피의 과립층으로부터 측정된 작은 뼈 침식 또는 깊은 침습 >6 mm), 또는 (iii) 분화되지 않은 조직학 및  $\geq$ 20 mm 직경의 재발 병소 (재발 종양은, 원래 외과적 창상의 추정된 중심으로부터 측정된, 최종 결핵의 가장 큰 반지름의 반지름방향 측정에 의해, 사전 절제된 CSCC의 영역 내에 존재하는 것이 기록되어야 한다); (4) 무작위배정 2 내지 6 주 내에 치료 의도 수술-후 RT의 완료. 환자는 두경부 1차 부위에 대해 60 Gy 및 비-두경부 1차 부위에 대해 50 Gy의 이전 전체 질환의 부위에 대해 분획당 2 Gy로 최소 생물학적으로 동등한 용량 (EQD2)을 투약받아야 한다; (5) 미동부 종양학협력그룹 활동도 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status)(ECOG PS)  $\leq$ 1; (6) 적합한 간 기능: a. 총 빌리루빈  $\leq$ 1.5 x 정상 상한 (ULN), b. 트랜스 아미나제 (아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 [AST] 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제 [ALT])  $\leq$ 3 x ULN, c. 알칼리성 포스파타제 (ALP)  $\leq$ 2.5 x ULN; (7) 적합한 신장 기능: 혈청 크레아티닌  $\leq$ 1.5 x ULN 또는 추정된 크레아티닌 청소(clearance) (CrCl) >30 mL/min, 콕크로프트 및 골트의 방법에 따름; (8) 적합한 골수 기능: a. 헤모글로빈  $\geq$ 9.0 g/dL, b. 절대 호중구 수 (ANC)  $\geq$ 1.0 x  $10^9$ /L, c. 혈소판 수  $\geq$ 75 x  $10^9$ /L; (9) 연구 환자 또는 법적으로 허용되는 대표자가 서명한, 보건당국 및 기관 지침에 따라 명시된, 사전 동의를 제공하려고 하고 제공할 수 있다; (10) 방사선요법으로부터의 모든 독성은 미각이상, 피로, 구강건조증, 입벌림장애, 탈모, 섬유증, 또는 방사 영역에서 부종을 제외하고는 등급 1 이하로 해결되어야 한다; (11) 클리닉 방문 및 연구-관련 시술을 준수하려고 하고 준수할 수 있다; 및 (12) 연구-관련 설문지를 이해하고 완료할 수 있다.

[0118] 배제 기준: 하기 기준 중 어느 것을 충족하는 환자는 연구에서 배제될 것이다: (1) 비-피부 부위 (예를 들면, 건조한 붉은 입술(dry red lip) [홍순(vermillion)], 구강, 구인두, 부비동, 후두, 후두인두, 코인두, 침샘, 코점막, 항문생식 영역에서 발생하는 편평세포 암종 (SCC), 또는 불명의 원발성 SCC 결절 전이); (2) 피부의 적합하게 치료된 (BCC), 자궁경부의 제자리 암종, 또는 유방의 도관 제자리 암종, 또는 이에 대한 관리 계획이 능동 감시인 저-위험 조기 전립샘 샘암종 (T1-T2<sub>a</sub>NOMO 및 글리슨(Gleason) 점수  $\leq$ 6 및 전립샘-특이적 항원 (PSA)  $\leq$ 10 ng/mL), 또는 이에 대한 관리 계획이 능동 감시인 >12 개월의 기록된 PSA 배가 시간(doubling time)을 갖는 생화학적-단독 재발된 전립샘 샘암종 (참조: D'Amico et al., JAMA, 294(4):440-47, 2005) (Pham et al., J Urol, 196(2):392-98, 2016)와 같은 전이 또는 사망에 대해 무시할 수 있는 위험을 갖는 종양을 제외한, 국소 CSCC 이외의 동시 악성종양 및/또는 무작위배정일 3 년 이내 국소 CSCC 이외의 악성종양의 병력; (3) 혈액학 악성종양 (예를 들면, 만성 림프구백혈병 [CLL]) 환자; (4) 무-질환 간격이 적어도 3 년이 아닌 경우, 원격 전이성 CSCC (내장 또는 원격 결절)의 병력을 갖는 환자 (등록 전에 절제되고 방사선 처리된 배출 림프절 유역 (draining lymph node basin)에서 질환의 국부 결절 병발는 배제 기준 2에 따라 배제되지 않을 것이다); (5)

면역-관련 유해한 사건(immune-related adverse events) (irAE)에 대한 위험을 제시할 수 있는 전신 면역억제 치료를 사용한 치료를 필요로 하는 유의한 자가면역 질환 진행중 또는 최근 (무작위배정일 5년 이내) 증거. 하기한 것은 배제되지 않는다: 백반증, 해결된 소아 천식, 1형 당뇨병, 단지 호르몬 대체를 필요로 하는 잔류(residual) 갑상샘저하증, 또는 전신 치료를 필요로 하지 않는 건선; (6) 조사 immunoPET 시약을 사용한 치료에 연루된 연구에 등록되거나 투여받은 환자가 배제되지 않지만, 무작위배정일 4주 이내 또는 5반감기 (더 긴 것)에 조사 제제 또는 조사 장치의 연구에 참여함; (7) 무작위배정일 28일내 생백신을 투여받음; (8) CSCC 때문에 사전 전신 항-암 면역요법을 받았음. 면역 조절제의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, CTLA-4, 4-1BB (CD137), 또는 OX-40의 차단제, 치료학적 백신, 항-PD-1/PD-L1 또는 PI3K $\delta$  억제제를 포함함; (9) 첫번째 용량의 REGN2810/위약 전에, 4주 이내 면역억제 코르티코스테로이드 용량 (>10 mg 프레드니손 매일 또는 등가물) (주의: 스테로이드의 간단한 과정을 필요로 하는 환자 (예를 들면, 조영제에 대한 과민성 때문에 영상 평가를 위한 예방)는 배제되지 않는다. 생리학적 대체 (즉, 부신 기능부전)를 위해 스테로이드를 복용하는 사람은 배제되지 않는다); (10) 포함 기준 6, 7, 및 8에 기재된 실험실 변화를 제외하고는, 무작위배정일 4주 이내 승인된 항암 전신 요법으로 치료를 받았거나, 임의의 급성 독성으로부터 아직 회복되지 않음 (즉,  $\leq$ 등급 1 또는 기준선) (주의: 비스포스포네이트 또는 테노수말을 투여받은 환자는 배제되지 않는다); (11) 사전 동종이계 줄기 세포 이식, 또는 자가 줄기 세포 이식; (12) 약물-관련 독성 때문에 항-암 면역 조절 요법을 영구적으로 중단한 환자; (13) 선별/등록 전 그 해에 너염, 수막염, 또는 제어되지 않는 발작; (14) 무작위배정일 전 6개월 이내 심근경색증을 갖는 환자; (15) 무작위배정일 2주 이내 입원 및/또는 정맥내 항생제 요법을 필요로 하는 임의의 감염; (16) 활동결핵; (17) 사람 면역결핍 바이러스 (HIV), B형 간염 또는 C형 간염 바이러스 (HBV 또는 HCV) 감염을 갖는 제어되지 않는 감염; 또는 면역결핍 진단. (주의: · 제어된 감염을 갖는 공지된 HIV 감염을 갖는 환자 (감지할 수 없는 바이러스 부하 (HIV RNA PCR) 및 350 초과 CD4 수, 자발적으로 또는 안정적인 항바이러스 용법에서)가 허용된다. 제어된 HIV 감염을 갖는 환자에 대해, 모니터링이 현지 표준에 따라 수행될 것이다. · 환자를 선별에서 HBV 및 HCV에 대해 시험할 것이다. · 제어된 감염을 갖는 HBV (B형 간염 표면 항원 양성; HepBsAg+)를 갖는 환자 (검출 한계 이하인 혈청 HBV DNA PCR 및 HBV를 위한 항-바이러스 요법을 받음)가 허용된다. 제어된 감염을 갖는 환자는 HBV DNA의 주기적 모니터링을 받아야 한다. 환자는 조사 연구 약물의 마지막 용량 초과적 적어도 6개월 동안 항-바이러스 요법을 유지하여야 한다. · 제어된 감염을 갖는 HCV 항체 양성 (HCV Ab+)인 환자 (감지할 수 없는 PCR에 의한 HCV RNA, 자발적으로 또는 항-HCV 요법의 성공적인 사전 과정에 반응하여)가 허용된다; (18) 마지막 5년 이내 면역 관련 폐렴의 병력; (19) 간질성 폐 질환 (예를 들면, 특별 폐섬유증, 기질화하는 폐렴(organizing pneumonia)) 또는 관리를 돕기 위해 면역-억제 용량의 글루코코르티코이드가 필요한 활성, 비감염성 폐렴의 병력. 방사선 조사영역에서 방사선 폐렴의 병력은, 폐렴이 무작위배정일  $\geq$ 6개월 전에 해결되는 한, 허용된다; (20) 항체 치료에 기인한 기록된 알레르기 반응 또는 급성 과민 반응의 병력; (21) REGN2810 약물 제품에서 부형제 중 어느 것에 대한 공지된 과민 또는 알레르기; (22) 고형 기관 이식의 병력을 갖는 환자 (사전 각막 이식(들)을 갖는 환자는 배제되지 않는다); (23) 조사자의 견해에 따르면, 높은 안전성 위험 및/또는 연구 결과의 해석에 영향을 줄 가능성 때문에 환자가 임상 시도에 참여하기에 부적합하게 만드는, 임의의 의학적 동반-이환률, 신체 검사 소견, 또는 대사 기능장애, 또는 임상 실험 비정상; (24) 연구의 요건에 참여하는 것을 방해할 수 있는 공지된 정신질환 또는 물질 남용 장애; (25) 임상 부위 연구 팀의 구성원 또는 그의/그녀의 직계 가족; (26) 선별/기준선 방문에서 양성 혈청  $\beta$ -사람 융모막 고나도트로핀 (HCG) 임신 검사를 갖는 여성. 양성인 경우, 환자가 적격이 되려면 초음파 검사에 의해 임신은 제외되어야 한다; (27) 모유 영양 여성; (28) 연구 요법의 첫번째 용량 전, 연구 동안, 및 마지막 용량 후 적어도 180일 동안 매우 효과적인 피임을 실행하는 것을 원치않는 가임 가능성의 여성 (WOCBP) 또는 성적으로 활동적인 남성. 매우 효과적인 피임법은 다음을 포함한다: a. 병용된 (에스트로겐 및 프로게스테론 함유) 호르몬 피임 (경구, 질내, 경피) 또는 선별 전 2 이상 월경 주기 개시 배란의 억제와 관련된 프로게스테론-단독 호르몬 피임 (경구, 주사가능한, 삽입형)의 안정적인 사용; b. 자궁내 장치 (IUD); 자궁내 호르몬-방출 시스템 (IUS); c. 양측 난관 결찰; d. 정관 절제술을 받은 동반자; 및/또는 e. 금욕. WOCBP는 월경의 1 에피소드를 갖고, 아직 폐경기에 도달하지 않았거나, 하기와 같이 외과적으로 불임인 여성으로 정의된다. 폐경기는 월경의 임의의 에피소드 없이 (호르몬 유도되지 않음) 적어도 연속 12개월로서 정의된다. 폐경후 여성은 가임 가능성이 고려되지 않도록 적어도 12개월 동안 무월경이어야 한다. 임신 검사 및 피임은 기록된 자궁절제술, 양측 난소절제술, 또는 난관 결찰을 시행한 여성에 대해서는 필수적이지 않다. 금욕은 연구 치료에 연관된 전체 위험 기간 동안 이성 교제를 삼가하는 것으로 정의되는 경우에만 매우 효과적인 방법으로 고려된다. 주기적 금단 (생리주기법, 증상체온법, 배란-후 방법), 철회 (성교중절(coitus interruptus)), 살정제 단독, 및 수유 무월경법 (LAM)은 허용되는 피임 방법이 아니다. 여성용 콘돔 및 남성용 콘돔은 함께 사용되어서는 안된다.

- [0119] **연구 변수**
- [0120] 이러한 연구의 일차 종점(primary endpoint)은 무작위배정부터 첫번째 기록된 질환 재발 (국소, 국부 및/또는 원격) 또는 임의의 이유로 인한 사망까지 시간으로 정의된 DFS이다. 종양 재발되지 않거나 사망하지 않은 환자의 경우, DFS는 마지막 질환 평가일에 검열될 것이다. DFS 평가를 위해 추정된 시간 기간은 대략 54 개월 이하이다.
- [0121] 이의 이차적인 종점은 다음을 포함한다: · 전반적인 생존, 무작위배정부터 사망일까지 시간으로 정의됨. 사망하지 않은 환자는 살아 있는 마지막 공지일에 검열될 것이다. OS 평가를 위한 추정된 시간 기간은 대략 78 개월 이하이다; · 국소영역 재발 없음, 무작위배정부터 첫번째 국소영역 재발 (LRR) 날짜까지 시간으로 정의됨. 선행하는 LRR이 없이 사망한 환자는 사망일에 검열될 것이다. LRR이 없거나 사망하지 않은 환자의 경우, FFLRR이 마지막 질환 평가일에 검열될 것이다. FFLRR 평가를 위한 추정된 시간 기간은 대략 54 개월 이하이다; · 원격 재발 없음, 무작위배정부터 첫번째 원격 재발 (DR) 날짜까지 시간으로 정의됨. 선행하는 DR 없이 사망한 환자는 사망일에 검열될 것이다. DR이 없거나 사망하지 않은 환자의 경우, FFDR이 마지막 질환 평가일에 검열될 것이다. FFDR 평가를 위한 추정된 시간 기간은 대략 54 개월 이하이다; · 무작위배정부터 첫번째 일차 종점 사건의 발생 또는 연구의 말기까지 각각의 환자에 대한 SPT의 누적 발생. SPT의 누적 발생에 대한 평가의 추정된 시간 기간은 대략 54 개월 이하이다; · 치료-유발 유해한 사건 (TEAE)의 발생정도 및 중증도, 사망, 및 실험 비정상적으로 측정되는 안전성. 안전성 평가를 위한 추정된 시간 기간은 대략 78 개월 이하이다.
- [0122] 약동학적 (PK) 변수는 각 시점에서 REGN2810 농도이다. 이러한 연구에서 샘플을 희박한 샘플링 일정을 사용하여 수집한다 (예를 들면, 약물 농도 측정을 위한 단지 1회 혈액 샘플을 임의의 단일 클리닉 방문에서 수집한다).
- [0123] **연구 설계**
- [0124] 이러한 연구는, 수술 및 수술-후 RT를 완료한 재발 질환 고위험 관련 특성을 갖는 CSCC 환자를 위한 아쥬반트 치료로서 REGN2810을 평가하는 무작위배정된, 이중-맹검, 위약-제어된 3상 시도이다. 연구 집단은 CSCC를 위한 수술 및 수술-후 RT를 완료하고 CSCC의 재발 위험을 높이는 인자 적어도 하나를 갖는 환자에게 표적화된다. 환자를 48 주 이하 동안 3 주마다 (Q3W) 350 mg REGN2810 대 위약으로 1:1 무작위배정한다. 일차 종점은 무-질환 생존 (DFS)이다. 연구에서 기록된 질환 재발을 경험한 환자의 경우, 첫번째 재발 후 후속적 REGN2810 요법에 대한 옵션이 있다. 도 1은 이러한 연구의 일반적 개요와 함께 흐름도를 제공한다.
- [0125] REGN2810을 멸균, 1회용 바이알에 액체로서 공급한다. 각각의 바이알은 REGN2810을 50 mg/mL의 농도로 포함한다. 위약을 활성 물질의 첨가 없이 REGN2810에 대해 사용된 것과 동일한 제형을 사용하여 제조한다. 위약을 멸균, 1회용 바이알에 액체로서 공급한다. REGN2810 350 mg 또는 위약을 외래 환자 환경에서 3 주마다 30-분 ( $\pm 10$  분) IV 주입으로 투여한다.
- [0126] 연구는 2개 파트를 포함한다. 파트 1 (맹검)은 무작위배정 전 28 일 이하의 선별 기간, 48 주 이하의 치료 기간, 및 후속조치(follow-up) 기간을 포함한다. 치료 기간 (48 주 이하) 동안, 환자는 대략 1 년 (48 주)의 계획된 치료 기간 동안 각각의 12-주 주기 말기에 종양 재발에 대해 영상 평가를 받는다. 환자는, 질환 재발 또는 연구의 말기까지, 치료-후 후속조치를 받는다. 연구의 파트 1은 일차 종점을 뒷받침한다. 파트 2 (맹검해제)는 질환 재발을 경험한 위약 암(arm)에서 환자에 대해 선택적인 REGN2810 치료, 및 계획된 REGN2810 치료 48 주 완료 후  $\geq 3$  개월에 질환 재발을 경험한 REGN2810 암에서 환자에 대해 REGN2810을 사용한 선택적인 후속적 치료를 포함한다.
- [0127] 연구 파트 1 (맹검): 환자는, 이들이 CSCC를 위한 수술 및 수술-후 RT를 완료하면, 선별을 시작할 수 있다. 적격 기준을 만족시키고 이들의 절제된 종양 샘플의 외과병리학적 고위험 특성을 나타내는 환자는 1:1 무작위배정되어 REGN2810 350 mg 또는 위약을, 정맥내 (IV) 투여받는다. REGN2810 또는 위약의 첫번째 용량이 무작위배정 5 일 내에 투여될 것이고, 이는 RT의 완료 후 2 내지 6 주 사이에 발생할 것이다. REGN2810 또는 위약을 3 주마다 (Q3W) 48 주 이하 동안 또는 허용불가능한 독성, 질환 재발, 사망, 또는 동의 철회까지 IV 투여할 것이다. 환자는 각각의 REGN2810 또는 위약 치료 전에 진료소에서 평가받을 것이다. 주기 기간은 12 주이다 (주기당 4회 치료, Q3W 일정 기준). 후속조치 기간은, 계획된 48-주 치료 기간의 완료 또는 임의의 다른 이유로 치료의 조기 중단으로 인해, 환자가 치료를 중단한 후 시작한다.
- [0128] DFS는 파트 1의 일차 종점이다. 고위험 CSCC 환자에 대한, 부전의 양상(patterns of failure)은 국소영역 재발, 원격 재발, 국소영역 및 원격 재발, 또는 사망을 포함한다 (참조: Porceddu et al., J Clin Oncol, 36(13):1275-83, 2018). DFS는, 이들 부전의 양상 모두를 포함하기 때문에, 연구의 일차 종점으로 선택되었다.

- [0129] 질환 재발 위험이 높은 환자에 대한 아주반트 REGN2810의 효능을 평가하기 위해, REGN2810을 1:1 무작위배정으로 위약과 비교한다. RT 후 현재 치료 기준이 감시이기 때문에, 위약은, 수술 및 RT 후 아주반트 치료로서 REGN2810의 효능을 평가하기 위해 REGN2810에 대항하여 비교하기 위한 적합한 제어 암이다.
- [0130] 연구 파트 2 (맹검해제): 질환 재발을 경험한 위약 암의 환자에 대한 선택적인 REGN2810 치료, 및 계획된 REGN2810 치료 48 주를 완료한 후  $\geq 3$  개월에 질환 재발을 경험한 REGN2810 암의 환자에 대한 REGN2810을 사용한 선택적인 후속적 치료. 환자는 96 주 이하 동안 치료받을 수 있다.
- [0131] 파트 1에서 위약 그룹에 배정된 환자는, 이들이 질환 재발을 입증하는 하기 기준을 충족하는 경우, 연구의 파트 2에서 후속적 REGN2810 요법 개방-표지를 받기에 적격이다: (i) 질환 재발 기록이 있음; (ii) 후속적 REGN2810 요법에 대한 별도의 서면 동의를 제공함; (iii) 허용불가능한 독성 때문에 위약 치료를 중단하지 않음 (환자가 허용불가능한 독성 때문에 연구 치료를 중단하고, 이후에, 맹검해제 때문에, 위약을 복용한 것을 발견한 경우, 이러한 환자가 연구 연구 치료 중단에 대한 기준을 충족할 것이기 때문에, 환자는 파트 2에서 REGN2810을 투여받을 기회가 없을 것이다); 및 (iv) 반복 선별 절차를 연구 적격 기준을 충족하기 위해 지속함 (적격 기준 선택을 제외함).
- [0132] 파트 1에서 REGN2810 그룹에 배정된 환자는 또한, 이들이 질환 재발을 입증하는 하기 기준을 충족하는 경우, 연구의 파트 2에서 후속적 REGN2810 요법 개방-표지를 받기에 적격이다: (i) 계획된 REGN2810 치료의 48 주 완료 (48-주 치료 기간 동안 계획된 REGN2810 치료의 1 이상 용량을 놓친 경우 조차도) 후 적어도 3 개월 (90 일  $\pm$  3 일)에 질환 재발의 기록; (ii) 파트 2에서 후속적 REGN2810 치료를 위한 별도의 서면 동의를 제공함; (iii) 허용불가능한 독성 때문에 사전 REGN2810을 중단하지 않았음; 및 (iv) 반복 선별 절차를 연구 적격 기준을 충족하기 위해 지속함 (적격 기준 선택을 제외함).
- [0133] 연구의 파트 2에서 후속적 REGN2810 요법에 적격한 환자는 REGN2810 350 mg를 Q3W 96 주 이하 (파트 2에서) 또는 질환 진행, 허용불가능한 독성, 동의 철회, 사망, 또는 후속조치 상실까지 투여받을 수 있다.
- [0134] AE (AE로 분류된 시험 소견을 포함함)의 중증도를 NCI-CTCAE 등급 시스템 (NCI-CTCAE v5)을 사용하여 등급화할 것이다. NCI-CTCAE v5에 열거되지 않은 유해한 사건을 표 1에서 상기 열거된 등급에 따라서 등급화할 것이다.
- [0135] **동시 약물 및 시술**
- [0136] 금지된 약물 및 시술: 이러한 연구에 참여하면서, 환자는, 하기에 달리 명시되지 않는 한, 사전 동의서 시점에서 서부터 후속조치 기간의 말기까지 하기 중 어느 것도 투여받지 않을 수 있다: (a) REGN2810 또는 위약 이외에 종양의 치료를 위한 기준 또는 조사 제제; (b) PD-1/PD-L1 경로를 차단하는 제제 (연구에서 REGN2810을 투여받는 것으로 배정된 환자의 경우 이외에); (c) 방사선 요법; 및 (d) 연구 약물의 마지막 용량 후 적어도 3 개월 동안 생백신.
- [0137] 허용되는 약물 및 시술: 하기 약물 및 시술은 하기 조건하에 허용된다: (a) 전신 코르티코스테로이드를 포함하는, AE 및/또는 irAE를 치료하는데 필요한 임의의 약물, (b) 생리학적 대안물로 전신 코르티코스테로이드 (심지어  $>10$  mg/일 프레드니손 등가물인 경우), (c) 비-자가면역 상태의 예방 또는 치료를 위한 코르티코스테로이드의 간단한 과정, (d) 비스포스포네이트 및 데노수맙, (e) 전신 코르티코스테로이드의 생리학적 대체 용량, 심지어  $>10$  mg/일 프레드니손 등가물인 경우조차, (f) 경구 피임약, 호르몬-대체 요법, 또는 다른 유지 요법을 지속할 수 있음, (g)  $\leq 2$  g/일 용량의 아세트아미노펜, (h) 임상적으로 지시되는 경우 비-인덱스 병소의 외과적 절제, 및 (i) 다른 약물 및 시술을 개별적인 기준으로 허용될 수 있음. 이는 아주반트 연구이기 때문에, 수술이 계획되지 않는다. 그러나, 임의의 응급 의학적 문제(들)을 위한 수술이 개별적인 환자에 대해 임상적으로 지시되는 경우, 이는 허용된다.
- [0138] **절차 및 평가**
- [0139] 선별/기준선 절차는 다음을 포함한다: 응고 시험, 혈청 B-HCG 검정, 뇌 영상 (컴퓨터단층촬영 [CT] 또는 자기공명영상 [MRI]), 및 B형 간염 바이러스 (HBV), C형 간염 바이러스 (HCV), 및 사람 면역결핍 바이러스 (HIV)에 대한 선별.
- [0140] 효능 절차는 다음을 포함한다: 종양 재발에 대한 방사선 이미징 평가. 흉부, 복부, 및 골반의 컴퓨터단층촬영 영상은 각 영상 평가에서 요구된다. 두경부의 영상은 절제된 HN 병소를 갖는 환자에서 입수된다. 종양의 생검을 재발 질환 또는 SPT의 병리학적 (조직학적 또는 세포학적) 증거를 입수하는데 실행가능한 경우 수행된다. 재발 병소의 경우, 부전의 양상을 평가하고, 재발은 국소, 국부, 또는 원격 재발로서 범주화될 수 있는  $\geq 1$  병소로서

정의된다.

- [0141] 안전성 절차는 다음을 포함한다: 유해한 사건 (AE) 포착으로 평가되는 위약과 REGN2810의 안전성 및 내약성의 비교, 신체 검사 (완전한 또는 한정된), 체중, 12-리드(Lead) 심전도 (ECG), 활력징후 평가, 및 혈액학, 혈액 화학, 및 소변검사를 포함하는 실험실 시험.
- [0142] PK/약물 농도: PK 샘플은 혈청 중 REGN2810 농도의 평가를 위해 수집한다.
- [0143] **결과**
- [0144] 수술 및 수술-후 RT를 완료하고 재발 위험이 높은 CSCC 환자를 위한 아쥬반트 치료로서 REGN2810의 투여가 후속적 질환 재발의 감소된 위험 또는 후속적 질환 재발의 발생정도 제로를 야기한다는 것이 예상된다. 수술 및 RT 후 고위험 CSCC 환자에게 투여되는 아쥬반트 REGN2810 치료는 또한 질환 조절을 개선할 것으로 예상된다.
- [0145] **실시예 2: II 내지 IV기 (M0) 피부 편평세포 암종 (CSCC)을 위해 네오아쥬반트 치료로서 투여되는 항-PD-1 항체의 임상 시도**
- [0146] 이러한 연구는 수술을 위한 후보자이지만, 재발 위험 및/또는 기능의 결점 또는 상실 위험이 증가된 II 내지 IV기 (M0) CSCC를 갖는 환자를 위한 2기, 단일-암(single-arm), 개방 표지, 다기관 연구이다.
- [0147] 이러한 연구에 사용되는 예시적인 항-PD-1 항체는 REGN2810 (또한 세미플리맵, 또는 US9987500에 개시된 H4H7798N으로서 공지됨)이고, 이는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 서열번호 1/2를 포함하는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍; 및 서열번호 3 - 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 완전 사람 모노클로날 항-PD-1 항체이다.
- [0148] **연구 목적**
- [0149] 연구의 1차 목적은 독립적인 중앙 병리학 검토에 따라 병리학적 완전 반응(pathologic complete response) (pCR) 비율로 측정된 REGN2810을 사용한 네오아쥬반트 치료의 효능을 평가하는 것이다.
- [0150] 연구의 2차 목적은 다음을 포함한다: (1) (a) 독립적인 중앙 병리학 검토에 따른 주요 병리학적 반응 (mPR) 비율, (b) 지역 병리학 검토에 따른 pCR 비율 및 mPR 비율, 및 (c) RECIST 1.1을 사용하는 지역 평가에 따른 수술 전 목적 반응을 (objective response rate; ORR)을 포함하는 질환 반응의 측정치에 미치는 네오아쥬반트 REGN2810의 효능을 평가하기 위해; (2) 무-사건 생존 (event free survival; EFS), 무질환 생존 (disease free survival; DFS), 및 전반적인 생존 (overall survival; OS)에서 네오아쥬반트 REGN2810의 효능을 평가하기 위해; (3) 네오아쥬반트 REGN2810의 안전성 프로파일을 평가하기 위해; (4) 조사자 검토 및 독립적인 외과 전문가 검토 둘 다에 따른 선별 기간에서 최종적인 수술까지 수술 계획 (절제 및 재건 시술)의 변화를 평가하기 위해; 및 (5) 조사자 검토 및 독립적인 외과 전문가 검토 둘 다에 따른 선별 기간에서 수술-후 병리학 검토까지 수술-후 관리 계획 (방사선, 화학방사선, 또는 관찰)의 변화를 평가하기 위해.
- [0151] 연구의 탐구 목적은 다음을 포함한다: (1) 치료 반응과 연관된 기준선 중앙 마커, REGN2810 작용 기전과 연관된 말초 및 중앙 측정, 및 효능 또는 안전성의 다른 잠재적 예측 마커의 발견을 탐구하기 위해; (2) 질환 재발을 경험한 환자에서 부전의 양상 (국소영역 대 원격)을 기술하기 위해; (3) 수행된 실제 외과적 시술 대비 선별 기간 동안 수술 계획 변화로 인한 비용 영향을 평가하기 위해; (4) 실제 수술 후 관리 대비 선별 기간 동안 수술-후 관리 계획의 변화로 인한 비용 영향을 평가하기 위해; (5) REGN2810의 면역원성을 평가하기 위해; 및 (6) 네오아쥬반트 REGN2810을 투여받은 CSCC 환자에서 건강-관련 삶의 질을 평가하기 위해.
- [0152] **연구 기간**
- [0153] 연구의 파트 1의 기간 (수술 전 치료 기간)은 12 주 이하이다. 연구의 파트 2의 기간 (선택적인 수술-후 치료 기간)은 48 주 이하이다. 후속조치 기간은 3 년 이하이다. 환자는 질환 재발까지 또는 연구의 말기 중 먼저 발생하는 것까지 추적될 것이다.
- [0154] **연구 집단**
- [0155] 대략 76명의 환자를 등록할 것이다. 표적 집단은 두부/경부, 팔다리, 또는 몸통의 III 내지 IV기 (M0) CSCC를 갖는 성인 환자, 및 이를 위한 수술이 일반적 임상 실험에서 추천되는 II기 CSCC를 갖는 선택된 환자로 이루어질 것이다.
- [0156] 포함 기준: 환자는 연구에 포함될 자격을 갖추기 위해 하기 기준을 충족하여야 한다: (1) 적어도 18 세; (2) II

내지 IV기 (M0) CSCC, 이를 위한 수술이 일반적 임상 실행으로 추천될 것이다. II기 환자에 대해, 병소는 최장 직경에서  $\geq 3$  cm이어야 한다 (주의: 병기결정은 HN 종양에 대해 AJCC 8번째 에디션에 따라 정의되고 (참조: Amin MB, American Joint Committee on C, American Cancer S. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Springer International Publishing; 2017), 비-HN 종양에 대해 UICC 9번째 에디션에 따라 정의된다 (참조: O'Sullivan B, Union for International Cancer C. UICC manual of Clinical Oncology. 9th ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2015); (3) RECIST 1.1에 의해 측정가능한 적어도 하나의 병소: (4) 0 또는 1의 미동부 종양학협력 그룹 (ECOG) 활동도; (5) 하기로 기록된 적합한 기관 및 골수 기능: (a) 헤모글로빈  $>9.0$  g/dL; (b) 절대 호중구 수 (ANC)  $>1.5 \times 10^9/L$ ; (c) 혈소판 수  $>75 \times 10^9/L$ ; (d) 혈청 크레아티닌  $<1.5$  정상 상한 (ULN) 또는 추정된 크레아티닌 청소 (CrCl)  $>30$  mL/min; (e) 적합한 간 기능 (총 빌리루빈  $<1.5 \times$  정상 상한 (ULN); 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 둘 다  $<3 \times$  ULN; 알칼리성 포스파타제 (ALP)  $<2.5 \times$  ULN) (주의: 질베르 증후군 환자의 경우, 총 빌리루빈  $\leq 3 \times$  ULN. 질베르 증후군은 과거 의학적 병력으로서 적합하게 기록되어야 한다.); (6) 클리닉 방문 및 연구-관련 시술을 준수하려고 하고 준수할 수 있다; (7) 연구 환자 또는 법적으로 허용되는 대표자가 서명한 사전 동의서를 제공할려고 하고 제공할 수 있다; 및 (8) 연구-관련 설문지를 이해하고 완료할 수 있다.

[0157]

배제 기준: 하기 기준 중 어느 것을 충족하는 환자는 연구에서 배제될 것이다: (1) 예상된 등록일 5년 이내 고형 악성종양, 또는 임의의 시점에서 혈액학 악성종양 (만성 림프구백혈병 [CLL]을 포함함) (주의: 잠재적으로 치유 요법을 받는 비-흑색종 피부 암, 또는 제자리 자궁경부 암종 또는 비-검출가능한 전립샘 특이적 항원을 갖는 제자리 전립샘 암 또는 임의의 다른 종양을 갖는 치료된 환자는, 환자가 등록 전 적어도 2년 동안 완전한 완화(remission) 상태인 것으로 간주되고 어떠한 추가 요법도 연구 동안 기간 필요하지 않는 경우, 배제되지 않는다); (2) 원격 전이성 질환 (M1), 내장 및/또는 원격 결절; (3) CSCC를 위한 사전 방사선 요법; (4) 연구 약물의 첫번째 용량의 14일 이내에 코르티코스테로이드 요법 ( $>10$  mg 프레드니손/일 또는 등가물)을 필요로 하는 상태를 갖는 환자 (주의: 생리학적 대체 용량은, 이들이 면역억제 의도를 위해 투여되지 않는 한, 이들이  $>10$  mg의 프레드니손/일 또는 등가물인 경우에조차도 허용된다. 흡입 또는 국소 스테로이드는 허용되고, 단, 이들은 자가면역 장애의 치료를 위한 것이 아니다.); (5) 예상된 등록일 5년 이내에 전신 요법을 필요로 하는 활성, 공지되는, 또는 의심되는 자가면역 질환을 갖는 환자 (주의: 백반증, I형 진성 당뇨병, 및 단지 호르몬 대체를 필요로 하 내분비병증 (자가면역 감상샘염으로 인한 감상샘저하증), 해결된 소아 천식, 또는 전신 치료를 필요로 하지 않는 건선을 갖는 환자는 허용된다.); (6) 간질성 폐 질환 (예를 들면, 특발 폐섬유증, 기질화하는 폐렴) 또는 관리를 돕기 위해 면역-억제 용량의 글루코코르티코이드가 필요한 활성, 비감염성 폐렴의 병력; (7) 사람 면역결핍 바이러스 (HIV), B형 간염 또는 C형 간염 바이러스 (HBV 또는 HCV) 감염을 갖는 제어되지 않는 감염; 또는 면역결핍의 진단 (주의: (a) 환자를 선별에서 HIV, HBV, 및 HCV에 대해 시험할 것이다; (b) 제어된 감염을 갖는 공지된 HIV 감염을 갖는 환자 (감지할 수 없는 바이러스 부하 [폴리머라제 연쇄 반응을 통해 측정된 HIV RNA] 및 350 초과 CD4 수, 자발적으로 또는 안정한 항바이러스 용법에서)가 허용된다. 제어된 HIV 감염을 갖는 환자에 대해, 모니터링이 현지 표준에 따라 수행될 것이다; (c) 제어된 감염을 갖는 B형 간염 (HBsAg+)을 갖는 환자 (검출 한계 이하의 폴리머라제 연쇄 반응을 통해 측정된 혈청 B형 간염 바이러스 DNA 및 B형 간염을 위한 항-바이러스 요법을 받음)가 허용된다. 제어된 감염을 갖는 환자는 HBV DNA의 주기적 모니터링을 겪어야 한다. 환자는 조사 연구 약물의 마지막 용량 초과적 적어도 6개월 동안 항-바이러스 요법을 유지하여야 한다; (d) 제어된 감염을 갖는 C형 간염 바이러스 항체 양성 (HCV Ab+)인 환자 (폴리머라제 연쇄 반응에 의해 감지할 수 없는 HCV RNA, 자발적으로 또는 항-HCV 요법의 성공적인 사전 과정에 반응하여)가 허용된다; (8) 활동성 결핵; (9) 등록 6개월 내 심근경색증; (10) 조사자의 견해에 따르면, 높은 안전성 위험 및/또는 연구 결과의 해석에 영향을 줄 가능성 때문에 환자가 임상 시도에 참여하기에 부적합하게 만드는, 임의의 의학적 동반-이환률, 신체 검사 소견, 또는 대사 기능장애, 또는 임상 실험 비정상; (11) 항체 치료에 기인한 기록된 알레르기 또는 급성 과민 반응; (12) 예상된 등록일 전 마지막 3년 내에 항-암 전신 요법을 사용한 사전 치료; (13) 항-PD1/PD-L1 제제를 사용한 사전 치료; (14) 등록 4주 내에 조사 제제 또는 조사 장치의 연구에 참여한다; (15) 선별/기준선 방문에서 양성 혈청 용모막 고나도트로핀 HCG 임신 검사를 갖는 여성. 모유영양 여성은 또한 제외된다; (16) 연구 요법의 첫번째 용량 전, 연구 동안, 및 마지막 용량 후 적어도 6개월 동안 매우 효과적인 피임을 실행하는 것을 원치않는 가임 가능성의 여성(하기 정의됨) 및 성적으로 활동적인 남성. 매우 효과적인 피임법은 다음을 포함한다: (a) 병용된 (에스트로겐 및 프로게스테론 함유) 호르몬 피임 (경구, 질내, 경피) 또는 선별 전 2 이상 월경 주기 개시 배란의 억제와 관련된 프로게스테론-단독 호르몬 피임 (경구, 주사가능한, 삽입형)의 안전한 사용; (b) 자궁내 장치 (IUD); 자궁내 호르몬 방출 시스템 (IUS); (c) 양측 난관 결찰; (d) 정관 절제술을 받은 동반자 (단, 남성 정관절제술을 받은 동반자는 가임 가능성 여성 (WOCBP) 연구 참가자의 유일한

성적 동반자이고, 정관절제술을 받은 동반자는 시술에 대해 외과적 성공이라는 의학적 평가를 수득하였다); 및/ 또는 (e) 금욕 (하기 정의됨); (17) 등록 28 일 이내에 생백신을 투여받음; (18) 사전 동종이계 줄기 세포 이식, 또는 자가 줄기 세포 이식; (19) 고품 기관 이식을 받은 사람 (각막 이식 제외); (20) 불명의 (또는 잠재) 원발성 편평세포 암종의 진단; (21) 법률상 또는 행정당국에 의해 발행된 명령에 의해 수용된 환자; 및 (22) 후원자가 사전 승인하지 않는 한, 임상 부위 연구 팀의 구성원 또는 그의/그녀의 직계 가족.

[0158] 가입 가능성 여성은 영구적 불임이 아니라면 초경 후 폐경후까지 가입성인 여성으로 정의된다 (하기 정의됨). 영구적 불임 방법은 자궁절제술, 양측 난관절제, 및 양측 난소절제술을 포함한다. 폐경후 상태는 대안적인 의학 적 원인이 없이 12 개월 월경이 없는 것으로 정의된다. 폐경후 범위의 높은 난포 자극 호르몬 (FSH) 수준은 호 르몬 피임 또는 호르몬 대체 요법을 사용하지 않는 여성의 폐경후 상태를 확인하는데 사용할 수 있다. 그러나, 12 개월 무월경 부재의 경우, 단일 FSH 측정은 폐경후 상태의 발생을 결정하는데 불충분하다. 상기한 정의는 임 상 시도 촉진 그룹(Clinical Trial Facilitation Group) (CTFG) 지침에 따른다. 임신 검사 및 피임은 기록된 자궁절제술 또는 난관 결찰을 시행한 여성에 대해서는 필수적이지 않다.

[0159] 금욕은 연구 약물에 연관된 전체 위험 기간 동안 이성 교제를 삼가하는 것으로 정의되는 경우에만 매우 효과적 인 방법으로 고려된다. 금욕에 대한 신뢰도는 임상 시도의 기간 및 환자의 바람직하고 일상적인 생활양식에 관 하여 평가될 필요가 있다. 주기적 금단 (생리주기법, 증상체온법, 배란-후 방법), 철회 (성교중절), 살정제 단 독, 및 수유 무월경법 (LAM)은 허용되는 피임 방법이 아니다. 여성용 콘돔 및 남성용 콘돔은 함께 사용되어서는 안된다.

[0160] **연구 변수**

[0161] pCR, mPR, 및 ORR을 측정하는 종점에 대해 (연구의 파트 1), 환자는 수술 시점에서 평가받을 것이다 (12 주). 무-사건 생존 (EFS) 및 OS는 네오아주반트 REGN2810의 첫번째 용량으로부터 후속조치 완료까지 평가될 것이다. 무질환 생존 (DFS)은 수술로부터 후속조치 완료까지 평가될 것이다. 무-사건 생존 (EFS), DFS, 및 OS 평가를 모 든 등록된 환자가 후속조치를 완료할 때까지, 총 기간 대략 4 년 및 3 개월 지속할 것이다.

[0162] 이러한 연구를 위한 일차 종점은 다음을 포함한다: 독립적인 중앙 병리학 검토로 평가된 pCR 비율.

[0163] 이러한 연구를 위한 이차적인 종점은 다음을 포함한다: (1) 독립적인 중앙 병리학 검토로 평가된 mPR 비율; (2) 지역 병리학 검토로 평가된 pCR 비율 및 mPR 비율; (3) RECIST 1.1을 사용하는 조사자 평가에 따른 수술 전 ORR; (4) 무-사건 생존 (EFS); (5) 무질환 생존 (DFS); (6) 전반적인 생존 (OS); (7) 유해한 사건 (AE), 심각한 유해한 사건 (SAE), 사망, 및 실험 비정상 발생정도로 측정된 안전성 및 내약성; (8) 네오아주반트 REGN2810 후 실제 수술 대비 선별 기간 중 수술 계획의 변화; 및 (9) 실제 수술 후 관리 대비 선별 기간 중 수 술-후 관리 계획의 변화.

[0164] 이러한 연구에 대한 탐구 변수는 다음을 포함한다: (1) 국소, 국부, 또는 원격 질환 재발을 갖는 환자의 기술 통계학으로 측정된 부전의 양상; (2) 네오아주반트 REGN2810 후 수행된 실제 외과적 시술 대비 선별 기간 동안 수술 계획의 변화로 인한 추정된 비용 변화; (3) 실제 수술-후 관리 대비 선별 기간 동안 수술-후 관리 계획 변 화로 인한 추정된 비용 변화; (4) REGN2810에 대한 ADA의 발생정도; 및 (5) EORTC QLQ-C30을 사용하여 평가된 건강-관련 삶의 질.

[0165] 약동학적 (PK) 변수는 경시적으로 혈청 중 REGN2810 농도를 포함한다.

[0166] 면역원성 변수는 항-약물 항체 (ADA) 상태, 용량 역가, 및 시간-점/방문을 포함한다.

[0167] 안전성 변수는 (1) 활력징후; (2) 신체 검사 결과; (3) 심전도 (ECG) 결과; (4) 임상 실험실 결과; (5) 유해한 사건 (AE); 및 (6) 면역-관련 유해한 사건 (irAE)을 포함한다.

[0168] 병리학적 완전 반응 (pCR)은 외과병리학 샘플에서 생존 암 세포의 부재로서 정의된다.

[0169] 주요 병리학적 반응 (mPR)은 pCR을 성취하지 않은 환자에서 외과병리학 샘플에서 ≤10% 생존가능 암 세포로서 정의된다.

[0170] 목적 반응률 (ORR)은 RECIST 1.1을 사용하여 조사자에 의해 평가될 것이다 (참조: Eur J Cancer 2009; 45(2):228-47).

[0171] 무-사건 생존 (EFS)은 네오아주반트 REGN2810의 첫번째 용량부터 하기 사건 중 어느 것까지의 시간으로서 정의 된다: 수술을 불가능하게 하는 질환의 진행, 완전한 절제 (R0 또는 R1)를 받을 수 없음, 완전한 절제 (R0 또는

R1)를 받은 환자에 대한 질환 재발 (국소, 국부, 또는 원격), 또는 임의의 이유로 인한 사망.

[0172] 무질환 생존 (DFS)은 수술부터 첫번째 재발 (국소, 국부, 또는 원격) 또는 수술 완료시 질환 (R0 또는 R1 절제)이 없는 환자의 경우 임의의 이유로 인한 사망까지의 시간으로서 정의된다.

[0173] 전반적인 생존 (OS)은 네오아주반트 REGN2810의 첫번째 용량부터 임의의 이유로 인한 사망까지의 시간으로서 측정될 수 있다.

[0174] **연구 설계**

[0175] 이러한 연구는, 수술을 위한 후보자이지만, 재발 위험 및/또는 기능의 결점 또는 상실 위험이 증가된 II 내지 IV기 (M0) CSCC 환자에 대한 단일-암, 개방 표지, 다기관 2기 연구이다.

[0176] 연구는 2 파트로 이루어진다:

[0177] 파트 1 (네오아주반트): 28 일 이하의 선별 기간, 12 주 이하의 치료 기간, 및 12 주 이하의 치료 후 수술. 연구의 파트 1은 일차 종점을 뒷받침한다.

[0178] 파트 2 (아주반트): 48 주 이하 동안 선택적인 수술-후 REGN2810 치료 (또는 방사선 요법, 또는 관찰 단독, 조사자 재량으로).

[0179] 연구의 파트 2 후, 환자를 3년 이하의 기간 동안 후속조치될 것이다. 도 2는 이러한 연구의 일반적 개요와 함께 흐름도를 제공한다.

[0180] REGN2810을 1회용 유리 바이알에 멸균 액체로서 공급한다. 각각의 바이알은 REGN2810을 50 mg/mL의 농도로 포함한다. REGN2810 350 mg을 30 분 (±10 분)에 걸쳐서 IV 주입으로 3 주마다 (Q3W) 파트 1에서 수술 전 12 주 이하 (4 용량 이하) 동안 및 파트 2에서 수술 후 (선택적) 48 주 이하 (16 용량 이하) 동안 투여한다.

[0181] 연구 파트 1: 계획된 수술을 받은 II 내지 IV기 (M0) CSCC를 갖는, 적격 기준을 만족시키는 환자는 REGN2810 350 mg을 3 주마다 (Q3W) 12 주 이하 (4 용량 이하) 동안, 또는 허용불가능한 독성, 질환 진행, 또는 동의 철회까지 정맥내 (IV) 투여받을 것이다. 환자를 각각의 용량 전에 진료소에서 평가할 것이고, REGN2810의 세번째 용량 (43±3일째)을 받기 전에 및 수술 (85일째) 전에 종양 반응 영상 평가를 받을 것이다. 수술 기간은 75일째 내지 100일째이다. 환자가 12-주 네오아주반트 기간 동안 REGN2810을 중단하는 기준을 충족하는 경우, 치료하는 의사는 더 이른 시간에 환자를 수술로 전환시킬 수 있다. 외과적 종양 절제 후, 일차 종점 (pCR 비율)은 독립적인 종양 병리학 검토 위원회에 의해 평가될 것이다.

[0182] 연구 파트 2: 환자는 48 주 이하 (16 용량 이하) 동안 또는 허용불가능한 독성, 질환 재발, 또는 동의 철회까지 수술 후 아주반트 REGN2810 치료 (350 mg IV Q3W)를 받는 옵션을 가질 것이다. 아주반트 치료의 첫번째 용량은 파트 1에서 (EOT1) 치료의 말기 후 3 주 (±3 일)에 발생할 것이다. 조사자의 재량에 따라, 환자는 대안적으로 아주반트 방사선 요법 (동시 또는 후속적 REGN2810 치료가 허용되지 않음)을 받거나, 관찰-단독 기간으로 도입될 수 있다. 연구의 파트 2 동안, 환자는 진료소에서 15 주마다 평가받을 것이다. 아주반트 REGN2810을 투여받은 환자는 사전 일정에 기재된 바와 같은 완전한 평가를 받을 것이지만, 아주반트 REGN2810을 투여받지 않은 환자는 상응하는 일정 이후 단지 영상 평가를 받을 것이다.

[0183] 후속조치: 후속조치는, 환자가 질환 진행 (수술-전) 또는 질환 재발 (수술-후) 없이 연구의 파트 1 및 파트 2를 완료한 후 시작할 것이다. 환자는 추가로 3 년 이하 동안 진료소에서 평가받을 것이다.

[0184] **동시 약물 및 시술**

[0185] 금지된 약물 및 시술: 이러한 연구에 참여하는 동안 (생존 후속조치를 포함하지 않음), 환자는 하기에 달리 명시되지 않는 한, 사전 동의서 시점에서부터 후속조치 기간의 말기까지 하기 약물 중 어느 것도 투여받지 않을 수 있다: (1) 종양의 치료를 위한 기준 또는 조사 체계 (REGN2810 이외에), [...] 제외; 및 (2) 연구 약물의 마지막 용량 후 적어도 3 개월 동안 생백신.

[0186] 허용되는 약물 및 시술: 하기 약물 및 시술은 하기 조건하에 허용될 것이다: (1) AE 및/또는 irAE를 치료하기 위해 요구되는 임의의 약물, 전신 코르티코스테로이드를 포함함; (2) 생리학적 대안물을 위한 전신 코르티코스테로이드 (>10 mg/일 프레드니손 등가물인 경우조차); (3) 비-자가면역 상태의 예방 또는 치료를 위한 코르티코스테로이드의 간단한 과정; (4) 경구 피임약, 호르몬-대체 요법, 또는 다른 유지 요법을 지속할 수 있음; (5) 용량 ≤2 g/일의 아세트아미노펜; (5) 전-악성 병소 또는 기저세포 암종 (BCC) 병소의 외과적 절제; 및 (6) 다

른 약물 및 시술은 조사자에 의한 그리고 후원자와 협의하여 개별적인 기준으로 허용될 수 있다. 방사선 요법 (동시 항-암 세포독성 화학요법 요법 및/또는 표피 성장인자 수용체-지시 요법과 함께)이 조사자의 재량에 따라 연구의 아쥬반트 부분에서 허용된다. 이러한 환자를 질환 재발이 후속될 것이고, 그러나, 연구에서 추가 REGN2810을 투여받지 않을 것이다.

**[0187] 절차 및 평가**

**[0188]** 선별/기준선 절차는 다음을 포함한다: B형 간염 바이러스 (HBV), C형 간염 바이러스 (HCV), 및 사람 면역결핍 바이러스 (HIV)에 대한 선별, 신장 측정, 혈청 β-사람 융모막 고나도트로핀 (HCG) 시험 (가임 가능성 여성에 대해).

**[0189]** 효능 절차는 다음을 포함한다: (1) 병리학적 반응에 대한 외과적 절제된 종양의 평가; (2) 종양 반응에 대한 (연구의 네오아쥬반트 부분) 및 질환 재발에 대한 (연구의 아쥬반트 부분 및 후속조치) 방사선 이미징 평가; (3) 외부적으로 가시적인 병소의 영상, 디지털 의료 사진으로 공급됨; (4) 종양의 생검을 질환 재발의 조직학적 또는 세포학적 증거 또는 두번째 1차 종양 (SPT)의 증거를 획득할 것이다; 및 (5) 재발 병소에 대한 부전 양상의 평가, 국소, 국부, 또는 원격 재발로서 분류될 수 있는 재발은 ≥1 병소로 정의됨.

**[0190]** 안전성 절차는 다음을 포함한다: 유해한 사건 (AE)의 포착, 신체 검사 (완전한 또는 한정된), 체중의 평가, 12-리드 심전도 (ECG)의 기록, 활력징후 평가, 및 혈액학, 혈액 화학, 및 소변검사를 포함하는 실험실 시험.

**[0191]** 실험실 시험 시술은 다음을 포함한다: (1) 혈액 화학: 나트륨, 칼륨, 염화물, 이산화탄소 (중탄산염), 칼슘, 글루코스 (절식 또는 비-절식), 알부민, 총 단백질 (혈청), 크레아티닌, 혈액 요소 질소 (BUN), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT), 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈; 혈액학: 헤모글로빈, 백혈구, 혈소판 수, 호중구, 림프구; (3) 소변검사: pH, 비중, 케톤, 글루코스, 혈액, 스폿 소변 단백질; 및 (4) 다른 실험실 시험: (a) HBV, HCV, HIV 시험; (b) 임신 검사: 혈청 β-HCG 또는 소변 β-HCG; (c) 반사 T3 및 유리 T4을 사용하는 갑상선-자극 호르몬 (TSH); 및 (d) INR 및 aPTT의 측정을 사용한 응고.

**[0192] 결과**

**[0193]** 연구의 1기의 경우, 수술 전 네오아쥬반트 치료로서 REGN2810의 투여가 CSCC 환자에서 유의한 병리학적 완전 반응 (pCR) 비율을 야기할 것임이 예상된다.

**[0194]** 연구의 2기의 경우, 수술 및 수술-후 RT를 완료하고 재발 위험이 높은 CSCC 환자를 위한 아쥬반트 치료로서 REGN2810의 투여가, 후속적 질환 재발의 감소된 위험 또는 후속적 질환 재발의 발생정도 제로를 야기한다는 것이 예상된다. 수술 및 RT 후 고위험 CSCC 환자에게 투여되는 아쥬반트 REGN2810 치료는 또한 질환 조절을 개선할 것으로 예상된다.

**[0195] 실시예 3: 전이 또는 절제불가능한, 진행성 피부 편평세포 암종 (CSCC)을 갖는 환자에게 투여된 항-PD-1 항체의 임상 시도**

**[0196]** 이러한 연구는 진행성 CSCC 환자를 위한 2기, 비-무작위배정된, 5-그룹 결정적(pivotal) 시도이다.

**[0197]** 이러한 연구에 사용된 예시적인 항-PD-1 항체는 REGN2810 (또한 세미플리맵으로서 또는, US9987500에 개시된 H4H7798N으로서 공지됨)이고, 이는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 완전 사람 모노클로날 항-PD-1 항체; 서열번호 1/2를 포함하는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍; 및 서열번호 3 내지 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 CDR 서열이다.

**[0198] 연구 그룹**

**[0199]** 그룹 1은 REGN2810 (3 mg/kg/용량, IV, 2 주마다 1회)으로 처리된 전이 (결절 또는 원격) CSCC 환자로 이루어진다.

**[0200]** 그룹 2는 REGN2810 (3 mg/kg/용량, IV, 2 주마다 1회)으로 처리된 절제불가능한 국소 진행성 CSCC 환자로 이루어진다.

**[0201]** 그룹 3은 REGN2810 (350 mg/용량, IV, 3 주마다 1회)으로 처리된 전이 (결절 또는 원격) CSCC 환자로 이루어진다.

**[0202]** 그룹 4는 REGN2810 (600 mg/용량, IV, 4 주마다 1회)으로 처리된 진행성 CSCC 환자 [전이 (결절 또는 원위) 또는 절제불가능한 국소 진행성]로 이루어진다.

[0203] 그룹 5는 REGN2810 (438 mg/용량, SC) 및 3 주 후 REGN2810 (350 mg/용량, IV, 3 주마다 1회)으로 처리된 진행성 CSCC 환자 (전이 또는 국소 진행성)로 이루어진다.

[0204] 5개 연구 그룹에 대한 질환 단계의 개요를 표 3에 제공한다.

**표 3**

**표 3: 연구 그룹 1-5 에 대한 질환 단계**

그룹	질환 단계
1	전이성 CSCC (결절 전이성 및 원격 전이성 질환 둘 다를 갖는 환자를 포함함)
2	절제불가능한 국소 진행성 CSCC (수술 또는 방사선에 대한 수술불가능한, 의학적 금기, 또는 이들 치료로 질환 제어가 되지 않음)
3	전이성 CSCC (결절 전이성 및 원격 전이성 질환 둘 다를 갖는 환자를 포함함)
4	진행성 CSCC (전이성 [결절 또는 원격] 또는 국소 진행성)
5	진행성 CSCC (전이성 CSCC 또는 국소 진행성)

[0205]

**연구 목적**

[0207] 그룹 1 내지 4에 대한 이러한 연구의 1차 목적은 다음을 포함한다: 전이 (결절 또는 원격) CSCC, 또는 절제불가능한 CSCC를 갖는 환자를 위한 REGN2810 단일요법의 임상 이익 (중양 검토에 의한 전반적인 반응률)을 평가하기 위해. 그룹 5에 대한 이러한 연구의 목적은 다음을 포함한다: (1) REGN2810의 피하 생체이용률을 평가하기 위한 피하 (SC) 투여 후 혈청 중 REGN2810의 농도를 측정하기 위해 및 (2) 단일 용량의 피하 REGN2810의 안전성, 내약성, 및 PK를 평가하기 위해.

[0208] 연구의 2차 목적은 다음을 포함한다: (1) 조사자 검토에 따른 목적 반응률 (ORR)을 추정하기 위해; (2) 중양 및 조사자 검토에 의해 반응, 무진행 생존 (PFS), 및 전반적인 생존 (OS)의 기간을 추정하기 위해; (3) 중양 검토에 의해 완전 반응 (CR) 비율을 추정하기 위해; (4) REGN2810의 안전성 및 내약성을 평가하기 위해; (5) REGN2810의 약동학 (PK)을 평가하기 위해; (6) REGN2810의 면역원성을 평가하기 위해; 및 (7) 연구 및 치료를 위한 유럽 기관 암 삶의 질 설문지 코어 30(European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) (EORTC QLQ-C30, 참조: Young et al. European Journal of Cancer, 1999, 35(13):1773-82)을 사용하여 삶의 질에 미치는 REGN2810의 영향을 평가하기 위해.

[0209] 그룹 4를 위한 연구의 2차 목적은 추가로 다음을 포함한다: EORTC 기준을 사용하여 <sup>18</sup>F-플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층 촬영 (<sup>18</sup>F-FDG-PET)에 따른 ORR을 평가하기 위해.

[0210] 그룹 2 및 4를 위한 추가 연구 목적은 다음을 포함한다: (1) 기준선에서 치료 동안, 및 REGN2810로 처리된 CSCC 환자의 진행에서 입수한 중양 생검에서 REGN2810의 약력학 효과를 평가하기 위해; (2) 중양-침윤 림프구 (TIL) (CD8<sup>+</sup> T 세포, CD4<sup>+</sup> T 세포, T 조절 세포, 및 허용 조직, 다른 하위유형, 예를 들면, B 세포, 골수-유래 세포, NK 세포 등)의 수 및 분포; (3) 프로그램화된 사멸 리간드 1 (PD-L1), 글루코코르티코이드-유도 TNFR 부류 관련 유전자 (GITR), 및 림프구 활성화 유전자-3 (LAG-3), 및 가능한 다른 체크 포인트 조절자의 발현 수준 (mRNA 및/또는 단백질); (4) 공지된 중양형성 및 가능성 중양 신생항원의 돌연변이; 및 (5) 중양 돌연변이 부하.

**연구 기간**

[0212] 연구의 기간은 모든 5개 그룹에 대한 선별 기간 (4 주 이하)을 포함한다. 그룹 1 및 2 각각은 96 주 이하의 치료를 받는다. 그룹 3은 54 주 이하의 치료를 받는다. 그룹 4는 48 주 이하의 치료를 받는다. 그룹 5는 54 주 이하의 치료를 받는다. 모든 그룹은 2 년 이하의 재치료에 적격이다.

[0213] 모든 그룹은 대략 1.5 년 이하의 후속조치를 받을 것이다.

**연구 집단**

[0215] 연구는 전이 (결절 및/또는 원격) CSCC (그룹 1 및 3)를 갖는 그리고 절제불가능한 국소 진행성 CSCC (그룹 2)를 갖는 적격인 환자를 포함한다. 전이성 CSCC에 대한 그룹 3은 그룹 1에 등록이 완료된 후에만 개방된다. 그룹 4 및 5는, 전이 (결절 또는 원격) CSCC 및 국소 진행성 CSCC 둘 다를 포함하는 용어인 진행성 CSCC 환자를 등록

한다.

[0216]

포함 기준: 환자는 연구에 포함될 자격을 갖추기 위해 하기 기준을 충족하여야 한다: (1) 침습적 CSCC의 조직학적으로 확인된 진단; (a) 종양 1차 부위 관련: 편평세포 암종의 1차 부위가 건조한 붉은 입술 (홍순)인 환자는 적격이 아니다. 건조한 붉은 입술 (홍순) 위로 확장된 피부의 털이 있는(hairbearing) (비-무모) 입술 상 발생하는 종양을 갖는 환자는 의학적 모니터와 연락하고 승인받은 후 적격일 수 있다. 편평세포 암종의 1차 부위가 항문생식 영역 (음경, 음낭, 및 항문주위 영역)인 환자는 적격이 아니다. 1차 부위가 코인 환자는, 조사자가 1차 부위가 피부이고, 피부 밖으로 확장된 코점막이 아닌 것을 분명하게 확립할 수 있는 경우만 적격이다; 및 (b) 종양 조직학 관련: 혼합 조직학 (예를 들면, 육종, 선편평상피)을 갖는 환자는 일반적으로 적격이 아닐 것이다. 미세한 조직학이 침습적 CSCC (혼합 조직학의 최소 성분만을 갖는)인 혼합 조직학을 갖는 환자는 모니터와 연락하고 승인받은 후 적격일 수 있다; (2) 연구 기준에 의한 측정가능한 적어도 하나의 병소. 사전 방사선 조사된 병소가 표적 병소로서 후속조치되어야 하는 경우, 진행은 방사선 요법 후 생검에 의해 확인되어야 한다. 이전에 방사선 조사된 병소는, 적어도 하나의 다른 측정가능한 표적 병소가 있는 경우, 비-표적 병소로서 후속 조치될 수 있다; (a) 전이 (결절 또는 원격) CSCC를 갖는 환자의 경우 (모든 그룹 1 및 3 환자 및 전이성 CSCC를 갖는 그룹 4 및 5에서 환자): 고형 종양 (RECIST) 1.1 기준에서 반응 평가 기준에 따라 최대 직경  $\geq 10$  mm (림프절의 경우 1.5 cm)의 적어도 하나의 기준선 측정가능한 병소가 존재하여야 한다. RECIST 1.1에 의해 표적 병소 기준을 충족하지 못하는 전이성 질환을 갖는 환자의 경우 (예를 들면, 뼈 단독 병소, 신경주위 질환; 참조: Eisenhauer et al. Eur J Cancer 2009; 45: 228-247). 외부적으로 가시적인 CSCC 표적 병소(들)을 사용한, 디지털 의료 사진에 의한 2-차원 측정을 사용할 수 있다 (기준선에서, 수직 직경은 둘 다  $\geq 10$  mm이어야 함). 이어서, 환자를 2-차원 측정으로 사진술에 의해 외부적으로 가시적 표적 병소(들)를 측정할 계획으로 등록할 것이다; RECIST 1.1 기준에 의해 측정가능하지 않은 전이 병소는 스캔에서 비-표적 병소로서 후속조치될 것이다; (b) 절제불가능한 국소 진행성 CSCC를 갖는 환자의 경우 (모든 그룹 2 환자 및 국소 진행성 CSCC를 갖는 그룹 4 및 5에서 환자): 디지털 의료 사진으로 후속조치되는 경우 최장 직경 (LD) 및 수직 직경이 둘 다  $\geq 10$  mm인 적어도 하나의 측정가능한 기준선 병소가 존재하여야 한다. 그룹 2의 경우 비-측정가능한 질환은, 분명하게 한정되지 않은 가장자리를 갖는 종양인 1차원적으로 측정가능한 병소, 또는 최대 수직 직경이 10 mm 미만인 병소로서 정의된다. 기준선에서 측정가능한 질환이 없는 환자는 연구에 적격이 아니다; (3) 미동부 종양학협력 그룹 (ECOG) 활동도  $\leq 1$  (ECOG PS 1 정의: 신체적으로 격렬한 활동은 제한되지만 보행하고 가벼운 작업이나 주로 앉아서 하는 성질의 작업, 예를 들면, 가벼운 집안일, 사무를 수행할 수 있음). ECOG PS  $>1$ 인 환자는 적격이 아니다; (4)  $\geq 18$  세; (5) 간 기능; (a) 총 빌리루빈  $\leq 1.5$  x 정상 상한 (ULN; 간 전이의 경우  $\leq 3$  x ULN). 질베르병을 갖고 총 빌리루빈 3 x ULN 이하인 환자는 의학적 모니터로 연락하고 승인 후 적격일 수 있다; (b) 트랜스아미나제  $\leq 3$  x ULN (또는  $\leq 5.0$  x ULN, 간 전이의 경우); 및 (c) 알칼리성 포스파타제 (ALP)  $\leq 2.5$  x ULN (또는  $\leq 5.0$  x ULN, 간 또는 뼈 전이의 경우). 그룹 1, 그룹 3, 그룹 4, 또는 그룹 5에 등록하기를 희망하는 간전이 환자: 트랜스아미나제 수준 (AST 및/또는 ALT)이  $>3$  x이지만  $\leq 5$  x ULN인 경우, 총 빌리루빈은  $\leq 1.5$  x ULN이어야 한다. 총 빌리루빈  $>1.5$  x이지만  $\leq 3$  x ULN인 경우, 둘 다의 트랜스아미나제 (AST 및 ALT)는  $\leq 3$  x ULN이어야 한다; (6) 신장 기능: 혈청 크레아티닌  $\leq 1.5$  x ULN 또는 추정된 크레아티닌 청소 (CrCl)  $>30$  mL/min; (7) 골수 기능: (a) 헤모글로빈  $\geq 9.0$  g/dL; (b) 절대 호중구 수 (ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ; 및 (c) 혈소판 수  $\geq 75 \times 10^9/L$ ; (8) 서명한 사전 동의서를 제공할 수 있음; (9) 일정을 잡은 방문, 치료 계획, 실험실 시험, 및 다른 연구-관련 시술을 준수할 수 있고 준수하려고 함; (10) 예상 기대 수명  $>12$  주; (11) 국소 진행성 CSCC를 갖는 환자: 모든 그룹 2 환자 (및 국소 진행성 CSCC를 갖는 그룹 4 및 5 환자): 수술은 Mohs 피부과 외과의사, 두경부 외과의사, 또는 성형외과의사의 견해에 따르면 금지되는 것으로 간주되어야 한다. 등록 60 일 이내 임상 방문으로부터 외과의사의 자문 메모의 사본을 제출하여야 한다. 외과의사의 메모에서 허용되는 금기는 다음을 포함한다: (a) 2회 이상 외과적 시술 및 치유 절제 후 동일한 위치에 재발하는 CSCC는 가능성이 없다고 간주된다; (b) 완전한 절제를 불가능하게 하는 유의한 국소 침습을 갖는 CSCC; (c) 수술이 심각한 결점 또는 기능 장애 (예를 들면, 안면 구조, 예를 들면, 코, 귀, 또는 눈의 전체 또는 일부의 제거; 또는 팔다리 절단 요구)를 야기할 수 있는 해부학적으로 어려운 위치의 CSCC; 및 (d) 수술이 금지되는 것으로 간주되는 다른 상태는 환자 등록 전에 의학적 모니터로 논의되어야 한다; (12) 국소 진행성 CSCC 환자 (모든 그룹 2 환자 및 국소 진행성 CSCC를 갖는 그룹 4 및 5 환자): 환자는 방사선 요법에 적합하지 않은 것으로 간주되어야 한다. 특이적으로, 환자는 하기 기준 중 적어도 하나를 충족하여야 한다: (a) 환자는 CSCC 때문에 이전에 방사선 요법을 받았고, 이에 따라 추가 방사선 요법은 방사선 종양학자마다 허용되는 누적 선량의 역치를 초과할 것이다. 등록 60 일 이내 임상 방문으로부터 방사선 종양학자의 자문 메모의 사본을, 제출하여야 한다; (b) 이러한 종양이 요법에 반응할 것 같지 않다는 방사선 종양학자의 판단. 등록 60 일 이내 임상 방문으로부터 방사선 종양학자의 자문 메

모의 사본을 제출하여야 한다; 및 (c) 제안된 연구에 등록 전 60 일 이내에, 개별화된 이익:위험 평가가 여러 학문분야에 걸친 팀에 의해 수행되었고(최소로, 방사선 종양학자 및 피부 악성종양에 전문 지식이 있는 의학적 종양학자 또는 피부과-종양학자, 또는 두경부 외과의사로 이루어짐), 방사선 요법이 금기로 간주됨을 나타내는 조사자로부터의 임상 메모. 조사자의 메모에서 어떠한 사전 방사선도 받지 않은 환자의 경우 방사선 요법에 대한 허용되는 금기는 다음을 포함한다: (i) 해부학적으로 어려운 위치의 CSCC, 이를 위한 방사선 요법은, 여러 학문분야에 걸친 팀의 견해에 따르면, 환자의 전반적인 의학적 상태의 상황에서 허용불가능한 독성 위험과 연관될 것이다 (예를 들면, 경부 종양을 위한 방사선 요법은 경피적 위조루 관을 필요로 할 가능성을 야기할 것이다). 여러 학문분야에 걸친 평가를 문서기록한 조사자의 자문 메모의 사본을 제출하여야 한다; 및 (ii) 방사선 요법의 사용을 금하는 것으로 간주되는 다른 상태는, 환자 등록 전에, 의학적 모니터로 논의되어야 한다; (13) 어느 하나의 그룹에서 모든 환자는 CSCC 진단을 확인하기 위해 중앙 병리학 검토를 위해 기록보관된 또는 새로 입수된 종양 물질 (포르말린-고정된, 파라핀-매립된 [FFPE] 차단 또는 10 착색되지 않은 또는 착색된 슬라이드)을 제공하는 것을 동의하여야 한다. 이러한 물질은 등록 전 중앙 실험실에 의해 받은 것으로 확인되어야 한다; (14) 그룹 2 (국소 진행성 CSCC 환자) 및 그룹 4 (국소 진행성 CSCC 환자 및 전이성 CSCC 환자)만: 환자는 기준선에서, 주기 1 29일째 ( $\pm 3$  영업일)에, 종양 진행 시점에, 및 조사자의 견해에 따라 임상적으로 지시될 수 있는 다른 시점에서 병소의 생검을 받는 것을 동의하여야 한다; (15) 모든 그룹 2 환자, 및 국소 진행성 CSCC를 갖는 그룹 4 및 5 환자만: 환자의 진행성 CSCC의 자연 병력이 임상 시도 밖에서 현재 이용가능한 관리 옵션을 사용하여 3 년 이내에 생명을 위협할 가능성이 있음을 진술한 조사자의 메모.

[0217]

배제 기준: 하기 기준 중 어느 것을 충족하는 환자는 연구에서 배제될 것이다: (1) 면역-관련 유해한 사건 (irAE)에 대한 위험을 제시할 수 있는, 전신 면역억제 치료제로 치료를 필요로 하는 유의한 자가면역 질환의 진행 중 또는 최근 (5 년 이내) 증거. 하기한 것은 배제되지 않는다: 백반증, 해결된 소아 천식, 1형 당뇨병, 단지 호르몬 대체를 필요로 하는 잔류 갑상샘저하증, 또는 전신 치료를 필요로 하지 않는 건선; (2) PD-1/PD-L1 경로를 차단하는 제제로 사전 치료; (3) (a) REGN2810의 첫번째 용량 전 4 주 (28 일) 미만 내에, 또는 (b) REGN2810의 첫번째 용량 전 90 일 이내에  $\geq$  등급 1인 면역 매개된 유해한 사건과 연관되거나, 또는 (c) 면역-조절제의 중단을 야기하는 독성과 연관되는, 다른 면역 조절제로 사전 치료. 면역 조절제의 예는 치료학적 항암 백신, 사이토킨 치료 (G-CSF 또는 에리트로포이에틴 이외에), 또는 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA-4), 4-1BB (CD137), PI 3-K-델타, 또는 OX-40을 표적화하는 제제를 포함한다; (4) 활성으로 고려될 수 있는 치료되지 않은 뇌 전이(들). (주의: 전이 보다는 침습적인 종양의 직접적 확장으로 인해 뇌 연루 CSCC를 갖는 환자는, 의학적 모니터의 논의 및 승인 후, 10 mg 초과 프레드니손을 매일 필요로 하지 않는 경우, 등록이 허용될 수 있다). 이전에 치료된 뇌 전이 환자는 참여할 수 있고, 단, 병소(들)은 안정하고 (선별 기간 내에 획득된 영상에서 적어도 6 주 동안 진행의 증거가 없음), 신규한 또는 확대된 뇌 전이의 증거는 없고, 환자는 REGN2810의 첫번째 용량의 4 주 이내에 뇌 전이(들)의 관리를 위해 임의의 면역억제 용량의 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하지 않는다; (5) REGN2810의 첫번째 용량 전 4 주 이내 면역억제 코르티코스테로이드 용량 ( $>10$  mg 프레드니손 매일 또는 등가물). 주의: (예를 들면, 조영제에 대한 과민성 때문에 영상 연구를 위한 예방으로서) 스테로이드의 간단한 과정을 필요로 하는 환자는 배제되지 않는다; (6) 사람 면역결핍 바이러스로의 감염, 또는 B형 간염 바이러스 (HBV) 및 C형 간염 바이러스 (HCV)를 갖는 활성 감염을 포함하는, 요법을 필요로 하는 활성 감염; (7) 마지막 5 년 이내 비-감염성 폐렴의 병력. 폐렴이 병인론에서 순수하게 감염성인 경우, 프로토콜 상 등록은 의학적 모니터로 논의한 후 허용될 수 있다; (8) 등록 시점에 등급  $\geq 3$  고칼슘혈증; (9) REGN2810의 초기 투여 30 일 이내에 또는 연구 동안 기간 동안 발생할 계획인 임의의 전신 항암 치료 (화학요법, 표적화된 전신 요법, 광역학 요법), 조사 또는 치료 기준 (비스포스포네이트 또는 테노수말을 투여받은 환자는 배제되지 않는다), REGN2810의 초기 투여 14 일 이내에 또는 연구 동안 기간 발생할 계획인 방사선 요법. 주의: 기준선에서 조사자에 의해 표적 병소로 지정되지 않은 다중 CSCC를 갖는 환자의 경우, 이들 비-표적 CSCC의 수술 치료는 허용될 수 있지만, 임의의 외과적 시술 전에 의학적 모니터로 논의되어야 한다; (10) 항체 치료에 기인하는 기록된 알레르기 반응 또는 급성 과민 반응의 병력; (11) REGN2810에 대해 또는 부형제 중 어느 것에 대해 알레르기 및 과민성 환자는 제외되어야 한다. 특히적으로, REGN2810 중 미량 성분의 존재 때문에, 독시사이클린 또는 테트라사이클린에 대한 알레르기 또는 과민성을 갖는 환자는 제외된다; (12) 모유 수유; (13) 양성 혈청 임신 검사 (거짓 양성 임신 검사는, 연속 측정 및 음성 초음파로 입증되는 경우, 의학적 모니터로 연락하고 승인 시 배제되지 않을 것이다); (14) CSCC 이외에 동시 악성종양 및/또는 REGN2810의 첫번째 계획된 용량 일의 3 년 이내 CSCC 이외에 악성종양 병력, 단, 전이 또는 사망 위험을 무시할 수 있는 종양, 예를 들면, 피부의 적절하게 처리된 BCC, 자궁경부의 제자리 암종, 또는 유방의 도관 제자리 암종, 또는 이에 대한 관리 계획이 능동 감시인 저-위험 조기 전립샘 샘암종 (T1-T2, NOMO 및 글리슨 점수  $\leq 6$  및 PSA  $\leq 10$  ng/mL), 또는 이에 대한 관리 계획이

능동 감시인 기록된 PSA 배가 시간이 >12 개월인 생화학적-단독 재발된 전립샘 샘암종 (참조: D'Amico 2005, Pham 2016)은 제외한다. 혈액학 악성종양 (예를 들면, 만성 림프구백혈병, CLL)을 갖는 환자는 제외된다; (15) 조사자의 견해에 따라, 환자가 참여에 부적격이라고 여겨지는 임의의 급성 또는 만성 정신과적 문제; (16) 초기 용량 전에, 연구 동안, 및 연구 약물 마지막 용량 후 적어도 6 개월 동안 매우 효과적인 피임을 실행하는 것을 원치않는 가임 가능성 남성 또는 여성에서 지속되는 성활동. 매우 효과적인 피임법은 다음을 포함한다: 선별 전 개시된 2 이상 월경 주기의 배란 억제 관련 조합된 (에스트로겐 및 프로게스테론 함유) 호르몬 피임 (경구, 질 내, 경피) 또는 프로게스테론-단독 호르몬 피임 (경구, 주사가능한, 삽입형) 안정한 사용; 자궁내 장치; 자궁내 호르몬 방출 시스템; 양측 난관 결찰; 정관절제술을 받은 동반자, 및 금욕. 피임은 기록된 정관절제술을 받은 남성에서 요구되지 않는다. 폐경후 여성은 가임 가능성을 고려하지 않기 위해 적어도 12 개월 동안 무월경이어야 한다. 임신 검사 및 피임은 기록된 자궁절제술 또는 난관 결찰을 받은 여성에서 요구되지 않는다; (17) 고형 기관 이식 병력이 있는 환자 (이전 각막 이식(들)을 받은 환자는 의학적 모니터에서 논의 후 및 승인 후 등록될 수 있다); (18) BRAF 억제제로 사전 치료; (19) 조사자의 견해에 따르면, 높은 안전성 위험 및/또는 연구의 결과의 해석에 영향을 미치는 가능성 때문에 임상 시도에 환자가 참여하는 것을 부적합하게 하는, 임의의 의학적 동반-이환물, 신체 검사 소견, 또는 대사 기능장애, 또는 임상 실험 비정상; (20) 임의의 조영-증강된 방사선 반응 평가를 받을 수 없음. 영상 옵션 관련 주의: 요오드화 조영 (예를 들면, 조영 알레르기인)을 사용한 CT를 받을 수 없는 환자는 그의/그녀의 질환을 가돌리늄을 사용하는 MRI로 측정할 수 있는 경우, 제외될 수 없을 것이다. 가돌리늄을 사용한 MRI를 받을 수 없는 환자는, 그의/그녀의 질환을 조영을 사용한 CT 스캔으로 측정할 수 있는 경우, 제외될 수 없을 것이다. 그룹 2, 4, 및 5 (국소 진행성 CSCC 환자 단독) 관련 주의: 선택된 경우, 임의의 조영 증강된 방사선 영상을 (요오드화 조영을 사용한 CT도 또는 가돌리늄을 사용한 MRI도) 받을 수 없는 국소 진행성 CSCC 환자 (그룹 2, 4, 또는 5에서)는, 환자의 질환을 의학적 모니터로 연락하고 승인 후 디지털 의료 사진으로 완전히 평가할 수 있는 경우, 적격일 수 있다.

**[0218] 연구 변수**

**[0219]** 이러한 연구를 위한 1차 효능 중점은 다음을 포함한다: 12 치료 주기 (그룹 1 및 2) 또는 6 치료 주기 (그룹 3 및 4) 동안 중앙 검토포에 따른 ORR. 전반적인 반응률을 전이성 CSCC 또는 절제불가능한 국소 진행성 CSCC를 갖는 환자에 대해 개별적으로 평가할 것이다.

**[0220]** 전이성 질환 (그룹 1, 3, 및 4)을 갖는 환자의 경우, RECIST 버전 1.1을 사용하여 ORR을 측정할 것이다 (참조: Eisenhauer, EA, et al. Eur J Cancer 2009; 45: 228-247). 모든 반응 평가를 RECIST 1.1에 따른 방사선 스캔으로 수행하는 환자의 경우, 독립적인 방사선 반응 평가 위원회의 결정은 중앙 반응 평가로서 역할을 할 것이다. 임상 또는 복합 반응 기준을, 모든 전이 병소가 RECIST로 측정가능하지 않은 경우 (예를 들면, 뼈-단독 전이를 갖는 환자에서 발생할 수 있음), 외부적으로 가시적 표적 병소를 갖는 환자에 대해 사용할 수 있다.

**[0221]** 절제불가능한 국소 진행성 질환 (그룹 2 및 4)을 갖는 환자의 경우, 임상 반응 기준을 사용하여 ORR을 측정할 것이고, 이는 외부적으로 가시적인 종양(들)이 세계보건기구 (WHO) 기준에 따른 2-차원 측정을 필요로 하기 때문이다. 복합 반응 기준은 임상 반응 기준에 의해 및 RECIST 1.1에 의해 측정가능한 둘 다의 표적 병소를 갖는 환자가 ORR을 측정하기 위해 사용할 수 있다. CR을 성취하는 환자에서, 중앙 생검을 완전 반대 PR의 최종 결정에서 사용될 것이다.

**[0222]** RECIST 버전 1.1에 의해 평가불가능 (NE)으로 간주되는 환자 (그룹 1, 3, 및 4) 또는 임상 또는 복합 반응 기준에 의해 평가할 수 없는 환자 (그룹 2)는 ORR에 대해 부분 반응 (PR)/완전 반응 (CR)에 도달하지 않는 것으로 고려될 것이다.

**[0223]** 이러한 연구를 위한 이차적인 중점은 다음을 포함한다: (1) 조사자 평가에 의한 그룹 1 내지 5에 대한 ORR: (a) 모든 반응 평가가 RECIST 1.1에 따라서 방사선 스캔으로 수행되는 그룹 1, 3, 4 (전이의 경우), 및 그룹 5 (전이의 경우) 환자의 경우, 용어 "복합 반응 평가"는 이용가능하지 않다. 이러한 환자를 위한 조사자의 반응 평가는 RECIST 1.1 평가일 것이다; (b) 모든 반응 평가가 외부적으로 가시적인 종양에 대해 임상 반응 기준에 따라서 사진으로 수행되는 그룹 2, 4 (절제불가능한 국소 진행성의 경우), 및 그룹 5 (절제불가능한 국소 진행성의 경우) 환자의 경우, 용어 "복합 반응 평가"는 이용가능하지 않다. 이러한 환자를 위한 조사자의 반응 평가는 외부적으로 가시적인 종양에 대한 임상 반응 기준에 따를 것이다; (c) 표적 병소 반응 평가가 스캔 (RECIST 1.1에 따름) 및 사진 (외부적으로 가시적인 종양에 대한 임상 반응 기준에 따라서) 둘 다로 수행되는 환자의 경우, 조사자의 반응 평가는 복합 반응 기준에 따를 것이다; (d) 그룹 4에서 환자는 기준선에서 및 6 개월 간격에서 PET-CT 스캔을 받을 것이다. 조사자 반응 평가는 EORTC 기준에 따를 것이다 (참조: Young et al. European

Journal of Cancer, 1999, . Vol. 35, No. 13, 1773-82); (2) 반응 기간; (3) PFS; (4) OS; (5) CR 비율; (6) EORTC QLQ-C30에 대한 환자-보고된 결과의 점수의 변화; (7) AE; (8) 혈청 중 REGN2810 농도; 및 (9) 항-REGN2810 항체.

[0224] 이러한 연구를 위한 탐구 결과 측정은 다음을 포함한다: (1) 종양 조직에서 발현된 유전자의 mRNA 발현의 배수-변화; (2) TIL (CD8<sup>+</sup> T 세포, CD4<sup>+</sup> T 세포, T 조절 세포, 및 허용 조직, 다른 하위유형, 예를 들면, B 세포, 골수-유래 세포, NK 세포 등)의 수의 퍼센트 변화 및 종양 조직 및 간질에 관하여 TIL의 분포에서 기술적 (descriptive) 변화; (3) PD-L1, GITR, 및 LAG 3의 발현 수준 (mRNA 및/또는 단백질), 및 가능한 다른 체크-포인트 조절자의 퍼센트 변화; (4) 공지된 종양형성 및 가능성 종양 신생항원에서 유전적 돌연변이의 수 및 유형의 변화; 및 (5) 종양 돌연변이 부하의 변화.

[0225] REGN2810의 혈청 농도를 다중 시점에서 연구 치료 및 후속조치 기간 동안 평가할 것이고, PK를 분석할 것이다. 약동학적 변수는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하기를 포함할 수 있다: (1) C<sub>eo1</sub> - 주입-말기에 농도 (IV); (2) C<sub>max</sub> - 피크 농도 (SC); (3) C<sub>trough</sub> - 주입-전 농도; (4) t<sub>eo1</sub> - 주입-말기의 시간; (5) t<sub>max</sub> - 피크 농도 (SC)까지 시간; (6) AUC<sub>3w</sub> - 첫번째 SC 또는 IV 용량 후 혈장 농도-시간 곡선하 면적; 및 (7) F - SC 투여 후 절대 생체이용률.

[0226] REGN2810의 면역원성에 미치는 영향을 평가할 것이다. 항-약물 항체 (ADA) 변수는 다음과 같은 ADA 상태 및 역가를 포함한다: (1) 치료 유발 - 기준선 결과가 음성인 경우 임의의 양성 투약-후 ADA 검정 반응으로 정의됨; (2) 추가(boosted) 치료 - 기준선 역가 수준보다 적어도 9-배인 임의의 투약-후 ADA 반응으로 정의됨; (3) 역가 값 (역가 값 범주); (4) 낮음 (역가 <1,000); (5) 중간정도 (1,000 ≤ 역가 ≤ 10,000); 높음 (역가 >10,000). REGN2810의 면역원성 및 PK 간의 관계를 적합한 경우 평가할 수 있다.

[0227] **연구 설계**

[0228] 그룹 1 및 2: 28 일 이하의 선별 기간 후, 그룹 1 및 2 각각에서 환자는 총 96 주 이하의 치료 동안 12회 이하 56-일 (8-주) 치료 주기로 투여받을 것이다. 각각의 환자는 각 치료 주기 동안 3 mg/kg REGN2810 IV, 1, 15 ± 3, 29 ± 3, 및 43 ± 3일째에 투여받을 것이다. 종양 평가는 각 치료 주기의 말기에 수행될 것이다. 확장된 안전성 평가는 각 주기의 1일째에 일어날 것이고; 일반적인 안전성 평가는 각 REGN2810 투약 방문에서 수행할 것이다.

[0229] 그룹 3: 이 코호트는 전이성 CSCC 환자를 등록한다. 그룹 3은 그룹 1에 등록 완료 후에만 등록을 시작한다. 용량 용법은 54 주 이하 동안 3 주마다 350 mg IV이다.

[0230] 그룹 4: 이 코호트는 진행성 CSCC 환자 (전이성 [결절 또는 원격] 또는 국소 진행성)를 등록한다. 그룹 4는 그룹 1 내지 3에 등록 완료 후에만 등록을 시작한다. 용량 용법은 48 주 이하 동안 4 주마다 600 mg IV이다.

[0231] 그룹 5: 이 코호트는 진행성 CSCC 환자를 등록한다. 용법은 438 mg SC, 1 용량, 3 주 후에, 54 주 이하의 전체 치료 동안 3 주마다 350 mg IV이다. 그룹 5에서 처음 3명의 환자는 주사 부위 반응 (ISR)을 모니터링하기 위해 별도의 3 일에 투여될 것이다. 심각한 ISR가 처음 3명의 환자에서 관찰되지 않으면, 코호트의 나머지는 등록일에 대한 제한 없이 등록할 수 있다 (즉, 1명 초과 환자는 동일자에 치료를 개시할 수 있다). 하나 이상의 심각한 ISR가 관찰되면, 등록을 정지할 것이다. 이러한 상황에서, 그룹 5에서 등록 재개는, 모든 관련 데이터의 검토 후 허용될 수 있고, 의학적 모니터와 지정된 위험 관리 사이의 합의는 약물 감시 & 위험 관리 부서로부터 안내된 후 허용된다. 이들 환자의 치료에 관련된 조사자는 또한 상담할 수 있다.

[0232] 환자는, 요법의 계획된 기간이 완료될 때까지 (그룹 1 및 2의 경우 96 주, 그룹 3 및 5의 경우 54 주, 및 그룹 4의 경우 48 주), 또는 질환 진행, 허용불가능한 독성, 또는 동의 철회까지, REGN2810을 지속한다. (CR을 경험한 그룹 1 또는 2에서의 환자는 48 주 후 치료를 중단하는 선택을 갖는다).

[0233] 그룹 1-5를 위한 투약 용법은 표 4-7에 요약한다.

[0234] 용량 수준은 표 8에 따라 감소될 수 있다.

[0235] 그룹 1 내지 5: 계획된 치료 기간의 완료시 진행성 질환 (PD)을 경험하지 않은 환자는 대략 6 개월 동안 후속조치에 진입할 것이다. 이러한 후속조치 기간 완료 후, 이어서, 환자를 대략 추가 1년 동안 4 개월마다 평가하면서 연장된 후속조치 기간에 진입할 것이다 (표 9).

표 4

표 4: 그룹 1 및 2 에 대한 투약 용법

그룹	주기 1					주기 2-12					용량
	일	일	일	일	일	일	일	일	일	일	
	1	15 ± 3	29 ± 3	43 ± 3	56 ± 3	1	15 ± 3	29 ± 3	43 ± 3	56 ± 3	
1	X	X	X	X		X	X	X	X		3mg/kg IV
2	X	X	X	X		X	X	X	X		3mg/kg IV

[0236]

표 5

표 5: 그룹 3 에 대한 투약 용법

주기 1				주기 2-6				용량
일	일	일	일	일	일	일	일	
1	22 ± 3	43 ± 3	63 ± 3	1	22 ± 3	43 ± 3	63 ± 3	
X	X	X		X	X	X		350 mg IV

[0237]

표 6

표 6: 그룹 4 에 대한 투약 용법

주기 1			주기 2-6			용량
일	일	일	일	일	일	
1	29 ± 3	56 ± 3	1	29 ± 3	56 ± 3	
X	X		X	X		350 mg IV

[0238]

표 7

표 7: 그룹 5 에 대한 투약 용법

주기 1			주기 2-6			용량
일	일	일	일	일	일	
1	22 ± 3	43 ± 3	1	22 ± 3	43 ± 3	
X			X			438 mg SC
	X	X		X	X	350 mg IV

[0239]

표 8

표 8: 용량 감소

용량 수준	감소 순서	용량
<b>그룹 1-2</b>		
용량 수준 -1	첫번째 용량 감소	1 mg/kg REGN2810 14 일마다
용량 수준 -2	두번째 용량 감소	0.3 mg/kg REGN2810 14 일마다
<b>그룹 3</b>		
용량 수준 -1	첫번째 용량 감소	120 mg REGN2810 21 일마다
용량 수준 -2	두번째 용량 감소	60 mg REGN2810 21 일마다

[0240]

[0241]

REGN2810을 대략 30 분 (±10 분) IV 주입으로서 외래 환자 환경에서 투여할 것이다. 중단이 필요한 경우 더 긴 주입 기간이 허용된다. 그룹 1 및 그룹 2 환자 용량은 개별적인 체중에 좌우될 것이다. REGN2810의 용량은 ≥ 10%의 체중 변화에 대한 각 주기에 따라 조절하여야 한다. <10%의 체중 변화에 대한 용량 조절은 조사자의 재량에 따를 것이다.

[0242]

REGN2810은 멸균, 1회용 바이알에 액체로서 공급한다. REGN2810의 각각의 바이알은 25 또는 50 mg/mL (IV 주입의 경우)의 농도, 또는 175 mg/mL (SC 주사의 경우)의 농도를 포함한다.

[0243]

**절차 및 평가**

[0244]

선별 절차는 다음을 포함한다: 사전 동의서, 계놈학 하위연구 사전 동의서 (선택적), 포함/배제, 의학적/종양학 병력, 인구통계, 종합 신체 검사 및 ECOG PS, 12-리드 ECG, 활력징후 및 체중, 신장, 뇌 MRI, 바이러스 혈청학, 응고, 소변검사, 실험실 시험 (혈액학, 혈액 화학, 혈청 HCG ≤72 시간 사전 투약(Predose), 소변검사, HBV, HCV, HIV), CSCC의 조직학적 확인을 위한 기록보관된 조직, 그룹 2에 대한 종양 생검, CT/MRI 및/또는 디지털 사진술, 및 치료 배정.

[0245]

효능 절차는 다음을 포함한다: 종양 부하를 측정하기 위한 및 반응 기준을 사용하여 연구 치료의 효능 프로파일을 특성화하기 위한 종양 영상 (컴퓨터단층촬영 [CT] 또는 자기공명영상 [MRI]) 및 디지털 의료 사진 (외부적으로 가시적인 병소의 경우). 추가 효능 절차는 종양 측정 및 종양 생검을 포함한다.

[0246]

안전성 절차는 다음을 포함한다: 활력징후, 신체 검사, 심전도 (ECG), 면역 안전성 검정, 면역글로불린 수준 (IgG, IgM, IgE), 유해한 사건 (AE) 모니터링, 실험실 시험 (가임 가능성 여성을 위한 임신 검사를 포함함)의 평가.

[0247]

면역 안전성 검정은 류마티스 인자 (RF), TSH, C 반응성 단백질 (CRP), 및 항핵 항체 (ANA) 역가 및 양식의 측정을 포함한다. 연구 과정 동안, RF 또는 ANA의 기준선으로부터 4-배 이상의 증가 또는 비정상 수준의 TSH 또는 CRP가 관찰되면, 하기 시험을 수행할 수 있다: 항-DNA 항체, 항-쇼그렌 증후군 A 항원 (SSA) 항체 (Ro), 항-쇼그렌 증후군 B 항원 (SSB) 항체 (La), 항갑상선글로불린 항체, 항-LKM 항체, 항인지질 항체, 항-섬 세포 항체, 항호중구 세포질 항체, C3, C4, CH50.

[0248]

실험실 시험 기술은 다음을 포함한다: 혈액학, 혈액 화학, 임신 검사 (여성에서만), 및 요분석(urinalysis).

[0249]

PK/약물 농도: PK 샘플은 혈청 중 REGN2810 농도의 평가를 위해 수집될 것이다.

[0250]

항-약물 항체 측정: 혈청 샘플을 REGN2810에 대한 면역원성의 평가를 위해 수집될 것이다.

[0251]

계놈학 하위-연구 측정은 다음을 포함한다: 후보자 유전자 및 주위의 계놈 영역의 서열 결정 또는 단일 뉴클레오타이드 다형태 연구, 전체-진유전체(exome) 서열결정, 전체-계놈 서열결정, 및 DNA 복제수변이.

[0252]

**동시 약물 및 기술**

[0253]

금지된 약물 및 기술. 이러한 연구에 참여하는 동안, 환자는 단일요법으로서 REGN2810 이외에는 종양 치료를 위해 어떠한 기준 또는 조사 제제도 투여받지 않을 것이다. 후원자와 연락한 후, 환자가 24 주의 연구 치료를 완료하면, 국소 일시적 치료 (예를 들면, 방사선)은 종양의 국소 제어를 위해 허용될 것이다. 환자의 안녕을 위해 필수적인 것으로 고려되고, 연구 약물의 평가를 간섭하지 않는 것으로 예상되는 임의의 다른 약물은, 조사자의

재량에 따라 제공될 수 있다.

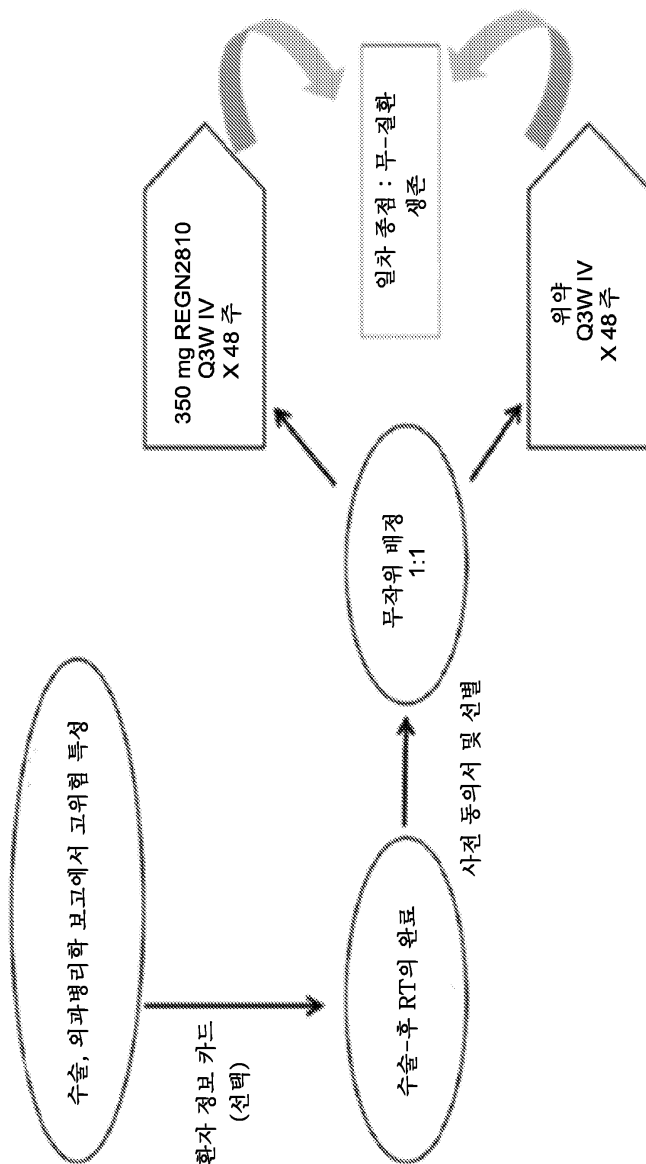
- [0254] 코르티코스테로이드 대체제가 아닌 전신 코르티코스테로이드의 면역억제 용량 (프레드니손 또는 등가물 1일당 > 10 mg)을 사용하는 환자는 연구에 적격이 아닐 것이다. 환자는, 연구 동안 임의의 시점에 생명을 위협하는 긴급한 경우 및/또는 irAE를 치료하는 경우를 제외하고는, 전신 코르티코스테로이드, 예를 들면, 하이드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론 (Solu-Medrol<sup>®</sup>) 또는 데카메타손 (Decadron<sup>®</sup>)을 투여받지 않을 것이 권고된다. >10 mg/일 프레드니손 등가물인 경우에 조차 전신 코르티코스테로이드의 생리학적 대체 용량이 허용된다. 비-자가면역 상태 (예를 들면, 접촉성 알레르겐에 의해 야기되는 지연-형 과민 반응)의 예방 (예를 들면, 조영제 알레르기) 또는 치료를 위한 코르티코스테로이드의 간단한 과정이 허용된다. 비스포스포네이트 및 데노수맙은 금지되지 않는다.
- [0255] 수술: 기준선에서 절제불가능하다고 고려되지만, REGN2810에 대한 중양 반응으로 인해 후속적으로 연구 과정 동안 절제가능하다고 간주되는, 국소 진행성 표적 병소를 갖는 환자를 위해, 치료 의도 수술은 허용될 수 있지만 임의의 외과적 시술 전 의학적 모니터로 논의되어야 한다. (이러한 진술은 즉각적인 수술을 필요로 하는 생명을 위협하는 응급상황의 환자에는 적용되지 않는다). 분명한 가장자리를 가져서 수술가능하게 되는, 기준선에서 수술불가능한 CSCC를 갖는 환자는 PR을 경험한 것으로 간주될 것이다.
- [0256] 연구 과정 동안 환자가 CSCC 이외에 비-흑색종 피부 암 (예를 들면, BCC)인 것으로 의심되는 신규한 피부 병소를 발병하는 경우, 병소의 제거 및 연구 중 지속되는 치료는 의학적 모니터로 논의 후 허용될 수 있다.
- [0257] 방사선 요법: 방사선 요법은 당해 연구 용법의 일부가 아니다. 방사선 요법이 계획된 환자는 적격이 아니다. 연구 과정 동안, 환자가, 조사자에 의해 일시적 방사선 요법이 적합하다고 간주되는 증상이 있는 병소를 발병하는 경우, 이는 PD인 간주될 것이고, 일반적으로 환자는 연구로부터 제거될 것이다. 일시적 방사선 요법은 적어도 24 주 동안 연구에 있었던 환자에서 특정 상황에서 허용될 수 있다. 이러한 케이스는, 조사자가 방사선 후 REGN2810를 다시 시작하는 것이 환자의 최고 이득이라고 느끼는 경우, 임의의 방사선 요법 전에 의학적 모니터로 논의되어야 한다. 환자는 방사선 요법이 시작되는 경우 질환 진행을 경험한 것으로 간주될 것이지만, 그러나 OS에 대해 후속 조사할 것이다.
- [0258] **외부적으로 가시적인 종양(들)에 대한 WHO 기준은 2-차원 측정을 필요로 한다**
- [0259] 외부적으로 가시적인 종양(들)에 대한 임상 반응 기준은 WHO 기준에 따른 2-차원 측정을 필요로 하고, 하기에 따른다:
- [0260] 외부적으로 명백한 질환의 완전 반응 (vCR): 적어도 4 주 동안 유지되는 더 이상 가시적이지 않은 모든 표적 병소(들) 및 비-표적 병소(들). vCR의 문서기록은 외부적으로 가시적 표적 병소(들)의 부위(들)의 생검에 의한 확인을 필요로 하고, 중앙 병리학 검토에 대하여 잔류 악성종양이 없다는 조직학적으로 확인한다 (부록 5). 이러한 조직학적 확인의 부재하에, 환자는 vCR을 경험한 것으로 간주될 수 없고, 최고 반응은 부분 반응이었다.
- [0261] 외부적으로 명백한 질환의 부분 반응 (vPR): 적어도 4 주 동안 유지되는 표적 병소(들)의 수직 최장 치수의 곱의 합 50% (WHO 기준) 이상의 감소.
- [0262] 안정한 외부적으로 명백한 질환 (vSD): vCR, vPR, 또는 진행성 질환에 대한 기준을 충족하지 않음.
- [0263] 명백한 질환의 진행 (vPD): 표적 병소(들)의 수직 최장 치수의 곱의 합의  $\geq 25\%$  (WHO 기준)의 증가. 드문 경우, 비-표적 병소의 분명한 진행이 vPD로서 허용될 수 있다.
- [0264] **결과**
- [0265] REGN2810의 투여가 향상된 종양 회귀 및 개선된 질환 조절을 야기할 것이 예상된다. 추가로, REGN2810의 투여가 감소되거나 발생정도 제로의 유해한 사건 및/또는 독성과 함께 CSCC 환자에서 증가된 안전성을 야기할 것이 예상된다. 전이성 CSCC를 갖지 않는 환자의 경우, 전이성 CSCC를 발병할 가능성이 감소될 것이 예상된다.
- [0266] 193명의 환자 (pts)가 등록하였다 (Gp 1, n = 59; Gp 2, n = 78; Gp 3, n = 56). 128명의 환자가 어떠한 사전 항-암 전신 요법도 받지 않았고, 65명의 환자가 사전에 치료받았다. 2019년 10월 11일부터 (테이더 컷-오프 (cut-off)), 후속조치의 중간 기간은 모든 환자에서 15.7 개월(범위: 0.6 내지 36.1); Gp 1에 대해 18.5 개월 (범위: 1.1-36.1), Gp 2에 대해 15.5 개월 (범위: 0.8-35.0), 및 Gp 3에 대해 17.3 개월 (범위: 0.6-26.3)이었다. INV마다 ORR은 모든 환자에서 54.4% (95% CI: 47.1-61.6); Gp 1에 대해 50.8% (95% CI: 37.5-64.1), Gp 2에 대해 56.4% (95% CI: 44.7-67.6), 및 Gp 3에 대해 55.4% (95% CI: 41.5-68.7)였다. INV당 ORR은 치료-나이

브(naive) 환자에서 57.8% (95% CI: 48.8-66.5)이고, 사전 치료된 환자에서 47.7% (95% CI: 35.1-60.5)였다. 반응의 중간 기간 (duration of response; DOR)에 도달되지 않았다 (관찰된 DOR 범위: 1.8-34.2 개월). 반응하는 환자에서, 24 개월에 추정된 DOR은 76.0% (95% CI: 64.1-84.4). 중간 OS에 도달하지 않았다. 24 개월에 추정된 OS는 73.3% (95% CI: 66.1-79.2)였다. 임의의 등급에 의한 가장 일반적인 치료-유발 유해한 사건 (treatment-emergent adverse events; TEAE)은 피로 (34.7%), 설사 (27.5%), 및 구역 (23.8%)이었다. 가장 일반적인 등급  $\geq 3$  TEAE는 고혈압 (4.7%) 및 빈혈 및 연조직염 (각각 4.1%)이었다.

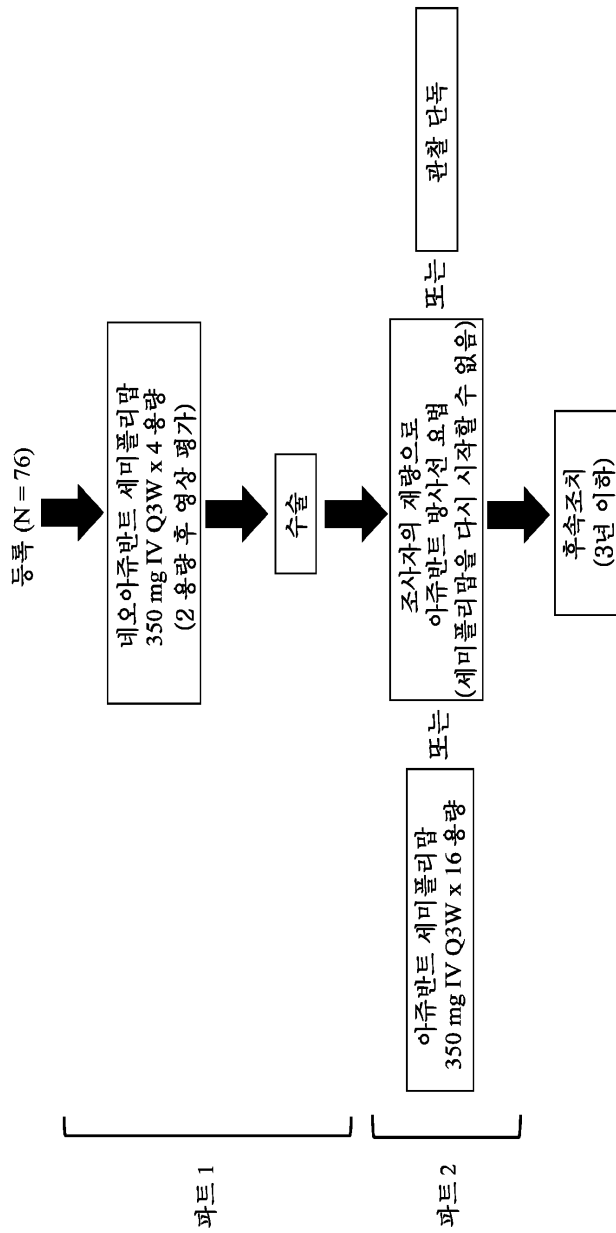
[0267] 진행성 CSCC 환자의 경우, 세미플리맵은 다른 제제를 사용하여 보고된 것보다 우수한 DOR 및 생존을 성취한다.

도면

도면1



도면2



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

<120> ADMINISTRATION OF PD-1 INHIBITORS FOR TREATING SKIN CANCER

<130> 179227.01602

<150> 62/811,827

<151> 2019-02-28

<160> 10

<170> KoPatent In 3.0

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 HCVR

<400> 1

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Val Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe

20 25 30

Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 LCVR

<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Leu Ser Ile Asn Thr Phe

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu His Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Thr Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Val Val Asp Phe Arg

100 105

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 HCDR1

<400> 3

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Gly

1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 HCDR2

<400> 4

Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr

1 5

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 HCDR3

<400> 5

Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 LCDR1

<400> 6

Leu Ser Ile Asn Thr Phe

1                    5

<210> 7

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 LCDR2

<400> 7

Ala Ala Ser

1

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 LCDR3

<400> 8

Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe Thr

1                    5

<210> 9

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 HC

<400> 9

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Val Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe  
                   20                    25                    30  
 Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                    40                    45  
 Ser Gly Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
                   100                    105                    110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
                   115                    120                    125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
                   130                    135                    140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145                    150                    155                    160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
                   165                    170                    175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
                   180                    185                    190  
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn



<210> 10

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 LC

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Leu Ser Ile Asn Thr Phe

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu His Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Thr Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Val Val Asp Phe Arg Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210