

评价 FHND9041 与阿法替尼对照一线治疗 EGFRm+局部晚期或转移性非小细胞肺癌的有效性和安全性的随机、开放、阳性药平行对照、多中心 III 期临床试验方案

方案编号：FHND9041-III-01

主要研究者：石远凯

版本号：V1.0

版本日期：2021 年 5 月 25 日

申办单位：南京创特医药科技有限公司

临床试验组长单位：中国医学科学院肿瘤医院

数据统计单位：南京医科大学公共卫生学院生物统计学系

合同研究组织：北京华氏康源医药科技有限公司

本方案属于南京创特医药科技有限公司的机密信息，在未获得南京创特医药科技有限公司书面同意前，任何获得或审阅本资料的人员不得将之复制或泄漏给他人或用于其他非授权目的。如出现违背或怀疑违背上述规定的情况，请及时通知南京创特医药科技有限公司。

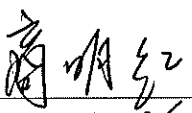
方案签署页

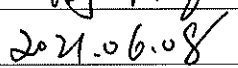
1、申办方

我将根据临床试验质量管理规范（GCP）及所有现行适用法规，认真履行申办者职责，负责发起、申请、组织、资助本项临床试验，对临床试验中发生的与试验相关的损害或死亡的受试者承担相关医疗费用和适当的经济补偿，向研究者提供法律担保。同意按照本方案（方案编号：FHND9041-III-01；版本号：V1.0，版本日期：2021 年 05 月 25 日）设计及规定开展此项临床试验。

申办方：南京创特医药科技有限公司

申办方代表：

签名： 

日期： 

方案签署页

2、主要研究者

我将根据中国 GCP 规定认真履行研究者职责，亲自参加或直接指导本临床研究。我方已阅读并确认此方案（方案编号：FHND9041-III-01；版本号：V1.0；版本日期：2021 年 05 月 25 日）。我同意按照中国法律、赫尔辛基宣言、中国 GCP 以及此研究方案履行相关的职责，并只有在通知申办者后才对方案进行修改，需经伦理委员会同意后才可实施，除非为保护受试者的安全、权利和利益而必须采取措施。

研究中心名称：中国医学科学院肿瘤医院

主要研究者：石远凯

签名：石远凯

日期：2021. 6. 7

方案签署页

3、分中心主要研究者

我将根据中国 GCP 规定认真履行研究者职责，亲自参加或直接指导本临床研究。我方已阅读并确认此方案（方案编号：FHND9041-III-01；版本号：V1.0；版本日期：2021 年 05 月 25 日）。我同意按照中国法律、赫尔辛基宣言、中国 GCP 以及此研究方案履行相关的职责，并只有在通知申办者后才对方案进行修改，需经伦理委员会同意后才可实施，除非为保护受试者的安全、权利和利益而必须采取措施。

研究中心名称：重庆大学附属肿瘤医院

主要研究者：李咏生

签名： 李咏生

日期： 2021.7.29

方案签署页

4、统计分析单位

我方已阅读并确认此方案（方案编号: FHND9041-III-01; 版本号: V1.0; 版本日期: 2021 年 05 月 25 日）。我同意试验方案的内容, 并将严格按照此方案、《药物临床试验质量管理规范》和《药物临床试验的生物统计学指导原则》等规定, 认真履行统计人员职责。

统计分析单位名称: 南京医科大学公共卫生学院生物统计学系

统计负责人: 于浩

签名: 于浩

日期: 2021.6.18

方案签署页

5、合同研究组织

我将根据中国 GCP 规定认真履行合同研究组织职责。我方已阅读并确认此方案（方案编号: FHND9041-III-01; 版本号: V1.0; 版本日期: 2021 年 05 月 25 日）。我同意按照中国法律、赫尔辛基宣言、中国 GCP 以及此研究方案履行相关的职责，在申办方的委托范围内，严格按照本方案（方案编号: FHND9041-III-01; 版本号: V1.0, 版本日期: 2021 年 05 月 25 日）设计及规定开展此项临床试验。

合同研究组织名称: 北京华氏康源医药科技有限公司

项目负责人: 闫萌萌

签名: 闫萌萌

日期: 2021. 6. 7

目录

目录.....	1
合规声明.....	4
方案摘要.....	5
研究访视流程图.....	13
缩略词表.....	17
1 研究背景.....	19
1.1 研究疾病背景.....	19
1.2 EGFR 抑制剂临床研究进展	19
1.3 研究药物.....	20
1.3.1 药物名称.....	20
1.3.2 化学结构式、分子式及分子量.....	21
1.3.3 剂型和规格.....	21
1.3.4 临床拟用适应症.....	21
2 临床前研究.....	21
2.1 药效学研究总结.....	21
2.1.1 体外药效学研究.....	21
2.1.2 体内药效学研究.....	22
2.2 毒理学研究总结.....	23
2.2.1 安全药理学研究.....	23
2.2.2 单次给药毒性研究.....	23
2.2.3 重复给药毒性研究.....	24
2.2.4 遗传毒性研究.....	25
2.3 药代动力学研究总结.....	25
2.3.1 FHND9041 的吸收.....	25
2.3.2 FHND9041 的分布.....	28
2.3.3 FHND9041 的代谢.....	28
2.3.4 FHND9041 的排泄.....	30
2.3.5 药物-药物相互作用	31
2.4 临床有效性研究总结.....	31
2.4.1 药代动力学结果.....	31
2.4.2 有效性结果.....	33
2.5 临床安全性研究总结.....	33
3 研究目的.....	34
3.1 主要目的.....	34
3.2 次要目的.....	34
4 研究设计.....	34
5 研究人群.....	35
5.1 受试者编号规则.....	35
5.2 入选标准.....	36
5.3 排除标准.....	36
5.4 随机化.....	39
5.5 受试者退出和终止治疗标准.....	39

6 研究访视.....	40
6.1 访视流程.....	40
6.1.1 筛选访视.....	40
6.1.2 治疗期访视.....	41
6.1.3 随访期.....	43
6.1.4 计划外访视.....	43
6.2 疗效评价.....	43
6.2.1 影像学评估.....	43
6.2.2 独立影像评估.....	44
6.2.3 生活质量评分.....	44
6.3 安全性评价.....	45
6.3.1 生命体征.....	45
6.3.2 体格检查.....	45
6.3.3 ECOG 体力状况评分.....	45
6.3.4 实验室检查.....	45
6.3.5 ECG 检查.....	46
6.4 群体药代动力学研究.....	46
7 试验用药.....	47
7.1 试验药物简介.....	47
7.2 给药方案.....	47
7.3 服药依从性.....	47
7.4 漏服处理.....	48
7.5 包装及标签.....	48
7.6 准备/处理/储存/职责.....	49
7.6.1 药物的运送及接收.....	49
7.6.2 药物的发放、清点及回收.....	49
7.7 合并用药.....	49
8 剂量调整指南.....	51
9 临床评价.....	52
9.1 疗效评价指标.....	52
9.1.1 主要疗效指标.....	52
9.1.2 次要疗效指标.....	52
9.2 安全性评价指标.....	52
10 不良事件.....	53
10.1 不良事件的定义.....	53
10.2 严重不良事件的定义.....	53
10.3 肿瘤的进展.....	53
10.4 AE 严重程度判断标准.....	54
10.5 AE 与试验药物相关性的判断标准.....	55
10.6 AE 的记录.....	56
10.7 AE 的处理与随访.....	56
10.8 SAE 的报告与处理.....	56
10.9 妊娠事件.....	57
11 数据管理.....	58

11.1 数据管理工作流程图.....	58
11.3 数据库的设计与建立.....	59
11.4 数据录入.....	59
11.5 源数据现场核查.....	59
11.6 数据核查.....	59
11.7 医学编码.....	60
11.8 数据质量检查.....	60
11.9 数据锁定及退出.....	60
11.10 外部数据管理.....	60
11.11 eCRF 存档.....	61
12 统计分析.....	61
12.1 样本量的确定.....	61
12.2 统计分析计划.....	61
12.3 统计分析数据集.....	62
12.4 统计分析方法.....	62
12.4.1 一般原则.....	62
12.4.2 人口学基线和用药分析.....	63
12.4.3 缺失数据的处理.....	63
12.4.4 疗效分析.....	63
12.4.5 安全性分析.....	65
12.4.6 PPK 分析.....	65
13 质量控制和保证.....	65
14 研究管理.....	66
14.1 研究方案修订.....	66
14.2 研究方案偏离.....	66
14.3 研究结束.....	66
14.4 研究记录的保存.....	67
15 伦理规定.....	68
15.1 机构审查委员会 (IRB) /独立伦理委员会 (IEC)	68
15.2 研究中的伦理执行.....	68
15.3 受试信息和知情同意.....	68
16 申办者终止研究的标准.....	69
17 研究者发表文章.....	69
18 参考文献.....	70
附录一、.....	72
ECOG 体力状况评分.....	72
附录二、.....	73
RECIST 1.1 版肿瘤疗效评价标准.....	73
附录三、.....	79
改良 RANO 评价标准.....	79
附录四、.....	80
EORTC C30/LC13 QOL 问卷&LCSS.....	80
肺癌症状量表 LCSS.....	83

合规声明

1、遵循文件

研究设计遵循下列文件:

- 国家食品药品监督管理局新药临床研究批文号 2018L02901、2018L02902
- 《中华人民共和国药品管理法》2019 版
- 《药品注册管理办法》2020 版
- 《药物临床试验质量管理规范》2020 版
- 《赫尔辛基宣言》2013 版
- 《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》2012 版

2、机构审查委员会和/或伦理委员会

试验开始前,研究者的职责是取得机构、伦理委员会或具有同等权利的组织对本临床研究方案、知情同意书和其他相关文件(例如:受试者招募广告)的批准。所有与伦理委员会之间沟通的文件均应该保存在研究者文件夹中。

3、知情同意

知情同意书必须遵从 GCP、ICH-GCP 和相关法律法规的要求。

这项研究中使用的知情同意书,以及在研究过程中所作的任何更改,在使用前都必须事先获得伦理委员会和申办方的批准。

在每位可能的受试者参加任何与试验有关的活动之前,必须将试验的益处和风险全部向受试者解释清楚。在解释了有关试验的基本内容,并确信每位将参加试验的受试者理解试验的目的后,应要求受试者在知情同意书上签署姓名和日期。

方案摘要

研究药物	FHND9041 胶囊
研究题目	评价 FHND9041 与阿法替尼对照一线治疗 EGFRm+局部晚期或转移性非小细胞肺癌的有效性和安全性的随机、开放、阳性药平行对照、多中心 III 期临床试验。
方案编号	FHND9041-III-01
版本号	V1.0
版本日期	2021 年 05 月 25 日
申办方	南京创特医药科技有限公司
研究目的	主要目的： 评价 FHND9041 与阿法替尼对照一线治疗 EGFRm+的局部晚期或转移性 NSCLC 的有效性。主要评价指标为 BICR 评估的无进展生存期（PFS）。 次要目的： 1) 评价 FHND9041 与阿法替尼对照一线治疗 EGFRm+的局部晚期或转移性 NSCLC 其他疗效指标，包括：研究者评估的 PFS，客观缓解率（ORR），总体生存期（OS），缓解持续时间（DoR），疾病控制率（DCR），缓解深度（DepOR），颅内 ORR 和 DoR，生活质量评分（EQRTC C30/LC13 QOL 问卷&LCSS）。 2) 评价 FHND9041 与阿法替尼一线治疗 EGFRm+的局部晚期或转移性 NSCLC 的安全性。 3) 开展 FHND9041 胶囊的群体药代动力学研究。
研究设计	本研究为一项随机、开放、阳性药平行对照、多中心 III 期临床试验，旨在通过无进展生存期（PFS）及其他疗效指标评价 FHND9041 与阿法替尼对照一线治疗 EGFRm+的局部晚期或转移性 NSCLC 的有效性和安全性及群体药代动力学研究。 研究拟招募 EGFR 突变阳性（包括 L858R 和/或 Exon 19Del）

	初治患者。符合标准的受试者将接受研究药物治疗，直至根据 RECIST1.1 标准判定为疾病进展，或者出现不耐受的药物相关毒性，或满足本研究设定的其他研究药物治疗终止标准。 筛选合格的受试者将按照 1:1 的比例随机分配到试验组和对照组（FHND9041 组：阿法替尼组）。FHND9041 组给药剂量为 80mg，每日一次口服；阿法替尼组给药剂量为 40mg，每日一次口服。 研究分为三个阶段：1.筛选期；2.治疗期；3.随访期。签署知情同意书并筛选合格的受试者由中央随机系统随机分配至试验组或对照组，遵照研究方案流程对受试者进行治疗和评估。 试验组（FHND9041 组）的受试者将开展群体药代动力学研究，于首次给药前，第 1 周期第 21 天（C1D21，窗口期为±3 天）、第 2 周期第 21 天（C2D21，窗口期为±3 天）、第 4 周期第 21 天（C4D21，窗口期为±3 天）给药前 1 小时内以及出组当日。采集静脉血 4mL，进行群体药代动力学研究。 受试者将持续治疗，直到出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展或不能耐受的药物相关毒性，或满足本研究设定的其他治疗终止的标准。BICR 采用 RECIST 1.1 标准进行肿瘤影像学评估（颅内疗效评价采用 RANO-BM 标准），研究者采用 RECIST 1.1 标准进行肿瘤评估，前 18 周期每 6 周（±7 天）进行一次，第 18 周期以后每 9 周（±7 天）重复评估直到出现疾病进展或受试者退出研究。在判断为疾病进展之后，受试者每 3 月（±7 天）进行一次生存期随访。
研究对象	EGFRm+的局部晚期或转移性 NSCLC
样本量	本研究为随机、开放、阳性药平行对照、多中心、优效设计的 III 期临床研究。假设 FHND9041 对照阿法替尼的 PFS 风险比（HR）为 0.71（中位 PFS 阿法替尼组 11 个月，FHND9041 组 15.5 个月），入组比例为试验组：对照组=1:1，入组时间为 12 个月，研究时间为 36 个月，α 为单侧 0.025，把握度为 80%的情况下，268 个事件数可以检验出 PFS 组间统计差异（采用 Logrank 检验的样本量计算，利用 PASS 软件），按失访率 10%计算，大约需要入组 350 例患者（试验

	组 175 例, 对照组 175 例)。
入选标准	1. 年龄≥ 18 周岁, 性别不限; 2. 经组织或细胞病理学确诊的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (包括既往手术治疗后复发的或初诊的 IIIb、IIIc 或 IV 期患者, 肺癌分期标准按照 AJCC 第 8 版); 3. 既往未接受过任何系统性抗肿瘤治疗 (如标准化疗、靶向治疗、生物治疗、免疫治疗等, 针对非靶病灶进行的局部治疗情况除外); 既往接受过辅助治疗或新辅助治疗 (化疗、放疗或其他治疗) 的病人, 如果治疗结束满 6 个月后发生疾病进展, 可以入组; 4. 入组前由中心实验室检测报告确认肿瘤 (组织样本) 具有与 EGFR-TKI 治疗敏感的 2 个常见 EGFR 阳性基因突变之一, 即包括外显子 19 缺失或 L858R。 5. 基线时至少 1 个肿瘤病灶能够满足下列要求: ①既往未经过放射治疗, 也未用于筛选期活检 (若受试者仅有 1 个可测量病灶时, 但作为基线的影像学检查需在穿刺检查至少 7 天后进行); ②可以准确测量, 基线期最长径$\geq 10\text{mm}$ (如果为淋巴结, 要求短轴$\geq 15\text{mm}$); ③CT或MRI检测均可, 但后续评价时需使用同一检测方法。 6. ECOG 体力状况评分为 0~1 分; 7. 预期生存寿命≥ 3 个月; 8. 所有育龄女性的血清妊娠试验必须为阴性, 且具有生育能力的男性和女性受试者必须同意在整个研究期间和最后一次使用试验药物后至少 3 个月内保持禁欲或采取高效避孕措施; 9. 受试者具有良好的理解能力, 理解本试验的目的和试验步骤, 能够遵循方案要求并能配合研究者进行相关访视, 自愿参加本试验, 并签署书面知情同意书。
排除标准	1. 接受过以下前期治疗:

	① 首剂研究药物给药前28天内接受过大手术（外科大手术的定义参照2009年5月1日施行的《医疗技术临床应用管理办法》中规定的3级和4级手术）； ② 首次研究药物给药前28天内，接受过照射区域≥30%骨髓或广范围的放疗； ③ 首次研究药物给药前14天内接受过局部放疗或针对骨转移的姑息性放疗； ④ 首次给药前7天内接受过CYP3A4强效抑制剂或强效诱导剂，或研究期间需要继续接受这些药物治疗的受试者； ⑤ 首次给药前7天内接受过以抗肿瘤为适应症的中草药及中成药制剂，或研究期间需要接受这些药物治疗的受试者； ⑥ 正在接受已知可延长QTc间期或可能导致尖端扭转性室性心动过速的药物治疗，且研究期间需要继续接受这些药物治疗的受试者； 2. 研究治疗开始时存在与既往治疗相关的≥2级（NCI-CTCAE5.0标准）的未愈毒性反应（脱发以及铂类药物引起的2级神经病变除外）； 3. 脊髓压迫或脑转移的受试者（无症状，病情稳定，并且研究治疗开始前不需要使用类固醇药物治疗至少4周者除外，接受过脑转移局部放疗的受试者，需在放疗结束后，脑转移症状稳定28天及以上才能入组）； 4. 存在任何提示受试者有重度或未控制的全身性疾病的临床证据，如药物无法控制的高血压、活动性易出血体质等研究者认为受试者不适合参加试验或影响受试者对研究方案依从性的疾病； 5. 存在活动性感染且需要进行药物治疗，如HBV（HBsAg阳性，HBV-DNA>1000cps/ml或200IU/ml且AST或ALT>2.0×ULN）、HCV(HCV抗体阳性且HCV-RNA ≥1000 IU/mL)、HIV以及梅毒等；
--	--

	6. 临床上严重的胃肠功能异常, 可能影响研究药物的摄入、转运或吸收, 例如无法口服药物、难以控制的恶心或呕吐、大面积胃肠道切除史、未经治愈的反复腹泻、未经治愈需长期服用PPI类抑酸药物的胃部疾病、克罗恩病、溃疡性结肠炎; 7. 符合下列任何一项心脏标准: ① 静息状态下3次心电图检查且应用Fridericia公式校正的平均QT间期(QTcF)需满足: 男性>450ms, 女性>470ms; ② 各种有临床意义的心律、心脏传导、静息ECG形态异常, 如完全性左束支传导阻滞、III度传导阻滞、II度II型传导阻滞、PR间期>250ms、6个月内发生过心肌梗塞等; ③ 存在可能增加QTc延长风险或心律失常事件风险的各种危险因素, 如心力衰竭、中或重度的低钾血症、先天性长QT综合症、长QT综合症家族史、家族一代亲属中有不明原因猝死者年龄<40岁、合并使用可能延长QTc间期的药物; ④ 左室射血分数(LVEF)≤50%。 8. 既往病史有间质性肺疾病 (ILD)、药物性ILD、需要类固醇治疗的放射性肺炎, 或有证据显示的临床活动性ILD; 9. 骨髓储备或其他器官功能不足, 符合下列任何一项实验室检查标准 (筛选期实验室检查抽血前2周内, 未输血或血制品、未使用粒细胞集落刺激因子或其它造血刺激因子纠正): ① 中性粒细胞绝对值<1.5×10⁹/L; ② 血小板计数<90×10⁹/L; ③ 血红蛋白<90g/L; ④ 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) >2.5倍正常上限; 若有肝转移, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) >5倍正常上限;
--	---

	⑤ 血清总胆红素>1.5倍正常上限，若有明确的Gilbert综合症（非结合型高胆红素血症）或肝转移，血清总胆红素>3倍正常上限；肌酐>1.5倍正常上限，同时肌酐清除率<50ml/min（实测值或根据Cockcroft-Gault公式，仅当肌酐>1.5倍正常上限时才需要检查肌酐清除率进行确认。 10. 受试者对试验药物活性成分或非活性辅料、化学结构与试验药物类似的药物、或试验药物同类药物过敏或超敏史； 11. 妊娠和哺乳期妇女； 12. 受试者存在其他恶性肿瘤或最近5年内诊断过其他恶性肿瘤（临床治愈的宫颈原位癌、基底细胞或鳞状上皮细胞皮肤癌、甲状腺乳头状癌除外）； 13. 任何严重或者未控制的眼部病变经研究者判断可能增加受试者的安全性风险； 14. 经研究者判断不适合参加本研究。
服药方案	FHND9041 胶囊：80mg/粒；口服，一日 1 次，每次 80mg，连续服用，以 21 天为一个治疗周期，直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应。根据病情，可下调至 40mg/日。 阿法替尼片：40mg/片；口服，一天 1 次，每次 40mg，连续服用，以 21 天为一个治疗周期，直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应。根据病情，可下调至 30mg/日。
疗效评价	主要终点： 独立中心影像评估（BICR）依据 RECIST1.1 标准评价的 PFS（颅内疗效评价按 RANO-BM 标准）。 次要终点： 1. 研究者评估的PFS； 2. 客观缓解率（ORR）； 3. 总体生存期（OS）； 4. 缓解持续时间（DoR）； 5. 疾病控制率（DCR）；

	6. 缓解深度 (DepOR) ; 7. 颅内ORR和DoR; 8. 生活质量评分 (EQRTC C30/LC13 QOL问卷&LCSS) ; 9. 群体药代动力学分析。
安全性评价	采用CTCAE-5.0 标准进行安全性评价, 包括体格检查、ECOG 评分、实验室检查、心电图、心脏彩超以及眼科学检查等。试验期间密切观察受试者用药后的症状、体征等情况。收集并记录所有受试者在临床研究期间发生的任何不良事件, 包括临床症状及生命体征异常、实验室检查异常, 记录其临床表现特征、严重程度、发生时间、结束时间、持续时间、处理措施及转归, 并判定其与研究药物之间的相关性。
统计分析	分析集: 本研究将涉及如下分析集: 全分析集 (Full Analysis Set, FAS): 按照意向性分析 (ITT) 原则, FAS 集包含所有随机受试者, 作为药物疗效分析的主要分析集。 符合方案集 (Per-Protocol Set, PPS): FAS 中无重大方案偏离的受试者。对缺失数据不进行任何填补。作为药物疗效分析的补充分析集。 安全性分析集 (Safety Analysis Set, SAS): 所有入组病例, 至少使用过 1 次试验用药, 并有用药后安全性记录的全部受试者, 均属于 SAS。该数据集用于安全性分析。 PK 分析集 (Pharmacokinetic Analysis Set, PAS): 所有参加 PK 采血的病例, 至少使用过 1 次试验用药、至少有一份可评价的 PK 样本的受试者。该数据集将用于 PK 分析。 通用分析 本研究将根据数据类型采用对应的描述性统计量进行汇总, 即对计量数据采用例数 (N)、均数 (Mean)、标准差 (Standard Deviation, SD)、中位数 (Median)、最小值 (Minimum) 和最大值 (Maximum) 进行统计描述; 对计数资料和等级资料采用频数和百分比, 时间-事件数据采用 Kaplan-Meier 法估计中位时间及其 95%置信区间。 疗效分析 采用分层 log-rank 检验对独立影像评价的主要有效终点 (PFS) 进行

	治疗组间的比较。并将进一步使用校正分层因素的 COX 比例风险因素模型估计治疗风险比 (HR) 及对应的 95%置信区间。分层的因素同随机分组使用的因素。 终期分析将在 268 个 PFS 事件数时进行。主要终点指标 PFS 的统计差异性检验水平为单侧 0.025。 若主要终点 PFS 差异显著, 将继续对关键性次要终点 OS 和 ORR 进行分析。使用与 PFS 相同的分析方法对 OS 进行分析; 采用 CMH 方法比较治疗间的 ORR。其他次要终点指标缓解持续时间 (DOR)、颅内 ORR 和 DOR、至中枢神经系统 (CNS) 进展的时间的统计分析方法同 ORR 或 PFS。
研究结束	在获得 268 个 PFS 事件数时, 即开展统计分析。 当获得 80% OS 终点事件数或最后一例受试者入组后 24 个月 (以先到者为准), 本试验即全部结束, 完成整个临床研究。 临床试验结束时尚未疾病进展 (PD), 经研究者判断, 认为在本研究中获益的受试者可继续免费接受相应的药物治疗, 继续收集所产生的安全性和疗效数据, 但不再安排进行相关检查。
试验进度	预计 2021 年 07 月~2024 年 06 月

研究访视流程图

表 1-1 研究流程表

研究步骤 ¹	筛选期	第 1 周期	第 2 周期	第 3-18 周期 (每 6 周随访 1 次)	第 18 周期后 (每 9 周随访 1 次)	治疗结束 访视 ¹⁸	生存期 随访 ¹⁹
天	D-28 至 D-1	D21 ^a	D21 ^a	D21 ^a	D21 ^a	末次给药后 21 天内	-
签署知情同意书 ²	X						
人口学资料	X						
EGFR 基因突变检测 ³	X						
病史及治疗史	X						
入选/排除标准	X						
生命体征 ⁴	X	X	X	X	X	X	
体格检查 (含体重) ⁵	X	X	X	X	X	X	
ECOG 评分	X	X	X	X	X	X	
EQRTC C30/LC13 QOL 问卷 &LCSS	X		X	X	X	X	
PK 采血	X	X	X	X (C4D21)		X (出组当日)	
血常规 ⁶	X	X	X	X	X	X	
血生化 ⁷	X	X	X	X	X	X	
尿常规 ⁸	X	X	X	X	X	X	

研究步骤 ¹	筛选期	第 1 周期	第 2 周期	第 3-18 周期 (每 6 周随访 1 次)	第 18 周期后 (每 9 周随访 1 次)	治疗结束 访视 ¹⁸	生存期 随访 ¹⁹
天	D-28 至 D-1	D21 ^a	D21 ^a	D21 ^a	D21 ^a	末次给药后 21 天内	-
病毒血清学检查 ⁹	X					X	
凝血功能 ¹⁰	X					X	
妊娠试验 ¹¹ (限育龄女性)	X					X	
12-导联 ECG ¹²	X	X	X	X	X	X	
心脏彩超 ¹³	X					X	
影像学评估 ¹⁴	X		X	X	X	X	
随机分组 ¹⁵	X						
分发药物以及受试者日志 ¹⁶	X	X	X	X	X		
回收药物以及受试者日志 ¹⁷		X	X	X	X	X	
合并用药	X	X	X	X	X	X	
不良事件	X	X	X	X	X	X	
生存状态以及后续抗肿瘤治疗 情况收集							X

*: 筛选期常规的检查 (血常规、血生化、尿常规、凝血功能、妊娠试验和 12-导联 ECG) 需在首次给药前 7 天内完成; 心脏彩超需在首次给药前 14 天内完成。

a: 窗口期为±3 天, 影像学检查±7 天。

注释:	
1. 研究步骤	时间窗请按照注释进行。 未回中心进行临床访视期间, 受试者如发生不良事件和合并用药, 应及时与研究者的联系。
2. 签署知情同意	必须在进行方案规定的任何筛选期评估前获得。

注释:	
书	
3. EGFR 基因检测	筛选许可将基于本地或中心实验室进行EGFR基因检测。所有受试者将需提供活检组织和/或存档组织,最终以中心实验室检测阳性结果作为入组标准。肿瘤组织样本采集的具体要求详见 <i>中心实验室操作手册</i> 。
4. 生命体征	生命体征包括体温、脉搏、坐位血压、呼吸。在生命体征评估前受试者需至少休息 5 分钟。在研究过程中,研究者可根据临床指征增加生命体征的检查。D-1 天及后续每次随访均进行一次生命体征检查。
5. 体格检查	进行完整的体格检查。体格检查需要测量体重 (kg)。
6. 血常规	红细胞计数、中性粒细胞绝对值、血红蛋白、白细胞计数及分类、血小板计数。
7. 血生化	ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL、BUN 或 Urea、Cr、GGT、TP、ALB、钾、钠、氯、钙、镁、空腹血糖、LDH、CK、CK-MB、尿酸
8. 尿常规	尿葡萄糖、尿蛋白、尿红细胞、尿白细胞、pH 值、酮体、尿比重、尿亚硝酸盐,尿胆原,尿胆红素
9. 病毒血清学检查	包括HIV抗体、梅毒螺旋抗体、乙肝两对半 (HBsAg阳性或者HBeAb阳性的受试者须进行HBV DNA定量检测)、HCV抗体 (HCV Ab阳性的受试者须进行HCV RNA定量检测)。乙肝: HBsAg或HBeAb阳性,且HBV-DNA $\geq$ 2000IU/mL; 丙肝: HCV抗体阳性且HCV-RNA $\geq$ 1000IU/mL
10. 凝血功能	凝血四项、国际标准化比值INR和D-二聚体
11. 妊娠试验	所有具有生育能力的女性受试者需要在筛选时进行血妊娠试验,且结果必须为阴性。如果治疗过程中出现月经周期延迟或怀疑受试者怀孕,可重复妊娠试验。
12. 12-导联ECG	12-导联心电图应在受试者充分休息后仰卧位进行,每个时间点进行1次ECG。如果QTcF间期延长(>500 msec),应立即连续复查3次ECG (每次间隔5min),评估3次QTcF的平均值。有临床指征或临床判定困难时,可进行额外的ECG检查。
13. 心脏彩超	分别在筛选期和研究治疗结束访视时检测。
14. 影像学评估	基线为了评估所有病灶,将进行颈部、胸部、腹部、盆腔和头颅CT/MRI扫描、骨扫描和其他适当的相关检查 (视情况而定)。 基线期的CT/MRI扫描允许在首次给药前28天进行检查,骨扫描检查接受首次服药前3个月内检查结果。如对应的检查日期在两次随访期间,则该检查安排在后一次随访中进行。如果受试者在基线时没有脑转移,研究治疗期以C1D1为起点开始计算,每24周 ($\pm$7天) 进行一次头部 (CT/MRI) 扫描。如果受试者在基线时有骨转移,研究治疗期以C1D1为起点开始计算,每24周 ($\pm$7天) 重复进行骨扫描检查;如对应的检查日期在两次随访期间,则该检查安排在后一次随访中进行;如果受试者在基线期无骨转移,则在研究者怀疑受试者发生骨转移时进行骨扫描检查。 研究治疗期的影像学评估为以C1D1为起点开始计算,前18个周期为每6周 ($\pm$7天) 评估一次,18周期以后为每9周 ($\pm$7天) 评估一次,直至疾病进展、申办方终止研究、受试者失访、开始新的抗肿瘤治疗、死亡等,以先发生者为准,且不随给药中断而改变。任何其它怀疑出现新病灶的部位也应进行适当的影像学检查。 受试者入组和疾病进展出组须以独立中心影像的结果为准。

注释:	
	如果受试者是由于疾病进展以外的原因（除外受试者撤回知情同意书）而终止研究治疗，影像学评估为仍以C1D1为起点开始计算，前18个周期为每6周（±7天）评估一次，18周期以后为每9周（±7天）评估一次，直至疾病进展、申办方终止研究、受试者失访、开始新的抗肿瘤治疗、死亡等，以先发生者为准。 任何时候怀疑出现疾病进展（如症状恶化）时应进行影像学检查。根据肿瘤疗效评价标准进行客观的肿瘤评估，从而判断研究药物的抗肿瘤活性。除非存在禁忌症，否则应行增强CT检查。整个研究过程中，应用相同的影像学方法进行肿瘤评估。正电子发射体层扫描（PET）或超声检查不能代替CT作为肿瘤评估的手段，必要的情况下可以辅助肿瘤评估。 如果本次影像学检查时间距离上一次影像学检查时间小于28天，经研究者综合评估可以免做。 具体操作按照中心影像提供的SOP实施。
15.随机分组	筛选期所有检查完成并确认筛选合格以后，即可进入随机系统，于 D-1 进行受试者随机分组。随机当天受试者可以服药。
16.分发研究用药以及受试者日志	FHND9041 胶囊: 第 1 周期发放 24 天药（多发 3 天窗口期用药）；C1D21 访视时发放第 2 周期 24 天药（多发 3 天窗口期用药）；从第 2 周期第 21 天访视至从第 18 周期第 21 天访视每 6 周随访时发放 48 天（多发 6 天窗口期用药）的药；从 18 周期第 21 天访视后每 9 周随访时发放 72 天（多发 9 天窗口期用药）的药。 马来酸阿法替尼片: 第 1 周期发放 28 天药（多发 7 天窗口期用药）；C1D21 访视时发放第 2 周期 28 天药（多发 7 天窗口期用药）；从第 2 周期第 21 天访视至从第 18 周期第 21 天访视每 6 周随访时发放 49 天（多发 7 天窗口期用药）的药；从 18 周期第 21 天访视后每 9 周随访时发放 70 天（多发 7 天窗口期用药）的药。 每次分发研究药物，同时分发受试者日志。若受试者进行剂量降级，则更换一本新的受试者日志。 *遇突发事件或法定节假日，可酌情增加研究药物发放。
17.回收研究用药以及受试者日志	将在 C1D21 及后续访视周期，进行肿瘤评估访视当天和治疗结束访视时回收未使用的研究药物及使用后的包装；回收受试者已经填写好的受试者日志并发放新的日志。 若受试者进行剂量降级，则在更换新的受试者日志时回收已填写的受试者日志。
18.治疗结束访视	末次给药后21天内，所有受试者需在此期间完成研究治疗结束访视。如果在此次访视前的21天内未做过肿瘤评估，那么此次访视需要进行肿瘤评估。若本次访视前7天内接受过血常规、血生化、尿常规、凝血功能、糖化血红蛋白、妊娠试验、12-导联ECG的检查结果，则本次访视不需要重复进行这些检查。
19.生存期随访	在受试者完成研究治疗结束访视后，研究者将每3个月（±7天）一次电话联络受试者或其家属，进行生存期随访，收集后续的抗肿瘤治疗信息和生存信息，直到受试者死亡、失访、拒绝电话随访，以先发生者为准。

缩略词表

AE	Adverse event	不良事件
A/G	ALB/GLB	白球比
ALB	Albumi	白蛋白
ALT	Alanine aminotransferase	丙氨酸转氨酶/谷丙转氨酶
Ames	Ames trial	污染物致突变性检测
ANC	Absolute neutrophil count	中性粒细胞绝对值
APTT	Activated partial thromboplastin time	活化部分凝血酶原时间
AST	Aspartate aminotransferase	天冬氨酸转氨酶/谷草转氨酶
BICR	blinded, independent, central review	盲法独立中心评价
BID	Bisindie	每日两次
BP	Blood pressure	血压
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素氮
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium	临床数据交换标准协会
NMPA	National Medical Products Administration	国家药品监督管理局
CK	Creatine kinase	肌酸激酶
CK-MB	Creatine kinase isoenzymes	肌酸激酶同工酶
CNS	Central Nervous System	中枢神经系统
Cre	creatinine	肌酐
CR	Complete response	完全缓解
CRF	Case report form	病例报告表
CT	Computed tomography	计算机断层扫描
DBIL	Direct Bilirubin	直接胆红素
DCR	Disease control rate	疾病控制率
DLT	Dose-limiting toxicities	剂量限制性毒性
DOR	Duration of response	缓解持续时间
EC	Ethics Committee	独立伦理委员会
ECG	electrocardiogram	心电图
ECOG	Eastern cooperative oncology group	美国东部肿瘤协作组
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	表皮生长因子受体
EIU	Pregnancy exposure/intrauterine exposure	妊娠期暴露/宫内暴露
EMA	European Medicines Agency	欧洲药品管理局
FAS	Full analysis set	全分析集
FDA	Food and Drug Administration	美国食品药品监督管理局
FIB	Plasma fibrinogen	血浆纤维蛋白原
GCP	Good clinical practice	药物临床试验质量管理规范
GGT	Glutamyl transpeptidase	谷氨酰转肽酶

HDL	High-density lipoprotein	高密度脂蛋白
Hgb	Hemoglobin	血红蛋白
HR	Heart rate	心率
ICH	Council for Harmonization	国际协调会议
IEC	Independent ethics committee	独立伦理委员会
IHC	immunohistochemistry	免疫组织化学
ILD	interstitial lung disease	间质性肺疾病
INR	International normalized ratio	国际标准化比值
IRB	Institutional Review Board	机构审查委员会
ITT	Intention-to-treat	意向性分析
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁共振成像
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐受剂量
Mono	Monocytes	单核细胞
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria AdverseEvents	化疗药物毒副反应分级标准
NSCLC	Non-small cell lung carcinoma	非小细胞肺癌
ORR	Objective response rate	客观缓解率
OS	Overall survival	总生存
PAS	PK analysis set	PK 分析集
PCR	Polymerase chain reaction	聚合酶链式反应
PD	Progressive Disease	疾病进展
PE	Physical examination	体格检查
PET	Positron Emission computed tomography	正电子发射断层成像
PFS	Progression-Free Survival	无进展生存时间
PK	Pharmacokinetics	药物代谢动力学
PPS	Per-protocol set	符合方案集
QD	Quaque die	每日一次
PR	Partial response	部分缓解
QTc	QT interval corrected for heart rate	校正的 QT 间期
RBC	Red blood cell	红细胞
RD	Recommended Dose	推荐剂量
SAE	Serious Adverse Event	严重不良事件
SAS	Safety analysis set	安全性分析集
SD	Stable Disease	稳定
SOP	Standard Operating Procedure	标准操作规范
TBIL	Total bilirubin	总胆红素
TEAEs	Treatment-emergent adverse events	治疗后不良事件
TTP	Time to progression	到达疾病进展时间
ULN	Upper limit of normal	正常值上限
WBC	White blood cell	白细胞

1 研究背景

1.1 研究疾病背景

原发性肺癌（简称肺癌）是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。国家癌症中心2019年发布的数据显示，2015年中国新发肺癌病例约为78.7万例，发病率为57.26/10万，位于恶性肿瘤发病率第1位；其中男性52.0万例，发病率为73.90/10万，居恶性肿瘤第1位；女性26.7万例，发病率为39.78/10万，居恶性肿瘤第2位。2015年中国肺癌死亡人数约为63.1万例，死亡率为45.87/10万，位于恶性肿瘤死亡的第1位^[1]。

2020年我国肺癌预估新发病例达81.6万， 占有所有新发癌症的17.9%，死亡例数达71.5万，占癌症总死亡人数的23.8%。按年龄标化率（age standardized rate, ASR）预计，2020年我国肺癌男女发病率分别为ASR 47.8/10万和22.8/10万，死亡率分别为ASR41.8/10万和19.7/10万。肺癌可分为非小细胞肺癌（nonsmall cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌两大病理组织学类型，其中NSCLC最为常见， 占有所有肺癌的85%^[2]。

以铂类为基础的双药化疗方案是治疗晚期NSCLC 的传统标准方案，但对应的5年生存率依然很低，不足5%^[3]从过去三十多年的试验研究中发现，现有的化疗药物在晚期NSCLC患者中的作用已达到平台，未来研究方向，靶向药物和免疫治疗将成为控制肿瘤转移的有效治疗方法。近十几年来，小分子靶向药物的出现成为NSCLC 治疗领域的重大突破，较传统化疗相比，其对靶点基因异常的肿瘤患者更加安全有效。目前，已被广泛证实有效，且用于NSCLC一线治疗的小分子抑制剂主要包括表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）抑制剂。

1.2 EGFR 抑制剂临床研究进展

EGFR是一种跨膜受体，属于酪氨酸激酶ERBB家族。EGFR受体位于细胞膜上，能够和表皮生长因子或者其他生长因子结合，之后自身形成二聚体或者与其他受体形成二聚体，最后利用ATP将底物磷酸化，从而激活下游信号传导通路（RAS /MAPK 信号通路和AKT/PI3K 信号通路）。这些通路与细胞增殖、细胞

生长、细胞凋亡密切相关。EGFR突变患者约占ADC 患者的20%，突变导致患者体内的EGFR受体功能失调。研究发现发生频率最高的突变是EGFR受体酪氨酸激酶区域外显子19 氨基酸缺失和外显子21 点突变（EFGR_{L858R}: EGFR受体酪氨酸激酶区域亮氨酸858 突变为精氨酸），这两种突变占EGFR突变的85%。另外，有研究表明，突变高发人群是从不吸烟的亚洲女性ADC 患者。

国内外大制药企业已启动以EGFR突变（包括EGFR_{m+}和T790M₊）为靶点的第三代抑制剂的研发，包括Clovis Oncology的Rociletinib(CO-1686)，AstraZeneca的AZD9291，Hanmi的HM61713，Novartis的EGF816，Astellas的ASP8271和艾森的AC-0010。值得注意的是，这些抑制剂不仅仅可以抑制T790M的活性，其对EGFR_{m+}也有较强的活性，且它们具有更好的选择性，即对其他激酶几乎无活性，而且对EGFR WT的活性较前两代EGFR TKIs弱。

南京创特医药医药科技有限公司研制的新药FHND9041胶囊，属第三代EGFR抑制剂，其与EGFR蛋白的结合是不可逆的，且对EGFR T790M耐药突变以及EGFR敏感型突变都有较强的抑制作用。FHND9041通过抑制EGFR及其下游信号分子的磷酸化来调控肿瘤细胞的增殖和凋亡，从而达到抑制肿瘤生长的作用；同时其对野生型EGFR蛋白抑制作用较弱，避免由于野生型EGFR蛋白被抑制而导致的相关毒性反应。

1.3 研究药物

1.3.1 药物名称

识别代码: FHND9041胶囊

中文通用名: 暂无

英文名: 暂无

中文化学名: N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基(甲基-d₃)氨基)乙基)氨基)苯基)乙酰胺甲磺酸盐

英文化学名:

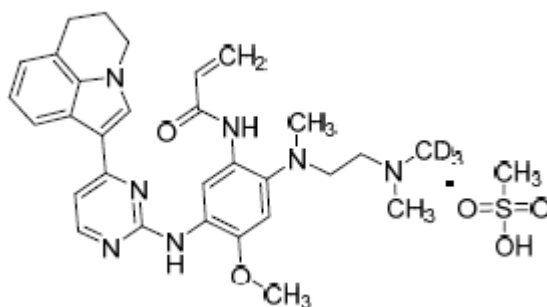
N-(5-((4-(5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-(methyl(2-(methyl(methyl-d₃)amino)ethyl)amino)phenyl)acrylamide methanesulfonate

1.3.2 化学结构式、分子式及分子量

分子式: $C_{31}H_{36}D_3N_7O_5S$

分子量: 624.78

化学结构式:



1.3.3 剂型和规格

口服胶囊, 规格为 20mg/粒和 80mg/粒 (以游离碱计)。

1.3.4 临床拟用适应症

本品拟用于临床使用 EGFR 抑制剂后耐药且产生 T790M 突变的非小细胞肺癌病人; 一线用于 EGFR 敏感型突变呈阳性的非小细胞肺癌病人。

2 临床前研究

2.1 药效学研究总结

2.1.1 体外药效学研究

FHND9041 的激酶抑制活性研究在测试的84种激酶中, FHND9041选择性抑制EGFR 家族激酶活性, 其中对耐药型突变EGFRT790M/L858R 以及19 外显子缺失激活型突变EGFRd746-750 抑制活性最强, 具有较好的选择性; 其代谢产物 FHND9041-M10 在酶水平, 具有与原型相似的抑制活性。另外, FHND9041 在高达 1000 nM 时对 IGF1R 以及 INSR 的抑制率分别仅为 44% 及 41%,

IC₅₀>1000nM, 约为EGFR(T790M/L858R) IC₅₀ 的1332 倍以上。因此, 推测在有效剂量下, FHND9041不会出现类似CO-1686 的高血糖副作用。

表 2.1.1 FHND9041 及活性代谢产物 FHND9041-M10 对激酶的抑制活性

激酶编号	IC ₅₀ (nM)	
	FHND9041	FHND9041-M10
EGFR (ErbB1)	2.85	1.80
EGFR (ErbB1) T790M L858R	0.751	0.695
EGFR (ErbB1) d746-750 ^a	0.343	0.598
EGFR (ErbB1) L858R	3.20	3.31
EGFR (ErbB1) G719C	42.4	—
EGFR (ErbB1) G719S	40.4	—
EGFR (ErbB1) L861Q	1.54	—
ALK	63.6	—
BLK	290	—
BTK	62.4	—
ERBB2 (HER2)	18.4	—
ERBB4 (HER4)	8.46	—
JAK3	13.1	—
LRRK2 ^b	97.3	—
MAP3K9 (MLK1)	113	—
PTK2 (FAK)	166	—
PTK6 (Brk)	85.7	—
ROS1	22.8	—
STK22D (TSSK1)	152	—
TXK	78.6	—

注: a 采用 LanthaScreen Binding 方法检测; b 采用 Adapta 方法检测; 其他激酶均采用 Z'-LYTE 方法检测

2.1.2 体内药效学研究

在以下裸鼠移植瘤模型来观察FHND9041 的体内抗肿瘤作用: 携带

EGFR^{T790M/L858R} 耐药性突变的人肺腺癌NCI-H1975 模型,携带EGFR^{DEL19} 敏感性突变的人肺腺癌HCC827 模型以及PC-9 模型,携带EGFR^{WT} 的人皮肤癌A431 模型。口服剂量为5、10、20 mg/kg/day, 每天一次,重复给药9~15 天。在NCI-H1975、HCC827 以及PC-9 模型中, FHND9041 起效剂量为10 mg/kg, 抑瘤率分别可达91%、76%、以及89%。抑瘤率随剂量升高而增加,呈良好的剂量-效应关系。最高剂量20 mg/kg/day 下抑瘤率分别为121%、98%以及148%。在携带EGFR^{WT} 的人皮肤癌A431 模型中, 5, 10mg/kg 的FHND9041 对肿瘤生长无明显的抑制作用, 最高剂量20 mg/kg 抑瘤率仅为53%, 体现良好选择性。

2.2 毒理学研究总结

2.2.1 安全药理学研究

清醒状态下Beagle 犬安全药理试验:

经口灌胃给予比格犬5、10 或20 mg/kg 的FHND9041 后, 24 小时内,对清醒比格犬的血压、心率和心电图参数无影响。

对大鼠中枢神经系统功能的影响:

在本试验条件下, SD 大鼠单次经口灌胃给予15, 25 和50 mg/kg 剂量的FHND9041,使用功能性观察组合,观察至药后24 小时,未见供试品对中枢神经系统的影响。

对大鼠呼吸系统功能的影响:

单次口服给药后24 小时,未见供试品FHND9041 对大鼠呼吸频率,潮气量和每分钟通气量有影响。综上所述, SD 大鼠单次口服给予剂量为15, 25 或50 mg/kg 的供试品FHND9041, 24 小时内,未见供试品对呼吸功能的影响。对稳定表达在中国仓鼠卵巢细胞的hERG 钾通道电流的作用: FHND9041 对hERG 钾通道的IC₅₀ 值等于1.62 μM。

2.2.2 单次给药毒性研究

大鼠经口灌胃最大耐受剂量毒性试验

在本试验条件下, 雄性大鼠单次经口给予FHND9041 的最大耐受剂量

(MTD) 为1000mg/kg, 雌性大鼠单次经口给予FHND9041 的最大耐受剂量 (MTD) 为500 mg/kg。

比格犬经口灌胃最大耐受剂量毒性试验

通过对比格犬经口灌胃单次给予供试品FHND9041 (剂量为30、100、300、500 和1000mg/kg), 未出现供试品相关的动物死亡、尿液分析变化及肉眼病变。所观察到的与供试品相关的临床症状、体重、摄食量和临床病理 (血液学、血凝和血清生化) 的变化属非有害, 并在观察期末恢复。因此, 在本试验条件下, 比格犬递增灌胃给予FHND9041 后, 雌雄动物的最大耐受剂量 (MTD) 为1000 mg/kg。

2.2.3 重复给药毒性研究

大鼠重复给药试验

连续28 天每天一次经口灌胃给予SD 大鼠剂量为15、25 或50 mg/kg/day 的供试品FHND9041, 动物均很好地耐受, 未出现任何与给药相关的死亡、临床症状、眼科检查、临床病理 (血常规、凝血参数、血清生化及尿液分析)、大体解剖和脏器重量的改变。与供试品给药相关的非有害变化仅在50 mg/kg/day 剂量组观察到, 包括摄食量轻度减少伴有体重轻度降低。供试品相关的有害变化包括: 给药期末50 mg/kg/day 剂量组观察到乳腺腺泡萎缩、子宫腺体萎缩, ≥ 25 mg/kg/day 剂量组观察到阴道上皮单个细胞坏死和黏液化。上述变化在28天的恢复期后完全恢复。

因此认为本实验条件下, 雌雄大鼠的无不良反应剂量水平 (NOAEL) 为15 mg/kg/day, 在该剂量下第28 天, FHND9041 的 C_{max} 和 AUC_{0-24h} 在雄性动物分别为133 ng/mL 和1360h*ng/mL, 在雌性动物分别为245 ng/mL 和2490 h*ng/mL; FHND9041-M10 的 C_{max} 和 AUC_{0-24h} 在雄性动物分别为7.2 ng/mL 和71.6 h*ng/mL, 在雌性动物分别为4.5 ng/mL 和47.9h*ng/mL。

犬重复给药试验

比格犬连续4 周, 每天1 次经口灌胃次给予剂量为5、10 和20 mg/kg/day 的FHND9041, 在5 mg/kg/day 的剂量下未见供试品相关的有害反应。在 ≥ 10 mg/kg/day 剂量下引起的有害反应包括临床观察、体重及摄食量降低、眼科检查、

血液学参数及病理学变化(骨髓)。因此,本试验的无不良反应剂量水平(NOAE)为5 mg/kg/day。该剂量水平下,在第28天,雄性的系统暴露量(C_{max} 和 AUC_{0-24h})为446 ng/mL 和6020 h*ng/mL,雌性的系统暴露量(C_{max} 和 AUC_{0-24h})为319 ng/mL 和3650 h*ng/mL。

2.2.4 遗传毒性研究

细菌回复突变试验: 在本试验条件下,供试品FHND9041 的细菌回复突变试验结果为阴性。

中国仓鼠卵巢细胞体外染色体畸变试验: 本试验条件下, FHND9041 在CHO-WBL 细胞中诱导染色体结构畸变的潜能为阴性。

口服给药大鼠外周血细胞微核试验: 供试品FHND9041 在大鼠外周血细胞微核试验中是阴性的结果。

2.3 药代动力学研究总结

2.3.1 FHND9041 的吸收

体外Caco-2 细胞渗透性试验: FHND9041 在Caco-2 细胞中表现出低渗透性,且极可能是外排转运体的底物。

大鼠吸收试验:

大鼠静脉注射1mg/kg 剂量的FHND9041 后, FHND9041 在体内迅速分布,其稳态表观分布容积(V_{dss})为 17.7 ± 2.62 L/kg, 血浆清除率为 69.6 ± 18.7 mL/min/kg。数据显示雌雄SD 大鼠静脉或灌胃给予FHND9041 后,可代谢生成FHND9041-M10。单次灌胃给药5 mg/kg 后,雌雄大鼠的平均生物利用度为42.6%。对比FHND9041 和FHND9041-M10 的药代动力学参数,二者的半衰期无明显差异,但FHND9041-M10 的达峰时间相对晚于FHND9041。在雌雄大鼠的个体中, FHND9041-M10 和FHND9041 系统暴露量的比值在0.0102 至0.0295 之间。

在5 至30 mg/kg 剂量范围内, FHND9041 和FHND9041-M10 的 C_{max} 和 AUC_{0-inf} 均随着剂量的增加而等比例增加。雌雄SD 大鼠单次静脉或灌胃给予FHND9041 后, FHND9041 的药代动力学有明显的性别差异, FHND9041-M10 的

药代动力学参数均无明显的性别差异。在单次给药的大鼠体内, FHND9041 在雌性大鼠与雄性大鼠的AUC_{0-last} 比值在1.69-3.35 之间, FHND9041-M10 在雌性大鼠与雄性大鼠的AUC_{0-last} 比值在0.548-1.06 之间。FHND9041连续给药(剂量为10 mg/kg, 每天一次) 7 天后, FHND9041 和FHND9041-M10 在给药第1 天和给药第7 天后的药动学行为趋势相似, 没有明显的蓄积现象。7 天后FHND9041 系统暴露量的C_{max} 蓄积指数(第7 天/第1 天)在雄性大鼠与雌性大鼠中分别为1.43 与1.78, AUC₀₋₂₄ 蓄积指数(第7 天/第1 天)在雄性大鼠与雌性大鼠中分别为1.50 与1.52; 7 天后FHND9041-M10 系统暴露量的C_{max} 蓄积指数(第7 天/第1 天)在雄性大鼠与雌性大鼠中分别为1.46 与2.03, AUC₀₋₂₄ 蓄积指数(第7 天/第1 天)在雄性大鼠与雌性大鼠中分别为1.55 与1.79。大鼠单次给予FHND9041 后, FHND9041 以及FHND9041-M10 的平均药动学参数详见表2.3.1-1、表2.3.1-2。

表 2.3.1-1 雌雄 SD 大鼠单次给予 FHND9041 后, FHND9041 平均药动学参数(n=6)

组别	1		2		3 (Day1)		4	
给药途径	静注		口服		口服		口服	
剂量 (mg/kg)	1		5		10		30	
药动学参数	均值	SD	均值	SD	均值	SD	均值	SD
C ₀ or C _{max} (ng/mL)	111	16.6	52.4	25.7	129	46.2	284	106
T _{max} (h)	—	—	5.33	1.63	5.33	1.03	3.67	1.97
T _{1/2} (h)	3.36	0.969	3.42	1.26	5.05	2.40	5.09	2.10
Vdss (L/kg)	17.7	2.62	—	—	—	—	—	—
CL (mL/min/kg)	69.6	18.7	—	—	—	—	—	—
AUC ₀₋₂₄ (ng/mL•h)	254	76.8	532	306	1430	854	3100	1550
AUC _{0-last} (ng/mL•h)	236	85.3	515	317	1410	874	3260	1750
AUC _{0-inf} (ng/mL•h)	258	82.8	550	325	1570	1020	3400	1910
F (%) _a	—	—	42.6	—	60.9	—	43.9	—

a: AUC_{0-inf} 和理论剂量用于计算生物利用度; --: 不适用

表 2.3.1-2 雌雄 SD 大鼠单次给予 FHND9041 后, FHND9041-M10 平均药动学参数 (n=6)

组别	1		2		3 (Day1)		4	
给药途径	静注		口服		口服		口服	
剂量 (mg/kg)	1		5		10		30	
药动学参数	均值	SD	均值	SD	均值	SD	均值	SD
C ₀ or C _{max} (ng/mL)	0.279	0.0798	1.63	0.978	3.46	0.882	7.42	2.77
T _{max} (h)	4.17	2.86	7.33	1.63	5.67	0.816	5.67	1.51
T _{1/2} (h)	4.85	0.876	3.79	1.09	5.77	2.61	5.50	1.68

AUC ₀₋₂₄ (h•ng/mL)	3.90	0.356	20.5	7.38	37.0	9.12	92.1	30.5
AUC _{0-last} (h•ng/mL)	2.40	0.896	14.2	10.2	37.0	9.12	96.3	29.9
AUC _{0-inf} (h•ng/mL)	4.07	0.271	21.3	8.27	41.0	12.3	99.2	28.9

犬吸收试验:

雌雄比格犬单次静脉注射给药1 mg/kg 的FHND9041 溶液后,其血浆清除率 (CL) 为12.8±4.59 mL/min/kg, 稳态表观分布容积 (V_{dss}) 为9.39±3.02 L/kg, 雌雄比格犬单次口服给药2 mg/kg, 4 mg/kg 和8mg/kg 的FHND9041 后, 其生物利用度分别为57.6%, 59.5% 和56.9%。

雌雄比格犬单次口服给药2、4 及8 mg/kg的FHND9041 溶液后, 剂量从2 增加到4 mg/kg,雌性比格犬的AUC_{0-24h} 大于剂量递增。剂量从4 增加到8 mg/kg, 雄性比格犬的C_{max} 和AUC_{0-24h} 增长小于剂量递增, 雄性比格犬的AUC_{0-24h} 增长小于剂量递增。雌雄比格犬单次口服给药后, 低、中剂量组FHND9041 溶液系统暴露量(AUC_{0-24h} 和C_{max})均未呈现明显性别差异, 高剂量组FHND9041 溶液系统暴露量(AUC_{0-24h} 和C_{max})呈现明显性别差异, 雌性暴露量明显高于雄性。

连续7 天口服给予4 mg/kg 的FHND9041 溶液后, 与第1 天相比, 雄性比格犬的FHND9041 系统暴露量AUC_{0-24h} 和C_{max} 分别是第一天给药后暴露量的1.53 倍及 1.48 倍;雌性比格犬的FHND9041 系统暴露量AUC_{0-24h} 和C_{max} 分别是第一天给药后暴露量的1.41倍及1.14 倍, 未呈现明显蓄积。比格犬单次给予 FHND9041 后, FHND9041 以及FHND9041-M10 的平均药动学参数详见表 2.3.1-3、表2.3.1-4。

表 2.3.1-3 FHND9041 单次或多次给药后雌雄比格犬平均药动学参数(n=6)

组别	1		2		3 (D1)		3 (D7)		4	
给药途径	静注		口服		口服		口服		口服	
剂量 (mg/kg)	1		2		4		4		8	
药动学参数	均值	SD	均值	SD	均值	SD	均值	SD	均值	SD
C ₀ or C _{max} (ng/mL)	223	69.7	121	63.1	267	144	348	219	461	419
T _{max} (h)	--	--	2.33	0.816	3.00	1.10	4.67	1.63	2.33	0.816
T _{1/2} (h)	9.73	3.21	8.29	1.75	9.98	2.18	11.5	2.73	9.18	1.96
V _{dss} (L/kg)	9.39	3.02	--	--	--	--	--	--	--	--
CL (mL/min/kg)	12.8	4.59	--	--	--	--	--	--	--	--
AUC _{0-last} (h•ng/mL)	1440	742	1660	995	3430	1920	6250	4320	6550	5890
AUC _{0-inf} (h•ng/mL)	1520	757	1760	1020	4510	2770	6740	4740	6780	6100
AUC _{0-24h} (h•ng/mL)	1260	612	1460	970	3430	1920	4970	3350	5550	4960

Bioavailability(%) ^a	--	--	57.6	--	59.5	--	--	--	56.9	--
---------------------------------	----	----	------	----	------	----	----	----	------	----

a: AUC_{0-48h} 和理论剂量用于计算生物利用度; --: 不适用; D#: 动物编号

表 2.3.1-4 FHND9041 单次或多次给药后雌雄比格犬血浆中 FHND9041-M10
平均药动学参数(n=6)

组别	1		2		3 (D1)		3 (D7)		4	
给药途径	静注		口服		口服		口服		口服	
剂量 (mg/kg)	1		2		4		4		8	
药动学参数	均值	SD	均值	SD	均值	SD	均值	SD	均值	SD
C _{max} (ng/mL)	5.92	3.02	16.7	6.51	28.7	13.3	53.9	30.8	42.3	24.6
T _{max} (h)	7.33	1.63	7.33	1.03	7.33	3.01	6.67	1.03	8.00	0.00
T _{1/2} (h)	17.3	7.11	12.0	2.33	15.5	5.50	16.6	7.38	12.4	3.37
AUC _{0-last} (h•ng/mL)	156	74.0	349	149	483	238	1280	883	986	628
AUC _{0-inf} (h•ng/mL)	186	82.1	382	175	878	617	1530	1060	1100	722

2.3.2 FHND9041 的分布

血浆蛋白结合: 在0.2、2 和10 μM 的测试浓度下, FHND9041 在小鼠和人血浆呈现中等程度的结合率(分别为93.3-94.2% 和71.1-86.3%); 在大鼠, 比格犬和食蟹猴血浆中呈现高的结合率(分别为92.4-95.3, 97.2-97.5, 93.8-95.8)。在5 个种属的血浆均未呈现出明显的浓度依赖性。

大鼠组织分布试验: 单次口服给予雌雄SD 大鼠 10mg/100μCi/kg 的 [¹⁴C]FHND9041 后, 总放射性在大鼠体内分布广泛, 主要分布在肺脏、胃肠道壁、肝脏、脾脏和肾脏中。除肠道壁、肝脏和胃壁在口服给药后首个采样时间点(0.5 小时)达到或接近于峰浓度(C_{max})外, 其余检测组织的总放射性均在给药后4 小时达到或接近于C_{max}。给药后4 小时, 全脑中的总放射性约为血浆的2.32 倍, 因此FHND9041 可以透过血脑屏障。给药后24 小时, 所有检测组织的总放射性较4 小时有47.7%(全血)至94.3%(肠道壁)的下降。总放射性在体内消除迅速, 在末次采集时间点(72 小时), 所有检测组织中有少量放射性分布, 约共占给药量的1.19%以下。雌雄动物在各组织以及全血、血浆中的总放射性分布无显著的性别差异。

2.3.3 FHND9041 的代谢

代谢稳定性研究: 1 μM 的FHND9041 在 小鼠、大鼠、比格犬、食蟹猴和人

肝微粒体中的半衰期分别为12.8、31.1、46.5、23.3 和72.9 分钟,对应的CL_{int(liver)}值分别是427.7、80.3、42.9、80.2 和17.1 mL/min/kg。由此可以判定, FHND9041 在大鼠、比格犬、食蟹猴和人肝微粒体中属于中等清除药物, 在小鼠肝微粒体中属于高清除药物。

体外代谢产物鉴定:

采用LC/MS 分析和鉴定FHND9041 在人、猴、犬、大鼠和小鼠肝微粒体孵育体系中可能的代谢产物。共检测并鉴定了15 个代谢产物, 它们分别是M1、M2 和M7 (单氧化和脱甲基化), M3、M4、M8、M11 和M12 (单氧化), M5 (双氧化), M6 和M10 (脱甲基化), M9 (单氧化、脱甲基化和脱烷基化), M13 (脱甲基化和脱烷基化), M14 (单氧化和脱烷基化) 和M15 (脱烷基化)。在人肝微粒体中, 所有代谢产物紫外峰面积百分比均小于7.51%, 为次要代谢产物; 在猴肝微粒体中, M6 (10.17%) 和M10 (20.06%) 为主要代谢产物; 在犬肝微粒体中, M10 (20.11%) 和M11 (19.38%) 为主要代谢产物; 在大鼠肝微粒体中, M6 (26.80%)、M10 (11.72%)、M13 (13.93%) 和M15 (11.19%) 为主要代谢产物; 在小鼠肝微粒体中, M10 (42.05%) 为主要代谢产物。母药 (FHND9041) 在人、猴、犬、大鼠和小鼠肝微粒体中紫外峰面积百分比均大于26%, 被认为是主要成分。与其他种属相比较, 在37°C下孵育60 分钟后的人肝微粒体中未检测到其特有代谢产物。

采用LC/MS 分析和鉴定FHND9041 在人、猴、犬、大鼠和小鼠肝细胞中可能的代谢产物。FHND9041 在人、猴、犬、大鼠和小鼠肝细胞中主要通过氧化、脱氢、脱甲基、脱烷基、谷胱甘肽结合、水解等代谢途径进行代谢。共检测到20 个代谢产物, 它们分别是M1a (氧化、脱甲基和谷胱甘肽结合产物)、M1、M2 和M7 (氧化和脱甲基产物)、M2a、M2b 和M2c (氧化和谷胱甘肽结合产物)、M3、M8 和M11 (氧化产物)、M4a (M6b 水解产物)、M6a (脱甲基和谷胱甘肽结合产物)、M6b (谷胱甘肽结合产物)、M6 和M10 (脱甲基产物)、M7a (脱烷基、脱甲基和谷胱甘肽结合产物)、M10a (氧化和脱氢产物)、M10b (氧化、脱烷基和谷胱甘肽结合产物)、M10c (脱烷基和谷胱甘肽结合产物)、M13 (脱烷基和脱甲基产物)。在人肝细胞中, M10 (紫外峰面积百分比为6.82%) 为主要代谢产物。在猴肝细胞中M2 (7.20%)、M4a (13.03%)、M6a (12.53%)、

M6b (32.90%) 和 M10 (10.73%) 为主要代谢产物。在犬肝细胞中 M3 (8.57%)、M10 (15.66%) 和 M11 (5.96%) 为主要代谢产物。在大鼠肝细胞中 M1a (9.25%)、M2b (6.63%)、M2 (18.01%)、M6b (30.64%) 和 M10c (9.44%) 为主要代谢产物。在小鼠肝细胞中 M7a (8.03%)、M8 (8.02%)、M10b (32.57%)、M10c (15.26%) 和 M10 (19.42%) 为主要代谢产物。母药 (FHND9041), 在人和犬肝细胞中其紫外峰面积百分比均大于 50.56%, 但在猴、大鼠和小鼠肝细胞中 FHND9041 的紫外峰面积百分比分别为 13.63%、2.35% 和 5.94%。在人肝细胞中, 检测到的 10 个代谢产物均可在至少一种动物种属中检测到, 说明 FHND9041 在人肝细胞样品中 37°C 条件下孵育 120 min 后没有产生其特有的代谢产物。

由于在人和小鼠血浆中, FHND9041 稳定性较低, 同时检测了 FHND9041 (10 μ M) 在人和小鼠血浆中的代谢产物, 研究结果表明, 母药 FHND9041 在人和小鼠血浆 37°C 下孵育 120 分钟后没有检测到任何代谢产物。

体外代谢酶表型鉴定: 对于供试品 FHND9041 的代谢产物 M10 的生成, CYP3A 是代谢产物 M10 生成的主要代谢酶。CYP2C8 的抑制剂孟鲁司特钠对 M10 的生成有一定的抑制作用, 抑制率为 32.1%, 表明 CYP2C8 是代谢产物 M10 生成的次要代谢酶。其他同工酶 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6) 的特异性抑制剂对 M10 的生成无明显抑制作用。重组人细胞色素 P450 酶代谢实验的结果显示, CYP3A4 对代谢产物 M10 生成的相对贡献率是 99.8%, 表明 CYP3A4 是代谢产物 M10 生成的主要代谢酶, 其它同工酶 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6) 对代谢产物 M10 生成起很少作用或者不起作用。对于代谢产物 M15, M3 和 M6, 特异性化学抑制剂抑制实验以及重组人细胞色素 P450 酶代谢实验的结果显示, CYP3A 是代谢产物 M15、M3 和 M6 生成的主要代谢酶。其他同工酶 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6) 对 M15、M3 和 M6 的生成起很少作用或者不起作用。

2.3.4 FHND9041 的排泄

单次口服给予给予雌雄大鼠 [14 C]FHND9041 后, 总放射性在雌雄大鼠体内的排泄速度和量相似, 0-168 小时内总回收率为给药量的 96.98%; 主要从粪便排出, 占给药量的 93.72%; 排泄主要发生在给药后 48 小时内, 约占给药量的 92.66%。

雌雄BDC 大鼠单次口服给药后, 0-72 小时内总排泄量为给药量的96.41%, 其中胆汁的总排泄量占给药量的57.10%。根据BDC 大鼠胆汁和尿液的总放射性排泄量估算, FHND9041 口服吸收率至少为61.32%。

2.3.5 药物-药物相互作用

CYP450 酶抑制实验: FHND9041 对CYP1A2 (IC_{50} 为7.16 μM) 有中等抑制作用, 对CYP3A4 (以睾酮为底物) (IC_{50} 为11.8 μM)、CYP2B6 (IC_{50} 为11.9 μM)、CYP2C8 (IC_{50} 为17.7 μM)、CYP3A4 (以咪达唑仑为底物) (IC_{50} 为18.5 μM)、CYP2C19 (IC_{50} 为26.5 μM)、CYP2D6 (IC_{50} 为36.5 μM) 和CYP2C9 (IC_{50} 为47.1 μM) 有弱抑制作用。

CYP450 酶诱导实验: FHND9041 在浓度为0.100、1.00 和10.0 μM 时, 都不是细胞色素P450 同工酶CYP1A2、CYP2B6 和CYP3A4 的诱导剂。

2.4 临床有效性研究总结

截止 2021 年 5 月, FHND9041 项目已完成 I/II 期临床试验的受试者入组, 并获得了相关的试验结果, 现总结如下。

2.4.1 药代动力学结果

(1) 单次给药

在 NSCLC 患者上开展了 40-180mg 剂量范围的单次给药药代试验, 结果显示 (详见表 2.4.1-2 和图 1) :

1) 根据 40mg 前两个受试者血浆样本检测结果, 代谢产物 M10 暴露量远低于原形药暴露量的 10%, 因此推测体内绝大部分以原型存在, 故后续样本也仅检测原型。

2) $t_{1/2}$: 各剂量组的半衰期均较长, 40、80、120、180mg 组分别为 64.7 $\pm$ 5.2、86.9 $\pm$ 41.2、82.3 $\pm$ 52.6、76.6 $\pm$ 35.8 h, 符合一天一次的给药要求。

3) T_{max} : 除低剂量 40mg 组达峰时间稍短 (5.7 $\pm$ 0.6 h) 外, 80、120、180mg 组达峰时间相近, 分别为 12 $\pm$ 10.6、10.7 $\pm$ 11.6、11.3 $\pm$ 11.0 h。

4) C_{max} : 给药剂量 40-180mg, C_{max} 随剂量的增加而增加, 但非成比例增加。

40、80、120、180mg 组分别为 62.9 ± 25.6 、 104.7 ± 136.6 、 246.3 ± 100.3 、 294.5 ± 201.8 ng/mL。

5) AUC_{0-168h} : 给药剂量 40-180mg, AUC_{0-168h} 随剂量的增加而增加, 但非成比例增加, 且到 120mg 剂量组时已达平台期, 增加剂量至 180mg, AUC 基本无增加。40、80、120、180mg 组分别为 3309.3 ± 827.6 、 4901.0 ± 4711.0 、 14732.4 ± 2215.4 、 13788.7 ± 7026.8 h*ng/mL。

6) AUC_{INF_obs} : 给药剂量 40-180mg, 趋势同 AUC_{0-168h} , 各组分别为 3872.8 ± 813.9 、 5954.8 ± 4701.8 、 18987.9 ± 2709.6 、 16071.7 ± 6512.6 h*ng/mL。

表 2.4.1-1 FHND9041 胶囊单次给药的药代动力学参数表

dose (mg)	HL_Lambda_z (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-168h} (h*ng/mL)	AUC _{INF_obs} (h*ng/mL)
40	64.7±5.2	5.7±0.6	62.9±25.6	3309.3±827.6	3872.8±813.9
80	86.9±41.2	12±10.6	104.7±136.6	4901.0±4711.0	5954.8±4701.8
120	82.3±52.6	10.7±11.6	246.3±100.3	14732.4±2215.4	18987.9±2709.6
180	76.6±35.8	11.3±11.0	294.5±201.8	13788.7±7026.8	16071.7±6512.6

(2) 多次给药

在 NSCLC 患者上开展了 40-180mg 剂量范围的多次给药药代试验, 结果显示 (详见表 3):

1) 在 40-120mg 剂量范围内 AUC 和 C_{max} 均随着剂量的增加而呈非线性的增加, 且在 120mg 剂量时达平台期, 增加剂量至 180mg 是 AUC 和 C_{max} 均无明显增加。

2) 每日给药 1 次, 各组均大约在 15-18 天给药达到稳态。稳态时各组 C_{max} 大约 1.5 倍的 C_{min}。

表 2.4.1-2 FHND9041 胶囊多给药的药代动力学参数表

dose (mg)	T _{ss, max} (h)	C _{ss, max} (ng/mL)	C _{ss, min} (ng/mL)	AUC _{ss} (h*ng/mL)	R _{AC}
40	5.3±4.0	162.7±24	109.1±16.9	3210.5±350.3	7.1±2.9
80	4.0±1.0	315.0±168.9	216.3±105.0	6224.5±2855.2	85.9±142.0
120	3.0±1.0	669±195.7	423.0±163.5	12688.5±4620.2	3.8±1.1
180	7.5±3.5	625.0±173.9	435.5±116.7	13370.5±4058.1	/

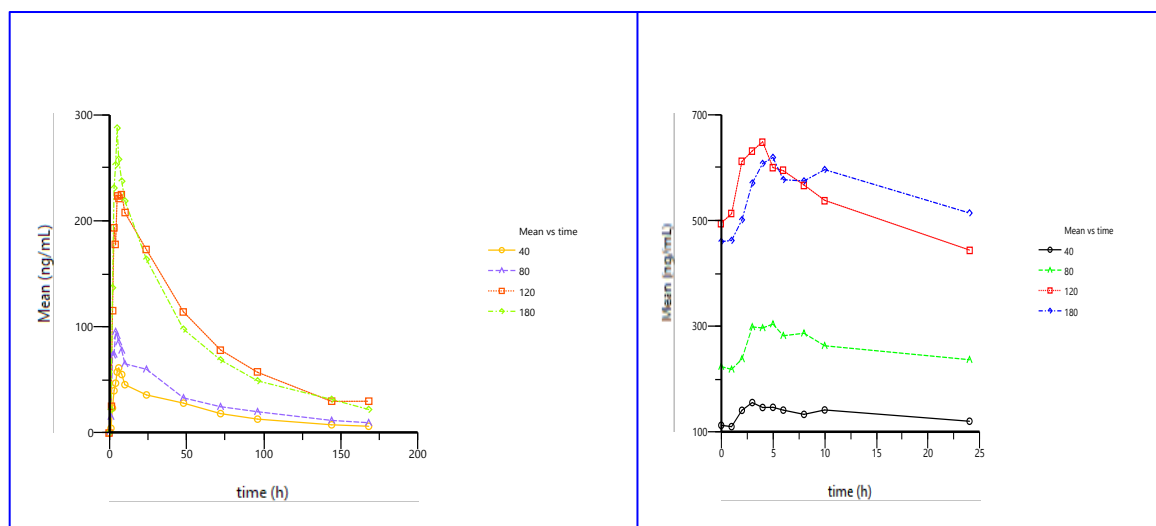


图 1 FHND9041 胶囊单次和多次给药的血药浓度随时间变化图（左侧为单次，右侧为多次）

2.4.2 有效性结果

目前已按照试验计划完成全部耐受性和剂量拓展组（除 120mg 组还剩余 10 例外）病例的入组，截至 3 月 20 日共入组病例 111 例（含一线治疗 37 例），其中至少完成 1 次疗效评估的病例数为 78 例。结果显示：1）在 40mg 剂量组，FHND9041 已显示疗效（其中 1 例患者已持续 PR 20 个月，目前仍继续服药中）；2）在 80mg 组疗效更佳明显 ORR 达到 63.64%（21/33）；3）80mg 一线治疗组，疗效更佳，目前的 ORR 为 71.43%（20/28）。详见下表：

组别	剂量	计划入组人数	已入组人数	暂可评估人数	PR	SD	PD	ORR (%)	备注
T790M+	40mg	3	3	3	1	2	0	33.33	PR 患者，目前已用药 20 个月，仍 PR
	80mg	39	39	33	21	12	0	63.64	
	120mg	39	29	12	6	5	1	50.00	
	180mg	3+3	3	2	2	0	0	100.00	
	小计		74	50	30	19	1	60.00	
一线	80mg	≥ 30	37	28	20	8	0	71.43	

2.5 临床安全性研究总结

目前已完成 40、80、120 组和 180mg 剂量组耐受性试验，80、120mg 剂量拓展组试验正在开展中，截至目前的安全性结果汇总如下：

1) 40、80 和 120mg 组未发生 DLT, 耐受性和安全性良好。

2) 40-120mg 整体耐受性良好, 不良反应轻微, 最常见的不良反应包括皮疹、腹泻、ALT 升高、AST 升高、甘油三酯升高, 血小板下降, 严重程度均为 1/2 级, 尚未发现和药物相关的 3 级及以上不良反应。

3) 180mg 组耐受性试验, 除 1 例出现 ALT 升高 (CTCAE 3 级) 的 DLT 退出试验外, 剩余的 2 例病例耐受性良好, 未发现和药物相关的 3 级及以上不良反应, 目前仍继续用药中。目前发现的不良反应同低剂量相似, 主要为: 腹泻、便秘、甲沟炎、血小板降低, 均为 1/2 级。

3 研究目的

3.1 主要目的

评价 FHND9041 与阿法替尼对照一线治疗 EGFRm+ 的局部晚期或转移性 NSCLC 的有效性。主要评价指标为 BICR 评估的无进展生存期 (PFS)。

3.2 次要目的

1) 评价 FHND9041 与阿法替尼对照一线治疗 EGFRm+ 的局部晚期或转移性 NSCLC 其他疗效指标, 包括: 研究者评估的 PFS, 客观缓解率 (ORR), 总体生存期 (OS), 缓解持续时间 (DoR), 疾病控制率 (DCR), 缓解深度 (DepOR), 颅内 ORR 和 DoR, 生活质量评分 (EQRTC C30/LC13 QOL 问卷 & LCSS)。

2) 评价 FHND9041 与阿法替尼一线治疗 EGFRm+ 的局部晚期或转移性 NSCLC 的安全性。

3) 开展 FHND9041 胶囊的群体药代动力学研究。

4 研究设计

本研究为一项随机、开放、阳性药平行对照、多中心 III 期临床试验, 旨在通过无进展生存期 (PFS) 及其他疗效指标评价 FHND9041 与阿法替尼对照一线治疗 EGFRm+ 的局部晚期或转移性 NSCLC 的有效性和安全性及群体药代动力学研究。

研究拟招募 EGFR 突变阳性（包括 L858R 和/或 Exon 19Del）初治患者。符合标准的受试者将接受研究药物治疗，直至根据 RECIST1.1 标准判定为疾病进展，或者出现不耐受的药物相关毒性，或满足本研究设定的其他研究药物治疗终止标准。

筛选合格的受试者将按照 1:1 的比例随机分配到试验组和对照组（FHND9041 组：阿法替尼组）。FHND9041 组给药剂量为 80mg，每日一次口服；阿法替尼组给药剂量为 40mg，每日一次口服。

研究分为三个阶段：1.筛选期；2.治疗期；3.随访期。签署知情同意书并筛选合格的受试者由中央随机系统随机分配至试验组或对照组，遵照研究方案流程对受试者进行治疗和评估。

试验组（FHND9041 组）的受试者将开展群体药代动力学研究，于首次给药前，第 1 周期第 21 天（C1D21，窗口期为±3 天）、第 2 周期第 21 天（C2D21，窗口期为±3 天）、第 4 周期第 21 天（C4D21，窗口期为±3 天）给药前 1 小时内以及出组当日。采集静脉血 4mL，进行群体药代动力学研究。

受试者将持续治疗，直到出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展或不能耐受的药物相关毒性，或满足本研究设定的其他治疗终止的标准。BICR 采用 RECIST 1.1 标准进行肿瘤影像学评估（颅内疗效评价采用 RANO-BM 标准），研究者采用 RECIST 1.1 标准进行肿瘤评估，前 18 周期每 6 周（±7 天）进行一次，第 18 周期以后每 9 周（±7 天）重复评估直到出现疾病进展或受试者退出研究。在判断为疾病进展之后，受试者每 3 月（±7 天）进行一次生存期随访。

5 研究人群

5.1 受试者编号规则

受试者签署知情同意书后首先获得一个筛选号，每个研究中心的筛选号都从 001 开始编号，按照顺序递增。筛选号样例：S|0|1|0|0|3|，表示 01 研究中心筛选的第 3 例受试者。筛选成功的受试者入组试验将获得一个入组编号，每个研究中心的入组编号都从 001 开始编号，按照顺序递增。入组编号样例：E|0|1|0|0|3|，表示 01 研究中心成功入组的第 3 例受试者。

5.2 入选标准

1. 年龄 ≥ 18 周岁，性别不限；
2. 经组织或细胞病理学确诊的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（包括既往手术治疗后复发的或初诊的 IIIb、IIIc 或 IV 期患者，肺癌分期标准按照 AJCC 第 8 版）；
3. 既往未接受过任何系统性抗肿瘤治疗（如标准化疗、靶向治疗、生物治疗、免疫治疗等，针对非靶病灶进行的局部治疗情况除外）；既往接受过辅助治疗或新辅助治疗（化疗、放疗或其他治疗）的病人，如果治疗结束满 6 个月后发生疾病进展，可以入组；
4. 入组前由中心实验室检测报告确认肿瘤（组织样本）具有与 EGFR-TKI 治疗敏感的 2 个常见 EGFR 阳性基因突变之一，即包括外显子 19 缺失或 L858R。
5. 基线时至少 1 个肿瘤病灶能够满足下列要求：
 - ① 既往未经过放射治疗，也未用于筛选期活检（若受试者仅有 1 个可测量病灶时，作为基线的影像学检查需在穿刺检查至少 7 天后进行）；
 - ② 可以准确测量，基线期最长径 $\geq 10\text{mm}$ （如果为淋巴结，要求短轴 $\geq 15\text{mm}$ ）；
 - ③ CT 或 MRI 检测均可，但后续评价时需使用同一检测方法。
6. ECOG 体力状况评分为 0~1 分；
7. 预期生存寿命 ≥ 3 个月；
8. 所有育龄女性的血清妊娠试验必须为阴性，且具有生育能力的男性和女性受试者必须同意在整个研究期间和最后一次使用试验药物后至少 3 个月内保持禁欲或采取高效避孕措施；
9. 受试者具有良好的理解能力，理解本试验的目的和试验步骤，能够遵循方案要求并能配合研究者进行相关访视，自愿参加本试验，并签署书面知情同意书。

5.3 排除标准

1. 接受过以下前期治疗：
 - ① 首剂研究药物给药前 28 天内接受过大手术（外科大手术的定义参照 2009

年5月1日施行的《医疗技术临床应用管理办法》中规定的3级和4级手术)；

② 首次研究药物给药前28天内，接受过照射区域 $\geq 30\%$ 骨髓或广范围的放疗；

③ 首次研究药物给药前14天内接受过局部放疗或针对骨转移的姑息性放疗；

④ 首次给药前7天内接受过CYP3A4强效抑制剂或强效诱导剂，或研究期间需要继续接受这些药物治疗的受试者；

⑤ 首次给药前7天内接受过以抗肿瘤为适应症的中草药及中成药制剂，或研究期间需要接受这些药物治疗的受试者；

⑥ 正在接受已知可延长QTc间期或可能导致尖端扭转性室性心动过速的药物治疗，且研究期间需要继续接受这些药物治疗的受试者；

2. 研究治疗开始时存在与既往治疗相关的 ≥ 2 级（NCI-CTCAE5.0标准）的未愈毒性反应（脱发以及铂类药物引起的2级神经病变除外）；

3. 脊髓压迫或脑转移的受试者（无症状，病情稳定，并且研究治疗开始前不需要使用类固醇药物治疗至少4周者除外，接受过脑转移局部放疗的受试者，需在放疗结束后，脑转移症状稳定28天及以上才能入组）；

4. 存在任何提示受试者有重度或未控制的全身性疾病的临床证据，如药物无法控制的高血压、活动性易出血体质等研究者认为受试者不适合参加试验或影响受试者对研究方案依从性的疾病；

5. 存在活动性感染且需要进行药物治疗，如HBV（HBsAg阳性，HBV-DNA >1000 cps/ml或200 IU/ml且AST或ALT $>2.0 \times$ ULN）、HCV(HCV抗体阳性且HCV-RNA ≥ 1000 IU/mL)、HIV以及梅毒等；

6. 临床上严重的胃肠功能异常，可能影响研究药物的摄入、转运或吸收，例如无法口服药物、难以控制的恶心或呕吐、大面积胃肠道切除史、未经治愈的反复腹泻、未经治愈需长期服用PPI类抑酸药物的胃部疾病、克罗恩病、溃疡性结肠炎；

7. 符合下列任何一项心脏标准:

① 静息状态下3次心电图检查且应用Fridericia公式校正的平均QT间期(QTcF)需满足: 男性 $>450\text{ms}$, 女性 $>470\text{ms}$;

② 各种有临床意义的心律、心脏传导、静息ECG形态异常, 如完全性左束支传导阻滞、III度传导阻滞、II度II型传导阻滞、PR间期 $>250\text{ms}$ 、6个月内发生过心肌梗塞等;

③ 存在可能增加QTc延长风险或心律失常事件风险的各种危险因素, 如心力衰竭、中或重度的低钾血症、先天性长QT综合症、长QT综合症家族史、家族一代亲属中有不明原因猝死者年龄 <40 岁、合并使用可能延长QTc间期的药物;

④ 左室射血分数(LVEF) $\leq 50\%$ 。

8. 既往病史有间质性肺疾病(ILD)、药物性ILD、需要类固醇治疗的放射性肺炎, 或有证据显示的临床活动性ILD;

9. 骨髓储备或其他器官功能不足, 符合下列任何一项实验室检查标准(筛选期实验室检查抽血前2周内, 未输血或血制品、未使用粒细胞集落刺激因子或其它造血刺激因子纠正):

① 中性粒细胞绝对值 $<1.5 \times 10^9/\text{L}$;

② 血小板计数 $<90 \times 10^9/\text{L}$;

③ 血红蛋白 $<90\text{g/L}$;

④ 丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST) >2.5 倍正常上限; 若有肝转移, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST) >5 倍正常上限;

⑤ 血清总胆红素 >1.5 倍正常上限, 若有明确的Gilbert综合症(非结合型高胆红素血症)或肝转移, 血清总胆红素 >3 倍正常上限;

⑥ 肌酐 >1.5 倍正常上限, 同时肌酐清除率 $<50\text{ml/min}$ (实测值或根据Cockcroft-Gault公式, 仅当肌酐 >1.5 倍正常上限时才需要检查肌酐清除率进行确认。

10. 受试者对试验药物活性成分或非活性辅料、化学结构与试验药物类似的药物、或试验药物同类药物过敏或超敏史;

11. 妊娠和哺乳期妇女;

12. 受试者存在其他恶性肿瘤或最近5年内诊断过其他恶性肿瘤（临床治愈的宫颈原位癌、基底细胞或鳞状上皮细胞皮肤癌、甲状腺乳头状癌除外）;

13. 任何严重或者未控制的眼部病变经研究者判断可能增加受试者的安全性风险;

14. 经研究者判断不适合参加本研究。

5.4 随机化

满足入排标准的受试者将通过随机化系统, 按照 1: 1 的比例随机分配至试验组或对照组。

随机化分层因素为: 1) 基因突变类型 (L858R 突变 VS Exon19del 突变); 2) 是否有脑转移 (无 VS 有)。

5.5 受试者退出和终止治疗标准

根据 GCP 及 ICH 指导原则, 所有受试者可按自己的意愿在任何时间退出研究, 其不会受到歧视、报复、医疗待遇也不会受到影响。此外, 经研究者判断, 在发生下列情况时可在研究的任何时间要求受试者退出研究或终止治疗:

- 根据 RECIST 1.1 标准, 经 BICR 评估为疾病进展
- 不可耐受的毒性反应或由于耐受性问题需要延迟治疗 4 周以上
- 对研究方案的依从性差
- 妊娠
- 撤回知情同意书
- 受试者失访
- 死亡
- 申办方终止研究

- 其他

任何情况下,如果受试者以任何理由提前退出研究,退出原因应记录在原始病历中。研究者应尽一切努力说服受试者接受治疗结束访视中的一系列评估,并对所有未解决的 AE 持续随访,直至该 AE 消失,稳定或受试者失访。

6 研究访视

6.1 访视流程

6.1.1 筛选访视

本次访视需完成以下流程。

- 自愿签署知情同意书。
- 核查入排标准。
- 收集人口统计学资料(包括出生日期、年龄、性别,身高、体重,家族史,过敏史,个人史如吸烟、饮酒等)。
- 病史/手术史(诊断、首次确诊日期、目前的状况、治疗日期、当前药物治疗)。
 - 肿瘤治疗史:肿瘤类型(初诊)、诊断日期、诊断分期、筛选分期,组织学/病理学检查;所有既往的肿瘤治疗,包括治疗的类型(化疗、免疫治疗、生物治疗、类固醇、手术等)、使用的药物或生物制剂、开始治疗和停止治疗的日期、对治疗的缓解情况。
- 中心实验室检测报告确认肿瘤(组织样本)具有与 EGFR-TKI 治疗敏感的 2 个常见 EGFR 阳性基因突变之一,即包括外显子 19 缺失或 L858R(送检组织不能来源于放射治疗过的肿瘤病灶,局部治疗后的新发病灶可以采用)。
- 既往用药史:包括首次服用研究药物前 30 天内所有的既往药物和正在使用的药物。

- 生命体征, 包括体温、呼吸、脉搏和血压。
- 体格检查, 包括身高、体重。
- 12-导联心电图应在受试者充分休息后仰卧位进行, 每个时间点进行 1 次 ECG。如果 QTcF 间期延长 (>500 msec), 应立即连续复查 3 次 ECG (每次间隔 5min), 评估 3 次 QTcF 的平均值。有临床指征或临床判定困难时, 可进行额外的 ECG 检查。
- 超声心动图检查。
- 有潜在生育能力的女性进行血清妊娠试验 (不接受尿妊娠试验结果)。
- 临床实验室检查 (血常规、血生化、凝血功能、尿常规)。
- 空腹检测乙肝表面抗原 (HBsAg)、HCV 抗体及 HIV 抗体。
- ECOG 评分。
- 临床疾病进展评估 (研究者根据受试者的症状、体征、实验室检查等指标进行评判)。
- 根据 RECIST1.1 标准进行的 CT/MRI/放射学肿瘤评估。
 - 有骨病变的患者在基线期必须进行骨骼扫描。
 - 曾有 CNS 转移病史的患者即使症状没有变化也必须在随机分组前 28 天内进行脑部扫描 (如, MRI), 以确定病情稳定。
- 按要求进行随机分组。

6.1.2 治疗期访视

FHND9041 胶囊 (规格: 20mg/粒和 80mg/粒, 起始剂量为 80mg/日, 每日一次, 口服)

- 第 1 周期发放 24 天药 (多发 3 天窗口期用药); C1D21 访视时发放第 2 周期 24 天药 (多发 3 天窗口期用药); 从第 2 周期第 21 天访视至从第 18 周期第 21 天访视每 6 周随访时发放 48 天 (多发 6 天窗口期用药)

的药; 从 18 周期第 21 天访视后每 9 周随访时发放 72 天 (多发 9 天窗口期用药) 的药。

马来酸阿法替尼片 (规格: 30mg/片和 40mg/片, 起始剂量为 40mg/日, 每日一次, 口服)

- 第 1 周期发放 28 天药 (多发 7 天窗口期用药); C1D21 访视时发放第 2 周期 28 天药 (多发 7 天窗口期用药); 从第 2 周期第 21 天访视至从第 18 周期第 21 天访视每 6 周随访时发放 49 天 (多发 7 天窗口期用药) 的药; 从 18 周期第 21 天访视后每 9 周随访时发放 70 天 (多发 7 天窗口期用药) 的药。
- 参加本研究使用 FHND99041 的受试者将开展群体药代动力学研究, 于随机给药前, 第 1 周期第 21 天 (C1D21, 窗口期为 ± 3 天)、第 2 周期第 21 天 (C2D21, 窗口期为 ± 3 天)、第 4 周期第 21 天 (C4D21, 窗口期为 ± 3 天) 以及出组当日给药前 1 小时内。采集静脉血 4mL, 进行群体药代动力学研究。

给药第 21 天

- 测量生命体征, 包括呼吸、体温、心率和血压。
- 进行体格检查, 包括测量体重。
- 实验室常规检查, 包括血常规、尿常规、血生化 (肝肾功能、电解质、血糖、血脂)。
- 12 导联心电图。
- 分发试验药物。
- 评价药物使用依从性。
- 记录不良事件。
- 收集合并用药。

受试者将持续治疗, 直到出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展或不能耐受的药物相关毒性, 或满足本研究设定的其他的研究药物治疗终止的标准。BICR 需采用 RECIST 1.1 标准进行肿瘤影像学评估 (颅内疗效评价 RANO-BM 标准), 研究者需采用 RECIST 1.1 标准进行肿瘤评估, 重复评估直到客观判断出现疾病进

展或受试者退出研究, 或者根据疾病进展后的标准方法进行(具体请参见研究流程图)。在判断为疾病进展之后, 患者每 3 个月(± 7 天)进行一次生存期随访。

6.1.3 随访期

任何因疾病进展以外的原因(除外受试者撤回知情同意)退出研究治疗的受试者, 按访视流程图要求进行肿瘤评估并记录上次访视后的肿瘤治疗, 若受试者使用其他抗肿瘤治疗方法或药物, 则记录该治疗方法, 不再进行肿瘤疗效评估, 并开始进行每3个月(± 7 天)一次的生存随访直至受试者死亡。

6.1.4 计划外访视

受试者在试验过程中可能发生 AE 需要计划外随访, 包括记录以下项目:

- 1) 随访不良事件;
- 2) 记录合并用药情况;
- 3) 记录所进行的相关检查(包括影像学检查, 如有)。

6.2 疗效评价

本研究根据 RECIST 1.1 标准进行肿瘤疗效评估。将基于独立影像评估的结果进行主要终点的有效性统计分析。研究中心的肿瘤评估结果由研究者判定。无论是否出现治疗延迟, 影像学检查应该严格按照日程安排进行。

6.2.1 影像学评估

基线为了评估所有病灶, 将进行颈部、胸部、腹部、盆腔和头颅增强 CT/MRI 扫描、骨扫描和其他适当的相关检查(视情况而定)。基线期的 CT/MRI 扫描允许在首次服药前 28 天进行检查, 骨扫描检查接受首次服药前 3 个月内检查结果。如果受试者基线无脑转移, 则在研究治疗期以 C1D1 为起点开始计算, 每 24 周(± 7 天)进行一次头部(CT/MRI)扫描。如对应的检查日期在两次访视期间, 则该检查安排在后一次随访中进行。如果受试者在基线时有骨转移, 研究治疗期以 C1D1 为起点开始计算, 每 24 周(± 7 天)重复进行骨扫描检查。如对应的检

查日期在两次随访期间,则该检查安排在后一次随访中进行。如果受试者在基线期无骨转移,则在研究者怀疑受试者发生骨转移时进行骨扫描检查。

研究治疗期间的影像学评估为以 C1D1 为起点开始计算,前 18 周期为每 6 周(± 7 天)评估一次,18 周期以后为每 9 周(± 7 天)评估一次,直至疾病进展、申办方终止研究、受试者失访、死亡等,以先发生者为准,且不随给药中断而改变。任何其它怀疑出现新病灶的部位也应进行适当的影像学检查。

受试者入组和疾病进展出组须以独立中心影像的结果为准。

如果受试者是由于疾病进展以外的原因(除外受试者撤回知情同意书)而终止研究治疗,影像学评估为仍以 C1D1 为起点开始计算,前 18 个周期为每 6 周(± 7 天)评估一次,18 周期以后为每 9 周(± 7 天)评估一次,直至疾病进展、申办方终止研究、受试者失访、开始新的抗肿瘤治疗和死亡等,以先发生者为准。

任何时候怀疑出现疾病进展(如症状恶化)时应进行影像学检查。根据肿瘤疗效评价标准进行客观的肿瘤评估,从而判断研究药物的抗肿瘤活性。除非存在禁忌症,否则应进行增强 CT 或 MRI 检查。整个研究过程中,应用相同的影像学方法进行肿瘤评估。正电子发射体层扫描(PET)或超声检查不能代替 CT 作为肿瘤评估的手段,必要的情况下可以辅助肿瘤评估。

如果本次影像学检查时间距离上一次影像学检查时间小于 28 天,经研究者综合评估可以免做。

6.2.2 独立影像评估

受试者入组和疾病进展出组须以独立中心影像的结果为准。

各研究中心按照统一的方法进行影像学检查并收集所有影像扫描图片发送至申办方指定的中心影像单位进行独立影像评估。独立影像评估的具体操作按照中心影像提供的 SOP 实施。

各研究中心及中心影像单位分别依据 RECIST 1.1 标准进行基线影像的评估和治疗后疗效的判定(颅内疗效评价 RANO-BM 标准)。

6.2.3 生活质量评分

健康相关生活质量采用EQRTC C30/LC13 QOL问卷&LCSS评分标准判断。

6.3 安全性评价

安全评价包括不良事件发生率(NCI-CTCAE 5.0 标准), 包括不良事件(AE)、治疗后新出现或恶化的不良事件(TEAEs)、严重不良事件(SAE), 由研究者进行试验药物相关性判定。

6.3.1 生命体征

生命体征包括体温、脉搏、坐位血压、呼吸。在生命体征评估前受试者需至少休息 5 分钟, 每次测量同一只手臂的血压。在研究过程中, 研究者可根据实际情况(如出于安全性考虑)增加生命体征的检查。

6.3.2 体格检查

在基线期至研究治疗结束访视需要进行完整的体格检查。完整的体格检查包括一般情况、皮肤粘膜、浅表淋巴结、头部及其器官、颈部、胸部、腹部、直肠肛门及外生殖器、脊柱四肢、神经系统、其他。体格检查需要测量体重(kg)。研究者可根据实际情况增加体格检查, 查体中有意义的临床发现应记录在 eCRF 中。

6.3.3 ECOG 体力状况评分

体力状况评分采用 ECOG 评分(详见附录)。

6.3.4 实验室检查

所有检查需要记录在 eCRF 上, 尤其是有临床意义的异常实验室检查值(例如需要调整剂量、中断治疗、治疗延迟、引起临床症状和体征、需要临床干预等)。当异常检查值构成不良事件, 需记录在不良事件页。

6.3.5 ECG 检查

12-导联心电图应在受试者充分休息后仰卧位进行,应记录心率、PR、QRS、未经校正的 QT、经 Fridericia 充分校正的 QTc, 以及 RR 间期。如果 QTcF 间期延长 (>500msec), 应立即连续复查 3 次 ECG (每次间隔 5min), 每次复查时间间隔 5min, 评估 3 次 QTcF 的平均值。

有临床指征或临床判定困难时, 可进行额外的 ECG 检查。只有具有临床意义的异常需要记录在 AE 表格中。基线/筛选期有临床意义的 ECG 检查异常需要记录在相应的 eCRF 页。

6.4 群体药代动力学研究

为了进一步评价 FHND9041 胶囊在受试者体内的药物暴露, 对所有服用 FHND9041 胶囊的受试者进行 PPK 血样采集。采血点为随机给药前, 第 1 周期第 21 天 (C1D21, 窗口期为 ± 3 天)、第 2 周期第 21 天 (C2D21, 窗口期为 ± 3 天)、第 4 周期第 21 天 (C4D21, 窗口期为 ± 3 天) 以及出组当日给药前 1 小时内。

在每个血样采集时间点 (表 6-1), 采集 4 mL 静脉血, 置于 K₂-EDTA 的真空采血管中, 手动混匀, 在 30 分钟内进行离心, 离心条件为: 3000 rpm, 4°C, 10 min。离心后, 收集血浆分装至两个新的标记好的 2 mL 冻存管中, 置于 -60°C - -90°C 条件下冷冻保存直至进行寄送至药代动力学分析单位, 或置于 -20°C 及其以下条件冻存, 并于采集后 14 天内送达药代动力学分析单位。

表 6-1 PK 样本采集时间表

周期	第 N 天	时间	服药
基线期		-	服药前
C1	21	0h	服药前
C2	21	0h	服药前
C4	21	0h	服药前
-	出组当日	0h	服药前

7 试验用药

7.1 试验药物简介

药物名称	FHND9041 胶囊	马来酸阿法替尼片
药物剂型	胶囊剂	片剂
药物规格	20mg, 80mg	30mg, 40mg
生产厂家	江苏华阳制药有限公司	齐鲁制药有限公司
试验申办方	南京创特医药科技有限公司	南京创特医药科技有限公司
储藏	密封, 在干燥处保存	不超过 25°C 保存

7.2 给药方案

试验组: FHND9041 胶囊; 起始给药剂量为 80mg, 每日一次, 空腹服用 (在进食后 2 小时或进食前至少 1 小时)。以 21 天为一个周期, 直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应。

对照组: 马来酸阿法替尼片; 起始给药剂量为 40mg, 每日一次, 空腹服用 (在进食后 2 小时或进食前至少 1 小时)。应整片用水吞服。以 21 天为一个周期, 直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应。

试验组和对照组的受试者应在每天大致相同的时间服药, 必要的情况下可进行剂量调整 (详见“剂量调整指南”), 实际服药时间以临床原始记录为准。

治疗均持续至受试者出现疾病进展、无法耐受的毒性反应、研究者或受试者决定终止治疗、开始新的抗肿瘤治疗或死亡, 以先发生者为准。

7.3 服药依从性

对每位受试者所服用试验药物的剂量和服药时间都应在 eCRF 中记录, 延迟给药、药物减量或漏服的原因也要在 eCRF 中记录。受试者的用药依从性将通过受试者的服药日记卡和 eCRF 进行监控。

依从性差的定义为: 受试者实际用药总量与应用药总量相比 <80% 或 >120%。

7.4 漏服处理

- 1) 如无法确认当日是否服药, 做已服药处理, 当日不再加服研究药物。
- 2) 如明确出现漏服药物状况, 应尽早补服药物, 补服药物时间至少应在下次给药前 12 小时以上, 如距离下次服药时间小于 12 小时, 则不补服药物, 于次日计划服药时间服用医嘱规定剂量。
- 3) 服药后发生呕吐, 当日不再服药。于次日计划服药时间服用医嘱规定剂量。每日服药时间、服药剂量应如实记录在服药日记卡中。

7.5 包装及标签

试验药物由申办方在符合GMP 的生产条件下完成生产。药品包装盒需粘贴标签, 标签内容包括药物名称、规格、用法用量、贮存条件及药物生产单位等药品基本信息, 并注明“仅供临床研究使用”字样。

对照药马来酸阿法替尼片由市场购买。药品包装盒需粘贴标签, 标签内容包括药物名称、规格、用法用量、贮存条件及药物生产单位等药品基本信息, 并注明“仅供临床研究使用”字样。

临床批件号: XXXXXXXX

药物编号:

FHND9041胶囊
(仅供临床研究使用)

【生产批号】XXXXXX

【生产日期】XXXXXX

【有效期至】XXXXXX

【规格】80mg, 4粒/板, 2板/盒

【用法用量】口服, 遵医嘱

【贮藏条件】密封, 在干燥处保存。

【生产单位】江苏华阳制药有限公司

【供应单位】南京创特医药科技有限公司

临床批件号: XXXXXX

药物编号:

马来酸阿法替尼片
(仅供临床研究使用)

【生产批号】XXXXXXXX

【生产日期】XXXXXXXX

【有效期至】XXXXXX

【规格】40mg, 7片/盒

【用法用量】口服, 遵医嘱

【贮藏条件】不超过25°C保存, 置于儿童不能触及处。

【生产单位】齐鲁制药有限公司

【供应单位】南京创特医药科技有限公司

7.6 准备/处理/储存/职责

7.6.1 药物的运送及接收

研究用药物由申办方负责装运、递送。研究单位专人负责接收、登记及保管。所有试验用药物均保存在安全且符合要求的存放场所, 储存环境(温湿度)需进行监控并有相应的记录。

临床研究人员必须保证所有试验用药物仅用于参加临床试验的受试者, 其剂量与用法应遵照试验方案, 不得转交任何非临床试验参加者。

7.6.2 药物的发放、清点及回收

为保证药物的安全, 试验药物由专人负责, 领取或返还药物应做详细的记录。由申办方任命的临床监查员对临床试验用药的供给、使用、储存等进行监查。

研究药物将根据药物的贮藏运输要求运抵临床研究中心, 根据贮藏要求保存药物。由申办方提供的研究药物, 包括已使用的或空的药盒以及文件记录需经临床监查员的核对。研究结束时, 监查员要核对药物数量, 所有未使用的药物以及空的容器必须返还给申办方或申办方指定的第三方。

7.7 合并用药

合并用药包括受试者从签署知情同意书开始, 直至末次给药后 28 天内的任

何药物（包括对症治疗信息）都应记录在受试者病历中，并收集在 eCRF 上。

本研究允许的合并用药:

研究中允许根据标准规范和临床判断对基础疾病进行支持治疗，例如糖尿病治疗、抗高血压药物的使用、止痛剂的使用、抗生素的使用等，这些治疗需在 eCRF 中进行记录。骨转移受试者可由研究者决定根据当地医疗常规给予双磷酸盐类药物治疗或姑息性放疗等。

研究期间，受试者使用任何其他的治疗，应及时告知研究者，所有合并用药的信息（药物通用名、服药目的、服药剂量、服药时间等）必须详细记录在 eCRF 中。

本研究禁止的合并用药:

强效 CYP3A 抑制剂：包括但不限于阿扎那韦、克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、酮康唑、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素、醋竹桃霉素、伏立康唑、葡萄柚、葡萄柚汁）

强效 CYP3A 诱导剂：包括但不限于卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利福布汀、利福平、圣约翰草）

治疗指数窄的 CYP3A 底物：包括但不限于阿芬太尼、环孢霉素、双氢麦角胺、麦角胺、芬太尼、匹莫齐特、奎尼丁、西罗莫司、他克莫司）；

禁止合并使用已知延长 QT 间期的药物见下表 7-1。

表 7-1 已知的延长 QT 间期药物

已知延长 QT 间期的药物	使用 FHND9041 前的停药期
克拉霉素、氟哌利多、红霉素、普鲁卡因胺	2 日
西沙必利、丙吡胺、多非利特、多潘立酮、伊布利特、奎尼丁、索他洛尔、司帕沙星、硫利达嗪	7 日
苧普地尔、氯丙嗪、卤泛群、氟哌啶醇、美索达嗪	14 日
左旋美沙酮、美沙酮、匹莫齐特	4 周
三氧化二砷	6 周
喷他脒	8 周
胺碘酮、氯喹	1 年

研究者认为其他的不适合的合并用药。

8 剂量调整指南

发生毒性反应时由研究者根据表 8-1 进行剂量下调或暂停给药并开始支持性治疗。暂停给药不影响肿瘤评价的时间点。如果受试者进行了剂量降低, 则该剂量不可在后续治疗周期中提高。所有的用药中断或改变都应记录在原始病历中。

表 8-1 药物剂量下调表

剂量调整	FHND9041 胶囊	马来酸阿法替尼片
维持起始剂量	80mg QD	40mg QD
第一次剂量下调	40mg QD	30mg QD
永久停用	-	-

发生药物相关肝毒性的剂量调整规则见下表 8-2。

表 8-2 药物相关肝毒性剂量调整指南

毒性级别	试验药物剂量调整
ALT 或 AST 升高至大于 5 倍 ULN; 总胆红素 $\leq$ 2 倍 ULN	暂停用药, 直至 ALT/AST 恢复至基线或 $\leq$ 3 倍 ULN 后, 剂量下调后继续用药。
ALT 或 AST 升高至大于 3 倍 ULN; 总胆红素 $>$ 2 倍 ULN (未出现胆汁淤积或溶血)	永久停药。

发生药物相关其他毒性的剂量调整规则见下表 8-3。

表 8-3 药物相关其他毒性剂量调整指南

毒性级别	试验药物剂量调整
1 级或 2 级	维持原剂量
3 级, 毒性反应 $\leq$ 28 天并恢复至 $\leq$ 2 级/基线	暂停、下调或永久停药
3 级, 毒性反应持续超过 28 天且未恢复至 $\leq$ 2 级/基线	永久停药
4 级	下调剂量或永久停药

表 8-4 药物相关间质性肺病剂量调整指南

毒性级别	试验药物剂量调整
新发肺部症状	下调原剂量
新发肺部症状下调剂量未恢复; 或恶化; 或出现下列症状组合: 呼吸困难或气短, 咳嗽, 发热; 或怀疑发生间质性肺病待确诊期间	暂停用药
停止用药 14 天后上述症状未恢复至基线水平	永久停药

剂量调整原则:

1) 发生 2 级 AE 时, 由研究者根据 CTCAE 5.0 标准进行支持性治疗。

2) 可控并可逆: 3 级 AE, 首次发生时先暂停至恢复到 ≤ 2 级/基线, 按原剂量继续给药; 再次发生时, 暂停至恢复到 ≤ 2 级/基线, 下调 1 个剂量, 直至最低剂量为止, 如继续发生, 则永久停药。4 级 AE, 首次发生, 下调 1 个剂量, 再次发生则永久停药。

3) 不可控不可逆: 发生 3-4 级 AE, 持续超过 28 天且未恢复至 ≤ 2 级/基线, 永久停药。

9 临床评价

9.1 疗效评价指标

9.1.1 主要疗效指标

独立中心影像评估(BICR)依据RECIST1.1标准评价PFS(颅内疗效评价RANO-BM标准)。

9.1.2 次要疗效指标

1. 研究者评估的PFS;
2. 客观缓解率 (ORR);
3. 总体生存期 (OS);
4. 缓解持续时间 (DoR);
5. 疾病控制率 (DCR);
6. 缓解深度 (DepOR)
7. 颅内 ORR 和 DoR;
8. 生活质量评分 (EQRTC C30/LC13 QOL 问卷&LCSS);
9. 群体药代动力学分析。

9.2 安全性评价指标

不良事件发生率 (NCI-CTCAE 5.0 标准), 包括不良事件 (AE)、严重不良事件 (SAE), 可疑非预期严重不良反应 (SUSAR) 由研究者进行试验药物相关性判定。

10 不良事件

10.1 不良事件的定义

不良事件 (AE) 是指受试者在服用研究药物后出现的不良医学事件, 可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常, 但并不一定与治疗有因果关系。异常的实验室检查结果只有在导致有临床意义的或需要临床治疗的症状和体征时才成为不良事件。

明确的肿瘤进展症状或体征不应记录为不良事件, 除非比预期更严重或者研究者认为肿瘤进展与研究给药或研究程序相关。如果新发原发性恶性肿瘤, 则该类事件被视为不良事件。

10.2 严重不良事件的定义

严重不良事件 (Serious Adverse Event, SAE) 是指符合至少一项下列严重标准的 AE:

- 导致死亡;
- 危及生命, 指严重病人即刻存在死亡的风险, 并非是指假设将来发展严重时可能出现死亡;
- 导致住院或住院时间延长;
- 永久或显著的功能丧失;
- 致畸、致出生缺陷;

其他重要医学事件: 必须运用医学和科学的判断决定是否对其他的情况加速报告, 如重要医学事件可能不会立即危及生命、死亡或住院, 但如需要采取医学措施来预防如上情形之一的发生, 也通常被视为是严重的。

10.3 肿瘤的进展

本试验明确的肿瘤进展症状或体征不应记录为不良事件, 除非研究者认为肿瘤进展与研究给药或研究程序相关。如果不能确定症状完全由基础恶性肿瘤进展导致, 或症状不符合研究疾病进展的预期表现, 则此临床症状可作为 AE 进行

报告。

某些受试者可能发生临床症状恶化。在这种情况下,受试者临床症状明显表现出疾病的进展,但没有肿瘤大小变化的支持;或者,疾病进展足够明显以致于研究者可能选择不需要对疾病进行进一步的评估。在这种情况下,将根据症状恶化来确定临床进展。这些症状恶化应当是罕见的特例,因此研究者需尽力完整记录基础恶性肿瘤的客观进展。

如果不能确定 AE 是否只是由研究疾病导致的,则应当作为 AE 或 SAE 进行报告。新发原发性恶性肿瘤,则该类事件被视为 AE。

10.4 AE 严重程度判断标准

研究者需要依照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(CTCAE 5.0 版本)对所有 AE 的严重程度(1 级至 5 级)进行描述。若不良事件被判定为严重不良事件,则 eCRF 不良事件页记录的 CTCAE 分级必须与严重不良事件报告中所记录的 NCI CTCAE 分级一致。

1 级: 轻度;无症状或轻微;仅临床或诊断所见;不需要治疗。

2 级: 中度;需要较小、局部或非侵入性治疗;与年龄相当的工具性日常生活活动受限(工具性日常生活活动指做饭、购买衣物、使用电话、理财等)。

3 级: 严重或者具重要医学意义但不会立即危及生命;导致住院或者延长住院时间;致残;自理性日常生活活动受限(自理性日常生活活动指洗澡、穿脱衣、吃饭、盥洗、服药等,并未卧床不起)。

4 级: 危及生命;需要紧急治疗。

5 级: 与 AE 相关的死亡。

并非所有的 AE 均包含所有等级。所以,有些 AE 可供选择的级别不到五个。

5 级(死亡)对某些 AE 不适用,所以无此等级。

注意不良事件的严重程度和严重性的区别。重度不良事件未必是严重不良事件。例如,头痛可以是重度的(明显影响受试者的日常功能),但不一定是严重不良事件,除非其符合严重不良事件的严重性标准之一。

10.5 AE 与试验药物相关性的判断标准

研究者应按照受试者发生的不良事件的具体情况和受试者的既往病史、伴发疾病以及合并用药等情况进行综合分析,判断不良事件与药物的关系。

不良事件与药物因果关系评价;

开始用药时间与可疑不良事件出现时间有无合理的先后关系;

可疑的不良事件是否符合受试药物已知或预计的不良事件类型;

停药或减少剂量,可疑不良事件能否减轻或消失;

再次接受同样药物后是否再次出现同样不良事件;

所怀疑的不良事件是否可以用受试者的病理状况、合并用药、并用疗法、曾用疗法来解释。

研究者根据以上五种指示,依据上述五个指标,分析因果关系为肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关 5 级。前三项为不良反应。其评价标准如下表:

	肯定有关	很可能有关	可能有关	可能无关	肯定无关
与试验药物有合理的时间顺序	+	+	+	+	-
已知的药物不良反应类型	+	+	+	-	-
停药后不良事件减轻或消失	+	+	+/-	+/-	-
再次给药后不良事件复出	+	?	?	?	-
无法用受试者疾病来解释	+	+	+/-	+/-	-

说明: (1) “+”表示肯定;“-”表示否定;“+/-”表示难以肯定或否定;“?”表示情况不明。

根据病例数计算不良反应发生率: 不良反应率=至少发生一个不良反应的例数/总例数×100%。

10.6 AE 的记录

签署知情同意书至第 1 次服用试验用药品前, 记录与研究治疗相关不良事件。受试者服用试验用药品后发生的所有不良事件, 不论是受试者自述的、研究者问出的、或通过体检、实验室检查、或其它方法发现的, 不管其是否被研究者认为与试验用药品有关, 均应完整地记录在原始病历和 eCRF 中。不良事件的记录内容应至少包含: 名称、起止时间、严重程度、因果关系、处理措施以及不良事件的转归。其中如涉及合并用药, 应按照方案要求详细记录。无论是书写原始病历, 还是填写不良事件报告表, 都应使用规范的不良事件和医学术语对不良事件进行报告。

10.7 AE 的处理与随访

发生不良事件时, 无论这一事件与试验用药品是否存在因果关系, 均应做出积极处理。受试者经历不良事件时应采用可接受的临床治疗措施进行治疗。所有不良事件(包括实验室检查异常)都必须随访至达到下列任何情况之一: (1) 不良事件痊愈或状态返回基线水平; (2) 状态稳定; (3) 得到合理解释(事件可被归因于研究药物之外的药物或者与研究行为无关); (4) 当更多的信息不可能获得时(受试者拒绝提供更多的信息, 或者有证据说明已经尽最大努力后受试者仍然失访); (5) 受试者死亡。

10.8 SAE 的报告与处理

研究者在获知 SAE 后应立即向申办者书面报告, 随后应及时提供详尽、书面的随访报告。申办者收到任何来源的安全性相关信息后, 应当立即分析评估, 包括严重性、与试验用药品的相关性以及是否为预期事件等。

申办者收到任何来源的安全性相关信息后, 均应当立即分析评估, 包括严重性、与试验药物的相关性以及是否为预期事件等。对于致死或危及生命的可疑且非预期严重不良反应(SUSAR), 申办者应在首次获知后尽快报告给国家药品审评机构, 但不得超过 7 天, 并在随后的 8 天内报告、完善随访信息; 对于非致死或危及生命的 SUSAR, 申办者应在首次获知后尽快报告, 但不得超过 15 天(申

办者首次获知当天为第 0 天)。申办者应当将 SUSAR 快速报告给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会;申办者应当向药品监督管理部门和卫生健康主管部门报告 SUSAR。

研究者收到申办者提供的临床试验的相关安全性信息后应当及时签收阅读,并考虑受试者的治疗,是否进行相应调整,必要时尽早与受试者沟通,并应当向伦理委员会报告由申办方提供的 SUSAR。

临床试验结束或随访结束后至获得审评结论前发生的严重不良事件,由研究者报告申办方,若符合 SUSAR 定义,也应进行快速报告。

SAE 报告途径

报告对象	联系电话	邮件	地址
国家药品监督管理局(NMPA)	010-68311166	yjjdc@nmpa.gov.cn	北京市西城区展览路北露园1号
国家卫生健康委员会(NHC)	010-68792201	saefax@163.com	北京市西城区西直门外南路1号
医院伦理委员会	--	--	--
南京创特医药科技有限公司	025-57033246-8069	njct_pv@126.com	江苏省南京市栖霞区纬地路9号
北京华氏康源医药科技有限公司	010-86393480	fanlin@huasky-cro.com	北京市朝阳区朝外大街18号丰联广场27层

10.9 妊娠事件

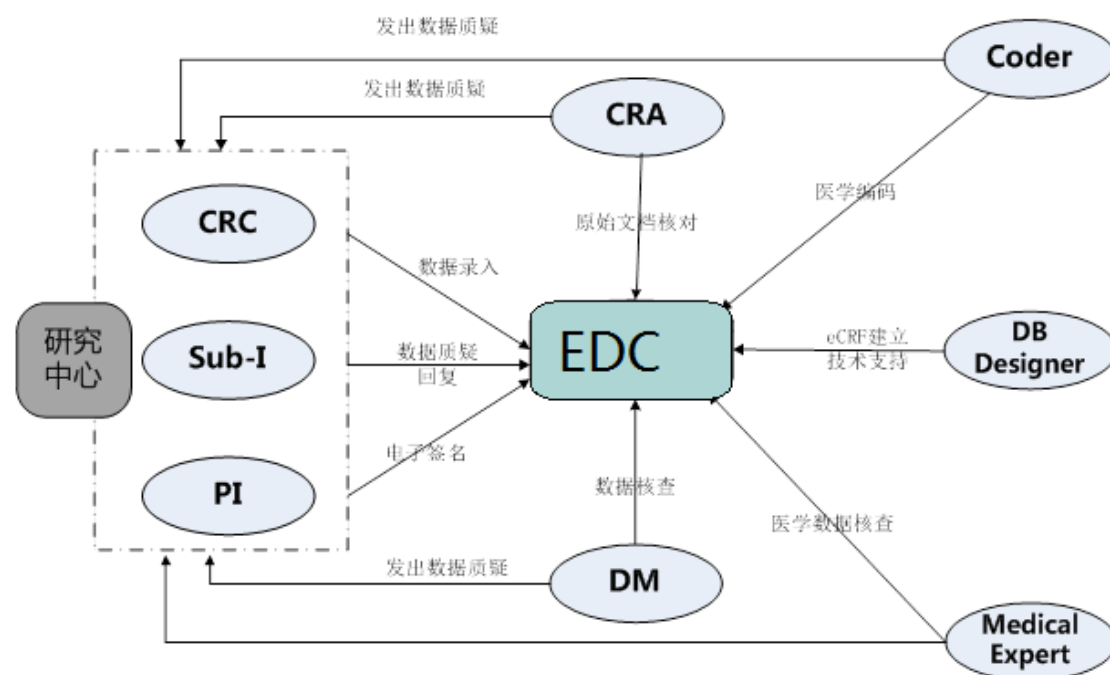
如果在研究中出现下列情况则属于妊娠事件:接受研究药物的女性怀孕或被发现怀孕;或在终止研究后被发现怀孕(母系暴露);由于治疗因素,男性在伴侣受孕前和/或在怀孕期间暴露于研究药物中(父系暴露)。

任何参加研究的受试者或其伴侣一旦出现妊娠事件,应立即通知研究者,研究者应立即填写《妊娠报告表》,报告给申办方或指定 CRO。对于妊娠事件必须进行随访,以获得确切的妊娠结局。如果妊娠的结局符合严重不良事件的标准,如自发性流产、死胎、新生儿死亡或先天性异常,研究者应同时按严重不良事件的报告程序进行报告。

11 数据管理

本研究采用 EDC 进行研究数据的采集和管理, 系统保留完整的修改轨迹, 保证临床试验数据的可溯源性; 数据管理过程需符合 GCP 规范, 确保临床试验数据的真实性, 完整性和准确性。

11.1 数据管理工作流程图



11.2 数据采集角色与职责

数据采集角色	缩写	职责
临床数据协调员	CRC	1、录入数据; 2、答疑;
助理研究者	Sub-I	1、录入数据; 2、答疑;
主要研究者	PI	1、录入数据; 2、答疑; 3、批准确认 (approve) ;
临床监查员	CRA	1、源文件一致性核查(verify) 2、发出质疑;
项目经理	PM	1、源文件一致性核查(verify); 2、发出质疑;
数据管理	DM	1、发出质疑;

		2、审核质疑;
		3、冻结/解冻数据;
		4、锁定数据;
医学编码	coder	1、编码;
		2、发出质疑。

11.3 数据库的设计与建立

由数据库设计人员建立项目数据库, 数据库的建立尽可能地采用 CDISC 标准。

数据库建立并经过测试完成后, 各角色权限人员 PI、Sub-I、CRC、PM、CRA、DM 等经过培训后方可正式上线应用。

数据管理员撰写数据管理计划 (DMP), 在第一位受试者入组之前定稿, 经批准后方可执行。通常数据管理计划需要根据实际操作及时更新与修订。

11.4 数据录入

由研究者或经研究者授权的人员在完成访视后及时完成数据的在线录入。

研究者需对 eCRF 上的数据进行批准确认 (approve), 以证实 eCRF 中记录的数据是真实的。数据录入完成后, 任何的数据更改需给予解释 (comments) 并会被自动记录在系统中。

11.5 源数据现场核查

监查员在本中心研究现场登陆 EDC, 100%的核对 eCRF 数据与源数据的一致性, 发现问题可随时在线发出疑问。

11.6 数据核查

数据管理人员依据数据核查计划(DVP)对试验数据进行质疑管理。

数据录入 EDC 系统时, 如有不符合逻辑的数据, 系统会自动进行核查并出疑问(Query); 这些 Query 需要研究者或经过授权的人员进行审核并回答, 当更新的数据使得逻辑核查不成立, Query 会自动关闭; 自动关闭的 Query, DM 可以审核, 当问题未解决, DM 可以手工添加质疑, 与研究中心继续沟通直至问题解

决。

除系统自动核查外, 通过 SAS 编程或数据管理员人工核查出的疑问, 当需要研究者澄清/核实/确认时, 可在 EDC 系统上面手工添加 Query。

数据锁库前, 数据管理员需保证所有的Query都清理干净, 研究者在EDC系统上面完成电子签名。以确保受试者数据的完整性与准确性。

11.7 医学编码

医学编码员进行医学编码工作。编码内容包括合并用药与不良事件。不良事件将根据 MedDRA (24.0 或以上版本) 词典进行编码, 合并用药采用 WHO ATC 进行分类。

编码过程中, 任何由于医学术语提供不当、不准确、模糊而导致的无法编码, DM 可以在线实时质疑给研究者。

数据库锁定前需要对医学编码进行医学审核。

11.8 数据质量检查

EDC 系统根据 DVP 对疑问数据进行质疑, CRA、CRC 和 PI 对疑问数据进行复核。

数据管理员对数据进行质疑。

监查员对录入系统的数据进行 100%SDV。

数据库锁定前对数据进行审核并给出审核报告。

11.9 数据锁定及退出

完成数据锁库清单, 依据数据库锁定的程序, 由数据管理人员、统计分析人员、临床监查员代表、研究者代表等签署书面批准数据库锁定文件, 由数据管理员将其导出指定格式的数据库, 交与统计人员进行统计分析。数据锁定后如有确切证据证明有必要解锁, 研究者及相关人员需签署解锁文件。

11.10 外部数据管理

血药浓度数据作为外部数据进行管理, 数据的传输要求详见《外部数据传输

协议》，数据管理对外部数据进行审核、一致核对等。

11.11 eCRF 存档

试验结束，每个受试者的 eCRF 导出 PDF 进行电子存档，刻录光盘保存在临床试验单位，保存期限至药品上市后五年。

12 统计分析

统计分析将不分中心（合并所有研究中心的数据）进行。在获得 268 个 PFS 事件数时将进行有效性和安全性分析。

筛选失败的受试者不纳入任何分析，这部分受试者将以单独列表形式进行报告。

退出试验的原因将予以汇总和列表。列表内容需包括：首次和末次服药日期、研究药物暴露时长和退出日期及原因。

12.1 样本量的确定

本研究随机、开放、阳性药平行对照、多中心、优效设计的III期临床研究。假设 FHND9041 对照阿法替尼的 PFS 风险比（HR）为 0.71（中位 PFS 阿法替尼组 11 个月，FHND9041 组 15.5 个月），入组比例为试验组：对照组=1:1，入组时间为 12 个月，研究时间为 36 个月， α 为单侧 0.025，把握度为 80%的情况下，268 个事件数可以检验出 PFS 组间统计差异（采用 Logrank 检验的样本量计算，利用 PASS 软件），按失访率 10%计算，大约需要入组 350 例受试者（试验组 175 例，对照组 175 例）。

12.2 统计分析计划

针对本研究的数据统计分析方法将在另外一份单独的统计分析计划（SAP）中作进一步的细化，该统计分析计划将由申办方审阅并在定稿后由申办方保管。统计分析计划可能对本方案中的相关内容进行修订，但是修订内容如涉及方案的主要和/或关键因素如终点的定义或其分析，则该修订也应反映在方案修正版中。

12.3 统计分析数据集

全分析集 (Full Analysis Set, FAS) : 按照意向性分析 (ITT) 原则, FAS 集包含所有随机受试者, 作为药物疗效分析的主要分析集。FAS 用于所有有效性和基线特征分析。治疗分组按随机分组进行分析。

符合方案集 (Per-Protocol Set, PPS) : 为 FAS 的子集, 定义为 FAS 中无重大方案偏离的受试者。对缺失数据不进行任何填补。作为药物疗效分析的补充分析集。

安全性分析集 (Safety Analysis Set, SAS) : 所有入组病例, 至少使用过 1 次试验用药, 并有用药后安全性记录的全部受试者, 均属于 SAS。该数据集用于所有安全性分析。治疗分组按实际分组进行分析。

群体药代动力学分析集 (Population Pharmacokinetic Analysis Set, PPAS) : 所有参加 PK 采血的病例, 至少使用过 1 次试验用药、至少有一份可评价的 PK 样本的受试者。该数据集将用于 PK 分析。

12.4 统计分析方法

基线数据按 FAS 进行分析, 所有有效性指标均按 FAS 和 PPS 进行分析; 安全性分析采用 SAS。PK 分析采用 PAS。

12.4.1 一般原则

如无特别说明, 本研究将根据数据类型采用对应的描述性统计量进行汇总, 即对计量数据采用例数 (N)、均数 (Mean)、标准差 (Standard Deviation, SD)、中位数 (Median)、最小值 (Minimum) 和最大值 (Maximum) 进行统计描述; 对计数资料和等级资料采用频数和百分比, 时间-事件数据采用 Kaplan-Meier 法估计中位时间及 95% 置信区间。

检验水准: 两组间比较, 所有假设检验采用双侧检验 (two-side test), 取 $\alpha=0.05$, $P \leq 0.05$ 者, 认为所检验的差异有统计学意义。所有可信区间的可信度均取 95%。

假设检验: 本试验的主要疗效指标为独立影像评估的 PFS。试验组与对照组的组间比较采用 Log-Rank 检验:

假设: H_0 : 试验组与对照组的 PFS 风险比 $HR=1$;

H_1 : 试验组与对照组的 PFS 风险比 $HR \neq 1$ 。

α 水准: 0.05 双侧。

12.4.2 人口学基线和用药分析

人口学和基线分析将基于 FAS。分析将包括但不限于以下方面:

- 受试者分布 (随机、完全、脱落) 及分析人群;
- 受试者基本特征 (含人口学特征、既往病史、合并用药及其他基线特征);
- 受试者用药时长、用药剂量进行分析。
- 受试者暂停用药、剂量下调及提前退出研究的情况及原因分析。

将以列表和描述性统计的方式进行汇总。

12.4.3 缺失数据的处理

本研究除缺失日期外, 安全性缺失数据将不做处理。PFS 等时间-事件数据将按照删失规则进行判别并计算删失时间。对于 ORR 等评估的缺失将按无应答者填补, 受试者自报告问卷的缺失值将按末次访视结转 (LOCF) 的原则填补。具体的填补规则和删失规则将在统计分析计划中进一步详细的说明。

12.4.4 疗效分析

12.4.4.1 主要疗效指标

主要疗效指标为独立影像评价的无进展生存期 (PFS), 是指受试者从随机入组之日到出现疾病进展或因任何原因导致死亡的时间, 以先出现为计。统计分析以独立影像按照 RECIST 1.1 得出的肿瘤评估结果为主要依据。基于 FAS 集和 PPS 集同时做分析。

PFS 的组间比较采用分层 log-rank 检验, 分层因素为基因突变类型、是否有脑转移。同时采用 COX 比例风险模型估计组间 HR 及其 95%CI。模型中考虑基因突变类型 (L858R 突变 VS Exon19del 突变)、是否有脑转移 (无 VS 有) 等

重要的协变量, 估计其 HR 及 95%CI。采用 Kaplan-Meier 法估计中位 PFS 及其 95%CI, 并绘制生存曲线图。

同时, 也在不考虑分层因素情况下使用 log-rank 检验对 PFS 进行分析。另外, 将基于以下亚组信息进行统计学分析(具体细节将在统计分析计划中详细列出):

- 基因突变类型 (L858R 突变 VS Exon19del 突变)
- 是否有脑转移 (无 VS 有)
- 性别 (男 VS 女)
- 年龄 (≤ 65 岁 VS > 65 岁)
- ECOG 评分 (0 分 VS 1 分)
-

在计算 PFS 时的删失规则将在统计分析计划 (SAP) 中详述。

12.4.4.2 次要疗效指标

- **研究者评价的无进展生存时间 (PFS):** 统计分析以研究者按照 RECIST 1.1 得出的肿瘤评估结果为主要依据。统计分析方法同主要疗效指标。
- **总生存期 (OS):** OS 为从随机日至因任何原因导致死亡的时间。如试验结束受试者未发生死亡, 则为删失, 生存时间为从随机日至最后一次随访日期。OS 的统计分析方法同主要疗效指标。
- **研究者和独立影像评估的客观缓解率 (ORR):** ORR 指根据研究者/独立影像评估的结果, 每个治疗组中最佳总体疗效为 CR 及 PR (CR+PR) 受试者的比例。计算各组的 ORR 的比率及其 95%置信区间, 计算两组间的 ORR 比率差异及其 95%的置信区间。应用分层 CMH 检验比较治疗组间差异。
- **缓解持续时间 (DOR):** DOR 是指第一次评估为 CR 或 PR 开始到第一次评估为 PD (Progressive Disease)或任何原因死亡的时间。统计分析方法同主要疗效指标。
- **缓解深度 (DepOR):** DepOR是指治疗后肿瘤最大径之和较基线时减少的百分比。DepOR更能体现肿瘤缩小的程度及治疗疗效, 不同的DepOR更能反映不同个体对应药物效果的个体差异。应用分层CMH检验比较治疗组间差异。
- **疾病控制率 (DCR):** 疾病控制率 (DCR) 是指肿瘤缩小或稳定且保持一定

时间的病人的比例, 包含完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR) 和稳定 (SD) 的病例。

12.4.5 安全性分析

所有的安全性分析将基于安全性分析集。

不良事件将采用 MedDRA 进行编码并根据 CTCAE 5.0 进行分级。总结描述所有的不良事件、TEAEs、与研究药物相关的 AE、与研究药物相关的 SAE、所有 SAE、导致治疗结束的 AE、导致死亡的 AE 的发生例次, 人数与发生率。若同一受试者发生多个不良事件, 计算发生率时, 记为 1 例; 受试者多次发生同一 AE 时, 在该 AE 发生率的计算中, 记为 1 例。

将按系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 将不良事件总结于频率表中。分系统、症状/体征计算发生率 (例数的计数: 至少发生过一次某一种不良事件的受试者例数)。

不良事件、不良反应的严重程度: 同一受试者多次发生同一不良事件, 以最严重的一次参与该 AE 的严重程度分析。

列表提供所有不良事件、TEAEs、研究治疗相关不良事件清单。

分别对实验室检查值、生命体征、心电图等以治疗前后交叉表的形式和描述性统计量及其相对基线的变化 (如适用) 进行分析。

12.4.6 PPK 分析

PPK 分析基于 PPAS 分析集。

对各时间点的 PK 浓度数据进行描述性统计分析。

使用 PopPK 方法在非线性混合效应模型对 C_{trough} 进行分析。

13 质量控制和保证

临床研究单位必须是 NMPA 确定的具有临床研究条件的药品临床研究基地; 研究人员必须是经过临床试验培训的医师, 并在高级专业人员的指导下进行工作; 由专业人员给受试者用药, 详细了解药物的服用情况, 保证受试者的依从性; 各研究中心必须严格按研究方案进行, 并如实填写 eCRF。

为保证遵循本研究方案和 GCP 的要求, 在研究过程中, 南京创特医药科技有限公司或其合作方将进行定期的监查访视。监查员将核对原始文件以确定记录在病例报告表上的信息是正确的。研究者和研究机构应允许南京创特医药科技有限公司的监查员或其合作方及相关的法规管理部门直接使用原始文件以完成核对。

研究中心还要接受机构审查委员会 (IRB) /独立伦理委员会 (IEC) 的审核、和/或申办方的质量保证稽查、和/或相关的法规管理部门的视察。

在监查访视和可能的稽查或视察中, 研究者和相关人员应确保可联系性并有充足的时间参与全过程。

14 研究管理

14.1 研究方案修订

在研究进行过程中对方案所进行的任何可能适当的修订均将由申办方与研究沟通并同意。申办者应确保及时向管理机构提交方案修订。

所有的方案修订(为消除对参与试验的受试者的直接危害而对方案进行的变更除外)需经 EC 和监管部门(若需要)批准后方可执行。为消除对参与试验的受试者的直接危害而对方案进行的变更, 可在 EC 批准前执行。

14.2 研究方案偏离

研究者应遵照经申办方同意、监管当局同意(若需要)和伦理委员会批准的方案进行研究。

除非为了消除参加研究的受试者的即刻危险, 本研究不允许偏离研究方案。如果发生研究方案背离, 研究者必须通知申办方或申办方的指定人员, 任何方案偏离均必须记录在方案偏离报告表中。

14.3 研究结束

在获得 268 个 PFS 事件数时, 即开展统计分析。

当获得 80% OS 终点事件数或最后一例受试者入组后 24 个月（以先到者为准），本试验即全部结束，完成整个临床研究。

临床试验结束时尚未疾病进展（PD），经研究者判断，认为在本研究中获益的受试者可继续免费接受相应的药物治疗，继续收集所产生的安全性和疗效数据，但不再安排进行相关检查。

14.4 研究记录的保存

根据中国法律法规，申办方及主要研究者应确保研究主文件夹中应包含或已经包含相关文件，并且申办方应将研究文件保存至上市后至少 5 年，研究者应将此研究文件应保存到研究结束后至少 5 年，同时此文件夹在研究过程中应：

- 随时供监管机构检查；
- 记录完整且清晰。

所有研究数据所有权归申办方。根据 NMPA 相关规定并在此研究结果基础上撰写最终的临床研究报告。

与此研究有关的所有往来信函（例如与申办方及伦理委员会的通信）均应保存在相应的文件夹中。

与研究相关的受试者原始文件记录、CRF、IMP 库存清单都必须存档。须按照当前 GCP 的要求保存相关记录。

申办方及主要研究者应确保在研究结束后，受试者的医疗病历文件将保存在上市后至少 5 年。申办方须指定专人负责归档应包含在或者已经包含在试验主文件夹的文件。只有授权人员有权查阅上述文件。如果临床试验数据或文件的所有权发生转移：

- 申办方应记录这些转移；
- 新的文件所有者应根据中国的法规进行数据留存及存档。

如果研究者发生变动、退出研究或退休，记录留存的责任可能会转移给其后续责任人。变动前必须做出变动通知，并获得申办方同意。

15 伦理规定

15.1 机构审查委员会 (IRB) /独立伦理委员会 (IEC)

研究者的职责是取得对本临床研究方案、方案修订案、知情同意书和其他相关文件 (例如: 入选招募广告) 的批准。所有与 IRB/IEC 之间沟通的文件均应该保存在研究者文件夹中。应该向申办方递交 IRB/IEC 批件的复印件。

15.2 研究中的伦理执行

根据法律和法规要求、人体生物医学研究国际伦理指导原则执行总则 (2002 年国际医学科学组织委员会)、遵循 GCP 指导原则 (1996 年国际和谐发展会议) 和赫尔辛基宣言 (2013 年世界医学协会) 来进行研究。此外, 研究还要遵从本研究方案、国际协调会议 (ICH) —药品临床试验管理规范 (GCP) 和研究所在地的法规及法律的要求。

15.3 受试信息和知情同意

研究中所有方都必须对受试者的个人资料保密。在任何申办者的表格、报告、发表文章或任何其他公开的情况下, 除非法律要求否则均不包括受试者的姓名。受试者的姓名、地址、出生日期和其他可识别其身份的数据将会采用由南京创特医药科技有限公司所提供的编码系统组成的代码所取代, 以将试验受试者进行去识别化。在数据传送时, 南京创特医药科技有限公司将对受试者信息高度保密, 保护受试者个人数据。

知情同意书必须遵从 ICH-GCP 和当地的法规和法律要求。

这项研究中使用的知情同意书, 以及在研究过程中所作的任何更改, 在使用前都必须事先获得 IRB/IEC 和申办方的批准。

研究者必须保证每例受试者或其法定代理人被完全告知本研究的性质和目的, 以及参加本研究可能的风险。在任何与研究相关的行为开始之前, 研究者或其指派的代表必须得到每例受试者或其法定代理人签署的知情同意书。研究者将保存每例受试者签署的知情同意书原件。

16 申办者终止研究的标准

由于监管机构的决定、IRB/IEC 意见的改变、药物安全性问题、申办方的考虑,本研究可能被提前终止。此外,申办方保留在任何时间终止对 FHND9041 项目研发的权利。

如果研究被提前终止或暂停,申办方将立即通知研究者、临床试验机构和伦理委员会。研究者在接到通知后,必须在规定的时间内联系所有受试者和医院药房(如果适用)。按照申办方的要求,必须收集所有的研究资料,并最大程度地完成所有的 eCRF。

17 研究者发表文章

无论结果是否对研究药物有利,南京创特医药科技有限公司均不反对研究者发表由他们收集到的或生成的任何信息。但为避免不慎泄露机密信息,在投稿或以其他方式公开前至少 30 天,研究者要向南京创特医药科技有限公司提供原稿、摘要、或计划以其他任何形式(海报、邀请讲演或客座讲演等)公开内容的全文。如为保护知识产权需要采取任何新的行动时,研究者应同意将发表时间推迟,但不超过 60 天。需要时,研究者应在公开发表前删除任何以前未公开的机密信息(研究结果本身除外)。

如果是多中心研究结果的一部分,研究者要同意首先发表多中心的研究结果。但如果在所有研究中心的完成或终止研究后 12 个月内,多中心的研究文章还没有递交发表,则研究者可遵照本章中的其他要求单独发表文章。

对所有与研究有关的文章,研究机构均要遵照有关发表文章和作者的伦理共识标准,其中包括关于递交文章到生物医学杂志的统一要求的第 II 章“研究进行和报告的伦理考虑”。国际医学杂志编辑委员会的网站是 [http :
//www.icmje.org/index.html#authorship](http://www.icmje.org/index.html#authorship)。

在南京创特医药科技有限公司和研究机构之间的临床研究协议中也有关于发表研究结果的内容。

18 参考文献

- [1]中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2021 年版)[J]中华肿瘤杂志 2021. 43(1): 39~59.
- [2] 周彩存, 王洁, 王宝成, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020 年版). 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 217-235.
- [3]中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2020 版)[J]中华肿瘤杂志. 2020. 42(12): 1063~1077.
- [4]Harvey R.D, Adams R.V et al. Afatinib for the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC: A review of clinical findings[J]Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2020, Vol. 26(6) 1461–1474
- [5] FDA CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH MEDICAL REVIEW(S). APPLICATION NUMBER: 201292Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/201292Orig1s000MedR.pdf
- [5]Sequist V.L, Yang C.-H.J, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations[J]Journal of Clinical Oncology. 2013.31(27): 3327-3334.
- [6]Schuler M., Yang C.-H. J. et al, Afatinib beyond progression in patients with non-small cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial[J]Annals of Oncology 2016. 27: 417-423.
- [7]Paz-Ares L., Tan E.-H. et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial[J]Annals of Oncology. 2017 28: 270-277.
- [8]Guo Y., Ahn M.-J. et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in Asian patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy(LUX-Head & Neck3): an open-label, randomized phase III trial[J]Annals of Oncology. 2019. 30: 1831-1839.
- [9]Schuler M., Paz-Ares L. et al. First-line afatinib for advanced EGFRm+ NSCLC:

Analysis of long-term responders in the LUX-Lung 3, 6, and 7 trials[J]Lung Cancer.2019. 133: 10-19.

[10]Miller A. V., Hirsh V. et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial[J]Lancet Oncology 2012. 13: 528-538.

[11]Wu Y. L., Zhou C. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J] Lancet Oncology 2014. 15: 213-222.

[12]Soria J-C., Felip E. et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial[J] Lancet Oncology 2015. July 6.

[12]Park K., Tan E.-H. et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial [J] Lancet Oncology 2016. April 12.

[13] GILOTTRIF™ (afatinib)片说明书

[14] FHND9041 胶囊研究者手册

附录一、

ECOG 体力状况评分

表附-1 ECOG 体力状况评分

分数	体力状况
0 分	活动能力完全正常, 可以无限制地从事所有无病状态下进行的日常活动
1 分	剧烈活动受限, 但可以自由走动及从事轻体力活动或承担坐班工作, 如轻度的家务劳动和办公室工作。
2 分	可以自由走动及完全生活自理, 但丧失工作能力, 日间一半以上时间可以起床活动
3 分	生活仅能部分自理, 日间一半以上时间卧床或坐轮椅
4 分	完全丧失活动能力, 生活不能自理且完全卧床或坐轮椅
5 分	死亡

附录二、

RECIST 1.1 版肿瘤疗效评价标准

基线评价时, 请按照以下标准判定每个肿瘤病灶为可测量病灶或不可测量病灶。

可测量病灶:

病灶至少可进行一个径的准确测量(记录最长径)且最小为:

- 除淋巴结外, 经 CT 扫描评估为 10 mm 的病灶(CT 扫描层厚不超过 5 mm)
- 经测径器测量为 10 mm 的临床病灶(不能用测径器准确测量的病灶应记录为不可测量病灶)
- 胸部 X 线平片上 20 mm 的病灶
- 经 CT 扫描评估短径为 15 mm 的淋巴结病灶(CT 扫描层厚不超过 5 mm)

不可测量病灶:

不可测量病灶包括小的病灶(最长径 <10 mm 或有意义的淋巴结短径 ≥ 10 但 <15 mm)以及确实不可测量的病灶。

确实不可测量的病灶包括:

- 腹腔、胸腔、心包积液;
- 骨病灶;
- 软脑膜转移灶、脑脊膜病灶;
- 炎性乳腺癌, 皮肤或肺的癌性淋巴管转移;
- 短径 <10 mm 的淋巴结应被视作无病理意义, 不需记录或随访;
- 影像学方法不能重复比较的, 仅能通过体检发现的腹部肿块、腹腔脏器肿大。

特殊病灶:

骨病灶:

- 骨扫描、PET 扫描或 X 平片不可用于测量骨病变, 但可用于确定其存在与消退。
- 伴有可识别的符合上述可测量标准的软组织病变的溶骨性或溶骨-成骨混合型病变, 如果可用断层成像技术(如 CT 或 MRI)评估, 则可作为可测量病灶。
- 成骨性病灶为不可测量病灶。

囊性病灶:

- 如果病灶在影像学上符合单纯性囊肿的标准, 则不作为恶性病变(不论可测量或不可测量), 而只是单纯性囊肿。
- 提示为囊性转移的“囊性病灶”, 若符合上述可测量标准则可看作可测量病灶, 但若非囊性病灶和囊性病灶同时存在, 应首选非囊性病灶作为目标病灶。

已接受过局部治疗的病灶:

- 肿瘤病灶位于先前放疗过或局部治疗过的区域, 则通常不视为可测量病灶, 除非证实其出现进展。

孤立病灶:

- 若某一可测量病灶为孤立病灶, 应进行细胞学或影像学检查确定其性质。

肿瘤测量的记录:

每个器官最多选取 2 个, 总共不超过 5 个有代表性的可测量病灶作为目标病灶, 并在基线和整个研究过程中规定的时间进行测量和记录。选择目标病灶的依据是病灶大小(有最长径的病灶), 以及能否进行可重复的精确测量(通过影像学检查或临床检查进行)。

记录每个目标病灶的最长径。计算并记录所有目标病灶最长径的总和, 以此作为研究过程中可测量病灶的疗效评价的参考。

病理性淋巴结评价与上述淋巴结评价方法不同。病理性淋巴结一定是可测量病灶, 其中符合 CT 扫描中短径 ≥ 15 mm 的淋巴结可作为目标病灶。基线测量时

只能记录这些淋巴结病灶的短径总和。通常采用二维测量法记录影像平面的淋巴结大小（CT 扫描一般为轴平面，MRI 采集面可为轴平面、矢状面或冠状面）。所有测量值中较小值为短径。

计算所有目标病灶的径长总和（非淋巴结病灶的长径，淋巴结病灶的短径）记录为基线总和。基线总径大小将作为研究过程中可测量病灶疗效评价的参考。

所有其他非目标病灶（或病变部位），也应在基线评价时记录。这些病灶不需测量，但应随诊，以记录其“存在”、“消失”、或少数病例出现“明确进展”。此外，应将出现在同一器官的多个非靶病灶记录在病例报告表的同一项目中（如，“骨盆多个融合淋巴结”或“肝脏多个转移灶”）。

肿瘤缓解的定义：

目标病灶的缓解定义如下：

- 完全缓解（CR）：所有目标病灶消失，强调治疗后所有原病理性淋巴结（包括靶病灶和非靶病灶）短径均 $<10\text{ mm}$ 。
- 部分缓解（PR）：所有靶病灶的径长总和缩小 30%或以上。
- 疾病进展（PD）：目标病灶总径与研究中出现的最小值相比（包括基线总径，若其为研究中最小值），增大 20%或以上。除相对增大 20%以上外，总径绝对值还必须增大 5 mm 以上。或出现一个或以上新病灶。
- 疾病稳定（SD）：变化介于 PR 和 PD 之间。

注：如仅一个靶病灶的最长径增大 $\geq 20\%$ ，而记录到的所有靶病灶的最长径之和增大未达 20%，则不应评价为“PD”。

当淋巴结病灶包括在目标病灶总数目中时，若该淋巴结缩小至“正常”大小（ $<10\text{ mm}$ ），仍需对其进行扫描测量进行报告。如果淋巴结增大情况是判断进展的依据，为了避免过度评估为 PD 的倾向，即使淋巴结大小在正常范围也应记录。在这种情况下，即使受试者达到 CR，其总径之和也不能在 CRF 中记录为“0”。

非目标病灶的缓解定义如下：

一些非目标病灶可能为可测量的病灶，但不需测量其大小而只需按照方案中

规定的时间点评估其性质。

- 完全缓解 (CR): 所有非目标病灶均消失; 肿瘤标志物水平正常化。所有淋巴结的大小必须为无病理意义 (短径 < 10 mm)。
- 非 CR/非 PD: 持续存在的一个或多个非目标病灶和/或肿瘤标志物异常增高。
- 疾病进展 (PD): 已有的不可测量病灶明显进展。(注: 新发的一个或多个病灶也视为进展)

细胞学、组织学

若可测量肿瘤已达到缓解或疾病稳定, 为了区分缓解或疾病稳定与疾病进展时, 可考虑应用细胞学检查来证实治疗中出现或加重的渗出物是否为肿瘤源性。对于有渗出或腹水的受试者, 只有经细胞学证实的病例才能在 CRF 中记录, 未经细胞学评估或证实为非恶性的渗出液不应记录在 eCRF 中。

新病灶:

出现新的恶性病灶时应评价为 PD。新病灶应为明确的病灶 (如, 不是由于影像学技术的差异或显像模式的改变所致, 或不可归因为肿瘤的发现)。若某一新病灶因其体积较小等原因而不能明确, 则应在进一步的治疗和随诊评估后明确其病灶性质。若重复扫描明确证实了新病灶的出现, 则应以初次扫描日期记录进展情况。

FDG-PET 检查有时可补充 CT 扫描用于评价 PD (尤其对可能的“新”病灶)。以 FDG-PET 显像的新病灶可根据以下规则进行鉴定:

- 基线时 FDG-PET 为阴性, 随诊时 FDG-PET 为阳性
- 基线时未进行 FDG-PET 检查, 随诊时出现 FDG-PET 阳性: 如随诊时阳性 FDG-PET 出现在 CT 确认的一个新部位, 则应评价为 PD。

如果随诊时出现 FDG-PET 阳性但未经 CT 证实, 则应增加 CT 扫描以确定该部位是否出现新病变 (如果明确进展, 则应以首次 FDG-PET 扫描异常的日期记录为 PD 日期)。

若随诊时 FDG-PET 阳性病灶与此前的 CT 扫描所示病灶部位一致, 且解剖

成像显示其不是进展，则不能评价为 PD。

肿瘤缓解的确认:

对于主要终点为缓解率的非随机试验需进行疗效确认，但在随机研究中，由于有对照组作为恰当的数据参照，不需进行疗效确认。

按照 RECIST 1.1 标准确定总疗效:

根据目标病灶、非目标病灶的变化情况和有无出现新病灶来判定。总疗效的评价应包括下表中所有的参数。

表附- 1 实体瘤的疗效评价标准

目标病灶	非目标病灶	新病灶	总疗效
CR	CR	无	CR
CR	非 CR/非 PD	无	PR
CR	未评价	无	PR
PR	非 PD 或未完全评价	无	PR
SD	非 PD 或未完全评价	无	SD
未完全评价	非 PD	无	NE
PD	任何疗效	有或无	PD
任何疗效	PD	有或无	PD
任何疗效	任何疗效	有	PD
CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; NE: 不可评价			

最佳总疗效:

当获得受试者所有数据时才能获得最佳总疗效。

试验中的完全或部分缓解不要求确认（当随机试验）时，最佳疗效定义为所有时间点的最好疗效（例如，某受试者在初次评估时为 SD，第二次评估时为 PR，最后一次评估时为 PR）。当 SD 为最佳疗效时，它还必须满足方案规定的自基线最短时间，若最佳时间点的反应达到 SD 但未满足最短 SD 期限，则受试者的最佳疗效需根据之后评价来确定。例如，某受试者在初次评价时为 SD，第二次评价为 PD，未达到 SD 的最短期限，则其最佳疗效为 PD。若该受试者在初次评估

为 SD 后失访，则应记录为不可评价。

若 CR 和 PR 需进行确认（如：主要终点为缓解率的非随机试验），最佳总疗效应由试验过程中的肿瘤疗效确定。只有在方案规定的下一个时间点（通常为 4 周后）也达到完全或部分缓解的标准时才可判断为 CR 或 PR。

当受试者出现全身健康状况恶化而需中止治疗时，如此时无疾病进展的客观证据则应报告为“症状恶化”。即使在中止治疗后，仍应尽一切努力记录病情的客观进展情况。症状恶化是停止研究治疗的一个原因，而不能作为疗效的评价结果。该受试者的客观疗效应根据其目标和非目标病灶的评价来确定。

在某些情况下，很难分辨残留病灶与正常组织。此时若需要以此为判断 CR 的根据，建议通过细针穿刺或活检来证实 CR。FDG-PET 是在一定程度上类似于活检的影像技术，如果 FDG-PET 提示影像学显示的残留病灶发生纤维化或瘢痕形成时，可将疗效评价为 CR。此种情况下 FDG-PET 的使用应提前在方案中描述并有该适应症的疾病特异性医学文献支持。然而，必须认识到由于 FDG-PET 和生物活检分辨率/敏感度的局限性，两种方法均可导致假阳性 CR。

附录三、

改良 RANO 评价标准

表附- 3 CNS 转移灶评价-改良 RANO 评价标准

靶病灶	◇ 对比度增强病灶，长径$\geq 10\text{mm}$，垂直面测量$\geq 5\text{mm}$ ◇ 连续 2 个或 2 个以上层面可见病灶，每层间距$\leq 5\text{mm}$（理想为 1.5mm）且 0mm 空白 ◇ 避免选择囊性病灶或术后空腔病灶（结节长径$\geq 10\text{mm}$，垂直面$\geq 5\text{mm}$ 的病灶应考虑选择为靶病灶），囊性病灶或术后空腔病灶通常为不可测量病灶 ◇ 在轴平面上测量，首选对比后 T1 图像 ◇ 颅内最多选择 5 处病灶 ◇ 选择病灶的大小应该可以重复测量 ◇ 首选未经治疗的病灶，经过治疗的病灶（接受过立体定向放疗的病灶除外）如果是局部进展，也可考虑 ◇ 计算直径总和（所有脑部靶病灶最长径综合）
非靶病灶	◇ 包括所有未选为靶病灶的可测量病灶 ◇ 病灶长径$< 10\text{mm}$，边界不能重复测量，脑膜转移，颅骨转移，只有囊性病灶，脑脊膜转移 ◇ 颅内的多个病灶可能聚集融合，合并评价 ◇ 非靶病灶数量不设限

表附- 4 CNS 转移灶（Lin et al 和 Schmind et al）-改良 RANO 评价标准

MRI	检查方法和技术应和基线保持一致
	采用钆增强 MRI，如果存在 MRI 禁忌症，可以采用增强或不增强的 CT
	每层间距 $\leq 5\text{mm}$ （理想为 1.5mm ）且 0mm 空白，对比前后 T1 图像
	应测量实际的靶病灶尺寸。如果靶病灶消失，则记录为 0mm ，但大小无法测量应使用 5mm 的默认值
	如果靶病灶在治疗期间融合而不能分开，则应测量该融合病灶的最大长径
	若在后续时间点靶病灶分离形成离散的病灶，应单独计算报告的各病灶的最长径

附录四、

EORTC C30/LC13 QOL 问卷&LCSS

EORTC QLQ-C30 (version 3) 生活质量调查问卷	
受试者是否完成 EORTC QLQ-C30 生活质量调查问卷? ☐ 是 ☐ 否	
调查日期: _ _ _ _ 年 _ _ 月 _ _ 日	
1.当您做一些费力的动作,如提沉重的购物袋或行李箱时,您是否感到困难?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
2.长距离步行时,您是否感到困难?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
3.在户外短距离散步时,您是否感到困难?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
4.在白天,您是否必须卧床或坐在椅子上?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
5.您是否需要别人协助进食、穿衣、洗漱或上厕所?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
在过去的一周中:	
6.您的工作或者日常活动是否受到体能限制?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
7.您的业余爱好和休闲活动是否受到体能限制?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
8.您曾感到气短吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
9.您有过疼痛吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
10.您曾需要休息吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
11.您曾感到睡眠不好吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
12.您曾感到虚弱吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
13.您曾感到没有胃口吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点

	☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
14.您曾感受到恶心想吐吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
15.您曾呕吐过吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
16.您曾有便秘吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
17.您曾有过腹泻?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
18.您曾感觉疲乏吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
19.疼痛妨碍您的日常活动吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
20.您是否很难集中注意力做事, 例如读报或看电视?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
21.您曾感到紧张吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
22.您曾感到担心吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
23.您曾感到容易动怒吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
24.您曾感到情绪低落吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
25.您曾经感到记事困难吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
26.您的身体状况或治疗过程, 妨碍了您的家庭生活吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
27.您的身体状况或治疗过程, 妨碍了您的社交活动吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
28.您的身体状况或治疗过程, 造成了您的经济困难吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
以下问题, 数字 1-7 代表从“很差”到“很好”的等级, 请在 1 至 7 之间圈出对您最合适的答案。	

29.您如何评定过去一周中您的整体健康状况?	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
30.您如何评定过去一周中您的整体生活质量?	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
EORTC QLQ-LC13 生活质量调查问卷 (病人有时会有以下临床症状。请指出在过去一周内您所出现的这些临床症状或问题的程度, 圈出最适合您的答案。)	
在过去的一周中:	
31.您经常咳嗽吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
32.您咳血吗(痰中带血)?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
33.您休息时感到气短吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
34.您散步时感到气短吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
35.您爬楼梯时感到气短吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
36.您有过口腔或舌头疼痛吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
37.您有过吞咽困难吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
38.您有过手脚发麻/刺痛吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
39.您有过脱发吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
40.您有过胸痛吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
41.您有过手臂或肩膀疼痛吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
42.您有过身体其他部位的疼痛吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
如果有, 请写出部位: _____	

43.您服用过止疼药吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多
如果用过, 止疼作用大吗?	☐ 1 没有 ☐ 2 有一点 ☐ 3 有一些 ☐ 4 非常多

肺癌症状量表 LCSS

肺癌症状量表 LCSS	
受试者是否完成肺癌症状量表 LCSS? ☐ 是 ☐ 否	
调查日期: _ _ _ _ 年 _ _ 月 _ _ 日	
1.您的胃口怎么样?	☐ 最好不过了 ☐ 还不错 ☐ 一般 ☐ 不太好 ☐ 坏到不能再坏了
2.您觉得多疲劳?	☐ 一点儿都不觉得疲劳 ☐ 不怎么疲劳 ☐ 一般 ☐ 比较疲劳 ☐ 疲劳极了
3.您咳嗽多不多?	☐ 一点儿都没有 ☐ 偶尔咳嗽 ☐ 时不时咳嗽 ☐ 经常咳嗽 ☐ 咳得很厉害
4.您喘气喘得厉害吗?	☐ 一点儿都没有 ☐ 偶尔喘气 ☐ 时不时喘气 ☐ 经常喘气 ☐ 喘得很厉害
5.您的痰中含血多少?	☐ 一点儿都没有 ☐ 有一点儿血丝 ☐ 有比较多的血 ☐ 有很多血 ☐ 多到不能再多了
6.您疼痛的感觉多吗?	☐ 一点儿都没有 ☐ 偶尔感觉疼 ☐ 时不时感觉疼 ☐ 经常感觉疼 ☐ 多到不能再多了
7.您的肺癌症状有多严重?	☐ 一点儿都不严重 ☐ 仅有轻微症状 ☐ 一般 ☐ 比较严重 ☐ 严重极了
8.您的疾病在多少程度上影响到了您的正常生活?	☐ 完全没有影响 ☐ 有一点儿影响 ☐ 影响比较大 ☐ 影响很大 ☐ 影响极大以至什么事都不能做
9.您如何评估现今的生活质量?	☐ 很高 ☐ 较高 ☐ 一般 ☐ 较低 ☐ 很低