

评价 FHND9041 与阿法替尼对照一线治疗 EGFR_m+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

有效性及安全性
统计分析计划

(V 1.0)

申办单位： 江苏创特医药科技有限公司

统计单位： 南京医科大学公共卫生学院生物统计学系

2025 年 05 月 21 日

统计分析计划

(V1.0)

试验药物：FHND9041 胶囊

试验题目：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

临床分期：III 期

申办单位：江苏创特医药科技有限公司

主要研究者：石远凯

方案版本日期：V1.0；2021 年 5 月 25 日

版本记录

SAP 版本，日期	方案版本，日期	撰写/审核人	修改记录
V0.1，20240717	V1.0，20210525	岳园萍/娄冬华	初稿
V1.0，20250521	V1.0，20210525	岳园萍/娄冬华	增加估计目标，主要疗效指标增加补充分析，定稿

统计分析计划签字页

试验题目：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

申办单位：江苏创特医药科技有限公司

签字 何如 日期 2025.5.22

统计单位：南京医科大学公共卫生学院生物统计学系

作者 岳国萍 日期 2025.5.22

审核 樊名华 日期 2025.5.22

目录

1. 缩略语.....	1
2. 方案简述.....	2
2.1 研究目的.....	2
2.2 估计目标.....	2
2.2.1 主估计目标.....	2
2.2.2 次要估计目标 1.....	3
2.2.3 次要估计目标 2.....	3
2.2.4 次要估计目标 3.....	3
2.2.5 次要估计目标 4.....	4
2.2.6 次要估计目标 5.....	4
2.3 研究对象.....	4
2.4 研究设计.....	4
2.5 样本量的确定.....	5
2.6 随机化的方法.....	5
2.7 盲法设计.....	5
2.8 期中分析.....	5
2.9 对方案中统计分析内容的修改.....	5
3. 有效性评价指标.....	5
3.1 主要疗效指标.....	6
3.2 次要疗效指标.....	6
3.3 疗效评价标准.....	8
4. 安全性评价指标.....	8
4.1 不良事件.....	8
4.2 不良反应.....	8
4.3 严重不良事件.....	9
4.4 生命体征和体格检查.....	9
4.5 实验室检查.....	9
4.6 12 导联心电图.....	10
4.7 心脏彩超.....	10
4.8 ECOG 评分.....	10
5. 其他评价指标.....	10
6. 分析集.....	10
6.1 全分析集(Full Analysis Set, FAS).....	10
6.2 符合方案集(Per Protocol Set, PPS).....	10
6.3 安全性分析集(Safety Analysis Set, SAS).....	11
7. 统计分析.....	11
7.1 一般原则.....	11
7.1.1 检验水准.....	11
7.1.2 假设检验.....	11
7.1.3 缺失值的估计.....	11
7.1.4 数据约定.....	12
7.2 研究人群.....	14

7.2.1 病例分布.....	14
7.2.2 方案偏离.....	14
7.2.3 受试者特征分析.....	14
7.3 有效性评价.....	15
7.3.1 主要疗效指标.....	15
7.3.2 次要疗效指标.....	16
7.4 安全性评价.....	18
7.4.1 药物暴露量与剂量调整情况.....	18
7.4.2 不良事件.....	18
7.4.3 生命体征.....	20
7.4.4 实验室检查指标.....	20
7.4.5 心电图.....	20
7.4.6 心脏彩超.....	20
7.4.7 体格检查.....	21
7.4.8 体重.....	21
7.4.9 合并用药.....	21
7.5 期中分析.....	21
7.6 亚组分析.....	21
7.7 其他分析.....	22
8. 统计分析软件.....	22
9. 参考文献.....	22
10. 附表.....	22

1. 缩略语

ADR	药物不良反应(Adverse Drug Reaction)
AE	不良事件(Adverse Event)
ANOVA	方差分析(Analysis of Variance)
BICR	盲法独立中心评价(Blinded Independent Central Review)
CI	置信区间(Confidence Interval)
CR	完全缓解(Complete Response)
NCI CTC AE	常见不良事件评价标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event)
DCR	疾病控制率(Disease Control Rate)
DepOR	缓解深度(Depth of Response)
DOR	缓解持续时间(Duration of Response)
ECOG	体力状况评价(Eastern Cooperative Oncology Group)
FAS	全分析集(Full Analysis Set)
HR	风险比(Hazard Ratio)
ITT	意向性分析(Intention To Treat)
IWRS	中央随机系统(Interactive Web Response System)
Max	最大值(Maximum)
Mean	均数(Mean)
MedDRA	国际医学用语字典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)
Median	中位数(Median)
Min	最小值(Minimum)
ORR	客观缓解率(Objective Response Rate)
OS	总生存期(Overall Survival)
PD	疾病进展(Progressive Disease)
PFS	无进展生存期(Progression Free Survival)
PPS	符合方案集(Per-Protocol Set)
PR	部分缓解(Partial Response)
PT	首选术语(Preferred Term)
Q ₁	第 25 百分位数(25th percentile)
Q ₃	第 75 百分位数(75th percentile)
RECIST	实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
SAE	严重不良事件(Serious Adverse Event)
SD	疾病稳定(Stable Disease)
SOC	系统器官分类(System Organ Class)

Std	标准差(Standard Deviation)
SAS	安全性分析集(Safety Analysis Set)
TEAE	治疗期间出现的不良事件(Treatment-Emergent Adverse Event)

2. 方案简述

2.1 研究目的

➤ 主要研究目的

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)。

➤ 次要研究目的

- ✓ 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 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)。
- ✓ 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。

2.2 估计目标

2.2.1 主估计目标

目标人群：方案入排标准定义的 EGFRm+的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。

治疗：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。

目标变量：BICR 评估的无进展生存期 (PFS)。

伴发事件及处理策略：

伴发事件	处理策略	备注
在 PFS 事件发生前开始新抗肿瘤治疗	假想策略	假想未发生新抗肿瘤治疗，将以新的抗肿瘤前末次影像学检查日期进行删失
因不良事件提前终止治疗	疗法策略	继续随访，使用伴发事件后的

伴发事件	处理策略	备注
因其他原因（受试者要求退出、失访、研究者认为受试者不适合继续试验）终止治疗	疗法策略	数据 继续随访，使用伴发事件后的数据

群体层面汇总：试验组和对照组 BICR 评估的无进展生存期（PFS）的风险比（Hazard Ratio, HR）。

2.2.2 次要估计目标 1

目标变量：研究者评估的 PFS

其他属性同主估计目标。

2.2.3 次要估计目标 2

目标变量：客观缓解率 ORR

伴发事件及处理策略：

伴发事件	处理策略	处理方式
出现最佳缓解前开始新抗肿瘤治疗	假想策略	新抗肿瘤治疗后的疗效评价不纳入最佳缓解的判定
因不良事件提前终止治疗	疗法策略	继续随访，使用伴发事件后的数据
因其他原因（受试者要求退出、失访、研究者认为受试者不适合继续试验）终止治疗	疗法策略	继续随访，使用伴发事件后的数据

群体层面汇总：试验组和对照组 ORR 的率差。

其他属性同主估计目标。

2.2.4 次要估计目标 3

目标变量：总生存期 OS

伴发事件及处理策略：

伴发事件	处理策略	处理方式
开始新抗肿瘤治疗	疗法策略	继续随访，使用伴发事件后的数据

群体层面汇总：试验组和对照组总生存期的风险比（Hazard Ratio, HR）。

其他属性同主估计目标。

2.2.5 次要估计目标 4

目标变量：缓解持续时间 DoR

其他属性同主估计目标。

2.2.6 次要估计目标 5

目标变量：缓解持续时间 DCR

其他属性同次要估计目标 2。

2.3 研究对象

EGFRm+的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。

2.4 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。

2.5 样本量的确定

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 例受试者 (试验组 175 例, 对照组 175 例)。

2.6 随机化的方法

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)。

2.7 盲法设计

不适用。

2.8 期中分析

无

2.9 对方案中统计分析内容的修改

无

3. 有效性评价指标

3.1 主要疗效指标

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。

3.2 次要疗效指标

- 研究者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。统计分析以研究者按照 RECIST 1.1 得出的肿瘤评估结果为主要依据。
- 总生存期（OS）：OS 为从随机日至因任何原因导致死亡的时间。
- 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。
- 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 或任何原因死亡的时间。
- 颅内 ORR、DOR 和 PFS。
- 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。
- 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。
- 生活质量评分（EQRTC C30/LC13 QOL 问卷&LCSS）

✓ EORTC QLQ-C30(V3.0)的 30 个条目，可分为 15 个领域，计有 5 个功能领域(躯体、角色、认知、情绪和社会功能)3 个症状领域(疲劳、疼痛、恶心呕吐)，1 个总体健康状况/生命质量领域和 6 个单一条目(每个作为一个领域)。分类情况见下表。

领域	条目	条目编号
躯体功能	5	1~5
角色功能	2	6~7
情绪功能	4	21~24
认知功能	2	20、25
社会功能	2	26~27
总健康状况	2	29~30

疲倦	3	10、12、18
恶心与呕吐	2	14~15
疼痛	2	9、19
气促	1	8
失眠	1	11
食欲丧失	1	13
便秘	1	16
腹泻	1	17
经济困难	1	28

将各个领域所包括的条目得分相加并除以所包括的条目数即可得到该领域的得分(粗分 RS, Raw Score), 即 $RS=(Q1+Q2+\cdots+Qn)/n$ 。采用极差化方法进行线性变换, 将粗分转化为在 0~100 内取值的标准化得分 (standard score, SS), 分别按下式计算(式中 R 为各领域或条目的得分全距):

功能领域: $SS=[1-(RS-1)/R] \times 100$

症状领域和总体健康状况领域: $SS=[(RS-1)/R] \times 100$

✓ QLQ-LC13 包括 13 个条目, 可分为 10 个领域。分类情况见下表。

领域	条目	条目编号
呼吸困难	3	3,4,5
咳嗽	1	1
咯血	1	2
口腔疼痛	1	6
吞咽困难	1	7
手脚发麻/刺痛	1	8
脱发	1	9
胸痛	1	10
手臂或肩膀疼痛	1	11
其它部分疼痛	1	12

将各个领域所包括的条目得分相加并除以所包括的条目数即可得到该领域的得分(粗分 RS, Raw Score), 即 $RS=(Q1+Q2+\cdots+Qn)/n$ 。采用极差化方法进行线性变换, 将粗分转化为在 0~100 内取值的标准化得分, 按下式计算(式中 R 为各领域或条目的得分全距):

$SS=[(RS-1)/R] \times 100$

✓ LCSS 包括 9 个条目, 分类情况见下表。

领域	条目	条目编号
胃口	1	1
疲劳	1	2
咳嗽	1	3
喘气	1	4

痰中含血	1	5
疼痛	1	6
肺癌症状	1	7
影响正常生活	1	8
生活质量	1	9

采用极差化方法进行线性变换，将粗分转化为在 0~100 内取值的标准化得分，按下式计算(式中 R 为各领域或条目的得分全距)：

$$SS=[(RS-1)/R] \times 100$$

3.3 疗效评价标准

根据实体瘤的疗效评价标准（RECIST1.1）进行评价，分为完全缓解（CR），部分缓解（PR），稳定（SD），疾病进展（PD）。分别由研究者评估和 BICR 评估。

颅内疗效评价采用 RANO-BM 标准进行评价。

4. 安全性评价指标

4.1 不良事件

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。

治疗期间不良事件（TEAE）：是指在首次给药后出现的 AE，或者给药前存在，但在给药后加重的不良事件。根据不良事件的发生日期和时间判断其是否为 TEAE，若发生日期/时间部分缺失导致无法判断是否为 TEAE，则按照保守方法，判断为 TEAE。不良事件的汇总分析重点基于 TEAE。

4.2 不良反应

药物不良反应(ADR)：按“肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关”五级分类法对 AE 和试验用药之间可能存在的关联作出评估。将肯定有关、很

可能有关和可能有关列为药物不良反应，与研究药物关系缺失的不良事件将被视为药物不良反应。不良反应发生率计算时将三者合计作为分子，用于评价安全性的全部受试者例数作为分母。

4.3 严重不良事件

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。

4.4 生命体征和体格检查

- 生命体征：包括体温(°C)，脉搏(次/分)，坐位血压(mmHg)，呼吸(次/分);
- 体格检查：包括皮肤黏膜，浅表淋巴结，头部及其器官，颈部，胸部，腹部，直肠，肛门，外生殖器，脊柱四肢，神经系统，其他。
- 体重

4.5 实验室检查

- 血常规：包括红细胞计数、中性粒细胞绝对值、血红蛋白、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板计数、白细胞计数;
- 尿常规：包括尿葡萄糖、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;
- 血生化：包括 ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL、BUN 或 Urea、Cr、肌酐清除

率、GGT、TP、ALB、钾、钠、氯、钙、镁、空腹血糖、LDH、CK、CK-MB、尿酸、甘油三酯、总胆固醇；

- 凝血功能：包括凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原、国际标准化比值、D-二聚体。

4.6 12 导联心电图

- HR、PR 间期、RR 间期、QRS 持续时间、QT 间期、QTcF。

4.7 心脏彩超

- LVEF。

4.8 ECOG 评分

5. 其他评价指标

无

6. 分析集

本试验分析集包括：全分析集、符合方案集、安全性分析集。

6.1 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。

6.2 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。作为药物疗效分析的补充分析集。

在数据库锁定前，由主要研究者、统计师及申办者在数据审核会共同协商确定最终的符合方案集。

6.3 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。

7. 统计分析

7.1 一般原则

对于连续型变量，将列出未缺失的受试者例数、均数、标准差、中位数、最小值和最大值。

对于分类变量，将以频数表的形式(频数和百分数)列出。

下表为统计参数的小数点保留位数情况：

统计参数的小数点保留位数	
统计量	保留的小数位数
均数、标准差、中位数	比原始数据多保留1位小数，最多不超过4位小数
最大值、最小值	与原始数据保留相同的小数位数，最多不超过4位小数
百分比	保留1位小数
统计量、置信区间	保留2位小数
P值	保留4位小数，当小数点后4位均为0时，则表示成 $P<0.0001$

7.1.1 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。所有置信区间的置信度均取 95%。

7.1.2 假设检验

本试验的主要疗效指标为独立影像评估的无进展生存期(PFS)。

试验组与对照组的组间比较采用分层 Log-Rank 检验：

假设：

H_0 : 试验组与对照组的无进展生存过程相同；

H_1 : 试验组与对照组的无进展生存过程不同。

α 水准：0.05 双侧。

7.1.3 缺失值的估计

疗效指标 OS、PFS、DOR 缺失作为删失数据，删失规则见表 1。

安全性评价中对缺失值不进行估计。

7.1.4 数据约定

①日期缺失:

如果以往日期不完整而影响后续的时间计算,在与其它日期无相互矛盾的情形下按如下方法进行填补:

➤ 生存时间相关日期

- ✓ 死亡日期的年月日都缺失:则死亡日期填补为末次访视日期(患者仍存活);
- ✓ 死亡日期的日和月份缺失: 如果死亡日期的“年”与末次访视日期(患者仍存活)的“年”相同, 填补为末次访视日期(患者仍存活); 如果死亡日期的“年”在末次访视日期(患者仍存活)的“年”之后, 则用1月1日填补。
- ✓ 死亡日期仅日缺失: 如果死亡日期的“年与月”与末次访视日期(患者仍存活)的“年与月”相同, 填补为末次访视日期(患者仍存活); 如果死亡日期的“年与月”在末次访视日期(患者仍存活)的“年与月”之后, 则用1日填补。

➤ 不良事件相关日期

- ✓ 不良事件发生日期的年月日都缺失: 则不进行填补, 日期为缺失;
- ✓ 不良事件发生日期的日和月份缺失: 如果发生日期的“年”与首次用药日期的“年”相同, 填补为首次用药日期; 如果发生日期的“年”与首次用药日期的“年”不相同, 则用1月1日填补。
- ✓ 不良事件发生日期仅日缺失: 如果不良事件发生日期的“年与月”与首次用药日期的“年与月”相同, 填补为首次用药日期; 如果不良事件发生日期的“年与月”与首次用药日期的“年与月”不相同, 则用1日填补。
- ✓ 不良事件结束日期的年月日都缺失: 结束日期不予以填补并将视为缺失。
- ✓ 不良事件中结束日期的日和月份缺失: 结束日期用12月31日填补。
- ✓ 不良事件中结束日期仅日缺失: 填补为当月的最后一天。

➤ 合并用药相关日期

- ✓ 合并用药开始日期的年月日都缺失: 则不进行填补, 日期为缺失;
- ✓ 合并用药开始日期的日和月份缺失: 如果开始日期的“年”与首次用药日

期的“年”相同，填补为首次用药日期；如果开始日期的“年”与首次用药日期的“年”不相同，则用1月1日填补。

- ✓ 合并用药开始日期仅日缺失：如果开始日期的“年与月”与首次用药日期的“年与月”相同，填补为首次用药日期；如果开始日期的“年与月”与首次用药日期的“年与月”不相同，则用1日填补。
- ✓ 合并用药结束日期的年月日都缺失：结束日期不予以填补，约定其为持续使用。
- ✓ 合并用药结束日期的日和月份缺失：结束日期用12月31日填补。
- ✓ 合并用药结束日期仅日缺失：填补为当月的最后一天。

➤ **新抗肿瘤治疗开始日期**

- ✓ 新抗肿瘤治疗开始日期年月日都缺失：则填补为末次用药日期；
- ✓ 新抗肿瘤治疗开始日期的日和月份缺失：如果“年”与末次用药日期“年”相同，则填补为末次用药日期；如果“年”与末次用药日期“年”不相同，则填补为1月1日。
- ✓ 新抗肿瘤治疗开始日期仅日缺失：如果“年与月”与末次用药日期的“年与月”相同，填补为末次用药日期；如果“年与月”与末次用药日期的“年与月”不相同，则用1日填补。

➤ **病例首次确诊日期缺失：**

- ✓ 如果日缺失，则用月初（即1日）进行填补；
- ✓ 如果日、月都缺失，则用年初（即1月1日）进行填补；
- ✓ 如果年、月、日都缺失，则不进行填补，日期为缺失。

②**基线定义：**首次用药前最后一次的非缺失数据为基线。若受试者服用了试验药物但无首次用药日期，则取其随机化入组日期前最后一次的非缺失数据为基线。

③**较基线的变化值被定义为：**治疗后随访的检测值-基线检测值。

④**较基线的变化百分比(%)被定义为：** $(\text{治疗后随访的检测值}-\text{基线检测值})/\text{基线检测值}\times 100$ 。

⑤**数据衍生与转换：**

年龄：采用“岁”为单位， $= (\text{知情同意日期}-\text{出生日期})/365.25$ ，向下取整。

体重指数=体重(kg)/身高²(m²), 保留 1 位小数, 四舍五入。

病程: 采用“月”为单位, =(知情同意日期-首次确诊日期)/30.4375, 保留 1 位小数, 四舍五入。

无进展生存期/总生存期(月)计算公式: (事件日期(或删失日期) - 随机化日期+1 天) /30.4375, 保留 2 位小数, 四舍五入。

缓解持续时间(月)计算公式: (事件日期(或删失日期) - 第一次评估为 CR 或 PR 的日期+1 天) /30.4375, 保留 2 位小数, 四舍五入。

肿瘤影像学检查日期: 若某访视总体疗效评估为 PD, 则取该访视靶病灶、非靶病灶、新病灶检查日期的最早日期; 若某访视总体疗效评估非 PD, 则取靶病灶、非靶病灶、新病灶检查日期的最晚日期。

7.2 研究人群

7.2.1 病例分布

试验筛选情况、入组情况、药物使用情况、提前终止试验的描述: 例数。

各数据集的受试者分布情况: 汇总各分析人群的受试者分布情况, 汇总各分析人群剔除受试者的原因。

各中心受试者入组情况、提前退出情况、各数据集分布情况的描述。

提前退出试验受试者逐一进行描述: 用药情况、提前退出试验的原因等。

7.2.2 方案偏离

汇总与描述方案偏离的病例情况。

7.2.3 受试者特征分析

年龄: 采用均数、标准差、最大值、最小值、中位数描述。并按照≤65 岁、>65 岁进行分类: 计算频数、构成比。

性别、民族: 计算频数、构成比。

身高、体重、体重指数: 采用均数、标准差、最大值、最小值、中位数描述。

肿瘤病史: 病程采用均数、标准差、最大值、最小值、中位数描述; 首次诊断 TNM 分期、诊断方法、病理类型、是否有转移病灶、最近一次诊断 TNM 分

期计算频数、构成比。

EGFR 基因突变检测情况：计算频数、构成比。

个人史（家族史、过敏史、吸烟史、饮酒史）：计算频数、构成比。

其他肿瘤病史、肿瘤手术史、既往化疗史、既往放疗史、肿瘤治疗史（其他药物/非药物治疗）：计算频数、构成比。

既往病史/现病史/手术史（肿瘤除外）：计算频数、构成比。

病毒血清学检查：计算频数、构成比。

基线肿瘤影像学检查：是否有靶病灶、靶病灶部位、是否有非靶病灶：计算频数、构成比；病灶径长总和采用均数、标准差、最大值、最小值、中位数描述。

基线 ECOG 评分：计算频数、构成比。

基线生活质量评分（EQRTC C30/LC13 QOL 问卷&LCSS）：采用均数、标准差、最大值、最小值、中位数描述。

7.3 有效性评价

7.3.1 主要疗效指标

➤ BICR 评估的无进展生存期（PFS）

主分析方法：对 FAS 进行分析，采用 Kaplan-Meier 法估计各组中位 PFS 及其 95%CI，并绘制 Kaplan-Meier 曲线。组间比较采用分层 log-rank 检验，分层因素为基因突变类型（L858R 突变 VS Exon19del 突变）、是否有脑转移（无 VS 有）。同时采用 COX 比例风险模型，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）作为协变量，估计其 HR 及 95%CI。

敏感性分析 1：对 FAS 进行分析，采用分层的 COX 比例风险模型估计组间风险比(HR)及其 95%CI，分层因素为基因突变类型（L858R 突变 VS Exon19del 突变）、是否有脑转移（无 VS 有）。

敏感性分析 2：对 FAS 进行分析，采用未分层的 Log-rank 检验进行分析，计算 *P* 值。同时采用未分层的 COX 比例风险模型估计组间风险比(HR)及其 95%CI。

敏感性分析 3：对 FAS 进行分析，若在两次或更多次连续影像学评估缺失后出现疾病进展或死亡，则不考虑缺失情况，作为事件进行分析。分析方法同主分析方法。

补充分析 1: 对 PPS 进行分析, 分析方法同主分析方法。

补充分析 2: 将随机分层错误的受试者(S19010、S30003、S31020、S40006、S61005) 不纳入 PPS 进行分析, 分析方法同主分析方法。

7.3.2 次要疗效指标

➤ 研究者评价的无进展生存期 (PFS)

对 FAS 进行分析, 分析方法同主要疗效指标的主分析方法。

➤ 总生存期 (OS)

对 FAS 进行分析, 分析方法同主要疗效指标的主分析方法。

➤ 研究者和独立影像评估的客观缓解率 (ORR)

对 FAS 进行分析, 计算客观缓解例数(CR+PR) 占总病例数的比率(ORR) 及 95%CI, ORR 的 95%CI 采用 Clopper-Pearson 法计算。采用分层 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)方法检验两组间 ORR 的差异, 分层因素为基因突变类型(L858R 突变 VS Exon19del 突变)、是否有脑转移(无 VS 有), 同时计算率的组间差值及其 95%CI, 差值的 95%CI 采用 Mantel-Haenszel 法。

➤ 缓解持续时间 (DOR)

对 FAS 进行分析, 分析方法同主要疗效指标的主分析方法。

➤ 缓解深度 (DepOR)

对 FAS 进行分析, 描述治疗后各访视靶病灶直径总和较基线的变化百分比。运用协方差分析比较两组肿瘤缓解深度(取靶病灶直径总和相对基线的最佳变化百分比), 将基线、基因突变类型(L858R 突变 VS Exon19del 突变)、是否有脑转移(无 VS 有)作为协变量, 计算各组未修正均数、最小二乘均数、两组差值、差值的 95%CI 以及 *P* 值。

➤ 疾病控制率 (DCR)

对 FAS 进行分析, 计算疾病控制例数(CR+PR+SD) 占总病例数的比率(DCR) 及 95%CI, DCR 的 95%CI 采用 Clopper-Pearson 法计算。采用分层 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)方法检验两组间 DCR 的差异, 分层因素为基因突变类型(L858R 突变 VS Exon19del 突变)、是否有脑转移(无 VS 有), 同时计算率的组间差值及其 95%CI, 差值的 95%CI 采用 Mantel-Haenszel 法。

➤ 颅内客观缓解率 (ORR)

对 FAS 中有基线颅内靶病灶或非靶病灶的人群进行分析，计算客观缓解例数（CR+PR）占有颅内疗效评价病例数的比率（ORR）及 95%CI，ORR 的 95%CI 采用 Clopper-Pearson 法计算。采用 Fisher 确切概率法检验两组间 ORR 的差异，同时计算率的组间差值及其 95%CI，差值的 95%CI 采用正态近似法。

➤ **颅内缓解持续时间（DOR）**

对 FAS 中有基线颅内靶病灶或非靶病灶的人群进行分析，采用 Kaplan-Meier 法估计各组中位 DOR 及其 95%CI，并绘制 Kaplan-Meier 曲线。组间比较采用 log-rank 检验，同时采用 COX 比例风险模型估计组间 HR 及其 95%CI。

➤ **颅内无进展生存期（PFS）**

对 FAS 中有基线颅内靶病灶或非靶病灶的人群进行分析，采用 Kaplan-Meier 法估计各组中位 PFS 及其 95%CI，并绘制 Kaplan-Meier 曲线。组间比较采用 log-rank 检验，同时采用 COX 比例风险模型估计组间 HR 及其 95%CI。

➤ **生活质量评分（EQRTC C30/LC13 QOL 问卷&LCSS）**

对 FAS 进行分析，对 EORTC C30、QLQ-LC13、LCSS 各领域标化结果及较基线的变化进行描述性统计，两组间比较采用方差分析（ANOVA）。

表 1 生存分析（终点指标）的删失规则

数据情形	删失日期
无进展生存期（PFS）	
没有基线影像学评估	随机化日期
没有基线后影像学评估（首次用药后 91 天未死亡）	随机化日期
试验中未出现疾病进展或死亡	最后一次影像学检查日期
在两次或更多次连续影像学评估缺失后出现疾病进展或死亡*	缺失前最后一次影像学检查日期
因未被记录的进展而导致终止治疗	最后一次影像学检查日期
因毒性或其他原因而导致终止治疗	最后一次影像学检查日期
在疾病进展/死亡前接受了新的抗肿瘤治疗	接受新的抗肿瘤治疗之前最后一次影像学检查日期
缓解持续时间（DOR）—仅包括达到客观缓解的受试者	
试验中未出现疾病进展或死亡	最后一次影像学检查日期
在两次或更多次连续影像学评估缺失后出现疾病进展或死亡*	缺失前最后一次影像学检查日期
因未被记录的进展而导致终止治疗	最后一次影像学检查日期

因毒性或其他原因而导致终止治疗	最后一次影像学检查日期
疾病进展/死亡前接受了新的抗肿瘤治疗	接受新的抗肿瘤治疗之前最后一次影像学检查日期
总生存期 (OS)	
未出现死亡	获知最后一次存活日期

*连续两次及以上影像学评估缺失：方案规定肿瘤评估前 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。1）若缺失的两次影像学评估在 C1~C18，两次相邻的计划内的肿瘤评估时间间隔超过 $(7*6)*2+2*7=98$ 天，则可认为肿瘤评估连续缺失两次或以上。2）若缺失的两次影像学评估包含 C18、C21，两次相邻的计划内的肿瘤评估时间间隔超过 $7*6+7+9*7+7=119$ 天，则可认为肿瘤评估连续缺失两次或以上。3）若缺失的两次影像学评估在 C21~，两次相邻的计划内的肿瘤评估时间间隔超过 $(7*9)*2+2*7=140$ 天，则可认为肿瘤评估连续缺失两次或以上。

7.4 安全性评价

7.4.1 药物暴露量与剂量调整情况

对治疗期内研究药物治疗时间，研究药物服用总剂量、治疗期间剂量调整情况以及相对剂量强度进行统计描述及列表。

研究药物治疗时间（天）= 末次用药日期-首次用药日期+1；

研究治疗阶段的实际服用总剂量（**所有周期实际累计剂量**）（mg）为首次服药与末次服药期间记录的每天实际服用总剂量之和。

平均每天治疗剂量(mg/天)=实际服用总剂量/研究药物治疗时间；

相对剂量强度(%)：实际服用总剂量/研究药物治疗时间*初始剂量(mg)*100%

对受试者研究药物治疗时间、研究药物服用总剂量、相对剂量强度采用均数、标准差、最大值、最小值、中位数描述。对受试者研究期间研究用药的剂量调整按频数和百分数进行汇总。

对受试者药物暴露情况基于安全性分析集（SAS）人群进行汇总描述。

7.4.2 不良事件

治疗期间不良事件数据，根据开始编码时现行版本的 MedDRA 进行编码后，在统计分析中进行处理。

汇总治疗期间不良事件、不良反应、导致暂停用药、减少剂量、停止用药、导致死亡的不良事件、严重不良事件等的发生率。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 SOC、PT 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。

汇总内容包括：

- 治疗期间不良事件
- 治疗期间不良反应
- 治疗期间导致暂停用药、减少剂量、停止用药的不良事件
- 治疗期间导致暂停用药、减少剂量、停止用药的不良反应
- 治疗期间导致死亡的不良事件
- 治疗期间导致死亡的不良反应
- 治疗期间严重不良事件
- 治疗期间严重不良反应
- 治疗期间 CTCAE 3 级及以上不良事件
- 治疗期间 CTCAE 3 级及以上不良反应
- 治疗期间不良事件的例次、例数和发生率，按照 SOC、PT 分类汇总（降序排列）
- 治疗期间不良反应的例次、例数和发生率，按照 SOC、PT 分类汇总（降序排列）
- 治疗期间导致暂停用药、减少剂量、停止用药的不良事件的例次、例数和发生率，按照 SOC、PT 分类汇总（降序排列）
- 治疗期间导致暂停用药、减少剂量、停止用药的不良反应的例次、例数和发生率，按照 SOC、PT 分类汇总（降序排列）
- 治疗期间导致死亡的不良事件的例次、例数和发生率，按照 SOC、PT 分类汇总（降序排列）
- 治疗期间导致死亡的不良反应的例次、例数和发生率，按照 SOC、PT 分类汇总（降序排列）
- 治疗期间严重不良事件的例次、例数和发生率，按照 SOC、PT 分类汇总（降序排列）

- 治疗期间严重不良反应的例次、例数和发生率，按照 SOC、PT 分类汇总（降序排列）
 - 按照 PT 分类汇总治疗期间发生率 $\geq 5\%$ 的不良事件（降序排列）
 - 按照 PT 分类汇总治疗期间发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应（降序排列）
 - 按照 PT 分类汇总治疗期间发生率 $\geq 10\%$ 的不良事件（降序排列）
 - 按照 PT 分类汇总治疗期间发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应（降序排列）
- 提供发生不良事件、严重不良事件的病例清单。

7.4.3 生命体征

采用均数 $\pm$ 标准差、最大值、最小值、中位数描述治疗前后的测量值 and 变化值，并按照下列分类列表描述。

7.4.4 实验室检查指标

血常规、血生化、凝血功能采用均数 $\pm$ 标准差、最大值、最小值、中位数描述治疗前后的测量值和变化值。采用交叉分类表描述治疗前后正常、异常的变化情况。描述异常变化的受试者中的“异常、并有临床意义”的比例，其中异常有无临床意义由研究者判断。

尿常规：采用交叉分类表描述治疗前后正常、异常的变化情况。描述异常变化的受试者中的“异常、并有临床意义”的比例，其中异常有无临床意义由研究者判断。

7.4.5 心电图

HR、PR 间期、RR 间期、QRS 持续时间、QT 间期、QTcF 采用均数 $\pm$ 标准差、最大值、最小值、中位数描述用药前后的测量值和变化值，采用交叉分类表描述用药前后正常、异常的变化情况。描述异常变化的受试者中的“异常、并有临床意义”的比例，其中异常有无临床意义由研究者判断。

7.4.6 心脏彩超

LVEF 采用均数 $\pm$ 标准差、最大值、最小值、中位数描述用药前后的测量值和变化值，采用交叉分类表描述用药前后正常、异常的变化情况。描述异常变化

的受试者中的“异常、并有临床意义”的比例，其中异常有无临床意义由研究者判断。

7.4.7 体格检查

描述治疗前后正常、异常的变化情况。描述异常变化的受试者中的“异常、并有临床意义”的比例，其中异常有无临床意义由研究者判断。

7.4.8 体重

采用均数±标准差、最大值、最小值、中位数描述用药前后的测量值和变化值。

7.4.9 合并用药

既往用药: 包括首次给药前结束的合并用药以及研究药物首次给药前开始使用且首次给药后仍在使用的药物。

伴随用药: 包括以下几种情况:

- 研究药物首次给药前开始使用且首次给药后仍在使用的药物。
- 研究药物首次给药后开始使用的药物。

将使用 WHOGLOBAL_20240301_zh-CN 对合并用药进行编码。按照治疗学分类(ATC2)、化学分类(ATC4)和首选药物名汇总既往用药和伴随用药。

7.5 期中分析

无

7.6 亚组分析

➤ 有效性: 主要疗效指标按照以下因素进行亚组分析并绘制关于 HR 的森林图:

- ✓ 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 VS > 65 岁)
- ✓ ECOG 评分 (0 分 VS 1 分)

✓ 吸烟史（是 VS 否）

7.7 其他分析

无

8. 统计分析软件

统计分析采用 SAS9.4 软件编程分析。

9. 参考文献

- 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法. 2020 年 7 月
- 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范. 2020 年 7 月
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. E9 Statistical Principles for Clinical Trials.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. E9(R1) Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. E3 Structure and Content of Clinical Study Reports.
- 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验的生物统计学指导原则. 2016 年 6 月
- 国家药品监督管理局《药物临床试验数据管理与统计分析计划指导原则》，2021 年 12 月

10. 附表