

临床试验方案

重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体 HX008 注射液联合重组人 GM-CSF 溶瘤 II 型单纯疱疹病毒(OH2)注射液治疗晚期肝癌的 I/II 期临床研究

方案编号：HX008-I/II-HC-01

主要临床研究单位：复旦大学附属中山医院

主要研究者：任正刚教授

版本号：1.0

版本日期：2020 年 4 月 24 日

保密声明

本方案中所包含的所有信息的所有权归泰州翰中生物医药有限公司。因此，仅提供给申办方、研究者、合作研究者、伦理委员会和监督管理部门等相关的机构审阅。在未得到泰州翰中生物医药有限公司书面的批准情况下，除了在与可能参加本研究的受试者签署知情同意书时，向其做必要的解释外，严禁将任何信息告知与本研究无关的第三方。未被授权者若看到该试验方案，请主动删除、放弃、屏蔽该文件。

目录

临床试验各方联系人及联系方式.....	5
缩略语表.....	6
方案摘要.....	10
表 1 研究流程图.....	29
表 2 HX008 PK/免疫原性样品采集时间点.....	37
表 3 OH2 PK/免疫原性样品采集时间点.....	38
1 研究背景.....	39
1.1 肝癌的现状.....	39
1.2 抗 PD-1/PD-L1 单抗联用溶瘤病毒治疗的前景.....	39
1.3 HX008 注射液临床前研究结果.....	39
1.4 HX008 Ia 期临床研究结果.....	41
1.4.1 基本情况.....	41
1.4.2 安全性数据初步分析.....	41
1.4.3 有效性初步分析.....	41
1.5 OH2 溶瘤病毒概述.....	42
1.6 OH2 临床前研究数据.....	42
1.7 OH2 注射液临床研究结果.....	43
2 研究目的.....	44
2.1 主要研究目的.....	44
2.2 次要研究目的.....	44
2.3 探索性目的.....	45
3 试验设计.....	45
3.1 方案设计依据.....	45
3.2 总体设计.....	45
3.3 样本量.....	48
4 研究人群.....	49
4.1 入选标准.....	49
4.2 排除标准.....	51
5 终止研究标准.....	53
6 退出标准.....	54
7 退出流程.....	54
8 研究药物.....	54
8.1 药物基本信息.....	54
8.1.1 HX008 注射液.....	54
8.1.2 OH2 注射液.....	55
8.2 药物配制.....	55
8.2.1 HX008 注射液配制方法.....	55
8.2.2 OH2 注射液配制方法.....	55
8.3 给药方案.....	56
8.4 用药注意事项.....	57
8.4.1 HX008 的注意事项.....	57
8.4.2 OH2 的注意事项.....	58
8.5 给药调整原则/停药标准.....	58

8.6 伴随用药.....	60
8.7 药物包装.....	61
8.8 药物发放与管理.....	61
9 研究步骤.....	62
10 药代动力学、免疫原性的样品采集计划、样品处理、保存.....	67
10.1 样品采集计划.....	67
10.2 标本采集与处理.....	69
11 研究评估.....	69
11.1 疗效评估.....	69
11.2 安全性评估.....	70
12 生物样本检测方法.....	74
13 受试者编号.....	75
14 数据管理及统计分析.....	76
14.1 数据管理.....	76
14.2 研究者填写数据的要求.....	77
14.3 监查员监查数据的要求.....	77
14.4 试验资料的记录与保存.....	78
14.5 分析计划.....	78
14.5.1 统计分析数据集.....	78
14.5.2 统计分析方法.....	79
15 研究管理.....	81
15.1 质量控制和质量保证.....	81
15.2 临床监查.....	83
15.3 资料管理.....	83
16 伦理相关要求.....	84
16.1 伦理原则.....	84
16.2 研究方案及方案修改的审批.....	84
16.3 知情同意书.....	85
16.4 试验资料的保密性.....	85
17 各方职责.....	86
17.1 申办方的职责.....	86
17.2 承担临床研究医疗机构职责.....	86
17.3 合同研究组织(CRO)的职责.....	87
17.4 研究结果发表.....	87
18 研究总结.....	88
19 参考文献.....	88
附件 1: ECOG 体力状态评估.....	89
附件 2: 实体肿瘤的疗效评价标准 1.1 版(RECIST 1.1).....	90
附件 3: 免疫治疗疗效评价标准(iRECIST).....	102
附件 4: 免疫治疗的毒性管理 ESMO 诊断、治疗和随访临床实践指南 2017.....	104
附件 5: OH2 注射液临床研究的生殖器疱疹处理程序和措施(SOP).....	108
附件 6: OH2 注射液临床研究的神经系统损害处理程序和措施(SOP).....	110
附件 7: 美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级.....	116
附件 8: 肌酐清除率计算公式.....	117

申办方签字页.....118

研究者签字页.....119

临床试验各方联系人及联系方式

申办单位：泰州翰中生物医药有限公司

申办方负责人：刁一伟

联系电话：13811061149

E-mail：yiwei_dou@lepu-medical.com

联系地址：北京市昌平区超前路 37 号 7 号楼

临床研究单位： 复旦大学附属中山医院

主要研究者： 任正刚教授

联系电话：

E-mail：ren.zhenggang@zs-hospital.sh.cn

联系地址：上海市徐汇区枫林路 180 号

检测分析单位：

检测分析负责人：

联系电话：

E-mail：

联系地址：

缩略语表

英文缩写	英文全称	中文释义
ADA	antidrug antibodies	抗药抗体
AE	Adverse Event	不良事件
ALB	albumin	白蛋白
ALP	Alkaline Phosphatase	碱性磷酸酶
ALT	Alanine Transaminase	丙氨酸氨基转氨酶/谷丙转氨酶
AMY	Amylase	淀粉酶
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活化部分凝血活酶时间
AST	Aspartate Transaminase	天冬氨酸氨基转氨酶/谷草转氨酶
BASO#	basophilic granulocyte count	嗜碱性粒细胞计数
BMI	Body Mass Index	体重指数
BP	Blood Pressure	血压
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素氮
CDE	Center For Drug Evaluation	药品审评中心
CHOL	Total Cholesterol	胆固醇
CL	Clearance	清除率
CRE/Cr	Creatinine	肌酐
CTLA-4	cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4	细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4
DBIL	Direct Bilirubin	直接胆红素
DLT	Dose Limiting Toxicity	剂量限制性毒性反应
dMMR	mismatch repair deficient	错配修复缺陷
DNA	deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
EC	Ethics Committee	伦理委员会
ECG	Electrocardiogram	心电图
ECOG	Eastern Cooperative Oncology	东部肿瘤协作组

英文缩写	英文全称	中文释义
	Group	
eCRF	electronic Case Report Form	电子病例报告表
EO#	eosinophil granulocyte count	嗜酸性粒细胞计数
FAS	Full Analysis Set	全分析集
FDA	Food and Drug Administration	美国食品及药物管理局
Fib	fibrinogen	纤维蛋白原
ft3	Free triiodothyronine	游离三碘甲腺原氨酸
ft4	Free thyroxine	游离甲状腺素
GCP	Good Clinical Practice	药物临床试验质量管理规范
GLU	glucose	血葡萄糖
HGB	Hemoglobin	血红蛋白
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	乙型肝炎病毒表面抗原
HCV-Ab	hepatitis C virus antibody	丙型肝炎病毒抗体
HCT	Red blood cell specific volume	红细胞压积
HCC	Hepatocellular Carcinoma	肝细胞癌
ICF	Informed Consent Form	知情同意书
IFN- γ	interferon- γ	γ 干扰素
IHC	Immunohistochemistry	免疫组化
IL	Interleukin	白细胞介素
INR	International Normalized Ratio	国际标准化比值
ITT	Intention-to-treat	意向性分析
iRECIST	immune-related response criteria	免疫治疗疗效评价标准
LD ₅₀	Lethal Dose 50%	半数致死量
LYMPH#	Lymphocyte Count	淋巴细胞计数
mCRC	metastatic Colorectal Cancer	转移性结直肠癌
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁共振成像

英文缩写	英文全称	中文释义
MRT	Mean Residence Time	平均滞留时间
MTD	Maximal Tolerance Dose	最大耐受剂量
dMMR	mismatch repair deficient	错配修复缺陷
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	国家癌症研究所常见不良 事件标准术语
NEUT#	neutrophile granulocyte Count	中性粒细胞计数
NMPA	National Medical Products Administration	国家药品监督管理局
NOAEL	No toxic effect dose level	无毒性反应剂量水平
ORR	Objective Response Rate	客观缓解率
OS	Overall Survival	总生存期
PD	Progressive Disease	疾病进展
PD-1	programmed death receptor-1	程序性死亡因子受体 1
PD-L1	programmed death-ligand 1	程序性死亡因子配体 1
PFS	Progression-free Survival	无进展生存期
PK	pharmacokinetics	药代动力学
PLT	blood platelet	血小板
PPS	Per-Protocol Set	符合方案集
PR	Partial Response	部分缓解
PT	Prothrombin Time	凝血酶原时间
QA	Quality Assurance	质量保证
QC	Quality Control	质量控制
Q4W	Once every 4 weeks	每 4 周一次
Q2W	Once every 2 weeks	每 2 周一次
RBC	Red Blood Cell	红细胞计数
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	实体瘤疗效评价标准
RSD	Relative Standard Deviation	相对标准差
SAE	Serious Adverse Event	严重不良事件

英文缩写	英文全称	中文释义
SOP	Standard Operation Procedures	标准操作规程
TBA	Total bile acids	总胆汁酸
TBIL	Total Bilirubin	总胆红素
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	治疗期间出现的不良事件
TG	Triglyceride	甘油三酯
TP	Total Protein	总蛋白
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	促甲状腺激素
Urea	Urea	尿素
ULN	Upper Limit Of Normal	正常值上限
WBC	White Blood Cell Count	白细胞计数
γ -GT/GGT	γ -Glutamyl-Transferase	γ -谷酰胺基转移酶

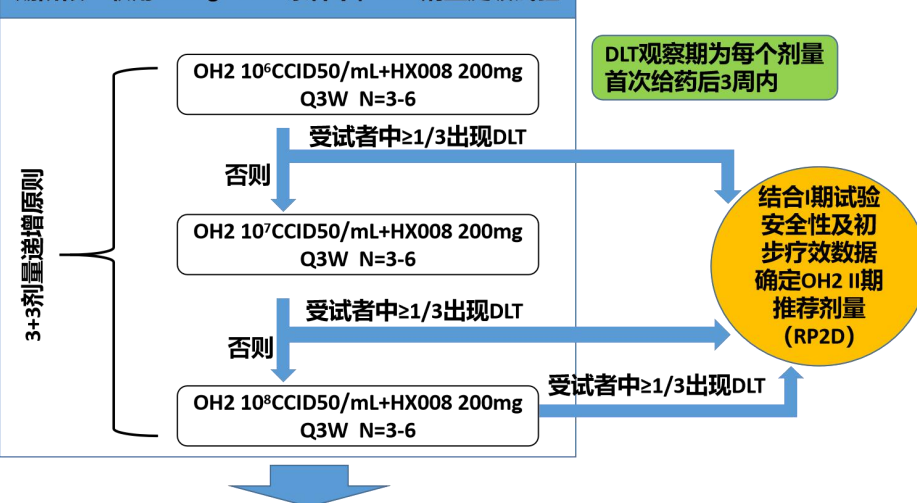
方案摘要

方案名称	重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体 HX008 注射液联合重组人 GM-CSF 溶瘤 II 型单纯疱疹病毒(OH2)注射液治疗晚期肝癌的 I/II 期临床研究
注册分类	治疗用生物制品 1 类
方案编号	HX008-I/II-HC-01
申办方	泰州翰中生物医药有限公司
试验分期	I/II 期
试验药物	HX008 注射液(重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体注射液); 重组人 GM-CSF 溶瘤 II 型单纯疱疹病毒(OH2)注射液
研究目的	<p><u>主要研究目的:</u></p> <p>1) 评价 HX008 单抗联用 OH2 溶瘤病毒治疗晚期肝癌的安全性和耐受性, 探索该方案中 OH2 在人体的最大耐受剂量(MTD);</p> <p>2) 初步探索 HX008 单抗联用 OH2 溶瘤病毒治疗晚期肝癌的 ORR 和 12 个月 OS 率;</p> <p><u>次要研究目的:</u></p> <p>1) 观察 HX008 单抗和 OH2 溶瘤病毒(包括病毒表达的 GM-CSF 蛋白)的药代动力学(Pharmacokinetics, PK)特征;</p> <p>2) 通过检测抗药物抗体(Anti-drug antibody, ADA)的产生来评估 HX008 注射液和病毒表达的 GM-CSF 蛋白的免疫原性;</p> <p>3) 初步评价 HX008 单抗联用 OH2 溶瘤病毒治疗晚期肝癌的 PFS, OS, DCR, DOR;</p> <p><u>探索性目的:</u></p> <p>检测受试者基线水平肿瘤组织 PD-L1 表达或其他免疫相关生物标志物水平, 分析生物标志物水平与受试者疗效之间的相关性, 为明确获益优势人群提供参考。</p>

受试人群	经过系统性标准一线治疗失败(疾病进展或不耐受)的晚期肝细胞癌患者
样本量	<p>I 期剂量爬坡阶段：入组 3-18 例受试者。</p> <p>II 期扩组阶段：依据爬坡阶段的安全性及疗效数据确定一个 OH2 浓度剂量，进行该剂量 OH2 联合 HX008 扩组 II 期研究，采用 One-sample proportion test 计算样本量，假设本研究中 HX008 联合 OH2 治疗晚期肝癌的 ORR 为 19%，当入组 32 例受试者时将有 75.5%的把握度在总体双侧 16.7%的 α 水平证明本研究中 HX008 联合 OH2 疗效优于无效假设(7%)。考虑到约 10%脱落率，一共需入组 36 例受试者。</p>
研究中心	多中心
试验周期	筛选期 28 天，治疗期预计 2 年，及随访期 1 年
试验设计	<p>整体概述：</p> <p>本研究为多中心开放性，OH2 注射液 10^6、10^7 和 10^8 CCID50/mL 3 个浓度剂量分别与 200mg 固定剂量 HX008 注射液联合用药的 I 期剂量爬坡及 II 期扩组研究。拟在系统性标准一线治疗失败(疾病进展或不耐受)的晚期肝细胞癌患者中开展研究，主要评估 HX008 联用 OH2 方案的安全性，初步探索该方案的有效性(ORR 和 12 个月 OS 率)。</p>

本研究分为 I 期爬坡阶段和 II 期扩组阶段二部分：

I 期阶段：联用 200mg HX008 条件下，OH2 剂量爬坡试验



II 期阶段：II 期推荐剂量 OH2+HX008 200mg 扩组试验

OH2 10⁸ CCID50/mL+HX008 200mg
Q3W N=36

I 期爬坡阶段：OH2 注射液设计 3 个浓度剂量组 10⁶、10⁷ 和 10⁸ CCID50/mL 分别与 200mg 固定剂量 HX008 注射液联合用药，每 3 周给药 1 次，采用“3+3 剂量递增原则”来确定 OH2 注射液的最大耐受剂量(MTD)。

DLT 观察期为每个剂量组首次给药后 3 周内。

“3+3”剂量递增原则：

本研究将采用“3+3 剂量递增原则”来确定 OH2 注射液的 MTD。MTD 定义为在至少 6 例受试者给药后少于三分之一的受试者出现 DLT 的最高试验剂量。也就是说 MTD 剂量组中最初 6 例受试者中最多只能一位受试者有 DLT。若 MTD 剂量组受试者多于 6 例时，仍必须满足少于三分之一的受试者出现 DLT。

1) 如果某一剂量组最初 3 例受试者都未出现 DLT，则入组 3 例新受试者进入下一个递增剂量组，原受试者可继续接受原剂量治疗。

2) 如果某一剂量组最初 3 例受试者中有 1 例受试者在初次给药后 21 天内出现 DLT，则在该剂量组增加 3 例受试者。如果新增 3 例受试者均未出现 DLT，则可入组 3 例新受试者进入下一递增剂量组。如果新增 3 例受试者中有 1 例或 1

例以上出现 DLT，则意味 MTD 已被超过(6 例受试者中 \geq 三分之一出现 DLT)。将不再继续剂量递增。

3) 如果某一剂量组最初 3 例受试者在初次给药后 21 天内有 2 例或以上受试者出现 DLT，则表示 MTD 已被超过，将不再扩增该剂量组(扩增到 6 例受试者前已知有 \geq 三分之一受试者出现 DLT)，并停止剂量递增。

4) 当 MTD 被超过时，前一低剂量组(或申办方和研究者共同确定的新剂量继续探索给药剂量)将被确定为 MTD。如果此剂量组不足 6 例受试者，则增加到总共 6 例受试者。如 6 例受试者中少于 2 例(即少于三分之一)受试者出现 DLT，则该剂量为 MTD。

5) 如 OH2 注射液剂量增加到 10^8 CCID50/mL 仍未达到 MTD，直接由申办方和研究者将根据已有的综合试验数据推荐之后用药剂量。

为安全起见，每个剂量组的第一例受试者用药需与之后给药受试者间隔大于或者等于 1 天(24 小时)。受试者只有在第一次给药后没有出现不能耐受的毒性，且研究者判断受试者仍适合继续给药治疗，才能继续接受药物治疗。

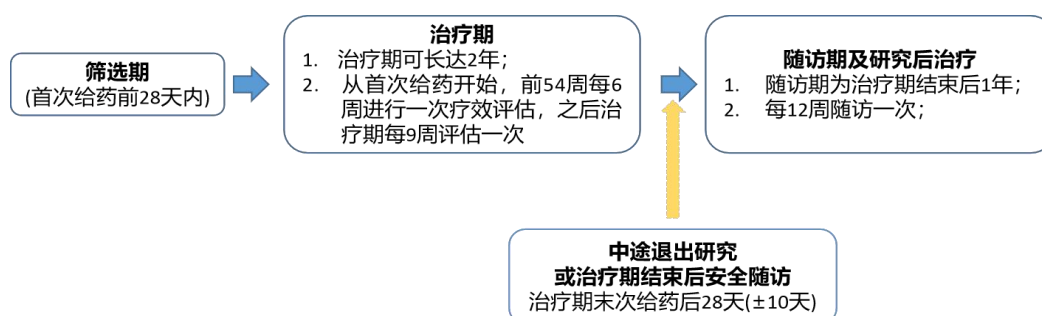
如果在第一次给药时，受试者因 DLT 以外的其他原因而没能接受全部的预定注射剂量，这个受试者将被替换。出现 DLT 的受试者，可由研究者根据受试者的实际状况判断是否终止治疗，并不会被替换。

II 期扩组阶段：依据 I 期阶段确定的一个 OH2 浓度剂量，进行 OH2 联合 HX008 的 II 期阶段扩组研究，入组 36 例受试者。

本研究（包括 I 期和 II 期）肿瘤评估按照实体肿瘤的疗效评价标准 1.1 版 (RECIST Version 1.1)，但患者是否继续治疗是根据 iRECIST 评估结果进行判断。如患者首次出现疾病进展，由研究者判断是否需要在之后的 4-8 周或方案规定的下一次肿瘤评估访视时回中心进行临床肿瘤影像学检查来证实评估结果。期间，经研究者判断受试者可从治疗中继续获益且临床稳定 [临床稳定要求体能状况没有恶化，即与疾病进展相关的疾病相关症状(如疼痛或呼吸困难)没有出现临床相关的加重(可理解为需要增加姑息性干预)，而且不需要加强对疾病相

关症状的管理，包括增加镇痛、放疗或其他姑息治疗]；且未伴随高危因素，如：中枢神经系统出现新发病灶、肝门部阻塞性黄疸、出现肝衰、继续治疗会影响重要器官功能等；同时受试者自愿接受(需另外签署继续给药相关的知情同意书)，可持续试验药物治疗，直至疾病进展获得影像学证实。

本研究分为筛选期、治疗期、随访期。



治疗期可持续给药直至研究者认为受试者不再获益，或受试者产生不可耐受的毒性，或受试者撤回知情同意，或疾病进展，或受试者在试验期间采用除方案规定的其它抗肿瘤药物治疗，或受试者死亡，或失访，或给药已满2年(以最早发生的为准)。

停止研究治疗后，或治疗期已满2年，患者即进入生存随访期。受试者因任何原因中途退出研究/治疗期结束，治疗期末次给药后28天(±10天)尽可能进行一次安全性随访，收集受试者生命体征、体格检查及停药后的血液检测等检查结果(以上检查均为可选项，尽可能进行检查评估)。疾病未进展(且未采用其它抗肿瘤治疗)的患者，仍需每12周进行一次回院随访(其中肿瘤评估时间点由治疗期连贯顺延确定，其它检查的时间点由末次用药算起)；已发生疾病进展，或采用其它抗肿瘤治疗的患者，仅需每12周进行一次生存随访，允许接受电话随访。针对每位受试者个体而言，随访至他/她撤回知情同意，或受试者死亡，或失访，或他/她退出研究或治疗期结束后1年(以最早发生的为准)。

申办方保留在特殊情形下终止提供研究药物的权利，包括但不限于：

- 1) 申办方终止开发该产品；
- 2) 受试者有其它合理的替代治疗方案。

入选标准

患者必须满足以下所有入选标准才可入组本试验：

- 1) 自愿签署知情同意书，了解本研究并愿意遵循而且有能力完成所有试验程

序；

- 2) 男女不限，年龄 ≥ 18 岁(以签署知情同意书当天为准)；
- 3) 病理诊断为 HCC 巴塞罗那分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)B 期或 C 期，对局部治疗或根治性疗法(如肝移植、手术、或消融术)不适用或复发难治的肝细胞癌患者(纤维板层肝细胞癌和肝/胆混合型癌除外)；
- 4) 经过至少一线的系统性标准治疗(包括索拉非尼、仑伐替尼、以奥沙利铂为主的化疗等)失败(疾病进展或不耐受)的患者。对于新辅助/辅助治疗，如果在治疗期间或治疗结束后 6 个月内发生疾病进展，则认为是一线治疗失败。化疗不耐受定义为：发生 ≥ 4 级血液毒性， ≥ 3 级非血液毒性，或 ≥ 2 级心脏、肝脏、肾脏损伤；索拉非尼/仑伐替尼不耐受定义为：发生 ≥ 2 级的治疗相关不良事件，且这些不良事件尽管给予支持性治疗，在索拉非尼/仑伐替尼停药至少 7 天并且经过减量给药后再次出现，导致病人要求或医生建议终止索拉非尼/仑伐替尼治疗；
- 5) 既往系统性治疗(包括抗肿瘤中药及中成药)结束距本研究首次用药需 ≥ 2 周，既往任何针对靶病灶的局部治疗(包括但不限于手术、放疗、肝动脉栓塞、经导管动脉化疗栓塞术(TACE)、肝动脉灌注、射频消融、冷冻消融或经皮乙醇注射)治疗结束距本研究首次用药需 ≥ 4 周；
- 6) 能提供福尔马林固定或石蜡包埋的肿瘤组织，或未染色的肿瘤组织切片；
- 7) 首次给药前 7 天内美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分体能状态为 0 或 1；
- 8) 预计生存期至少 3 个月；
- 9) 首次给药前 7 天内 Child-Pugh 分级为 A；
- 10) 根据肝癌评价标准(RECIST v1.1)，受试者须有至少 1 个额外可测量靶病灶，且该病灶适于瘤内注射(能满足瘤体内注射 1mL 容量的要求)；如果先前的放射病灶作为靶病灶，则该病灶必须在放射治疗后出现影像学进展，如果有至少 1 个其他可测量的靶病灶，则可将以前的放射病灶作为非靶病灶进行随访；
- 11) 允许无中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)转移的患者入组。针对无症状的 CNS 转移或经过治疗无症状的 CNS 转移患者，须经 MRI/CT 检查临床稳定/无疾病进展超过 4 周，并且至少 4 周内无需类固醇药物和/或其他针对 CNS 转移，则可以入组；

	<p>12) 有适宜的器官及造血功能，根据以下实验室检查：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 血常规指标(获得实验室检查的前 14 天内不允许给予任何血液成分、细胞生长因子、白蛋白及其他纠正治疗的药物) <ul style="list-style-type: none"> • 嗜中性细胞绝对计数(ANC)$\geq 1.5 \times 10^9/L$; • 白细胞绝对计数(WBC)$\geq 3.0 \times 10^9/L$; • 血小板$\geq 75 \times 10^9/L$; • 血红蛋白$\geq 80g/L$; ● 血生化指标(筛选检查前 14 天内未接受过白蛋白输注) <ul style="list-style-type: none"> • 白蛋白$\geq 29g/L$; • 血清肌酐≤ 1.5 倍正常值上限(ULN)或肌酐清除率(clearance of creatinine, CCr)$\geq 50mL/min$(Cockcroft-Gault 公式; • AST 和 ALT< 5 倍 ULN; • 血清总胆红素(TBIL)≤ 1.5 倍 ULN; ● 凝血酶原时间(PT)的国际标准化比率(INR)≤ 2.3 或者 PT 超出正常水平范围上限值≤ 6 秒; ● 尿蛋白$< 2+$，对基线时尿常规检测显示尿蛋白$\geq 2+$的患者，应进行 24 小时尿液采集且 24 小时尿蛋白定量$< 1g$; <p>13) 乙肝患者必须在签知情前至少完成 4 周的抗病毒治疗，且本研究药物首次给药前 7 天内未接受过抗病毒类药物，14 天内未接受过 PEG-IFN 治疗，筛选期 HBV 病毒滴度 (qPCR)需$< 100 IU/mL$；丙肝患者若参与本研究期间可以接受 HCV 直接抗病毒药物治疗，则入组时不对 HCV 病毒滴度做限制。</p> <p>14) 男性受试者和育龄期女受试者应同意从签署知情同意书开始直至最后一次给药后 3 个月内采取有效的，被研究者认可的避孕措施；</p> <p>15) 出现生殖器官疱疹的受试者，需要疱疹治愈后 3 个月才能入组。</p>
排除标准	<p>具有以下任何一项的患者不能入组本研究：</p> <p>1) 首次使用本研究药物前 5 年内曾诊断为任何其他恶性肿瘤的患者，除外具有低转移风险和死亡风险的恶性肿瘤(5 年生存率$> 90\%$)，如经充分治疗的基底细胞或鳞状细胞皮肤癌或宫颈原位癌及其他原位癌；</p> <p>2) 以往治疗的不良反应未能恢复至 CTCAEv5.0 等级评分≤ 1 级，除外脱发和入</p>

选标准中特殊项(如血红蛋白、AST、ALT、INR);

3) 有肝性脑病史者;

4) 患有活动性(过去 2 年内需要系统性治疗的)、或有病史且有可能复发的自身免疫性疾病的受试者(如: 全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症性肠病、自身免疫性甲状腺疾病、多发性硬化, 血管炎、肾小球炎等), 或高风险(如接受过器官移植需要接受免疫抑制治疗)的患者。但允许患以下疾病的受试者入组:

- 采用固定剂量的胰岛素后病情稳定的 I 型糖尿病患者;
- 只需接受激素替代治疗的自身免疫性甲状腺功能减退症, 或桥本炎患者;
- 无需进行全身治疗的皮肤疾病(如湿疹, 占体表 10%以下的皮疹, 无眼科症状的银屑病等);

5) 预期在本研究期间包括 28 天筛选期有重大手术的患者;

6) 入组前 14 天内或已知研究期间需要接受全身用皮质类固醇(剂量相当于 >10 mg 强的松/天)或其他免疫抑制药物治疗的受试者; 以下情况允许入组:

- 允许受试者使用局部外用或吸入型糖皮质激素;
- 允许短期 (≤ 7 天) 预防性使用皮质类固醇 (例如治疗造影剂过敏) 或用于治疗非自身免疫性疾病 (例如接触性过敏原引起的迟发型超敏反应)。

7) 需要对症治疗的骨转移的患者, 未经治疗或在入组前最佳稳定给药(双膦酸盐或 RANK-L 抑制剂治疗)<4 周;

8) 通过适当干预后无法控制的胸腔积液、心包积液或仍需经常引流腹水(每月一次或更频繁);

9) 既往 6 个月内出现过门静脉高压导致的食管或胃底静脉曲张出血事件。首次给药前 3 个月内已知的内镜检查存在重度(G3)静脉曲张。有门静脉高压证据(包括影像学检查发现脾大), 经研究者评估出血风险高者;

10) 既往 6 个月内有: 控制不良的心律失常(包括 QTc 间期男性 ≥ 450 ms、女性 ≥ 470 ms)(QTc 间期以 Fridericia 公式计算); 纽约心脏协会分类 III/IV 级心力衰竭病史; 严重的动、静脉血栓栓塞事件, 包括心肌梗死、不稳定型心绞痛、脑血管意外或一过性脑缺血发作、肺动脉栓塞、深静脉血栓或其它任何严重血栓栓塞的病史。植入式静脉输液港或导管源性血栓形成, 或浅表静脉血栓

形成，经过常规抗凝治疗后血栓稳定者除外。允许预防性使用小剂量低分子肝素(如依诺肝素 40 mg/天)；

- 11) 6 个月内门静脉主干癌栓同时累及对侧门静脉分支，或同时累及肠系膜上静脉。下腔静脉癌栓；
- 12) 有严重凝血功能障碍或其他明显的出血倾向证据：在随机前 2 周内出现任何原因的临床显著的咯血或肿瘤出血；在入组前 2 周内使用出于治疗目的的抗凝治疗(低分子量肝素治疗除外)；需要接受抗血小板治疗。当前或近期(在入组前 10 天)连续使用过阿司匹林(>325 mg/d)、氯吡格雷(>75 mg/d)或使用双嘧达莫、噻氯匹定或西洛他唑进行治疗。转移病灶侵犯大血管，呼吸道或中纵隔，且有明显出血风险的患者；
- 13) 活动性肺结核(TB)，正在接受抗结核治疗或者首次给药前 1 年内接受过抗结核治疗者；
- 14) 伴有活动性消化道溃疡、肠不全梗阻、消化道活动性出血、穿孔的患者；
- 15) 患有间质性肺疾病、非传染性肺炎、肺纤维化、急性肺疾病的患者；
- 16) 未控制稳定的系统性疾病，包括但不限于心脑血管疾病、糖尿病、高血压(例如，收缩压 ≥ 150 mmHg 和/或舒张压 ≥ 100 mmHg)等；
- 17) 有感染人类免疫缺陷病毒病史，或患有其他获得性、先天性免疫缺陷疾病，或有器官移植史，或干细胞移植史；
- 18) 首次给药前 4 周内严重感染者，或前 2 周内出现活动性感染需要静脉输注抗生素治疗的患者；
- 19) 已知受试者既往对大分子蛋白制剂/单克隆抗体，对已知对任何 HX008 注射液组成成分发生严重过敏反应者，或对疱疹病毒及药物成分过敏患者；
- 20) 首次给药前 4 周内参加过其他药物临床试验；
- 21) 酒精依赖者或近 1 年内有吸毒或药物滥用史；
- 22) 既往有明确的神经或精神障碍史，如癫痫、痴呆，依从性差者，或存在外周神经系统障碍者；
- 23) 妊娠期或哺乳期女性；
- 24) 首次给药前 30 天内接受过减毒活疫苗的患者；
- 25) 可能会导致以下结果的其它急性或慢性疾病或实验室检测值异常：增加研

	<p>究参与或研究药物给药的相关风险，或者干扰研究结果的解读，而且根据研究者的判断将患者列为不符合参加本研究的资格；</p> <p>26) 研究者认为除以上条件外的其他原因不适合参加该试验的受试者。</p>
给药方案	<p>HX008 注射液为固定剂量 200mg，每 3 周给药 1 次。I 期 OH2 注射液设计 3 个浓度剂量组 10^6、10^7 和 10^8 CCID50/mL，每 3 周给药 1 次。每个剂量组前 3-6 例受试者首次给药后进行 3 周 DLT 观察，若该剂量组 $< \frac{1}{3}$ 受试者出现 DLT 则进行高剂量组爬坡。II 期 OH2 注射液设计 1 个浓度剂量，依据爬坡阶段的安全性及疗效数据来确定，每 3 周给药 1 次。</p> <p>每次给药，先选择肿瘤病灶进行 OH2 瘤内注射，至少间隔半小时后进行 HX008 静脉输注，输注时间为 60min(± 15min)，并于 OH2 瘤内注射后 24h 内完成。</p> <p>瘤内注射 OH2 注射液，每例受试者单次最多接受 8 mL 对应浓度剂量的 OH2 注射液，即 10^6 CCID50/mL 剂量组受试者单次最多注射剂量为 8×10^6 CCID50，10^7 CCID50/mL 剂量组受试者单次最多注射剂量为 8×10^7 CCID50，10^8 CCID50/mL 剂量组受试者单次最多注射剂量为 8×10^8 CCID50。靶注射病灶能接受的研究药物的注射容量与病灶的长径有关，长径 ≤ 1.5 cm 最多注射 1mL；> 1.5cm 至 ≤ 2.5 cm 最多注射 2mL；> 2.5cm 至 ≤ 5.0cm，最多注射 4mL；> 5cm 最多注射 8mL。</p> <p>如果注射体积超过单个病灶限定容量的，可选择另一个靶病灶注射。尽量使药物能够均匀的分布到肿瘤组织中，并尽量避免药物由注射孔溢出。注射过程中，应严格执行无菌操作的原则。</p> <p>用药时长：</p> <p>I 期爬坡阶段：</p> <p>OH2 注射液进行瘤内注射，给药至受试者出现 PD 或无可瘤内注射的病灶或不耐受或方案规定的最长治疗期。</p> <p>HX008 注射液进行静脉输注，给药至受试者出现 PD 或不耐受或方案规定的最长治疗期。</p> <p>II 期扩组阶段：</p>

	<p>OH2 注射液进行瘤内注射，给药至受试者出现 PD 或无可瘤内注射的病灶或不耐受或方案规定的最长治疗期。</p> <p>HX008 注射液进行静脉输注，给药至受试者出现 PD 或不耐受或方案规定的最长治疗期。</p> <p>治疗期 2 年，可根据伦理委员会意见由 PI 酌情调整 OH2 用药持续时间。</p> <p>HX008 注射液的输液时间为 60 min(\pm15min)，若输液过程中患者出现头晕、寒战、皮疹等轻度过敏反应时，应立即暂停给药，待恢复后由研究者判断是否继续给药，可适当降低输液速度(由研究者判断)，输液时间可相应延长(由研究者判断)。</p>
停药标准	<ol style="list-style-type: none"> 1) 出现 iCPD(根据免疫相关疗效评价标准，iRECIST)，或 iUPD 后患者临床未稳定 [临床稳定要求体能状况没有恶化，即与疾病进展相关的疾病相关症状(如疼痛或呼吸困难)没有出现临床相关的加重(可理解为需要增加姑息性干预)，而且不需要加强对疾病相关症状的管理，包括增加镇痛、放疗或其他姑息治疗]；另外如果患者 iUPD 后伴随高危因素如：中枢神经系统出现新发病灶、肝门部阻塞性黄疸、出现肝衰、继续治疗会影响重要器官功能等)，则停用 HX008 和 OH2； 2) 出现与 OH2 相关 2 级(CTCAE v5.0 标准)感染类不良事件，则停用 OH2； 3) 出现与 OH2 相关 1 级(CTCAE v5.0 标准)感染类不良事件，经局部抗病毒治疗或者外用抗病毒药物后 4 周末恢复，则停用 OH2； 4) 没有适于进行瘤内注射的病灶时，终止 OH2 溶瘤病毒瘤内注射； 5) HBV 再激活的患者，需研究者根据受试者的实际状况（例如，需要针对 HBV 进行抗病毒治疗）判断是否终止（或暂停）OH2 治疗； 6) 出现如 HX008 相关的任何临床不良事件或其他并发症，而导致 HX008 暂停研究药物超过计划用药时间\geq6 周(相当于距离上次给药 9 周)，则停用 HX008； 7) 受试者出现 DLT 后，可由研究者根据受试者的实际状况判断是否终止 HX008 和 OH2 治疗； 8) 出现其他显著临床恶化时，则停用 HX008 和 OH2； 9) 受试者撤回知情同意书、拒绝继续治疗、退出研究或失访，则停用 HX008

	<p>和 OH2；</p> <p>10) 需停止研究药物的其它情况经研究者与申办方讨论后可以停药，则停用 HX008 和/或 OH2；</p> <p>11) 申办方终止临床试验，则停用 HX008 和 OH2。</p>												
伴随用药	<p>1) 治疗期间不允许使用试验方案规定的治疗方案以外的任何可能影响疗效和安全性评价的治疗，例如放疗、化疗、抗肿瘤中成药和中药汤剂、抗肿瘤生物制剂、免疫疗法治疗、外科手术治疗等其他抗肿瘤治疗手段 (可以针对症状管理提供姑息和支持治疗。发生骨转移的受试者，如果在入组前已经开始接受双膦酸盐和 RANK-L 抑制剂治疗且最佳稳定给药至少 4 周，则允许使用双膦酸盐，无论适应症。如果因骨痛加重考虑增加正在进行的双膦酸盐类药物的剂量或需要处方双膦酸盐药物，需先评估受试者是否已发生 PD，除非 PD 被排除，并且明确记录在受试者源文件中，否则在研究过程中需要开始双膦酸盐治疗或增加双膦酸盐剂量的受试者将被评估为 PD。研究期间，溶骨性病灶如果通过全身止痛药治疗或局部止痛治疗不能有效控制骨痛，允许以镇痛为目的或针对有骨折风险实施局部放疗，局部放疗的溶骨性病灶应非唯一的靶病灶，局部放疗的溶骨性靶病灶或溶骨性非靶病灶不能用于疗效评估(若进行放疗，则该病灶需要从整个肿瘤评估表中剔除)；如果在治疗期间实施局部放疗，应首先评估受试者是否已经发生 PD)；此外还禁止使用预防性给予的辅助性药物，包括升白药、免疫功能增强剂等，除外针对 HX008 输注反应给予的预防用药；</p> <p>2) 研究期间除抢救使用外，禁止使用对 OH2 溶瘤病毒有抑制作用的抗病毒治疗的药物（针对 HCV 的直接抗病毒药物可以使用）；</p> <p>3) 治疗期间不允许使用减毒活疫苗；</p> <p>4) 研究期间若受试者需使用其它药物，应事先咨询负责医师，即使事先因特殊原因没能和医师取得联系的，也应该在事后如实告知负责医师。</p>												
PK/免疫原采血	<table><tr><th colspan="4">HX008 PK/免疫原性样品采集时间点</th></tr><tr><th>研究日</th><th>时间</th><th>PK 采血(每个时间点采 2mL)</th><th>免疫原性采血(每个时间点采 3mL)</th></tr><tr><td>第 1、6 个给药周期：D1</td><td>给药前 1h 内</td><td>X</td><td>X</td></tr></table>	HX008 PK/免疫原性样品采集时间点				研究日	时间	PK 采血(每个时间点采 2mL)	免疫原性采血(每个时间点采 3mL)	第 1、6 个给药周期：D1	给药前 1h 内	X	X
HX008 PK/免疫原性样品采集时间点													
研究日	时间	PK 采血(每个时间点采 2mL)	免疫原性采血(每个时间点采 3mL)										
第 1、6 个给药周期：D1	给药前 1h 内	X	X										

		输液结束时 0h+5min	X	
		2h±10min	X	
		8h±30min	X	
	第 1、6 个给药周期：D2	24h±1h	X	
	第 1、6 个给药周期：D4	72h±2h	X	
	第 1、6 个给药周期：D8	168h±4h	X	
	第 1、6 个给药周期：D15	336h±12h	X	
	第 6 个给药周期：D21	504h±12h	X	X
	第 2-5、9、13、17 给药周期，及之后的每 8 个给药周期：D1	给药前 1h 内	X	X
		输液结束时 0h+5min	X	
	最后一次给药 28 天(±10 天)	当天	X	X
	在受试者因各种原因终止治疗或出组及发生 SAE 当天，应尽可能采集计划外的免疫原性血样	当天	X(尽可能)	X(尽可能)

OH2 PK/免疫原性样品采集时间点

采血时间	OH2 PK： 血液 OH2 拷贝数检测 (每个 时间点采 2mL)	OH2 PK：血 液 GM-CSF 蛋白浓度检测 (每个时 间点采 5mL)	OH2 PK： 尿液 OH2 拷贝数检测(每个时 间点采尿 液 10mL)	OH2 免疫原性： 血液抗 GM-CSF 抗体 检测 (每个时 间点采 5mL)
OH2 第 1、2、3 次瘤内注射及之后每 2 次瘤内注射前 1 h 内，第 1 次瘤内注射后 24h(±1h)、48h(±1h)、72h(±1h)	X	X		X
OH2 第 1 次瘤内注射及之后每 4 次瘤内注射前 1 h 内，第 1 次瘤内注射后 24h(±1h)、48h(±1h)、72h(±1h)			X	
治疗期末次给药后 28 天(±10 天)，访视当天	X	X	X	X
在受试者因各种原因终止治疗或出组及发	X	X	X	X

	<p>生 SAE 当天，应尽可能采集计划外的免疫原性血样</p>				
	<p>1. PK 采血目的是检测血液中 HX008 单抗浓度、OH2 溶瘤病毒拷贝数、GM-CSF 蛋白浓度；免疫原性采血是为了检测抗 HX008 抗药抗体与抗 GM-CSF 抗体浓度。</p> <p>2. 每个剂量组至少有 3 例受试者完成 1-6 周期较完整 PK 采血。</p> <p>注：</p> <ul style="list-style-type: none"> 实际操作时，需严格记录实际采血时间点，以便统计分析时对数据进行校正； 免疫原性采血点时间尽量与 PK 采血时间保持一致，以减少对受试者的损害，重合时可以一起采集，具体见中心实验室 SOP。 				
生物标志物样本采集	<p>筛选期收集受试者存档的石蜡包埋肿瘤组织标本，或至少 5 张未染色肿瘤组织切片，进行 PD-L1 免疫组化表达或其他免疫相关生物标志物水平分析。</p>				
药代动力学评价	<p>针对 HX008:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 终末半衰期($t_{1/2}$); 2) 药物—时间曲线下面积(AUC); 3) 表观分布容积(V_z); 4) 全身清除率(CL); 5) 血药峰浓度 C_{max}、达峰时间 T_{max}; 6) 谷浓度、稳态分布容积、累积指数(AI)等; 7) 其他可分析的 PK 参数等; 8) 采用 WinNonlin 非房室模型计算 HX008 在人体内的上述药代动力学参数。 <p>多次药代动力学根据多个周期的峰浓度和谷浓度进行药物蓄积性研究。</p> <p>针对 OH2:</p>				

	<p>1) OH2 溶瘤病毒在人体内多个周期的药代动力学谷浓度的特征。</p> <p>2) GM-CSF 蛋白在人体内多个周期的药代动力学谷浓度的特征。</p>
安全性评价	<p>根据国家癌症研究所常见不良事件标准术语(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE)5.0版, 对整个研究期间所出现的不良事件进行评估, 观察剂量限制性毒性(DLT)。对不良事件分级。指标包括生命体征、体格检查, 12导联心电图、临床实验室检查指标(血常规、尿常规、血生化、凝血功能检查等)、ECOG评分的变化, 不良事件与严重不良事件等;</p> <p>I期阶段DLT是指每个剂量组的受试者首次联合给药3周内出现的, 被研究者判断与药物相关的, 符合以下条件的毒性反应:</p> <p>非血液学毒性:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 3级皮疹持续超过3天或4级皮疹; 2) 3级以上注射部位反应; 3) AST或ALT$\geq 10 \times \text{ULN}$(基线未在正常值范围内者, ≥ 10倍基线值); AST或ALT加倍, 同时总胆红素加倍; 4) 经最佳支持治疗后持续时间超过3天的3级恶心、呕吐; 5) 经最佳支持治疗后持续时间超过3天的3级腹泻、胃肠道反应; 6) 其它任何比基线水平增加2级以上的3-4级非血液学毒性, 不包括: 脱发、短暂疲劳和实验室检测结果或代谢异常; 7) 任何级别≥ 3级的治疗相关急性免疫相关不良事件, 涉及主要器官; 8) 任何与研究治疗相关的毒性, 其导致治疗中断> 14天。 <p>血液学毒性:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 4级ANC减少持续≥ 5天; 或者发热性中性粒细胞减少症(ANC$< 1000/\text{mm}^3$, 伴随体温单次测量$> 38.3^\circ\text{C}$或持续$\geq 38.0^\circ\text{C}$超过1小时); 2) 4级血小板减少症; 或者伴出血倾向的3级血小板减少症; 3) 其他≥ 4级血液学毒性。
有效性	从首次给药开始, 前 54 周每 6 周进行一次检查评估, 之后治疗期每 9 周

评价	<p>进行一次检查评估，随访期(仍未进展且未采用其他抗肿瘤药治疗的受试者)每 12 周进行一次肿瘤疗效评价，每次评估时间窗为± 7 天；在整个研究过程中规定的所有评估必须按日历日进行，不得因治疗给药暂缓而推迟评估的执行；胸部、腹部、盆部 CT/MRI 检查：筛选期及治疗期每次肿瘤评估都需进行 CT/MRI 检查；颈部、头部(脑)MRI/CT 检查：筛选期所有受试者都需进行 MRI/CT 检查；治疗期对研究者怀疑有颈部或脑转移的受试者需在上述规定的治疗期肿瘤评估点进行 MRI/CT 检查以确诊，对已知或确诊为颈部或脑转移的受试者按照上述规定的肿瘤评估点每次需进行；骨扫描：对已知骨转移的受试者，筛选期(接受筛选期前 6 周结果)及入组之后每 6 个月($\pm 7d$)进行一次骨扫描；对研究者怀疑有骨转移的受试者，在筛选期或治疗期上述规定的治疗期肿瘤评估点进行骨扫描，确诊骨转移之后，每 6 个月($\pm 7d$)进行一次骨扫描；另外，肿瘤评估 CR 时，有骨转移病灶的受试者需进行骨扫描确认病灶完全消失；四肢 CT/MRI 检查：对已知四肢存在病灶的受试者，筛选期及之后每个肿瘤评估点需对该区域进行 CT/MRI 检查；对研究者怀疑存在四肢病灶的受试者，需在筛选期或治疗期肿瘤评估点(最近一次)对该区域进行 CT/MRI 检查以确诊，确诊后，按照治疗期肿瘤评估点对该区域进行后续的 CT/MRI 检查；</p> <p>本研究疗效评估采用实体瘤的疗效评价标准 1.1 版(RECIST Version 1.1)，但患者是否继续治疗是根据 iRECIST 评估结果进行判断。如患者首次出现疾病进展(iUPD)后，由研究者判断是否需要在之后的 4-8 周或方案规定的下一次肿瘤评估访视时回中心进行临床肿瘤影像学检查来证实评估结果。期间，经研究者判断受试者可从治疗中继续获益且临床稳定 [临床稳定要求体能状况没有恶化，即与疾病进展相关的疾病相关症状(如疼痛或呼吸困难)没有出现临床相关的加重(可理解为需要增加姑息性干预)，而且不需要加强对疾病相关症状的管理，包括增加镇痛、放疗或其他姑息治疗]；且未伴随高危因素，如：中枢神经系统出现新发病灶、肝门部阻塞性黄疸、出现肝衰、继续治疗会影响重要器官功能等；同时受试者自愿接受(需另外签署继续给药相关的知情同意书)，可持续试验药物治疗，直至疾病进展获得影像学证实。</p> <p>疗效指标包括：</p>
----	--

	<ul style="list-style-type: none"> 客观缓解率(ORR)，定义为经治疗后，肿瘤得到完全缓解(CR)和部分缓解(PR)受试者所占比例。 疾病控制率(DCR)，定义为经治疗后，肿瘤得到完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和疾病稳定(SD)的受试者所占比例。 缓解持续时间(DOR)，定义为从开始记录客观缓解至首次出现肿瘤进展、或因任何原因引起死亡的时间。 无进展生存期(PFS)，定义为从开始接受治疗至出现肿瘤进展或因任何原因引起死亡的时间。 总生存期(OS)，定义为从开始接受治疗至因任何原因引起死亡的时间。 12 个月 OS 率，定义为开始接受治疗后 12 个月内仍存活的受试者比例。
免疫原性评价	观察评估治疗后受试者产生抗 HX008 的抗药抗体与抗 GM-CSF 抗体浓度的变化情况
生物标志物评价	探索肿瘤组织 PD-L1 表达或其他免疫相关生物标志物水平是否能作为生物标志物，预估 HX008 联用 OH2 溶瘤病毒疗法的有效性
生物样本检测方法	<ul style="list-style-type: none"> ➤PD-L1 表达水平采用免疫组化的方法检测； ➤抗 HX008 抗体及抗 GM-CSF 抗体样本采用电化学发光技术测定； ➤药代动力学采用 MSD 的方法检测； ➤GM-CSF 蛋白浓度采用 ELISA 方法检测； ➤OH2 病毒拷贝数采用 PCR 方法检测； ➤试验前建立并验证测定方法，其中 PK 相关测定方法均应符合《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》的要求
统计方法	<p>试验方案确定后，由统计专业人员负责制订统计分析计划书。采用 SAS9.4(或更新版本)统计软件进行统计分析，采用 WinNonlin (6.4或以上版本)药代动力学软件的非房室模型计算各受试者的主要药代动力学参数。计量资料用例数、均数、标准差、中位数、最大值、最小值等进行统计描述，药代动力学的统计描述还应包括几何均数和变异系数；计数资料或等级资料用频数、频</p>

率进行统计描述。

疗效评价

对以下疗效指标进行评价：

客观缓解率(ORR)：采用描述性统计，计算客观缓解(CR+PR)的受试者人数和比例。

疾病控制率(DCR)：采用描述性统计，计算疾病得到控制(CR+PR+SD)的受试者人数和比例。

缓解持续时间(DOR)，无进展生存期(PFS)，总生存期(OS)：采用Kaplan-Meier法分别估计中位持续缓解时间，中位无进展生存期，中位生存期等指标，并使用Greenwood公式估算生存函数的误差，从而得到中位持续缓解时间，中位无进展生存期，中位生存期的95%置信区间，同时计算删失人数和百分比，并绘制其Kaplan-Meier生存曲线图。

安全性评价

安全性评价将在安全性数据集上进行分析。

对体格检查，12导联心电图、临床实验室检查指标(血常规、尿常规、血生化、凝血功能等)以治疗前后交叉表(根据临床医生的判断)的形式列出所有完成的检查项目及描述性统计量。并将各时间点心电图检查、体格检查和实验室检查异常的检查项目以清单形式列出。生命体征包括(血压、脉搏、呼吸、体温)，对生命体征数据进行描述，包括各时间点的值及其相对基线的改变量。

利用国际医学用语词典(MedDRA)22.1中文版按照系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对所有不良事件进行编码。根据受试者实际接受的治疗总结AE表格。对编码后的不良事件进行总结：总结描述所有不良事件、与研究药物相关不良事件、严重不良事件、与研究药物相关的严重不良事件、导致治疗终止的不良事件、与不良事件相关的死亡等的发生情况；按SOC和PT总结所有不良事件、与研究药物相关的不良事件、严重不良事件、与研究药物相关的严重不良事件的发生情况；对不良事件的严重程度按CTCAE v5.0标准级别总结，不良事件与研究药物的相关性按PT进行总结。

列出所有不良事件的清单，内容包括受试者编号、剂量组、不良事件名称、

描述、开始日期、停止日期、NCI-CTCAE 级别、是否严重不良事件、与研究药物关系、对研究药物的影响、转归等。

药代动力学评价

针对HX008, 采用WinNonlin(6.4或以上版本)软件进行非房室模型药代动力学参数的估算分析, 计算主要药代动力学参数, 以全面反映药物在人体内吸收、分布、代谢和排泄的特点。主要药代动力学参数有: $t_{1/2}$ 、AUC、 V_z 、CL、 C_{max} 、 T_{max} 等。对药代动力学参数进行描述性统计分析, 计算药代动力学参数的算术均值, 标准差、变异系数、中位数、最大值、最小值和几何均数。

针对OH2, 采用统计描述OH2溶瘤病毒、GM-CSF蛋白在人体内多个周期的药代动力学谷浓度的特征。

免疫原性评价

对治疗后各时间点受试者产生抗GM-CSF抗体与抗HX008的抗药抗体的变化情况进行描述性统计分析。

生物标志物评价

对各生物标志物指标按照其资料特征进行统计描述。根据实际需要, 对生物标志物参数进行探索性分析。

表 1 研究流程图

研究时期	筛选期/ 基线期 (D-7至 D-1)*	治疗期(2年) ¹⁷				随访期 ¹⁹		
		第1个给药周期			≥第2个给药周期	中途退出研究 或治疗期结束后安全随访 ¹⁸	停止治疗, 疾病未 进展且未用其它 抗肿瘤疗法者	已进展或采用其 它抗肿瘤治疗者
访视时间	D-28至D-1	D1	D7	D15	D1	治疗期末次用 药后28天	每12周一次	
时间窗	D-28至D-1		±2d	±2d	±2d	±10d	±7d	
签署知情同意书	X							
入组标准审核	<u>X*</u>							
人口统计学资料 ¹	X							
病史及治疗史 ²	X							
过敏史及个人史 ³	X							
体格检查 ⁴	<u>X*</u>	P	P	P	P	X	P	
生命体征 ⁵	<u>X*</u>	X	X	X	X	X	X	
体重	<u>X*</u>		X	X	X	X	X	
ECOG 评分	<u>X*</u>		X	X	X	X	X	
血常规检查 ⁶	<u>X*</u>		X	X	X	X	X	
血生化检查 ⁷	<u>X*</u>		X	X	X	X	X	

研究时期	筛选期/ 基线期 (D-7至 D-1)*	治疗期(2年) ¹⁷				随访期 ¹⁹		
		第1个给药周期			≥第2个给药周期	中途退出研究 或治疗期结束后安全随访 ¹⁸	停止治疗, 疾病未 进展且未用其它 抗肿瘤疗法者	已进展或采用其 它抗肿瘤治疗者
访视时间	D-28至D-1	D1	D7	D15	D1	治疗期末次用 药后28天	每12周一次	
时间窗	D-28至D-1		±2d	±2d	±2d	±10d	±7d	
病毒学检查 ⁸	X	既往感染过HBV/HCV有再激活风险或入组时HCV RNA阳性的患者, 治疗期每6周检测一次HBV DNA或HCV RNA; 另外, 研究者认为需要时, 可以视情况检测。						
凝血功能 ⁹	<u>X*</u>		X	X	X	X	X	
甲状腺功能及垂体 功能(必要时) ¹⁰	<u>X*</u>		X	X	X	X	X	
妊娠检查 ¹¹	<u>X**</u>				X	X	X	
尿常规及尿沉渣检 查 ¹²	<u>X*</u>		X	X	X	X	X	
12-导联心电图 ¹³	<u>X*</u>	X	X	X	X	X	X	
肿瘤影像学检查 ¹⁴	X	从首次给药开始, 前54周每6周进行一次检查评估, 之后治疗期每9周进行一次检查评估, 随访期(仍未进展且未采用其他抗肿瘤药治疗的受试者每12周一次)进行肿瘤疗效评价						
肿瘤评价 ¹⁴	X							

研究时期	筛选期/ 基线期 (D-7至 D-1)*	治疗期(2年) ¹⁷				随访期 ¹⁹		
		第1个给药周期			≥第2个给药周期	中途退出研究 或治疗期结束后安全随访 ¹⁸	停止治疗, 疾病未 进展且未用其它 抗肿瘤疗法者	已进展或采用其 它抗肿瘤治疗者
访视时间	D-28至D-1	D1	D7	D15	D1	治疗期末次用 药后28天	每12周一次	
时间窗	D-28至D-1		±2d	±2d	±2d	±10d	±7d	
病理诊断及肿瘤组织蜡块或切片收集 ¹⁵	X							
HX008 静脉滴注 / OH2 瘤内注射		每次给药, 先选择肿瘤病灶进行OH2瘤内注射, 至少间隔半小时后进行HX008静脉输注, 输注时间为60min(±15min), 并于OH2瘤内注射后24h内完成						
HX008 PK/免疫原血样 ¹⁶		参考表2						
OH2 PK/免疫原样品: 血液 OH2 拷贝数检测 / 血液 GM-CSF 蛋白浓度检测 / 血液抗 GM-CSF 抗体检测 / 尿液 OH2 拷贝数检测 ¹⁶		参考表3						

研究时期	筛选期/ 基线期 (D-7至 D-1)*	治疗期(2年) ¹⁷				随访期 ¹⁹		
		第1个给药周期			≥第2个给药周期	中途退出研究 或治疗期结束后安全随访 ¹⁸	停止治疗，疾病未 进展且未用其它 抗肿瘤疗法者	已进展或采用其 它抗肿瘤治疗者
访视时间	D-28至D-1	D1	D7	D15	D1	治疗期末次用 药后28天	每12周一次	
时间窗	D-28至D-1		±2d	±2d	±2d	±10d	±7d	
经皮注射部位皮肤 擦拭取样检测OH2 拷贝数检测		每次OH2瘤内注射后10min内、24h(±3h)						
AE/SAE 记录 ²⁰	X							
伴随用药记录	X							
其它抗肿瘤用药记 录及生存随访								X

注：

*筛选期(基线期)：筛选期，第-28 天至-1 天，受试者自愿签署的书面知情同意后，须进行筛查以确认受试者是否满足试验受试条件(基线期，第-7 天至第-1 天，如筛选期的所有评估时间在给药前 7 天内，基线期的所有评估内容无需重复进行，若超过 7 天，部分检查评估需在基线期再次检查评估，包括入排审核、体格检查、生命体征、体重、ECOG 评分、血常规、血生化、凝血功能、妊娠检查(首次给药前 72h 内)、尿常规及尿沉渣检查、12 导联心电图)。

1. 包含出生年月、性别、民族；
2. 癌症相关病史和治疗史，以及入排标准中涉及到的重要病史和治疗史；
3. 食物及药物过敏史、吸烟史、饮酒史、吸毒史、药物滥用史；
4. 体格检查包括：身高(仅筛选期)、皮肤黏膜、淋巴结、头颈部、胸部、腹部、脊柱及四肢、肌肉骨骼系统、神经系统。P=部分体格检查，根据受试者疾病状况，症状体征由研究者判断进行相应部位体格检查；
5. 生命体征包括：血压、脉搏、呼吸、体温；在首次给药前 1h 内，给药结束后 30min(时间窗均为 $\pm 30\text{min}$)进行重点检查，其它时间进行不定时检查；
6. 血常规包括：白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT#)、嗜酸性粒细胞计数(EO#)、嗜碱性粒细胞计数(BASO#)、淋巴细胞计数(LYMPH#)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板计数(PLT)、红细胞压积(HCT)；
7. 血生化检查包括：总胆红素(TBIL)、总蛋白(Total Protein)、白蛋白(ALB)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转氨酶(γ -GT)、肌酐(Cr)、总胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、血尿素(Urea)、碱性磷酸酶(ALP)、血葡萄糖(GLU)、血清钠(Na^+)、血清钾(K^+)、血清钙(Ca^{2+})、血清镁(Mg^{2+})、血清氯(CL^-)；

8. 病毒学检查包括：筛选期：乙肝表面抗原、乙肝表面抗体、乙肝 e 抗原、乙肝 e 抗体、乙肝核心抗体(研究者根据乙肝五项结果及相关病史判断必要时选做乙肝病毒 DNA)、丙肝病毒抗体(研究者根据丙肝病毒抗体结果及相关病史判断必要时选做丙肝病毒 RNA)、艾滋病病毒抗体(接受签署 ICF 前 14 天内的检查结果)；治疗期：既往感染过 HBV/HCV 有再激活风险或入组时 HCV RNA 阳性的患者，治疗期每 6 周检测一次 HBV DNA 或 HCV RNA；另外，研究者认为需要时，可以视情况检测；治疗期间 HCV 阳性的患者可以给予针对 HCV 的直接抗病毒药物治疗，HBV 再激活的患者需研究者根据受试者的实际状况（例如，需要针对 HBV 进行抗病毒治疗）判断是否终止（或暂停）OH2 治疗；
9. 凝血功能包括：国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)；
10. 甲状腺功能包括：血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)。根据受试者临床表现(头痛、疲劳)或生化检测(常规甲状腺功能检测中 T4 低、TSH 低或正常)，被研究者怀疑有下垂体炎者需进行垂体功能相关激素检测，有条件选做垂体切面鞍区的 MRI 检测。目前无严格的下垂体炎检查标准，推荐指标包括 ≥ 1 种上述检查中的垂体激素(TSH、ACTH、FSH、LH)缺乏「TSH 或 ACTH 缺乏为必须」合并一种 MRI 异常，或 ≥ 2 种上述检查中的垂体激素(TSH、ACTH、FSH、LH)缺乏「TSH 或 ACTH 缺乏为必须」伴有头痛和其他症状；
11. 妊娠检查：尿液妊娠试验(对于有生育能力的女性，包括输卵管结扎的妇女)必须在研究药物首次给药前 72 小时内进行，并且记录的结果为阴性。妊娠检查需要在每周期给药前进行病获得结果。如果尿液妊娠试验的结果为阳性或不明确，必须进行血清试验；
12. 尿常规包括：pH 值、尿蛋白、酮体、尿比重、尿潜血；尿沉渣包括：尿白细胞、尿红细胞；
13. 12 导联心电图：治疗期在给药前(时间窗为前 24 小时内)进行该检查；
14. 肿瘤影像学检查、肿瘤评价：本研究肿瘤影像学评估采用 CT/MRI 检查，接受给药前 28 天内的检查结果作为筛选期的结果；从首

- 次给药开始，前 54 周每 6 周进行一次检查评估，之后治疗期每 9 周进行一次检查评估，随访期(仍未进展且未采用其他抗肿瘤药物治疗的受试者)每 12 周进行一次肿瘤疗效评价，每次评估时间窗为 ± 7 天；在整个研究过程中规定的所有评估必须按日历日进行，不得因治疗给药暂缓而推迟评估的执行；胸部、腹部、盆部 CT/MRI 检查：筛选期及治疗期每次肿瘤评估都需进行 CT/MRI 检查；颈部、头部(脑)MRI/CT 检查：筛选期所有受试者都需进行 MRI/CT 检查；治疗期对研究者怀疑有颈部或脑转移的受试者需在上述规定的治疗期肿瘤评估点进行 MRI/CT 检查以确诊，对已知或确诊为颈部或脑转移的受试者按照上述规定的肿瘤评估点每次需进行；骨扫描：对已知骨转移的受试者，筛选期(接受筛选期前 6 周结果)及入组之后每 6 个月($\pm 7d$)进行一次骨扫描；对研究者怀疑有骨转移的受试者，在筛选期或治疗期上述规定的治疗期肿瘤评估点进行骨扫描，确诊骨转移之后，每 6 个月($\pm 7d$)进行一次骨扫描；另外，肿瘤评估 CR 时，有骨转移病灶的受试者需进行骨扫描确认病灶完全消失；四肢 CT/MRI 检查：对已知四肢存在病灶的受试者，筛选期及之后每个肿瘤评估点需对该区域进行 CT/MRI 检查；对研究者怀疑存在四肢病灶的受试者，需在筛选期或治疗期肿瘤评估点(最近一次)对该区域进行 CT/MRI 检查以确诊，确诊后，按照治疗期肿瘤评估点对该区域进行后续的 CT/MRI 检查；
15. 筛选期可接受筛选前的病理诊断结果，可不重复检查。受试者提供存档的石蜡包埋肿瘤组织标本，或至少 5 张未染色肿瘤组织切片，分析 PD-L1 或其他免疫相关生物标志物的表达水平(该检测为患者自愿项目)；
 16. PK、免疫原性样品应根据试验计划采集，但在受试者因各种原因终止治疗或出组及发生 SAE 当天及治疗期末次给药后 28 天(± 10 天)访视当天应尽可能采集计划外的 PK、免疫原性样品；
 17. 除非特别说明，治疗期患者的检测和操作都在每周期给药前完成(原则上接受给药前 3 天内的检测结果)；
 18. 受试者中途提前退出试验/治疗期结束，治疗期末次给药后 28 天(± 10 天)尽可能进行一次安全性随访，进行相关检查评估(流程图中检查评估项目均为可选项，尽可能进行检查评估)；

19. 随访期：停止给药后，疾病未进展且未采用其它抗肿瘤治疗的患者，仍需每 12 周进行一次回院随访(其中肿瘤评估时间点由治疗期连贯顺延确定，其它检查的时间点由末次用药算起)；已发生疾病进展或采用其它抗肿瘤治疗的患者，从疾病进展或采用其它抗肿瘤治疗起仅需每 12 周进行一次生存随访(收集受试者是否生存，本研究治疗结束后接受的其它抗肿瘤治疗及治疗效果)，允许接受电话随访。针对每个受试者个体而言，随访至其撤回知情同意，或受试者死亡，或失访，或受试者退出研究或末次给药后 1 年(以最早发生的为准)；
20. 签署知情同意后，将记录所有 AE 和 SAE，无论与研究药物之间的评估关系如何，直至给予末次给药后 30 天或开始新的抗肿瘤治疗，以先发生者为准；在研究药物末次给药后 90 天内发生的免疫相关 AE(无论是否严重)都要记录，无论患者是否已开始新的抗肿瘤治疗；在停药后的任何时间点，应记录研究者认为与研究药物治疗相关的任何 SAE。

表 2 HX008 PK/免疫原性样品采集时间点

研究日	时间	PK 采血(每个 时间点采 2mL)	免疫原性采血(每 个时间点采 3mL)
第 1、6 个给药周期：D1	给药前 1h 内	X	X
	输液结束时 0h+5min	X	
	2h±10min	X	
	8h±30min	X	
第 1、6 个给药周期：D2	24h±1h	X	
第 1、6 个给药周期：D4	72h±2h	X	
第 1、6 个给药周期：D8	168h±4h	X	
第 1、6 个给药周期：D15	336h±12h	X	
第 6 个给药周期：D21	504h±12h	X	X
第 2-5、9、13、17 给药周期，及 之后的每 8 个给药周期：D1	给药前 1h 内	X	X
	输液结束时 0h+5min	X	
最后一次给药 28 天(±10 天)	当天	X	X
在受试者因各种原因终止治疗或 出组及发生 SAE 当天，应尽可能 采集计划外的免疫原性血样	当天	X(尽可能)	X(尽可能)

表 3 OH2 PK/免疫原性样品采集时间点

采血时间	OH2 PK：血液 OH2 拷贝数检测 (每个时间点采 2mL)	OH2 PK：血液 GM-CSF 蛋白浓度检测 (每个时间点采 5mL)	OH2 PK：尿液 OH2 拷贝数检测 (每个时间点采尿液 10mL)	OH2 免疫原性：血液抗 GM-CSF 抗体检测 (每个时间点采 5mL)	注射部位擦拭取样检测 OH2 活性
OH2 第 1、2、3、4、6、8 次瘤内注射及之后每 4 次瘤内注射前，第 1 次瘤内注射后 24h、72h，，时间窗可以使 OH2 各采血点与 HX008 对应 PK 采血点保持一致。	X	X		X	
OH2 第 1、2、3、4、6、8 次瘤内注射及之后每 4 次瘤内注射前；第 1 次瘤内注射后 24h(±3h)、48h(±3h)、72h(±3h)			X		
每次 OH2 瘤内注射后 10min 内、24h(±3h)					X
治疗期末次给药后 28 天(±10 天)，访视当天	X	X	X	X	
在受试者因各种原因终止治疗或出组及发生 SAE 当天，应尽可能采集计划外的免疫原性血样	X	X	X	X	

1. PK 采血目的是检测血液中 HX008 单抗浓度、OH2 溶瘤病毒拷贝数、GM-CSF 蛋白浓度；免疫原性采血是为了检测抗 HX008 抗药抗体与抗 GM-CSF 抗体浓度；尿液采集的目的是检查尿液中 OH2 溶瘤病毒拷贝数。

注：

- 实际操作时，需严格记录实际采血时间点，以便统计分析时对数据进行校正；
- 免疫原性采血点时间尽量与 PK 采血时间保持一致，以减少对受试者的损害，重合时可以一起采集，具体见中心实验室 SOP。

1 研究背景

1.1 肝癌的现状

肝癌是世界上第二大导致癌症死亡的主要原因，并且是美国所有癌症中死亡率上升最快的疾病之一。根据原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)原发性肝癌是目前我国第 4 位常见恶性肿瘤及第 2 位肿瘤致死病因。2015 年约新发 46.61 万，死亡 42.21 万。大多数 HCC 是由多种原因引起的肝硬化，包括病毒性肝炎，过量饮酒，血色素沉着症和代谢综合征^[1]。

原发性肝癌主要包括肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(Intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和 HCC-ICC 混合型 3 种。3 者在发病机制、生物学行为、组织学形态、治疗方法以及预后等方面差异较大，其中 HCC 占 85%~90%^[2]。

1.2 抗 PD-1/PD-L1 单抗联用溶瘤病毒治疗肿瘤的前景

溶瘤病毒是指一大类能选择性裂解癌细胞的病毒，它能诱导多种抗肿瘤机制。一方面可以感染肿瘤细胞并直接引起肿瘤细胞裂解，另一方面裂解过程中释放的相关分子（包括肿瘤特异性抗原）能激发诱导先天性和适应性免疫反应，吸引更多免疫细胞(包括 T 细胞)来继续杀死残余肿瘤细胞，将相对“冷”的肿瘤变为相对“热”的肿瘤，为抗 PD-1 单抗免疫疗法提供更大的用武之地^[3]。虽然溶瘤病毒能有效促进抗肿瘤免疫，但这种炎症反应的增强常常导致 PD-1/PD-L1 在肿瘤微环境的上调，从而介导肿瘤细胞免疫逃逸，减弱宿主抗肿瘤反应。鉴于 PD-1/PD-L1 单抗与溶瘤病毒药理特性和各自单药疗效的局限性，两者联合在理论上能互相取长补短，发挥协同机制，使疗效大大增强。一项 21 例受试者的 Ib 期试验证明溶瘤病毒可以改变肿瘤微环境，提高 PD-1 阻断疗法的效果。该研究中，I 型疱疹病毒 T-Vec 联合抗 PD-1 单抗治疗黑色素瘤，ORR 达到 62%，CR 达到 33%。对该联合疗法有反应的患者肿瘤组织 CD8+ T 细胞比例增加，PD-L1 及 IFN- γ 表达上升，且疗效跟肿瘤组织基线期 CD8+ T 细胞比例或 IFN- γ 水平无关^[4]。

1.3 HX008 注射液临床前研究结果

HX008 是泰州翰中生物医药有限公司自主研发的重组人源化抗 PD-1 单克隆

抗体注射液，已申请国内外专利，属于人 IgG4/Kappa 亚型。以高亲和力与 PD-1 结合，选择性地阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 和 PD-L2 的结合，从而活化 T 淋巴细胞，提高淋巴细胞的增殖以及细胞因子特别 IFN- γ 的分泌。

HX008 注射液的临床前安全性研究在食蟹猴模型中进行，完成了一般药理学、急性毒性实验、长期毒性试验、溶血性及局部刺激试验等。一般药理学研究显示，食蟹猴每周1次，连续4周静脉注射 HX008(5、20、80 mg/kg组)，HX008 对各组猴血压、II导联心电图及呼吸频率均无明显影响。急性毒性试验中，食蟹猴单次静脉注射 HX008(200 mg/kg)并观察14天，各组均未见动物死亡。各给药组一般情况、体重、摄食量、体温、心电图、血压、血液学、血液生化、尿液、组织病理学均未见明显异常改变，研究提示 HX008 最大耐受剂量(MTD)为200 mg/kg。长期毒性试验中，食蟹猴每周1次、连续4周(共5次)静脉注射给予5、20、80 mg/kg的HX008，停药恢复28天。各组猴一般状态、摄食量及体重、体温、眼科检查、II导联心电图、呼吸频率、血液学及血生化检查、尿液检查、免疫指标(免疫球蛋白、补体、免疫复合物、T淋巴细胞亚群、B淋巴细胞、单核细胞、NK细胞)、细胞因子(IL-2、IL-6、IL-10、IFN- γ 、TNF- α)、甲状腺激素、脏器重量与系数及脏器的组织病理学检查等均未见明显异常改变。研究提示 HX008 的无毒性反应剂量(NOAE)为80 mg/kg，

HX008 治疗 HuGEMM 小鼠 MC38 肿瘤模型的药效学研究显示，在分组后第 13 天，HX008, 5 mg/kg, BIW \times 3 组、HX008, 10 mg/kg, BIW \times 3 组与 Pembrolizumab, 10 mg/kg, BIW 组的荷瘤鼠无明显体重降低或死亡。肿瘤生长抑制率彼此之间无统计学差异($P>0.05$)。

HX008 在人非小细胞肺癌细胞株(HCC827)异种移植 NCG 小鼠模型(GVHD 动物模型)中进行的药效学研究显示。在分组后第 13 天，HX008, 5 mg/kg, BIW, iv 组和 HX008, 10 mg/kg, BIW, iv 组均优于 Nivolumab, 5mg/kg, BIW, po 组。总体来看，HX008 与同类药的药效学基本相似。

临床前研究结果显示，HX008 注射液结构明确，产品稳定性良好，药物活性、动物 PK，药效动力学和安全性方面的结果均支持该药物在人体进行临床试验。

国家食品药品监督管理总局(National Medical Products Administration, NMPA)药

物临床试验批件号为 2017L04642，HX008 注射液多个适应症的 I、II、III 期临床试验正在进行中。

1.4 HX008 Ia 期临床研究结果

1.4.1 基本情况

目前在复旦大学附属肿瘤医院启动的重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体 HX008 注射液治疗晚期实体瘤患者的耐受性及药代动力学的 Ia 期临床试验，现已按照方案完成剂量完成 1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg 的剂量爬坡入组，及固定剂量 200mg 的入组，各组人数分别为 6、8、6、10 例。以上患者完成给药后 21 天的 DLT 观察。

1.4.2 安全性数据初步分析

截止 2019 年 12 月，HX008 Ia 期临床研究所有级别的治疗相关不良事件（treatment-related adverse events, TRAEs）发生率为 93.3%（28/30），绝大多数为 3 级以下不良事件； ≥ 3 级的 TRAE 发生率为 33.3%，主要有胃肠出血 6.7%（2/30）、呼吸困难 6.7%（2/30）、食欲下降 3.3%（1/30）、免疫介导的肝炎 3.3%（1/30）、 γ -谷氨酰转移酶升高（1/30）、支气管炎 3.3%（1/30）、贫血 3.3%（1/30）等。

1.4.3 有效性初步分析

截止至 2020 年 1 月，达到疗效评估时间的受试者 29 例，其中 5 例部分缓解（PR），客观缓解率（ORR）为 16.7%（5/30），6 例疾病稳定（SD），疾病控制率（DCR）为 36.7%（11/30），疗效数据不低于国内外的报道研究。

1.4.4 HX008 Ia 期研究药代动力学和抗药抗体数据

在 1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg 和 200mg 固定剂量组的平均半衰期分别为 553.19 h(23.05 天)、408.75 h(17.03 天)、564.11 h(23.50 天)和 431.28 h(17.97 天)，总体平均半衰期为 489.33h(20.39 天)，3 mg/kg 剂量组与 200mg 固定剂量组的药代动力学参数十分接近。PK 结果显示 HX008 在 1mg/kg 至 10mg/kg 剂量范围内，单次给药后和稳态下的 C_{max} 和 AUC 随剂量基本成比例增加。HX008 具有相当

长的半衰期，在不同剂量下半衰期较为接近，专家分析后建议，3 mg/kg 的个别受试者在第 21 给药前仍有 1 mg 的残余药量，结合国内外 PD-1 单抗 PK 数据，推荐后期给药剂量为 3 mg/kg 或固定剂量 200 mg，每 3 周给药一次。

截止 2018 年 12 月 18 日共 118 个样本，仅 11 号受试者给药前为阳性，其余均为阴性，提示 HX008 免疫原性低。

1.5 OH2 溶瘤病毒概述

溶瘤单纯疱疹病毒(Oncolytic HSV, 简称为 OHSV)是肿瘤免疫治疗的新手段，具有强效、特异、广谱、安全及易于生产制备等特点。单纯疱疹病毒(HSV)分 2 型：I 型(HSV1)和 II 型(HSV2)。武汉滨会生物科技股份有限公司用基因重组技术对野生型单纯疱疹病毒 II 型(HSV2)进行基因改造获得 OH2 溶瘤病毒，能选择性地在肿瘤细胞内生长繁殖，杀伤肿瘤细胞并能增强机体的抗肿瘤免疫。OH2 溶瘤病毒的抗肿瘤机制有以下三方面：

- (1) 选择性地在肿瘤细胞内繁殖并杀灭肿瘤细胞。
- (2) 剔除免疫抑制基因 ICP47，表达携带的免疫增强基因(GM-CSF)，增强特异性抗肿瘤免疫反应。
- (3) 病毒在瘤内繁殖引起的急性炎症反应有利于打破肿瘤免疫耐受。

1.6 OH2 临床前研究数据

OH2 溶瘤制剂临床前药理毒理委托中检院(中国食品药品检定研究院)安评中心完成全部研究，安评中心已完成药物的分布以及小鼠和猴的急毒、慢毒性研究，实验结果摘要如下：

小鼠的单次剂量的急毒性研究。GLP 条件下 BALB/c 小鼠单次皮下/静脉注射生理盐水、空白溶媒、2E6 或 4E6 CCID50/只 OH2，动物耐受性良好，临床症状均未见明显异常。与阴性对照组相比，动物体重未见明显增长。给药后 15 天，大体病理学检查各组织器官均未见明显异常。生化指标无明显异常。提示 GLP 条件下，BALB/c 小鼠单次皮下注射 OH2 的最大无明显毒性反应剂量(NOEL)为 4E6 CCID50/只(按小鼠体重 20g/只计算，为 2E8 CCID50/kg)。

小鼠的多次剂量慢毒性研究。在 GLP 条件下进行了 BALB/c 小鼠皮下注射 OH2

重复给药毒性研究,约 7-8 周 BALB/c 小鼠皮下分别注射溶媒对照品稳定剂或 1E5、1E6、2E6 CCID50/只 OH2,每周给药 1 次,共给药 6 次,给药体积为 0.2mL/只;恢复期 8 周。按照体重剂量计算(小鼠体重按照 20g,人体重按照 50kg 计算),低、中、高剂量相当于临床拟用剂量的 8、83、167 倍;按照体表面积剂量计算,相当于临床拟用剂量的 1、8、16 倍。实验期间,动物的临床症状、体重、摄食量、血液学、血凝、外周血 T 淋巴细胞分布、血清生化各项指标均未见与供试品相关的明显改变。GM-CSF 检测结果表明,OH2 治疗后,在小鼠血清中 GM-CSF 无明显的升高,小鼠体内也未产生针对 GM-CSF 的抗体。HSV-2 抗体测定结果显示,雌性低剂量组、雌雄中、高剂量组动物体内均含有抗 HSV-2 的抗体,表明 OH2 在小鼠体内能够引起针对病毒载体的免疫反应。除溶媒及供试品对注射部位的局部刺激及相应淋巴结的变化外,动物的脏器重量未见与供试品相关的明显改变。提示本实验条件下, BALB/c 小鼠皮下注射 OH2,每周给药 1 次,连续给药 6 次,无明显毒性反应剂量(NOEL)为 2E6 CCID50/只,约 1E8 CCID50/kg。

食蟹猴的多次剂量的急毒、慢毒性研究。在 GLP 条件下进行了食蟹猴皮下注射 OH2 重复给药毒性研究,采用年龄约为 3.5-4.5 岁的食蟹猴,整个实验共使用 30 只食蟹猴,雌雄各半,分成 3 个组别:溶媒对照组、OH2 低剂量组(3E6 CCID50/kg)、高剂量组(6E6 CCID50/kg),每组 10 只动物。各组动物皮下注射给药,每周给药 1 次,共给药 6 次。末次给药第 2 天及恢复期结束时分别解剖 18 只及 12 只动物。30 只动物均为计划剖检,给药后未出现濒死或死亡动物。给药结束后食蟹猴大体剖检和计划剖检动物,所有脏器重量和相对重量未见规律性变化。给药结束动物及恢复期结束动物未见规律性大体剖检改变。食蟹猴皮下注射 OH2 重复给药 5 周毒性研究中,与供试品相关的病理学改变为注射部位混合细胞浸润,恢复期结束,病变有所减轻。其余组织器官未见与供试品相关的病理学改变。

1.7 OH2 注射液临床研究结果

OH2注射液于2018年6月28日获得国家药品监督管理局临床试验批件,批件号为:2018L02743,先后开展编号为OH2-I-ST-01和OH2-I-ST-02的两个I期临床试验,两个试验共招募22例受试者,全部受试者经历单次给药和多次给药阶段,

目前在对两个I期临床试验的DLT观察中，22例受试者均未出现DLT。OH2-I-ST-01临床试验12例受试者共发生12例不良事件，其中1例受试者发生3级不良事件，6例受试者发生2级不良事件，12例受试者发生1级不良事件。共10例受试者发生不良反应，主要的不良反应为发热、皮疹，均为1级的，未经治疗均自行痊愈。OH2-I-ST-02临床试验发生共发生10例不良事件，其中7例受试者发生2级不良事件，1例受试者发生1级不良事件，不良反应共发生7例，其中1级不良反应发生6例，2级不良反应发生4例，主要的不良反应为发热、胆红素升高，均为1-2级，未经治疗均自行痊愈。提示OH2注射液有非常出色的安全性。

对编号为OH2-I-ST-01临床试验的9例受试者肿瘤总体评估结果显示，9例受试者中有7例受试者为疾病进展(PD)，2例受试者显示为疾病稳定(SD)，其中一例靶病灶评估为PR，初步显示出良好的抗肿瘤效应；对编号为OH2-I-ST-02临床试验的可评估的5例受试者中有1例疾病稳定(SD)，4例疾病进展(PD)。

HX008注射液与OH2注射液前期经过大量的药学研究、非临床研究数据证明单药安全性和耐受性良好，非临床研究中未发现非预期的不良作用。HX008注射液和OH2注射液单药分别完成临床I期爬坡试验、确认II期推荐剂量，同时获得单药初步有效性数据，为开展HX008注射液和OH2注射液联合用药的临床研究提供充分数据支持。

2 研究目的

2.1 主要研究目的

- (1) 评价 HX008 单抗联用 OH2 溶瘤病毒治疗晚期肝癌的安全性和耐受性，探索该方案中 OH2 在人体的最大耐受剂量(MTD)；
- (2) 2)初步探索 HX008 单抗联用 OH2 溶瘤病毒治疗晚期肝癌的 ORR 和 12 个月 OS 率；

2.2 次要研究目的

- (1) 观察 HX008 单抗和 OH2 溶瘤病毒(包括病毒表达的 GM-CSF 蛋白)的药代动力学(Pharmacokinetics, PK)特征；

- (2) 通过检测抗药物抗体(Anti-drug antibody, ADA)的产生来评估 HX008 注射液和病毒表达的 GM-CSF 蛋白的免疫原性；
- (3) 初步评价 HX008 单抗联用 OH2 溶瘤病毒治疗晚期肝癌的 PFS, OS, DCR, DOR;

2.3 探索性目的

检测受试者肿瘤组织 PD-L1 表达或其他免疫相关生物标志物水平，分析生物标志物水平与受试者疗效之间的相关性，为明确获益优势人群提供参考。

3 试验设计

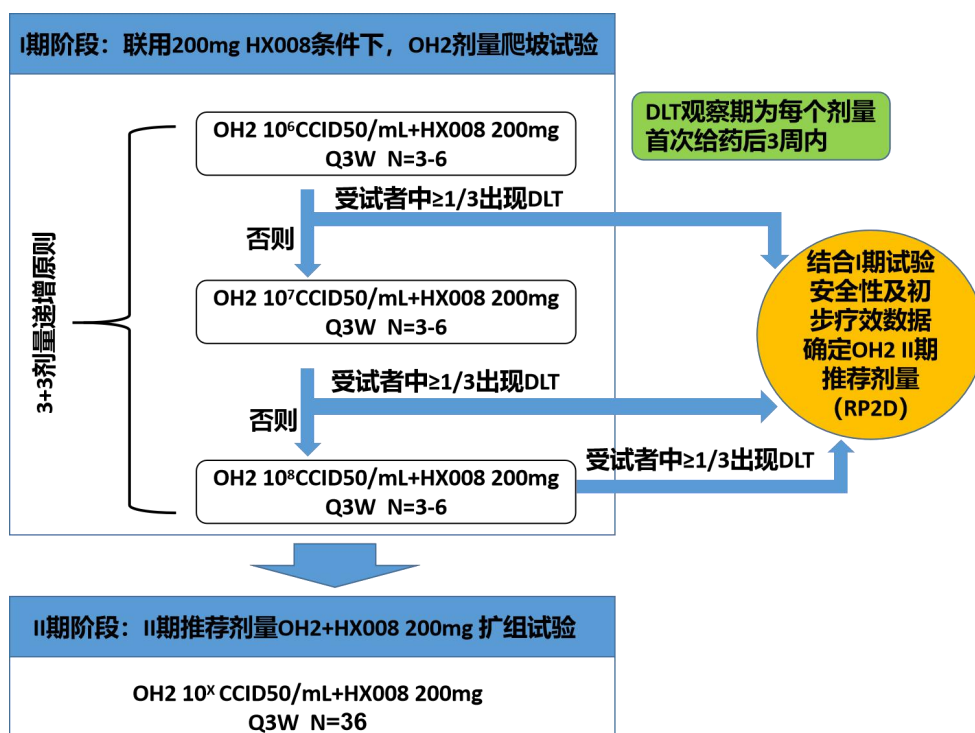
3.1 方案设计依据

- 《药品注册管理办法》
- 《药物临床试验质量管理规范》
- 《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》
- 《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》

3.2 总体设计

本研究为多中心开放性，OH2 注射液 10^6 、 10^7 和 10^8 CCID₅₀/mL 3 个浓度剂量分别与 200mg 固定剂量 HX008 注射液联合用药的 I 期剂量爬坡及 II 期扩组研究。拟在系统性标准一线治疗失败(疾病进展或不耐受)的晚期肝细胞癌患者中开展研究，主要评估 HX008 联用 OH2 方案的安全性，初步探索该方案的有效性 (ORR 和 12 个月 OS 率)。

本研究分为 I 期爬坡阶段和 II 期扩组阶段二部分：



I期爬坡阶段：OH2 注射液设计 3 个浓度剂量组 10^6 、 10^7 和 10^8 CCID50/mL，分别与 200mg 固定剂量 HX008 注射液联合用药，每 3 周给药 1 次，采用“3+3 剂量递增原则”来确定 OH2 注射液的最大耐受剂量(MTD)。

DLT 观察期为每个剂量首次给药后 3 周内。

“3+3”剂量递增原则：

本研究将采用“3+3 剂量递增原则”来确定 OH2 注射液的 MTD。MTD 定义为在至少 6 例受试者给药后少于三分之一的受试者出现 DLT 的最高试验剂量。也就是说 MTD 剂量组中最初 6 例受试者中最多只能一位受试者有 DLT。若 MTD 剂量组受试者多于 6 例时，仍必须满足少于三分之一的受试者出现 DLT。

1) 如果某一剂量组最初 3 例受试者都未出现 DLT，则入组 3 例新受试者进入下一个递增剂量组，原受试者可继续接受原剂量治疗。

2) 如果某一剂量组最初 3 例受试者中有 1 例受试者在初次给药后 21 天内出现 DLT，则在该剂量组增加 3 例受试者。如果新增 3 例受试者均未出现 DLT，则可入组 3 例新受试者进入下一递增剂量组。如果新增 3 例受试者中有 1 例或 1 例以上出现 DLT，则意味 MTD 已被超过(6 例受试者中 \geq 三分之一出现 DLT)。将不再继续剂量递增。

3) 如果某一剂量组最初 3 例受试者在初次给药后 21 天内有 2 例或以上受试

者出现 DLT，则表示 MTD 已被超过，将不再扩增该剂量组(扩增到 6 例受试者前已知有 \geq 三分之一受试者出现 DLT)，并停止剂量递增。

4) 当 MTD 被超过时，前一低剂量组(或申办方和研究者共同确定的新剂量继续探索给药剂量)将被确定为 MTD。如果此剂量组不足 6 例受试者，则增加到总共 6 例受试者。如 6 例受试者中少于 2 例(即少于三分之一)受试者出现 DLT，则该剂量为 MTD。

5) 如 OH2 注射液剂量增加到 10^8 CCID₅₀/mL 仍未达到 MTD，直接由申办方和研究者将根据已有的综合试验数据推荐之后用药剂量。

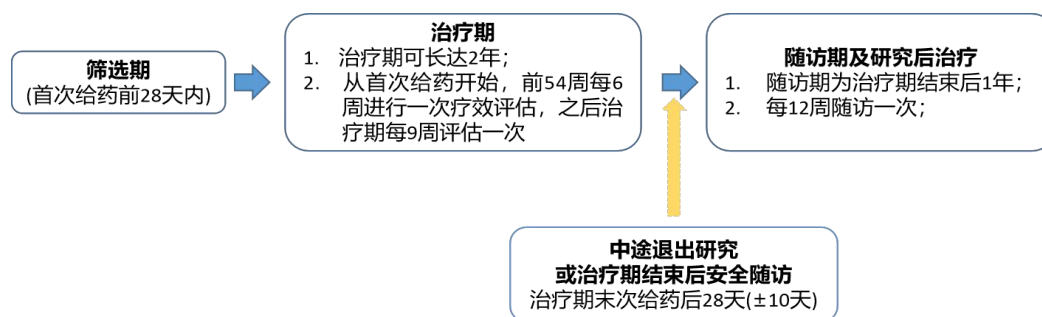
为安全起见，每个剂量组的第一例受试者用药需与之后给药受试者间隔大于或者等于 1 天(24 小时)。受试者只有在第一次给药后没有出现不能耐受的毒性，且研究者判断受试者仍适合继续给药治疗，才能继续接受药物治疗。

如果在第一次给药时，受试者因 DLT 以外的其他原因而没能接受全部的预定注射剂量，这个受试者将被替换。出现 DLT 的受试者，可由研究者根据受试者的实际状况判断是否终止治疗，并不会被替换。

II 期扩组阶段:依据 I 期阶段确定的一个 OH2 浓度剂量，进行 OH2 联合 HX008 的 II 期阶段扩组研究，入组 15 例以上受试者。

本研究（包括 I 期和 II 期）肿瘤评估按照实体肿瘤的疗效评价标准 1.1 版 (RECIST Version 1.1)，但患者是否继续治疗是根据 iRECIST 评估结果进行判断。如患者首次出现疾病进展，由研究者判断是否需要在 4-8 周或方案规定的下一次肿瘤评估访视时回中心进行临床肿瘤影像学检查来证实评估结果。期间，经研究者判断受试者可从治疗中继续获益且临床稳定 [临床稳定要求体能状况没有恶化，即与疾病进展相关的疾病相关症状(如疼痛或呼吸困难)没有出现临床相关的加重(可理解为需要增加姑息性干预)，而且不需要加强对疾病相关症状的管理，包括增加镇痛、放疗或其他姑息治疗]；且未伴随高危因素，如：中枢神经系统出现新发病灶、肝门部阻塞性黄疸、出现肝衰、继续治疗会影响重要器官功能等；同时受试者自愿接受(需另外签署继续给药相关的知情同意书)，可持续试验药物治疗，直至疾病进展获得影像学证实。

本研究分为筛选期、治疗期、随访期。



治疗期可持续给药直至研究者认为受试者不再获益,或受试者产生不可耐受的毒性,或受试者撤回知情同意,或疾病进展,或受试者在试验期间采用除方案规定的其它抗肿瘤药物治疗,或受试者死亡,或失访,或给药已满2年(以最早发生的为准)。

停止研究治疗后,或治疗期已满2年,患者即进入生存随访期。受试者因任何原因中途退出研究/治疗期结束,治疗期末次给药后28天(±10天)尽可能进行一次安全性随访,收集受试者生命体征、体格检查及停药后的血液检测等检查结果(以上检查均为可选项,尽可能进行检查评估)。疾病未进展(且未采用其它抗肿瘤治疗)的患者,仍需每12周进行一次回院随访(其中肿瘤评估时间点由治疗期连贯顺延确定,其它检查的时间点由末次用药算起);已发生疾病进展,或采用其它抗肿瘤治疗的患者,仅需每12周进行一次生存随访,允许接受电话随访。针对每位受试者个体而言,随访至他/她撤回知情同意,或受试者死亡,或失访,或他/她退出研究或治疗期结束后1年(以最早发生的为准)。

申办方保留在特殊情形下终止提供研究药物的权利,包括但不限于:

- 1) 申办方终止开发该产品;
- 2) 受试者有其它合理的替代治疗方案。

3.3 样本量

I期剂量爬坡阶段: 入组3-18例受试者。

II期扩组阶段: 依据爬坡阶段的安全性及疗效数据确定一个OH2浓度剂量,进行该剂量OH2联合HX008扩组II期研究,采用One-sample proportion test 计算样

本量，假设本研究中HX008联合OH2治疗晚期肝癌的ORR为19%，当入组32例受试者时将有75.5%的把握度在总体双侧 16.7%的 α 水平证明本研究中HX008联合OH2疗效优于无效假设(7%)。考虑到约10%脱落率，一共需入组36例受试者。

4 研究人群

4.1 入选标准

患者必须满足以下所有入选标准才可入组本试验：

- 1) 自愿签署知情同意书，了解本研究并愿意遵循而且有能力完成所有试验程序；
- 2) 男女不限，年龄 ≥ 18 岁(以签署知情同意书当天为准)；
- 3) 病理诊断为HCC巴塞罗那分期(Basel Clinic Liver Cancer, BCLC)B期或C期，对局部治疗或根治性疗法(如肝移植、手术、或消融术)不适用或复发难治的肝细胞癌患者(纤维板层肝细胞癌和肝/胆混合型癌除外)；
- 4) 经过至少一线的系统性标准治疗(包括索拉非尼、仑伐替尼、以奥沙利铂为主的化疗等)失败(疾病进展或不耐受)的患者。对于新辅助/辅助治疗，如果在治疗期间或治疗结束后6个月内发生疾病进展，则认为是一线治疗失败。化疗不耐受定义为：发生 ≥ 4 级血液毒性， ≥ 3 级非血液毒性，或 ≥ 2 级心脏、肝脏、肾脏损伤；索拉非尼/仑伐替尼不耐受定义为：发生 ≥ 2 级的治疗相关不良事件，且这些不良事件尽管给予支持性治疗，在索拉非尼/仑伐替尼停药至少7天并且经过减量给药后再次出现，导致病人要求或医生建议终止索拉非尼/仑伐替尼治疗；
- 5) 既往系统性治疗(包括抗肿瘤中药及中成药)结束距本研究首次用药需 ≥ 2 周，既往任何针对靶病灶的局部治疗(包括但不限于手术、放疗、肝动脉栓塞、经导管动脉化疗栓塞术(TACE)、肝动脉灌注、射频消融、冷冻消融或经皮乙醇注射)治疗结束距本研究首次用药需 ≥ 4 周；
- 6) 能提供福尔马林固定或石蜡包埋的肿瘤组织，或未染色的肿瘤组织切片；
- 7) 首次给药前7天内美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分体能状态为0或1；
- 8) 预计生存期至少3个月；
- 9) 首次给药前7天内Child-Pugh分级为A；

- 10) 根据肝癌评价标准(RECIST v1.1), 受试者须有至少 1 个颅外可测量靶病灶, 且该病灶适于瘤内注射(能满足瘤体内注射 1mL 容量的要求); 如果先前的放射病灶作为靶病灶, 则该病灶必须在放射治疗后出现影像学进展, 如果有至少 1 个其他可测量的靶病灶, 则可将以前的放射病灶作为非靶病灶进行随访;
- 11) 允许无中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)转移的患者入组。针对无症状的 CNS 转移或经过治疗无症状的 CNS 转移患者, 须经 MRI/CT 检查临床稳定/无疾病进展超过 4 周, 并且至少 4 周内无需类固醇药物和/或其他针对 CNS 转移, 则可以入组;
- 12) 有适宜的器官及造血功能, 根据以下实验室检查:
- 血常规指标(获得实验室检查的前 14 天内不允许给予任何血液成分、细胞生长因子、白蛋白及其他纠正治疗的药物)
 - 嗜中性细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$;
 - 白细胞绝对计数(WBC) $\geq 3.0 \times 10^9/L$;
 - 血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$;
 - 血红蛋白 $\geq 80g/L$;
 - 血生化指标(筛选检查前 14 天内未接受过白蛋白输注)
 - 白蛋白 $\geq 29g/L$;
 - 血清肌酐 ≤ 1.5 倍正常值上限(ULN)或肌酐清除率(clearance of creatinine, CCr) $\geq 50mL/min$ (Cockcroft-Gault 公式);
 - AST 和 ALT < 5 倍 ULN;
 - 血清总胆红素(TBIL) ≤ 1.5 倍 ULN;
 - 凝血酶原时间(PT)的国际标准化比率(INR) ≤ 2.3 或者 PT 超出正常水平范围上限值 ≤ 6 秒;
 - 尿蛋白 $< 2+$, 对基线时尿常规检测显示尿蛋白 $\geq 2+$ 的患者, 应进行 24 小时尿液采集且 24 小时尿蛋白定量 $< 1g$;
- 13) 乙肝患者必须在签知情前至少完成 4 周的抗病毒治疗, 且本研究药物首次给药前 7 天内未接受过抗病毒类药物, 14 天内未接受过 PEG-IFN 治疗, 筛选期病 HBV 毒滴度 (qPCR)需 $< 100 IU/mL$; 丙肝患者若参与本研究期间可以接受

HCV 直接抗病毒药物治疗，则入组时不对 HCV 病毒滴度做限制。

- 14) 男性受试者和育龄期女受试者应同意从签署知情同意书开始直至最后一次给药后 3 个月内采取有效的、被研究者认可的避孕措施；
- 15) 出现生殖器官疱疹的受试者，需要疱疹治愈后 3 个月才能入组。

4.2 排除标准

具有以下任何一项的患者不能入组本研究：

- 1) 首次使用本研究药物前 5 年内曾诊断为任何其他恶性肿瘤的患者，除外具有低转移风险和死亡风险的恶性肿瘤(5 年生存率>90%)，如经充分治疗的基底细胞或鳞状细胞皮肤癌或宫颈原位癌及其他原位癌；
- 2) 以往治疗的不良反应未能恢复至 CTCAEv5.0 等级评分≤1 级，除外脱发和入选标准中特殊项(如血红蛋白、AST、ALT、INR)；
- 3) 有肝性脑病史者；
- 4) 患有活动性(过去 2 年内需要系统性治疗的)、或有病史且有可能复发的自身免疫性疾病的受试者(如：全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症性肠病、自身免疫性甲状腺疾病、多发性硬化，血管炎、肾小球炎等)，或高风险(如接受过器官移植需要接受免疫抑制治疗)的患者。但允许患以下疾病的受试者入组：
 - 采用固定剂量的胰岛素后病情稳定的 I 型糖尿病患者；
 - 只需接受激素替代治疗的自身免疫性甲状腺功能减退症，或桥本炎患者；
 - 无需进行全身治疗的皮肤疾病(如湿疹，占体表 10%以下的皮疹，无眼科症状的银屑病等)；
- 5) 预期在本研究期间包括 28 天筛选期有重大手术的患者；
- 6) 入组前 14 天内或已知研究期间需要接受全身用皮质类固醇(剂量相当于>10mg 强的松/天)或其他免疫抑制药物治疗的受试者；以下情况允许入组：
 - 允许受试者使用局部外用或吸入型糖皮质激素；
 - 允许短期 (≤7 天) 预防性使用皮质类固醇（例如治疗造影剂过敏）或用于治疗非自身免疫性疾病（例如接触性过敏原引起的迟发型超敏反应）；
- 7) 需要对症治疗的骨转移的患者，未经治疗或在入组前最佳稳定给药(双膦酸盐或 RANK-L 抑制剂治疗)<4 周。

- 8) 通过适当干预后无法控制的胸腔积液、心包积液或仍需经常引流腹水(每月一次或更频繁)。
- 9) 既往 6 个月内出现过门静脉高压导致的食管或胃底静脉曲张出血事件。首次给药前 3 个月内已知的内镜检查存在重度(G3)静脉曲张。有门静脉高压证据(包括影像学检查发现脾大)，经研究者评估出血风险高者；
- 10) 既往 6 个月内有：控制不良的心律失常(包括 QTc 间期男性 ≥ 450 ms、女性 ≥ 470 ms)(QTc 间期以 Fridericia 公式计算)；纽约心脏协会分类 III/IV 级心力衰竭病史；严重的动、静脉血栓栓塞事件，包括心肌梗死、不稳定型心绞痛、脑血管意外或一过性脑缺血发作、肺动脉栓塞、深静脉血栓或其它任何严重血栓栓塞的病史。植入式静脉输液港或导管源性血栓形成，或浅表静脉血栓形成，经过常规抗凝治疗后血栓稳定者除外。允许预防性使用小剂量低分子肝素(如依诺肝素 40 mg/天)；
- 11) 6 个月内门静脉主干癌栓同时累及对侧门静脉分支，或同时累及肠系膜上静脉。下腔静脉癌栓；
- 12) 有严重凝血功能障碍或其他明显的出血倾向证据：在随机前 2 周内出现任何原因的临床显著的咯血或肿瘤出血；在入组前 2 周内使用出于治疗目的的抗凝治疗(低分子量肝素治疗除外)；需要接受抗血小板治疗。当前或近期(在入组前 10 天)连续使用过阿司匹林(> 325 mg/d)、氯吡格雷(> 75 mg/d)或使用双嘧达莫、噻氯匹定或西洛他唑进行治疗。转移病灶侵犯大血管，呼吸道或中纵隔，且有明显出血风险的患者；
- 13) 活动性肺结核(TB)，正在接受抗结核治疗或者首次给药前 1 年内接受过抗结核治疗者；
- 14) 伴有活动性消化道溃疡、肠不全梗阻、消化道活动性出血、穿孔的患者；
- 15) 患有间质性肺疾病、非传染性肺炎、肺纤维化、急性肺疾病的患者；
- 16) 未控制稳定的系统性疾病，包括但不限于心脑血管疾病、糖尿病、高血压(例如，收缩压 ≥ 150 mmHg 和/或舒张压 ≥ 100 mmHg)等；
- 17) 有感染人类免疫缺陷病毒病史，或患有其他获得性、先天性免疫缺陷疾病，或有器官移植史，或干细胞移植史；

- 18) 首次给药前 4 周内严重感染者，或前 2 周内出现活动性感染需要静脉输注抗生素治疗的患者；
- 19) 已知受试者既往对大分子蛋白制剂/单克隆抗体，对已知对任何 HX008 注射液组成成分发生严重过敏反应者，或对疱疹病毒及药物成分过敏患者；
- 20) 首次给药前 4 周内参加过其他药物临床试验；
- 21) 酒精依赖者或近 1 年内有吸毒或药物滥用史；
- 22) 既往有明确的神经或精神障碍史，如癫痫、痴呆，依从性差者，或存在外周神经系统障碍者；
- 23) 妊娠期或哺乳期女性；
- 24) 首次给药前 30 天内接受过减毒活疫苗的患者；
- 25) 可能会导致以下结果的其它急性或慢性疾病或实验室检测值异常：增加研究参与或研究药物给药的相关风险，或者干扰研究结果的解读，而且根据研究者的判断将患者列为不符合参加本研究的资格
- 26) 研究者认为除以上条件外的其他原因不适合参加该试验的受试者。

5 终止研究标准

研究终止是指临床试验过程中，提前停止方案规定的治疗，主要目的是为了保护受试者权益，保证试验质量，避免不必要的经济损失。

符合以下情况之一者将被视为研究终止：

- 1) 试验中发生或发现不可控的严重安全性问题(如与研究药物相关的严重不良事件，重要的临床前研究安全信息)应及时终止试验；
- 2) 在试验中发现试验方案有重大失误，难以评价治疗效应，或者一项设计较好的方案在实施中发生了重要偏差，再继续下去难以评价治疗效应；
- 3) 申办方要求终止(如经费原因、管理原因等)；
- 4) 药政管理部门或伦理委员会要求终止研究；
- 5) 其它原因；

如研究终止，申办方应以书面的形式及时通知主要研究者、独立伦理委员会(IEC)和政府的相关药品监督管理部门。研究者将负责立刻将本研究的终止决定

告知仍处于研究期间的所有受试者。

6 退出标准

受试者可以随时自愿退出研究。退出研究要记录退出原因。

- 1) 因不良事件退出研究；
- 2) 严重违背方案；
- 3) 失访；
- 4) 受试者自行撤回知情同意；
- 5) 研究者认为受试者需要退出；
- 6) 其它。

7 退出流程

如果患者在完成试验之前退出了试验，应将退出的原因报告给申办方。已经接受过 OH2 和 HX008 注射液治疗而且不能完成所有试验随访的患者，应尽可能要求其返回研究中心以便完成必要的医学评估。因各种原因而退出试验的患者，将随访受试者的治疗结束后至少 28(±10)天内的不良事件(将收集治疗结束后 90 天内的与研究药物可能相关的严重不良事件)。如果退出试验是因为不良事件所致，应在 CRF 中记录不良事件以及相应的治疗措施。随后应对不良事件加以随访。

8 研究药物

8.1 药物基本信息

8.1.1 HX008 注射液

- 药品名称：重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体注射液(HX008)；
- 英文全称：Recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody for injection；
- 成份：活性成分，重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体。辅料，L-组氨酸、甘露醇、聚山梨酯 80；
- 外观：无色至淡黄色澄明液体；
- 规格：10ml：100mg/瓶；

- 保存条件：于 2-8℃ 避光保存；
- 有效期：暂定 24 个月；
- 提供：由泰州翰中生物医药有限公司统一免费提供；

8.1.2 OH2 注射液

- 药品名称：重组溶瘤 II 型单纯疱疹病毒(OH2 注射液)注射液(Vero 细胞)；
- 成份：主药为 OH2 病毒，辅料为稳定剂，包含肌醇、山梨醇、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、氯化钠；
- 剂型：注射液。本品为无菌冷冻液，置于中硼硅玻璃小瓶中，应用卤丁基橡胶塞子、铝密封和聚丙烯覆盖；
- 规格：1mL/支，3 种浓度规格：OH2 病毒滴度=6lgCCID50/支，7lgCCID50/支，8lgCCID50/支。(CCID: cell culture infective dose, 细胞培养感染量，细胞培养感染量，4lg CCID50=104)
- 保存条件：-70℃(-94°F)以下
- 有效期：2 年
- 用法：使用前解冻，抽吸到注射器
- 提供：武汉滨会生物科技股份有限公司生物创新园分公司统一免费提供。

8.2 药物配制

8.2.1 HX008 注射液配制方法

根据计算出的所需药物体积，抽取相应体积的 HX008 注射液加入 0.9% 生理盐水输液袋中。轻轻翻转输液袋，使药物混合均匀，严禁剧烈震荡以免产生泡沫。详细的药物配置及使用方法，另附相关操作手册。

8.2.2 OH2 注射液配制方法

根据临床拟用剂量选择合适规格的研究药物(可参考下表)。设置恒温水浴箱水温温度至 37℃，将药物从冰箱中取出，置于水浴箱中，期间可用手轻轻晃动瓶体，加速其复溶，水浴时间约 10-15 秒。至研究药物完全融化，取出后应立即使用。如需要放置备用，应置于 4℃ 冰箱保存，并在 3 小时之内使用；

靶注射病灶长径	注射容量
≤1.5 cm	最多 1 mL

> 1.5 cm 至 ≤ 2.5 cm	最多 2 mL
> 2.5 cm 至 ≤ 5.0 cm	最多 4 mL
> 5.0 cm	最多 8 mL

8.3 给药方案

HX008 注射液为固定剂量 200mg，每 3 周给药 1 次。I 期 OH2 注射液设计 3 个浓度剂量组 10^6 、 10^7 和 10^8 CCID50/mL，每 3 周给药 1 次。每个剂量组前 3-6 例受试者首次给药后进行 3 周 DLT 观察，若该剂量组 $< \frac{1}{3}$ 受试者出现 DLT 则进行高剂量组爬坡。II 期 OH2 注射液设计 1 个浓度剂量，依据爬坡阶段的安全性及疗效数据来确定，每 3 周给药 1 次。

每次给药，先选择肿瘤病灶进行 OH2 瘤内注射，至少间隔半小时后进行 HX008 静脉输注，输注时间为 60min(± 15 min)，并于 OH2 瘤内注射后 24h 内完成。

瘤内注射 OH2 注射液，每例受试者单次最多接受 8 mL 对应浓度剂量的 OH2 注射液，即 10^6 CCID50/mL 剂量组受试者单次最多注射剂量为 8×10^6 CCID50， 10^7 CCID50/mL 剂量组受试者单次最多注射剂量为 8×10^7 CCID50， 10^8 CCID50/mL 剂量组受试者单次最多注射剂量为 8×10^8 CCID50。靶注射病灶能接受的研究药物的注射容量与病灶的长径有关，详见 8.2.2。

如果注射体积超过单个病灶限定容量的，可选择另一个靶病灶注射。尽量使药物能够均匀的分布到肿瘤组织中，并尽量避免药物由注射孔溢出。注射过程中，应严格执行无菌操作的原则。

用药时长：

I 期爬坡阶段：

OH2 注射液进行瘤内注射，给药至受试者出现 PD 或无可瘤内注射的病灶或不耐受或方案规定的最长治疗期。

HX008 注射液进行静脉输注，给药至受试者出现 PD 或不耐受或方案规定的最长治疗期。

II 期扩组阶段：

OH2 注射液进行瘤内注射，给药至受试者出现 PD 或无可瘤内注射的病灶或不耐受或方案规定的最长治疗期。

HX008 注射液进行静脉输注，给药至受试者出现 PD 或不耐受或方案规定的最长治疗期。

治疗期 2 年，可根据伦理委员会意见由 PI 酌情调整 OH2 用药持续时间。

HX008 注射液的输液时间为 60 min(± 15 min)，若输液过程中患者出现头晕、寒战、皮疹等轻度过敏反应时，应立即暂停给药，待恢复后由研究者判断是否继续给药，可适当降低输液速度(由研究者判断)，输液时间可相应延长(由研究者判断)。

8.4 用药注意事项

8.4.1 HX008 的注意事项

- 1) 配制好的试验药物应尽快使用；
- 2) HX008 注射液严禁未经稀释用于静脉输注；
- 3) 试验药不含防腐剂，药物配制过程应严格遵守无菌操作原则；
- 4) HX008 配制药液时应先检查药物是否在保质期内，药瓶中药液是否澄明，如有沉淀、絮状或颗粒状物质，应更换新的药物。
- 5) 输液过程应在符合 GCP 要求，具备完善急救措施的病房中由具备资质的专业医护人员进行，医护人员应全程监护受试者；
- 6) HX008 首次给药输液结束后，受试者应在病房中至少观察 2h，期间给予常规饮食并避免剧烈活动。受试者出现任何不良反应均应及时予以处理。
- 7) 不良反应：本品种药物主要不良反应包含：结肠炎或腹泻，肺炎，肝炎，甲状腺功能亢进，垂体炎，1 型糖尿病，肾炎，皮疹等。所有蛋白类制品都可能引起过敏反应，输注 HX008 注射液过程中可能会出现与输液有关的过敏反应，如：发热、寒战、瘙痒、皮疹、呼吸困难、低血压等症状。
- 8) 预防用药：所有蛋白类制品都可能引起过敏反应，研究者应予以关注。输注 HX008 注射液前一般不需使用糖皮质激素或抗组胺药物进行预处理，但过程中仍可能会出现与输注有关的过敏反应，如：发热、寒战、瘙痒、荨麻疹、

呼吸困难、低血压等症状。输液反应大多出现在输注过程中或输注后 1~2 小时内，可在输注开始时和过程中采取相应的治疗措施。当受试者发生输液反应时应及时处理。若出现输液反应，则以后每次给药时，于滴注前 30~60min，预防使用解热镇痛剂(如对乙酰氨基酚)、抗组胺药(如苯海拉明)、肾上腺素皮质激素(如地塞米松)，以降低输液反应的发生的风险。部分输注反应可能发生于后续用药阶段，即使在首次使用后未出现任何级别的输液反应，后续的用药过程仍应在医生的监护下进行。

对出现严重输液反应的受试者，特别是有严重呼吸困难，支气管痉挛和低氧血症的受试者应立即停止滴注，待所有的症状消失和实验室检查恢复正常后，由研究者判断是否继续滴注；如恢复滴注，此时滴注速度不能超过原滴注速度的一半，如再次发生相同的严重不良事件，应考虑停药。

8.4.2 OH2 的注意事项

- 1) 配制好的试验药物应尽快使用；
- 2) 试验药不含防腐剂，药物配制过程应严格遵守无菌操作原则；
- 3) OH2 储存和用药过程中应注意避免反复冻融，反复冻融不宜超过 2 次。超过规定储存条件或已过有效期之研究药物，应及时废弃。

8.5 给药调整原则/停药标准

HX008 给药调整

在 DLT 观察窗口期内发生的非 DLT 不良事件时，原则上不予医学处理(包括但不限于：剂量暂停、对症处理)，以便观察试验药物可能的不良反应及其程度和可逆性。但一旦出现方案规定的 DLT 毒性时，须立即终止治疗，并积极处理，在 eCRF 上记录使用的药物。

在 HX008 治疗期间出现以下不良事件时，需按表中的说明进行给药调整(暂参考 Nivolumab 说明书制定)，或经研究者和申办方协商后处理。

表 4 拟推荐的给药调整

不良反应	严重程度	给药调整
结肠炎	2 级腹泻或结肠炎	暂停给药 ^a
	3 级腹泻或结肠炎	暂停给药 ^a

不良反应	严重程度	给药调整
	4 级腹泻或结肠炎	永久停药
肺炎	2 级肺炎	暂停给药 ^a
	3 级或 4 级肺炎	永久停药
肝炎	谷草转氨酶(AST)/谷丙转氨酶(ALT)检测值大于正常值上限的 3 至 5 倍(若基线未在正常值范围内, 则大于 3 至 5 倍基线值)或总胆红素检测值大于正常值上限的 1.5-3 倍(若基线未在正常值范围内, 则大于 1.5-3 倍基线值)。	暂停给药 ^a
	AST 或 ALT 多于 5 倍正常上限(若基线未在正常值范围内, 则大于 5 倍基线值)或总胆红素多于 3 倍正常上限(若基线未在正常值范围内, 则大于 3 倍基线值)。	永久停药
垂体炎	2 级或 3 级垂体炎	暂停给药 ^a
	4 级垂体炎	永久停药
肾上腺皮质功能不全	2 级肾上腺皮质功能不全	暂停给药 ^a
	3 级或 4 级肾上腺皮质功能不全	永久停药
1 型糖尿病	3 级高血糖症	暂停给药 ^a
	4 级高血糖症	永久停药
肾炎和肾功能不全	血清肌酐值大于其正常值上限的 1.5 至 6 倍	暂停给药 ^a
	血清肌酐大于其正常值上限的 6 倍	永久停药
皮肤	3 级皮疹(可疑 Stevens Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症需永久停药)	暂停给药 ^a
	4 级皮疹或确认的 SJS 或 TEN	永久停药
脑炎	新发中度或重度的神经学体征或症状	暂停给药 ^a
	免疫介导脑炎	永久停药
其他	其他 3 级不良反应	
	第一次出现	暂停给药 ^a
	同一 3 级不良反应复发	永久停药
	危及生命的或 4 级不良反应	永久停药
	每天需要 10mg 或更大剂量泼尼松或当量治疗, 持续治疗时间超 12 周	永久停药
	2 或 3 级不良反应持续发作大于 12 周或以上	永久停药

*毒性分级根据 NCI-CTCAE 5.0 版进行分级。

a:不良反应改善至 0-1 级时恢复给药

其他永久停药标准:

- 1) 出现疾病进展的受试者,经研究者与申办方讨论排除免疫性假性进展后(根据免疫相关疗效评价标准, iRECIST)停止用药;
- 2) 出现任何临床不良事件或其他并发症,而导致暂停研究药物超过计划用药时间 ≥ 6 周, 或经研究者和申办方讨论后认为需停止研究药物;

- 3) 受试者撤回知情同意书、拒绝继续治疗、退出研究或失访；
- 4) 出现其他显著临床恶化时；
- 5) 申办方终止临床试验。

HX008/OH2 停药标准

- 1) 出现 iCPD(根据免疫相关疗效评价标准, iRECIST), 或 iUPD 后患者临床未稳定 [临床稳定要求体能状况没有恶化, 即与疾病进展相关的疾病相关症状(如疼痛或呼吸困难)没有出现临床相关的加重(可理解为需要增加姑息性干预), 而且不需要加强对疾病相关症状的管理, 包括增加镇痛、放疗或其他姑息治疗]; 另外如果患者 iUPD 后伴随高危因素如: 中枢神经系统出现新发病灶、肝门部阻塞性黄疸、出现肝衰、继续治疗会影响重要器官功能等), 则停用 HX008 和 OH2;
- 2) 出现与 OH2 相关 2 级(CTCAE v5.0 标准)感染类不良事件, 则停用 OH2;
- 3) 出现与 OH2 相关 1 级(CTCAE v5.0 标准)感染类不良事件, 经局部抗病毒治疗或者外用抗病毒药物后 4 周未恢复, 则停用 OH2;
- 4) 没有适于进行瘤内注射的病灶时, 终止 OH2 溶瘤病毒瘤内注射;
- 5) HBV 再激活的患者, 需研究者根据受试者的实际状况(例如, 需要针对 HBV 进行抗病毒治疗)判断是否终止(或暂停)OH2 治疗;
- 6) 出现如 HX008 相关的任何临床不良事件或其他并发症, 而导致 HX008 暂停研究药物超过计划用药时间 ≥ 6 周(相当于距离上次给药 9 周), 则停用 HX008;
- 7) 受试者出现 DLT 后, 可由研究者根据受试者的实际状况判断是否终止 HX008 和 OH2 治疗;
- 8) 出现其他显著临床恶化时, 则停用 HX008 和 OH2;
- 9) 受试者撤回知情同意书、拒绝继续治疗、退出研究或失访, 则停用 HX008 和 OH2;
- 10) 需停止研究药物的其它情况经研究者与申办方讨论后可以停药, 则停用 HX008 和/或 OH2;
- 11) 申办方终止临床试验, 则停用 HX008 和 OH2。

8.6 伴随用药

- 1) 治疗期间不允许使用试验方案规定的治疗方案以外的任何可能影响疗效和安全性评价的治疗, 例如放疗、化疗、抗肿瘤中成药和中药汤剂、抗肿瘤生物制剂、免疫疗法治疗、外科手术治疗等其他抗肿瘤治疗手段(可以针对症状管理

提供姑息和支持治疗。发生骨转移的受试者，如果在入组前已经开始接受双膦酸盐和 RANK-L 抑制剂治疗且最佳稳定给药至少 4 周，则允许使用双膦酸盐，无论适应症。如果因骨痛加重考虑增加正在进行的双膦酸盐类药物的剂量或需要处方双膦酸盐药物，需先评估受试者是否已发生 PD，除非 PD 被排除，并且明确记录在受试者源文件中，否则在研究过程中需要开始双膦酸盐治疗或增加双膦酸盐剂量的受试者将被评估为 PD。研究期间，溶骨性病灶如果通过全身止痛药治疗或局部止痛治疗不能有效控制骨痛，允许以镇痛为目的或针对有骨折风险实施局部放疗，局部放疗的溶骨性病灶应非唯一的靶病灶，局部放疗的溶骨性靶病灶或溶骨性非靶病灶不能用于疗效评估(若进行放疗，则该病灶需要从整个肿瘤评估表中剔除)；如果在治疗期间实施局部放疗，应首先评估受试者是否已经发生 PD)；此外还禁止使用预防性给予的辅助性药物，包括升白药、免疫功能增强剂等，除外针对 HX008 输注反应给予的预防用药。

2) 研究期间除抢救使用外，禁止使用对 OH2 溶瘤病毒有抑制作用的抗病毒治疗的药物（针对 HCV 的直接抗病毒药物可以使用）；

3) 治疗期间不允许使用减毒活疫苗；

4) 研究期间若受试者需使用其它药物，应事先咨询负责医师，即使事先因特殊原因没能和医师取得联系的，也应该在事后如实告知负责医师。

研究期间所有伴随用药将记录在病例报告表(CRF)上，包括所有处方药、非处方药(OTC)、静脉药物等。如果在试验过程中发生了变化，需将药物剂量、频率、给药途径和日期记录在 CRF 中。

8.7 药物包装

所有药物均由申办方负责提供。申办者将对药物进行包装并贴上标签，每份药物包装上所附的标签包含如下内容：临床试验方案号、临床试验药物名称(标明临床试验专用)、药物批号、规格、有效期、储存条件、申办者名称等。

8.8 药物发放与管理

试验药物由申办方免费提供，并按计划发放至各试验中心。所有药物在研究单位由专门的药物管理员负责管理，保证药物只能用于合格入选该临床研究的受

试者。试验用药禁止分发给或使用于非受试者。监查员负责对临床试验用药的供给、使用、储藏及剩余药物的处理过程进行监查。试验用药按要求储藏在有锁的药柜中，按照试验用药物的储存和运输条件进行保存与运输。

研究者负责研究药物的定期清点、核查和记录，研究者或指定人员必须在整个研究过程中保持药物数量的记录，对丢失的药物也应加以记录，即试验药物由临床试验单位专人负责保管、发放，接受、领取、返回，该过程均需做详细记录。

所有未使用过的试验药物将按规定储存条件保存在临床基地。试验结束时，研究者将所有的试验药物退回给申办者或申办者指定人，或是应申办者的要求，根据临床基地规程在临床基地处理。如果药物丢失或损坏，应详细地记录发生情况。所有使用过的试验药物将根据机构试验方案要求在临床基地进行处理。

9 研究步骤

本研究均分为筛选期、治疗期、随访期。

治疗期可持续给药直至研究者认为受试者不再获益，或受试者产生不可耐受的毒性，或受试者撤回知情同意，或疾病进展，或受试者在试验期间采用除方案规定的其它抗肿瘤药物治疗，或受试者死亡，或失访，或给药已满 2 年(以最早发生的为准)。

停止研究治疗后，或治疗期已满 2 年，患者即进入生存随访期。受试者因任何原因中途退出研究/治疗期结束，治疗期末次给药后 28 天(± 10 天)尽可能进行一次安全性随访，收集受试者生命体征、体格检查及停药后的血液检测等检查结果(以上检查均为可选项，尽可能进行检查评估)。疾病未进展(且未采用其它抗肿瘤治疗)的患者，仍需每 12 周进行一次回院随访(其中肿瘤评估时间点由治疗期连贯顺延确定，其它检查的时间点由末次用药算起)；已发生疾病进展，或采用其它抗肿瘤治疗的患者，仅需每 12 周进行一次生存随访，允许接受电话随访。针对每位受试者个体而言，随访至他/她撤回知情同意，或受试者死亡，或失访，或他/她退出研究或治疗期结束后 1 年(以最早发生的为准)。

申办方保留在特殊情形下终止提供研究药物的权利，包括但不限于：

- 1)申办方终止开发该产品；
- 2)受试者有其它合理的替代治疗方案。

筛选期(基线期)

给药前 28 天至给药前 1 天。受试者自愿签署的书面知情同意后，须进行筛查以确认受试者是否满足试验受试条件(基线期，第 7 天至第-0 天，如筛选期的所有评估时间在给药前 7 天内，基线期的所有评估内容无需重复进行，若超过 7 天，部分检测评估需在基线期再次检测评估)。

- 1) 签署知情同意书；
- 2) 审核筛选期入排标准(基线期)；
- 3) 收集人口学资料收集；
- 4) 病史及治疗史；
- 5) 过敏史及个人史；
- 6) 体格检查(基线期)；
- 7) 生命体征(基线期)；
- 8) 体重(基线期)；
- 9) ECOG 评分(基线期)；
- 10) 血常规检查(基线期)；
- 11) 血生化检查(基线期)；
- 12) 病毒学检查(接受签署 ICF 前 14 天内的检查结果)；
- 13) 凝血功能(基线期)；
- 14) 甲状腺功能及垂体功能(必要时)(基线期)；
- 15) 妊娠试验检查：要求育龄期妇女进行妊娠检查(首次给药前 72h)；
- 16) 尿常规及尿沉渣检查(基线期)；
- 17) 12 导联心电图(基线期)；
- 18) 肿瘤影像学检查、肿瘤评价；
- 19) 病理诊断及肿瘤组织蜡块或切片收集；
- 20) 伴随用药记录；
- 21) 不良事件记录；

治疗期(所有检查评估需要在给药前完成)：

- 1) 体格检查¹：C1D1、C1D7±2d、C1D15±2d、CnD1±2d(n>1)；

- 2) 生命体征：C1D1、C1D7±2d、C1D15±2d、CnD1±2d(n>1)；
- 3) 体重：C1D7±2d、C1D15±2d、CnD1±2d(n>1)
- 4) ECOG 评分：C1D7±2d、C1D15±2d、CnD1±2d(n>1)；
- 5) 血常规：C1D7±2d、C1D15±2d、CnD1±2d(n>1)；
- 6) 血生化：C1D7±2d、C1D15±2d、CnD1±2d(n>1)；
- 7) 病毒学检查²；
- 8) 凝血功能：C1D7±2d、C1D15±2d、CnD1±2d(n>1)；
- 9) 甲状腺功能及垂体功能(必要时)：C1D7±2d、C1D15±2d、CnD1±2d(n>1)；
- 10) 妊娠检查³：CnD1±2d(n>1)；
- 11) 尿常规及尿沉渣检查：C1D7±2d、C1D15±2d、CnD1±2d(n>1)
- 12) 12 导联心电图：C1D1、C1D7±2d、C1D15±2d、CnD1±2d(n>1)；
- 13) 肿瘤影像学检查及评价⁴；
- 14) PK/免疫原性采样(详见 10.1)；
- 15) 试验药物治疗(详见 8.3)；
- 16) 不良事件记录；
- 17) 伴随用药记录；

注释：

¹ 研究期间根据受试者疾病状况，症状体征由研究者判断进行相应部位体格检查。
(除外受试者中途退出或治疗期结束，在用药后 28 天需进行全面体格检查)；

² 既往感染过 HBV/HCV 有再激活风险或入组时 HCV RNA 阳性的患者，治疗期每 6 周检测一次 HBV DNA 或 HCV RNA；另外，研究者认为需要时，可以视情况检测；治疗期间 HCV 阳性的患者可以给予针对 HCV 的直接抗病毒药物治疗，HBV 再激活的患者需研究者根据受试者的实际状况（例如，需要针对 HBV 进行抗病毒治疗）判断是否终止（或暂停）OH2 治疗；

³ 尿液妊娠试验(对于有生育能力的女性，包括输卵管结扎的妇女)必须在研究药物首次给药前 72 小时内进行，并且记录的结果为阴性。妊娠检查需要在每周期给药前进行并获得结果。如果尿液妊娠试验的结果为阳性或不明确，必须进行血清试验；

⁴从首次给药开始，前 54 周每 6 周进行一次检查评估，之后治疗期每 9 周进行一次检查评估。

若受试者首次出现疾病进展，由研究判断是否需要在 4-8 周或方案规定的下一次肿瘤评估访视时回院进行临床肿瘤影像学检查来证实评估结果。期间，经研究者判断受试者可从治疗中继续获益且临床稳定 [临床稳定要求体能状况没有恶化，即与疾病进展相关的疾病相关症状(如疼痛或呼吸困难)没有出现临床相关的加重(可理解为需要增加姑息性干预)，而且不需要加强对疾病相关症状的管理，包括增加镇痛、放疗或其他姑息治疗]；且未伴随高危因素，如：中枢神经系统出现新发病灶、肝门部梗塞性黄疸、出现肝衰、继续治疗会影响重要器官功能等；同时受试者自愿接受(需另外签署继续给药相关的知情同意书)，可持续试验药物治疗，直至疾病进展获得影像学证实。

随访期：

停止研究治疗后，或治疗期已满 2 年，受试者即进入生存随访期。受试者因任何原因中途退出研究/治疗期结束，治疗期末次给药后 28 天(± 10 天)尽可能进行一次安全性随访。

疾病未进展(且未采用其它抗肿瘤治疗)的患者，仍需每 12 周进行一次回院随访(其中肿瘤评估时间点由治疗期连贯顺延确定，其它检查的时间点由末次用药算起)；已发生疾病进展，或采用其它抗肿瘤治疗的患者，仅需每 12 周进行一次生存随访，允许接受电话随访。针对每位受试者个体而言，随访至他/她撤回知情同意，或受试者死亡，或失访，或他/她退出研究或治疗期结束后 1 年(以最早发生的为准)。

停药后安全随访(包括治疗结束/提前退出)：

受试者因任何原因退出研究/治疗结束，需在末次给药后 28 天(± 10 天)返院随访 1 次，需进行相关安全性评估检查，并尽可能采集访视当天的 PK 和免疫原性血样。终止试验治疗的日期和原因，必须清楚记入试验治疗终止 eCRF。

- 1) 体格检查；
- 2) 生命体征；
- 3) 体重；

- 4) ECOG 评分;
- 5) 血常规;
- 6) 血生化;
- 7) 凝血功能;
- 8) 甲状腺功能及垂体功能(必要时);
- 9) 妊娠检查;
- 10) 尿常规及尿沉渣检查;
- 11) 12 导联心电图;
- 12) PK/免疫原性采样;
- 13) 伴随用药记录;
- 14) 不良事件记录;

停止治疗但疾病未进展且未采用其它抗肿瘤治疗者:

每 12 周一次，窗口期为 ± 7 天。

- 1) 体格检查：根据受试者疾病状况，症状体征由研究者判断进行相应部位体格检查;
- 2) 生命体征;
- 3) 体重;
- 4) ECOG 评分;
- 5) 血常规检查;
- 6) 血生化检查;
- 7) 凝血功能;
- 8) 甲状腺功能(垂体功能必要时查);
- 9) 妊娠检查;
- 10) 尿常规及尿沉渣检查;
- 11) 12-导联心电图;
- 12) 肿瘤影像学检查、肿瘤评价：每 12 周进行一次肿瘤疗效评价;
- 13) 伴随用药记录;
- 14) 不良事件记录;

停止治疗且已发生疾病进展，或采用其它抗肿瘤治疗者

- 1) 其它抗肿瘤用药记录；
- 2) 每 12 周进行一次生存随访，允许接受电话随访。

计划外随访：

试验期间，出于对受试者安全的考虑，若受试者发生不良事件或实验室检查异常，或有任何不适，研究者可根据实际需要增加对受试者的随访次数，即计划外随访。研究者须在原始病历及 eCRF 等资料中的计划外随访部分准确记录受试者的每次计划外随访。计划外随访可能包括但不限于：

- 1) 计划外访视原因；
- 2) 生命体征；
- 3) 体格检查；
- 4) 实验室检查；
- 5) PK/免疫原性采样；
- 6) 记录不良事件；
- 7) 记录伴随用药；
- 8) 预约下次随访时间。

注：计划外随访项目由研究者根据受试者的病情决定。

10 药代动力学、免疫原性的样品采集计划、样品处理、保存**10.1 样品采集计划**

表 10.1-1 HX008 PK 和免疫原性血样采集时间点

研究日	时间	PK 采血(每个时间点采 2mL)	免疫原性采血(每个时间点采 3mL)
第 1、6 个给药周期：D1	给药前 1h 内	X	X
	输液结束时 0h+5min	X	
	2h±10min	X	
	8h±30min	X	
第 1、6 个给药周期：D2	24h±1h	X	
第 1、6 个给药周期：D4	72h±2h	X	
第 1、6 个给药周期：D8	168h±4h	X	

第 1、6 个给药周期：D15	336h±12h	X	
第 6 个给药周期：D21	504h±12h	X	X
第 2-5、9、13、17 给药周期，及之后的每 8 个给药周期：D1	给药前 1h 内	X	X
	输液结束时 0h+5min	X	
最后一次给药 28 天(±10 天)	当天	X	X
在受试者因各种原因终止治疗或出组及发生 SAE 当天，应尽可能采集计划外的免疫原性血样	当天	X(尽可能)	X(尽可能)

表 10.1-2 OH2 PK/免疫原性样品采集时间点

采血时间	OH2 PK：血液 OH2 拷贝数检测 (每个时间点采 2mL)	OH2 PK：血液 GM-CSF 蛋白浓度检测 (每个时间点采 5mL)	OH2 PK：尿液 OH2 拷贝数检测(每个时间点采尿液 10mL)	OH2 免疫原性： 血液抗 GM-CSF 抗体检测 (每个时间点采 5mL)
OH2 第 1、2、3 次瘤内注射及之后每 2 次瘤内注射前 1 h 内，第 1 次瘤内注射后 24h(±1h)、48h(±1h)、72h(±1h)	X	X		X
OH2 第 1 次瘤内注射及之后每 4 次瘤内注射前 1 h 内，第 1 次瘤内注射后 24h(±1h)、48h(±1h)、72h(±1h)			X	
治疗期末次给药后 28 天(±10 天)，访视当天	X	X	X	X
在受试者因各种原因终止治疗或出组及发生 SAE 当天，应尽可能采集计划外的免疫原性血样	X	X	X	X

1. PK 采血目的是检测血液中 HX008 单抗浓度、OH2 溶瘤病毒拷贝数、GM-CSF 蛋白浓度；免疫原性采血是为了检测抗 HX008 抗药抗体与抗 GM-CSF 抗体浓度；尿液采集的目的是检查尿液中 OH2 溶瘤病毒拷贝数。

2. 每个剂量组至少有 3 例受试者完成 1-6 周期较完整 PK 采血。

注：

- 1) 实际操作时，需严格记录实际采血时间点，不论采集时间点是否超窗，在进行药代动力学参数计算时均按实际采集时间计算；
- 2) 免疫原性采血点时间尽量与 PK 采血时间保持一致，以减少对受试者的损害，重合时可以一起采集，具体见中心实验室 SOP。

10.2 标本采集与处理

根据试验方案规定的步骤，按时间顺序抽取静脉血，操作过程中应严格执行无菌操作原则。研究人员核对受试者的相关信息无误后采集血液样品，置于采血管中，由专人运送至血液样品处理部门进行处理并储存备测。

- 1) 血液样品要求：
 - HX008 PK 血样，每个时间点采集静脉血 2mL；免疫原性血样，每个时间点采集静脉血 3mL；血清分离后储存待测。
 - OH2 PK 血样，每个时间点采集静脉血 7mL(2mL 用于检测 OH2 拷贝数, 5mL 用于检测 GM-CSF 蛋白浓度)；免疫原性血样(用于血液抗 GM-CSF 抗体检测)，每个时间点采集静脉血 5mL。
- 2) 尿液样本要求：每个时间点采集尿液 10mL。
- 3) OH2 注射部位擦拭样本：检测 OH2 活性，每次 OH2 瘤内注射后 10min 内、24h($\pm 3h$)，于注射病灶处进行病毒擦拭取样。
- 4) 相关详细操作手册另附。

11 研究评估

11.1 疗效评估

本研究肿瘤影像学评估采用 CT/MRI 检查，接受给药前 28 天内的检查结果作为筛选期的结果；从首次给药开始，前 54 周每 6 周进行一次检查评估，之后治疗期每 9 周进行一次检查评估，随访期(仍未进展且未采用其他抗肿瘤药治疗的受试者)每 12 周进行一次肿瘤疗效评价，每次评估时间窗为 ± 7 天；在整个研究过程中规定的所有评估必须按日历日进行，不得因治疗给药暂缓而推迟评估的

执行；胸部、腹部、盆部 CT/MRI 检查：筛选期及治疗期每次肿瘤评估都需进行 CT/MRI 检查；颈部、头部(脑)MRI/CT 检查：筛选期所有受试者都需进行 MRI/CT 检查；治疗期对研究者怀疑有颈部或脑转移的受试者需在上述规定的治疗期肿瘤评估点进行 MRI/CT 检查以确诊，对已知或确诊为颈部或脑转移的受试者按照上述规定的肿瘤评估点每次需进行；骨扫描：对已知骨转移的受试者，筛选期(接受筛选期前 6 周结果)及入组之后每 6 个月($\pm 7d$)进行一次骨扫描；对研究者怀疑有骨转移的受试者，在筛选期或治疗期上述规定的治疗期肿瘤评估点进行骨扫描，确诊骨转移之后，每 6 个月($\pm 7d$)进行一次骨扫描；另外，肿瘤评估 CR 时，有骨转移病灶的受试者需进行骨扫描确认病灶完全消失；四肢 CT/MRI 检查：对已知四肢存在病灶的受试者，筛选期及之后每个肿瘤评估点需对该区域进行 CT/MRI 检查；对研究者怀疑存在四肢病灶的受试者，需在筛选期或治疗期肿瘤评估点(最近一次)对该区域进行 CT/MRI 检查以确诊，确诊后，按照治疗期肿瘤评估点对该区域进行后续的 CT/MRI 检查；

本研究疗效评估采用实体瘤的疗效评价标准 1.1 版(RECIST Version 1.1)，但患者是否继续治疗是根据 iRECIST 评估结果进行判断。如患者首次出现疾病进展，由研究者判断是否需要在之后的 4-8 周或方案规定的下一次肿瘤评估访视时回中心进行临床肿瘤影像学检查来证实评估结果。期间，经研究者判断受试者可从治疗中继续获益且临床稳定 [临床稳定要求体能状况没有恶化，即与疾病进展相关的疾病相关症状(如疼痛或呼吸困难)没有出现临床相关的加重(可理解为需要增加姑息性干预)，而且不需要加强对疾病相关症状的管理，包括增加镇痛、放疗或其他姑息治疗]；且未伴随高危因素，如：中枢神经系统出现新发病灶、肝门部阻塞性黄疸、出现肝衰、继续治疗会影响重要器官功能等；同时受试者自愿接受(需另外签署继续给药相关的知情同意书)，可持续试验药物治疗，直至疾病进展获得影像学证实。

11.2 安全性评估

本研究的主要目的为评估 HX008 联合 OH2 溶瘤病毒治疗晚期肝癌的安全性和耐药性。考虑到试验用药，在一般实验室检查基础上还将进行免疫实验室检查。主要安全性分析将在至少使用一次试验药物的受试者中进行。

将通过报告的不良事件(使用 CTCAE 第 5.0 版)对安全性进行评估。将记录不良事件与研究药物的关系、开始时间、持续时间、转归和任何给予的合并用药。所有完成研究治疗的受试者或中途退出试验的受试者,将在受试者最后 1 次用药后可采取门诊或电话随访 28(\pm 10)天内的 AE、90 天内的药物可能有关的 SAE 和免疫治疗相关的不良事件,或是直至受试者接受另一种抗肿瘤治疗为止,以先出现的为准。

不良事件记录

研究期间应如实填写 AE 记录表。其种类、程度、出现时间、持续时间、处理措施、处理经过详细记录,在综合考虑合并症、伴随用药的基础上,评价其与研究治疗方法的相关性。

研究者判定符合 AE 定义,应将被确定符合 AE 定义的所有改变记录于 eCRF 的 AE 分。有关 AE 的医学文件均应记录在原始文件中。

1) 不良事件严重程度判断标准

不良事件应按照 NCI-CTCAE 5.0 版进行报告和分级。

不良事件严重程度按 NCI-CTCAE 5.0 分为 1-5 级。

1 级: 轻度; 无症状或轻微; 仅为临床或诊断所见; 无需治疗。

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*。

3 级: 严重或医学上有重要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; 个人日常生活活动受限**。

4 级: 危及生命; 需要紧急治疗。

5 级: 与 AE 相关的死亡。

日常生活活动(ADL, Activities of Daily Living)

**工具性日常生活活动指做饭、购买衣物、使用电话、理财等。*

***个人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。*

注: 注意区别不良事件的严重程度和强度。严重用来描述强度,不一定是 SAE。例如头痛可能在强度上表现为 3 级(严重),但不能列入 SAE,除非它符合 SAE 标准。

2) 不良事件与研究药物关系的判断标准

5 级分类	判断标准
肯定有关	符合所疑药物已知的反应类型，符合用药后合理的时间顺序，减量或停药后不良反应减轻或消失，再用药重新出现该反应。
很可能有关	符合所疑药物已知的反应类型，符合用药后合理的时间顺序，减量或停药后不良反应减轻或消失，但受试者的临床状态或其它原因也有可能产生该反应。
可能有关	符合所疑药物已知的反应类型，符合用药后合理的时间顺序，减量或停药后不良反应减轻或不明显，但受试者的临床状态或其它原因可解释该反应。
可能无关	不太符合所疑药物已知的反应类型，不太符合用药后合理的时间顺序，受试者的临床状态或其它原因也有可能产生该反应。
无关	不符合所疑药物已知的反应类型，不符合用药后合理的时间顺序，受试者的临床状态或其它原因也可解释该反应，排除临床症状或其它原因后，反应减轻或消失。

3) 不良事件的治疗与随访

发生 AE 时，无论这一事件与研究药物是否存在因果关系，均应做出积极处理。受试者经历 AE 时应采用可接受的临床治疗措施进行治疗。如果一定有必要应用研究项目排斥的医疗措施，经与研究判断或与申办方协商后受试者应退出本研究。

AE 的随访不仅仅在治疗期间，对于一些受试者，在试验结束后仍存在的与试验药物相关的 AE，在治疗结束仍应当持续随访直至达到下列任何情况之一：

- ✓ 事件解决；
- ✓ 事件稳定；
- ✓ 事件返回基线水平；
- ✓ 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；
- ✓ 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)。

严重不良事件的记录

1) 严重不良事件(Serious Adverse Event, SAE)的定义

严重不良事件(SAE)指符合下列标准任何一项的不良事件：

- 导致死亡；
- 危及生命^{#1}；
- 先天性异常/出生缺陷；
- 导致永久或严重伤残、丧失工作能力；
- 导致住院或者住院时间延长(如果患者住院是为了在参加研究前已存在并在研究开始后无加重的疾病进行择期手术则属例外)；
- 其他重要医学事件，如不进行治疗可能出现上述所列情况的#2。

#1“危及生命”是指患者在严重不良事件发作时有马上死亡的风险，而不是指如果更严重可能导致死亡的严重不良事件。

#2 指也许不会立即威胁生命或导致死亡或需要住院，但凡是可能危害患者，或需要干预以预防上述情况的医疗事件都是严重的医疗事件。如在急诊室或家中需要紧急抢救的过敏性支气管痉挛，不导致住院的血液恶液质或抽搐，或出现药物依赖或药物滥用，或发生妊娠、哺乳期等。这些情况都需要记录，并按照重要医学事件进行处理。

2) 不作为严重不良事件的事件

- ✓ 急诊室就诊；
- ✓ 24 小时内的留院观察；
- ✓ 住院进行门诊常规检查(住院时间少于 24 小时)；
- ✓ 方案中描述的情况：住院给药，完成方案要求的测试而住院；
- ✓ 社会原因住院：如受试者因无人照料而住院；
- ✓ 进行在进入研究前已约定日期的手术而住院须在原始记录和病历记录表筛查部分记录(如病情加重需要提前手术则为 SAE)；
- ✓ 在康复机构、疗养院住院；
- ✓ 例行的体检住院；
- ✓ 适应症疾病进展不应视为不良事件。但如果疾病进展的症状和体征满足 SAE 的标准，则可以报告为 SAE。死亡本身是一种后果，不被视为 SAE。应将死亡的主要原因(导致死亡的主要 AE)记录和报告为 SAE。将“死亡”报告

为相应 AE 的后果。如果死亡没有确切的原因可以报告，则可将死亡本身报为 SAE。

3) 严重不良事件的处理

如受试者在试验过程中发生 SAE，无论是否与试验治疗方法有关，研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施，保障受试者的安全。临床研究过程中研究者获知任何 SAE 发生后必须在 24h 内报告申办单位以及 CRO，同时研究者必须填写严重不良事件表，记录严重不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归。

非预期的严重不良反应，需要根据《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》快速上报国家食品药品监督管理局药品审评中心，具体如下表 11.2-1。

表 11.2-1 各机构的名称及联系方式

机构名称	职责	姓名/部门	传真 / 邮箱	电话
复旦大学附属中山医院	伦理委员会	伦理委员会		
国家药品监督管理局	安全监管	药品注册管理司	010-88363228	010-88331144 010-68313344 转 1269
国家卫生和计划生育委员会	安全监管	医政司	010-68792734	010-68792201
泰州翰中生物医药有限公司	申办方联系人	齐佳妮	—	15604019286

12 生物样本检测方法

- PD-L1 表达采用免疫组化的方法检测：PD-L1 表达阳性定义为 TPS (tumor proportion score 肿瘤细胞阳性比例分数) $\geq 1\%$ ，即肿瘤组织免疫组化中，细胞膜被不同程度染色的肿瘤细胞占肿瘤细胞总数比例 $\geq 1\%$ ；或者 ICPS (immune cell proportion score 免疫细胞比例评分) $\geq 1\%$ ，即肿瘤组织免疫组化中，被不同程度染色的肿瘤浸润免疫细胞占肿瘤浸润免疫细胞总数比例 $\geq 1\%$ ；或 CPS (combined positive score 联合比例评分) ≥ 1 ，即任意强度膜染色

的肿瘤细胞、与肿瘤细胞直接关联的膜/胞质染色的淋巴/巨噬细胞，上述细胞相对于肿瘤细胞(至少 100 个)的比例分数 ≥ 1 ，但应排除全部坏死细胞、间质细胞、原位癌以及其它免疫细胞(包括但不限于中性粒细胞、嗜酸性细胞、浆细胞)等染色。

- 抗 HX008 抗体及抗 GM-CSF 抗体样本采用电化学发光技术测定；
- 药代动力学采用 MSD 的方法检测；
- GM-CSF 蛋白浓度采用 ELISA 方法检测；
- OH2 病毒拷贝数采用 PCR 方法检测；
- 试验前建立并验证测定方法，其中 PK 相关测定方法均应符合《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》的要求。

13 受试者编号

中心号为 01、02、03…以此类推，受试者将按筛选（签署知情同意书）先后顺序获得唯一的筛选号。I 期阶段筛选号为 S+中心号+I+三位数字。例如：01 中心第 1 个受试者的筛选号为 S01-I-001，第二个受试者的筛选号为 S01-I-002，……其他受试者的筛选号以此类推。筛选成功后，根据受试者参与入组顺序获得受试者入组号。受试者入组号为中心号+I+二位数字组成。例如：01 中心入组的第一位受试者入组号为 01-I-01，第二位受试者入组号为 01-I-02，……其他受试者的入组号以此类推。II 期阶段筛选号为 S+中心号+II+三位数字。例如：01 中心第 1 个受试者的筛选号为 S01-II-001，第二个受试者的筛选号为 S01-II-002，……其他受试者的筛选号以此类推。筛选成功后，根据受试者参与入组顺序获得受试者入组号。受试者入组号为中心号+II+二位数字组成。例如：01 中心入组的第一位受试者入组号为 01-II-01，第二位受试者入组号为 01-II-02，……其他受试者的入组号以此类推。

对于本研究首次筛选失败且超出筛选期(28 天)的受试者，经研究者评估，可允许进行一次重复筛选，需重新签署知情同意书，分配新的筛选号。筛选期 28 天内某些指标的重新检测不视为重复筛选。

14 数据管理及统计分析

14.1 数据管理

- 1) 本次研究采用电子化数据采集系统。电子病历报告表构建：数据管理员根据研究方案构建 eCRF。
- 2) 权限分配：系统管理员根据录入人员、数据管理员、研究者(主要)、临床监查员等不同角色，分别创建账户，授予不同权限。各研究中心能看到本中心的内容。数据录入人员同时具有数据录入、修改、质疑解决权限，研究者具体修改、浏览、质疑解决、审核权限，主要研究者除研究者的权限外还有电子签名的权限，监查员具有浏览、发送/关闭质疑、原始数据核查权限，数据管理人员具有浏览、发送/关闭质疑、数据冻结、锁定、数据管理员核查权限。
- 3) 数据录入：临床研究者或由研究者指定的数据录入员(临床协调员)，及时、准确地将源数据录入 eCRF。
- 4) 质疑的发送和解决：数据录入到电子数据采集(electronic data capture, EDC)数据库后，系统会按照数据核查计划书(已编辑的逻辑核查)对数据进行核查，有疑问的数据会自动发出系统质疑；监查员、数据管理员人工核查数据，对有疑问的数据通过 EDC 数据库发送人工疑问，录入人员或者研究者对人工质疑和系统质疑进行确认和回答，必要时修改错误数据，直至质疑解决。回答未能解决质疑时，数据管理员和监查员可以对该数据点进行一次再质疑，所有记录均保存在 EDC 数据库中。
- 5) 数据的修改和审核：数据录入人员或研究者核实数据后可对数据进行修改，修改的数据需在 eCRF 上填写修改理由。研究者对最终所有数据具有审核权限。
- 6) eCRF 电子签名：数据库中的数据都已经监查员和数据管理员核查清理无疑问后，由数据管理员对数据进行冻结，此时数据不可再修改，主要研究者对冻结的数据确认其真实性和完整性，并进行电子签名。
- 7) 数据库锁定及导出：所有数据审核无误后，数据管理员将根据数据库锁定的决议对数据库进行锁定。数据库锁定后如有修改，需提出申请，经申办方、研究者、录入人员、监查员、数据管理人员讨论并签字确认方可执行。所有数据最终由数据管理人员从 EDC 数据库中导出，交统计人员进行分析。

8) 研究结束，根据需要将 eCRF 打印/刻盘存档。研究者应保存临床试验资料至临床试验终止后五年。申办者应保存临床试验资料至试验药物被批准上市后五年。但若现行法规或与申办者的协议中有要求，这些资料还应保存更长的时间。申办者将以书面形式通知研究者何时这些资料将不再需要保存。

14.2 研究者填写数据的要求

- 1) 研究者须完成所有必须填写的 eCRF 页面，确保填写使用中文、准确、完整和逻辑一致，尽可能避免简写和符号。所有 eCRF 中所填的数据应与源数据一致。
- 2) 试验记录所有项目均需填写，不得空项、漏项(无记录的空格按要求填写)。
- 3) 实验室检查及辅助检查项目齐全。
- 4) 当数据库产生质疑，研究者处理质疑时，请在回答质疑前先确认数据并必要时在相应 eCRF 数据点位置更新数据，只有研究者或研究者授权、经过相关培训的人员可更新修订数据。
- 5) 本数据库必须由研究者或研究者授权、经过相关培训的人员负责录入，授权人员应熟悉试验方案，并掌握 GCP 原则。
- 6) 研究者在 eCRF 页面填写完成所有数据，监察员和数据管理员完成数据核查清理后，研究者需用自己的用户名和密码进行电子签名。签名后，如有数据发生更新，更新后的 eCRF 仍需研究者进行再签名。所有筛选的受试者和入组的受试者的所有 eCRF 页面均需研究者电子签名。

14.3 监查员监查数据的要求

- 1) 监查员在试验过程中要到试验单位检查受试者的知情同意及筛选纳入情况。
- 2) 监查员可与研究中心工作人员讨论 eCRF 和源文件的审核结果。研究者及授权工作人员须在数据库中对所有错误、遗漏及疑问进行改正及答疑。
- 3) 确认所有 AE 均已记录在 eCRF 中，SAE 已做出报告并记录在案。
- 4) 核实试验用药品是否按照有关规定进行供应、储藏、分发、收回，并做相应的记录。
- 5) 监查访视期间，监查员可以与相关研究中心的工作人员取得联系，获取源文件，并提供适当环境完成对研究相关文件的审核。监查员将在研究期间与研究

定期会面以提供关于研究开展的反馈信息。

6) 监查员将对 eCRF 的数据和医院记录(源文件)进行比较。将明确所有源文件的性质和位置,以确保了解填写 eCRF 所需原始数据的所有来源,监查员同时可联系研究中心对这些数据来源进行审核。

14.4 试验资料的记录与保存

- 1) 研究者应保存受试者所有的详细原始文件,确保数据库中数据准确、完整、及时。原始文件、医学记录等应清楚、详细并易被参加此临床试验的人员辨识。
- 2) eCRF 中的数据只能由研究者或研究者授权的人员进行修改。
- 3) 研究结束,根据需要将 eCRF 打印/刻盘存档。试验资料应保留至试验结束后 5 年。但若现行法规或与申办者的协议中有要求,这些资料还应保存更长的时间。申办者将以书面形式通知研究者何时这些资料将不再需要保存。

14.5 分析计划

14.5.1 统计分析数据集

全分析集(Full Analysis Set, FAS): 对于所有成功入组且至少有一次治疗记录的受试者均将进入本试验的全分析集。对于以下情况可能导致已入组的受试者从 FAS 集中剔除:如:不满足主要入组标准、没有用过一次研究药物、在入组后没有任何数据等。人口学资料和基线资料、疗效指标将基于 FAS 进行统计分析。

安全分析集(Safety Set, SS): 包括所有至少接受过一次治疗,具有治疗后安全性评价数据的全部受试者。安全性人群主要用于安全性数据的分析。

药代动力学数据集(Pharmacokinetic Set, PKS): 所有入组且至少接受了一次研究药物、具有用药后 PK 评价数据的受试者,构成本研究的 PK 分析集。在 PK 分析集中,根据试验完成及 PK 样本采集检测的实际情况,不同研究用药(HX008 或 OH2)以及不同的药代动力学参数可能包含的受试者数不同。

剂量确定分析集(Dose-determining Set, DDS): 包括安全分析集中在第一周期完成了满足最低暴露剂量要求的给药,且完成了 21 天 DLT 观察期并接受了充分的安全性评估(由研究者判断),或虽未完成给药后的 21 天 DLT 观察期但在观察

期内发生了 DLT 的所有受试者。最低暴露剂量定义为接受的 HX008 和 OH2 给药剂量均达到至少 80% 的计划给药剂量。因未满足最低暴露剂量或未完成 DLT 观察而被替换的受试者不纳入 DDS。MTD 的定义及 DLT 的评估基于 DDS。

所有分析集的判定将在数据审核会议上确定

14.5.2 统计分析方法

1) 一般原则

采用 SAS9.4(或更新版本)统计软件进行统计分析。计量资料采用均数、标准差、中位数、最大值、最小值等进行统计描述，药代动力学的描述还包括几何均数和变异系数；计数资料或等级资料用频数、频率描述。

2) 入组情况

描述总结各分析人群受试者的入组情况、脱落剔除情况、完成病例情况，并列出脱落病例的清单。

3) 基线和人口学特征

对受试者的人口学特征和基线特征数据按其资料特征进行统计描述。

4) 药代参数指标与评价

针对 HX008, 采用 WinNonlin(8.0 或以上版本)软件进行非房室模型药代动力学参数的估算分析, 计算主要的单次给药和多次给药药代动力学参数, 以全面反映药物在人体内吸收、分布、代谢和排泄的特点。单次给药的主要药代动力学参数有: $t_{1/2}$ 、AUC、 V_z 、CL、 C_{max} 、 T_{max} 等, 多次给药的主要药代动力学参数有: C_{ss_min} 、 C_{ss_max} 、 V_{ss} 、累积指数(AI)等。对药代动力学参数进行描述性统计分析, 计算药代动力学参数的算术均值, 标准差、变异系数、中位数、最大值、最小值和几何均数。

针对 OH2, 将分别对血液 OH2 溶瘤病毒拷贝数、血液 GM-CSF 蛋白浓度、尿液 OH2 溶瘤病毒拷贝数的药代动力学参数进行计算, 以对 OH2 溶瘤病毒在人体内多个周期的药代动力学特征进行描述。

5) 免疫原性评价

对治疗前后各时间点受试者产生抗 GM-CSF 抗体与抗 HX008 的抗药抗体滴

度及其较基线的变化情况进行定量资料的描述性统计，并采用频数和百分比对治疗前后各时间点抗 GM-CSF 抗体与抗 HX008 抗药的阳性率进行描述。

6) 生物标志物评价

对各生物标志物指标按照其资料特征进行统计描述。根据实际需要，对生物标志物参数与疗效的相关性进行探索性分析。

7) 有效性评价

根据 RECIST 1.1 进行肿瘤评估，但患者是否继续治疗是根据 iRECIST 评估结果进行判断；如患者在研究期间首次出现疾病进展，由研究者判断是否需要在 4-8 周或方案规定的下一次肿瘤评估访视时回院进行临床肿瘤影像学检查来证实评估结果。期间，经研究者判断受试者可从治疗中继续获益且临床稳定 [临床稳定要求体能状况没有恶化，即与疾病进展相关的疾病相关症状(如疼痛或呼吸困难)没有出现临床相关的加重(可理解为需要增加姑息性干预)，而且不需要加强对疾病相关症状的管理，包括增加镇痛、放疗或其他姑息治疗]；且未伴随高危因素，如：中枢神经系统出现新发病灶、肝门部梗阻性黄疸、出现肝衰、继续治疗会影响重要器官功能等；同时受试者自愿接受(需另外签署继续给药相关的知情同意书)，可持续试验药物治疗，直至疾病进展获得影像学证实。

疗效指标包括：

- 客观缓解率(ORR)，定义为经治疗后，肿瘤得到完全缓解(CR)和部分缓解(PR)受试者所占比例。
- 疾病控制率(DCR)，定义为经治疗后，肿瘤得到完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和疾病稳定(SD)的受试者所占比例。
- 缓解持续时间(DOR)，定义为从开始记录客观缓解至首次出现肿瘤进展、或因任何原因引起死亡的时间。
- 无进展生存期(PFS)，定义为从开始接受治疗至出现肿瘤进展或因任何原因引起死亡的时间。
- 总生存期(OS)，定义为从开始接受治疗至因任何原因引起死亡的时间。
- 12 个月总生存(OS)率，定义为从开始接受治疗至第 12 月时受试者仍生存的累积生存概率。

采用 Kaplan-Meier 法对 PFS、OS、DOR 等生存类(Time to Event)指标进行分析，按 OH2 给药分组绘制各组的 Kaplan-Meier 生存曲线图，并使用 Greenwood 公式估算生存函数的误差，从而得到中位 PFS、OS、DOR 的 95%置信区间，同时计算删失(Censor)人数和百分比及其 95%置信区间。

8) 安全性评价

安全性评价将在安全性数据集上进行分析。

对体格检查，12 导联心电图、临床实验室检查指标(血常规、尿常规、血生化、凝血功能等)以治疗前后交叉表(根据正常值范围或研究者对临床意义的判断)的形式列出所有完成的检查项目及描述性统计量。并将各时间点心电图检查、体格检查和实验室检查异常的检查项目以清单形式列出。生命体征包括(血压、体温、心率、呼吸等)，对生命体征数据进行描述，包括各时间点的值及其相对基线的改变量。

利用国际医学用语词典(MedDRA)22.1(或更新版本)中文版按照系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对所有不良事件进行编码。对编码后的不良事件进行总结：总结描述所有不良事件、与研究药物相关不良事件、严重不良事件、与研究药物相关的严重不良事件、导致治疗终止的不良事件、与不良事件相关的死亡等的发生情况；按 SOC 和 PT 总结所有不良事件、与研究药物相关的不良事件、严重不良事件、与研究药物相关的严重不良事件的发生情况；对不良事件的严重程度按 CTC AE 5.0 标准级别总结，不良事件与研究药物的相关性按 PT 进行总结。

列出所有不良事件的清单，内容包括受试者编号、不良事件名称、描述、开始日期、停止日期、NCI-CTCAE 级别、是否严重不良事件、与研究药物关系、对研究药物的影响、转归等。

15 研究管理

15.1 质量控制和质量保证

所有研究过程均应建立标准化操作规程。

1) 研究单位资格：临床研究单位必须是国家药品监督管理局确定的具有临床研究资质的药品临床研究基地。

- 2) 研究人员资格：研究人员必须是经过临床试验培训的医师、药师或护士，并在高级专业人员的指导下进行工作。
- 3) 实验室的质控措施：实验室要建立实验观测指标的标准操作规程和质量控制程序。
- 4) 临床病房试验质控措施：
 - 试验前检查临床病房必须符合规范化要求，保证抢救设备齐全。
 - 临床试验开始前对研究者(包括护理人员)进行试验方案的培训。
 - 操作人员检查仪器功能良好无故障，并进行仪器试运行。
 - 由专业的护理人员给受试者用药。
- 5) 试验用药由授权药师负责保管，专柜上锁，按照药物储存要求进行保存。未使用过或过期的试验药物单独存放，并于临床试验结束时，集中退还申办者。
- 6) 临床试验中所有观察到的结果和异常发现，均应及时加以认真核实、记录，保证数据的可靠性。临床试验中各种检查项目所使用的各种仪器、设备、试剂、标准品等，均应有严格的质量标准，并确保是在正常状态下工作。临床数据的记录和转移，必须由有经验的医师负责，并有专人监督或核对，以保证数据的科学性和准确性。临床试验的各种结论，必须来源于原始数据。
- 7) 负责试验的医师或授权工作人员，应完整、详细、准确地填写 eCRF。所有与试验有关的数据资料应集中管理与分析。
- 8) 建立数据保管、数据传递、数据查询的程序。保管的资料包括：受试者的病历、影像学资料、药品使用登记表、受试者编号表、严重不良事件报告表、各医院需填报的 GCP 表格和有关的各种原始医疗文件等。传递的数据包括：受试者入组信息、严重不良事件报告表及总结资料需使用的数据和资料。药品监督管理部门、申办者及其委托的监督人员、医院有关领导经试验主要研究者同意后，有权查阅有关的试验资料和原始记录。
- 9) 总结和分析临床试验结果时，必须采用规范的统计学分析方法，由专业生物统计人员进行分析。
- 10) 为确保试验数据的可靠性、完整性，主要研究者、申办者及其委托的监查员，定期对临床医院进行系统的监查，以判定试验的执行是否与试验方案相符，报告

的数据是否与临床参加单位记录一致，每次监查和访视均应写出访视报告。

15.2 临床监查

监查员将根据《药物临床试验质量管理规范》，定期或根据实际情况拜访试验单位进行临床监查工作，研究者应对监查员工作予以积极配合。监查的具体内容包括：

- 1) 在试验前确认试验单位已具有适当的条件，包括人员配备与训练，各种与试验相关的检查，实验室设备齐全，工作情况良好，估计有足够数量的受试者，参与试验人员熟悉试验方案中的要求等。
- 2) 在试验过程中监查研究者对试验方案的执行情况，确认在试验前取得所有受试者的知情同意书，了解受试者的入选率及试验的进展状况，确认入选合格的受试者；
- 3) 确认所有数据的记录与报告正确完整，所有 eCRF 填写正确，并与原始资料一致。所有错误或遗漏均已改正或注明原因，经研究者签名并注明日期。核实入选受试者的退出与失访已在 eCRF 中予以说明；
- 4) 确认所有 AE 均记录在案，SAE 在规定时间内做出报告并记录在案。
- 5) 核实试验用药物是否按照有关法规进行供应、储藏、分发、收回，并作相应的记录。
- 6) 协助研究者进行必要的通知及申请事宜，向申办者报告试验数据和结果。
- 7) 应清楚如实记录研究者未能做到的随访、未进行的试验、未做的检查，以及是否对错误、遗漏作出纠正；
- 8) 每次访视后作一书面报告递送申办者，报告应述明监查日期、时间、监查员姓名、监查的发现等，同时负责把监查所发现问题以文件形式反馈给研究中心，并负责跟进研究者对监查问题的解决。

15.3 资料管理

由申办方提供给研究者的资料(包括本临床试验方案)均属非公开信息，必须保密。

入选本研究受试者个人数据的收集和处理仅限于为实现本研究目的所必需的数据。

必须采取充分的预防措施收集和处理这些数据，以确保对数据进行保密，并遵守相应的数据隐私保护法规。必须有适当的技术和组织措施可用，以防在未经批准的情况下披露或获取个人数据，意外或非法销毁数据，以及意外丢失或更改数据。根据职责要求，需要获取个人数据的申办方人员应同意对受试者的信息进行保密。

受试者(或其合法代表)的知情同意包括明确同意对个人数据进行处理，明确同意研究者/研究机构可以为研究相关监测、稽查、伦理审查委员会审查和监管机构审查等目的而直接获取受试者的原始病历(源数据/文件)。

申办方有权发表或出版与本试验相关的信息或数据，或将之呈报给药物管理部门。与本试验相关的其它个人或单位若希望发表或出版试验结果或相关数据，则需事先征得申办方同意。申办方如需在发表、出版或广告内容中出现研究者的姓名，则应征得研究者的同意。

16 伦理相关要求

16.1 伦理原则

本临床研究必须遵循赫尔辛基宣言中的伦理原则和中国的伦理法规和有关临床研究的管理规范与法规。在试验开始前，研究者/试验单位应取得伦理委员会对研究者成员、研究者手册、试验方案/方案修订、书面知情同意书、受试者招募程序等的书面批准意见。

在试验开始之前试验用药物不得向研究中心发放。在临床试验过程中，对所有试验方案的任何修改应向伦理委员会报告，经批准后方可执行。在试验中发生的任何可能影响受试者安全或临床试验继续展开的事件，尤其是安全性的改变均应向伦理委员会报告。

如果需要，每年应向伦理委员会递交临床试验的进展报告和临床试验结束后的临床结果摘要。

16.2 研究方案及方案修改的审批

本临床研究方案及相关资料须呈交临床研究负责单位所在医院的医学伦理委员会，并在研究开始之前获得伦理委员会批准。

在研究过程中对研究方案的任何修改也需呈交临床研究负责单位所在医院的医学伦理委员会获得伦理委员会批准后实施；研究中出现的可能影响受试者安全和研究实施过程中的 SAE 或未曾预料的重要不良事件均需向伦理委员会报告。

申办方将把方案的修正案和新版本分发给各研究中心的主要研究者。

16.3 知情同意书

知情同意书经过伦理委员会的审批之后方可使用。

参加本研究之前，每位受试者本人或其法定代理人须阅读知情同意书并在研究医生详细解答后给予充分的时间使他/她们了解有关本研究的详细内容，使受试者或其法定代理人得到充分的知情，受试者有权自愿选择是否参加或随时退出本研究。

知情同意书的任何修改需经所在研究医院伦理委员会批准后执行，未出组受试者必须重新签署新版知情同意书

知情同意书由受试者本人或其法定代理人自愿签署。研究者和受试者本人或其法定代理人共同签署后的知情同意书一式两份，双方各保存一份。

16.4 试验资料的保密性

入选本研究受试者个人数据的收集和处理仅限于为实现本研究目的所必需的数据。

必须采取充分的预防措施收集和处理这些数据，以确保对数据进行保密，并遵守相应的数据隐私保护法规。必须有适当的技术和组织措施可用，以防在未经批准的情况下披露或获取个人数据，意外或非法销毁数据，以及意外丢失或更改数据。根据职责要求，需要获取个人数据的申办方人员应同意对受试者的信息进行保密。

受试者(或其合法代表)的知情同意包括明确同意对个人数据进行处理，明确同意研究者/研究机构可以为研究相关监测、稽查、伦理审查委员会审查和监管机构审查等目的而直接获取受试者的原始病历(源数据/文件)。

17 各方职责

17.1 申办方的职责

- 1) 申办方负责发起本临床试验，并提供试验经费。
- 2) 申办方提供研究者手册，其内容包括试验药物的化学、药学、毒理学、药理学和临床的(包括以前的和正在进行的试验)资料和数据。
- 3) 申办方、研究者、合同研究组织共同设计临床试验方案并签字确认。
- 4) 申办方向研究中心提供具有易于识别、正确编码并贴有特殊标签的试验药物，并保证质量合格。试验用药品应按试验方案的需要进行适当包装、保存。申办方应建立试验用药品的管理制度和记录系统。
- 5) 申办方应建立对临床试验的质量控制和质量保证系统，可组织对临床试验的稽查以保证质量。
- 6) 申办方应与研究者迅速研究所发生的严重不良事件，采取必要的措施以保证受试者的安全和权益，并及时向药品监督管理部门和卫生行政部门报告。
- 7) 申办方负责向国家食品药品监督管理局递交试验的总结报告。
- 8) 申办方应对参加临床试验的受试者提供保险，对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗的费用及相应的经济补偿。申办方应向研究者提供法律上与经济上的担保，但由医疗事故所致者除外。

17.2 承担临床研究医疗机构职责

- 1) 应当熟悉申办方提供的试验方案，并熟悉试验相关适应症的治疗方法，熟悉试验用药物可能导致的不适风险。
- 2) 参与临床研究方案的制定与修改，共同在方案上签字/日期。
- 3) 如实向受试者说明临床研究的详细情况，临床研究实施前，必须给受试者充分的时间考虑是否参加临床研究。
- 4) 如实记录受试者发生的副作用及 AE 并分析原因；研究过程中研究者获知任何 SAE 发生后必须在 24h 内报告伦理委员会和申办单位，并在 24 小时内报告有关省、自治区、直辖市药品监督管理部门和国家食品药品监督管理局。
- 5) 在发生 AE 时，临床研究人员应当及时做出临床判断，采取措施，保护受试

者利益；必要时，伦理委员会有权立即中止/终止临床研究。

- 6) 提供真实完整可靠的研究数据，并对研究数据的真实性负责。
- 7) 对申办方提供的资料有保密义务。
- 8) 研究者须遵循相关法规，依从方案，并保证试验过程规范。

17.3 合同研究组织(CRO)的职责

- 1) 负责与申办方、研究者共同商议确定临床研究方案并签字确认，并通过伦理审查。
- 2) 依据与申办方的合同约定，任命合格的监查员，并被研究者所接受。
- 3) 负责组织与协调项目实施(研究机构与主要研究者筛选、各试验会议的组织、试验药品的申请、试验物资的准备、试验进度安排调控、数据管理及分析统计、试验总结等)。
- 4) 负责试验实施过程监查质控(数据完整/真实性核查、AE/SAE 报告核查、样本收集运送管理、试验文件收集与管理、试验实施过程规范管理、监查报告等)，严格按照 GCP 要求组织和监管临床研究，确保临床总结及临床研究资料符合 GCP、赫尔辛基宣言相关法规要求。
- 5) 定期向申办方和申办方汇报项目进展情况。
- 6) 负责制定药品供应计划，协助临床研究机构向申办方申请试验所需的临床试验用药。
- 7) 负责协助申办方组织召开研究者会议、各中心启动会议等本研究相关会议。

17.4 研究结果发表

由申办方提供给研究者的资料(包括本临床试验方案)均属非公开信息，必须保密。

申办方有权发表或出版与本试验相关的信息或数据，或将之呈报给药物管理部门。与本试验相关的其它个人或单位若希望发表或出版试验结果或相关数据，则需事先征得申办方同意。申办者如需在发表、出版或广告内容中出现研究者的姓名，则应征得研究者的同意。

18 研究总结

在试验结束时进行总结分析。专业统计人员将协助研究者根据试验结果客观地进行总结，出示最终的统计分析报告。研究者根据统计结果对药物的安全性和疗效做出客观的评价，并做出完整的临床试验书面总结报告。

19 参考文献

- [1] Llovet JM, Villanueva A, Lachenmayer A, Finn RS. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nat Rev ClinOncol*. 2015 Jul;12(7):408-24. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Aug;12(8):436.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-58.
- [4] Antoni Ribas, et al. Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *cell*. Volume 170, Issue 6.
- [5] Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell*. 2018;174(4):1031-1032.

附件 1：ECOG 体力状态评估

级别	体能状态
0	活动能力完全正常，与起病前活动能力无任何差异
1	能自由走动及从事轻体力活动，包括一般家务或办公室工作，但不能从事较重的体力活动
2	能自由走动及生活自理，但已丧失工作能力，日间不少于一半时间可以起床活动
3	生活仅能部分自理，日间一半以上时间卧床或坐轮椅
4	卧床不起，生活不能自理
5	死亡

参考: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-55.

附件 2：实体肿瘤的疗效评价标准 1.1 版(RECIST 1.1)**1 肿瘤在基线水平的可测量性****1.1 定义**

在基线水平上，肿瘤病灶/淋巴结将按以下定义分为可测量和不可测量两种：

1.1.1 可测量病灶

肿瘤病灶：至少有一条可以精确测量的径线(记录为最大径)，其最小长度如下：

- CT 扫描 10 mm(CT 扫描层厚不大于 5mm)；
- 临床常规检查仪器 10 mm(肿瘤病灶不能用测径仪器准确测量的应记录为不可测量)；
- 胸部 X-射线 20 mm；
- 恶性淋巴结：病理学增大且可测量，单个淋巴结 CT 扫描短径须 ≥ 15 mm(CT 扫描层厚推荐不超过 5 mm)。基线和随访中，仅测量和随访短径。

1.1.2 不可测量病灶

所有其他病灶，包括小病灶(最长径 < 10 mm 或者病理淋巴结短径 ≥ 10 mm 至 < 15 mm)和无法测量的病灶。无法测量的病灶包括：脑膜疾病、腹水、胸膜或者心包积液、炎性乳腺癌、皮肤/肺的癌性淋巴管炎、影像学不能确诊和随诊的腹部包块，以及囊性病变。

1.1.3 关于病灶测量的特殊考虑

骨病灶、囊性病灶和先前接受过局部治疗的病灶需要特别注明：

骨病灶：

- 骨扫描，PET 扫描或者平片不适合于测量骨病灶，但是可用于确认骨病灶的存在或者消失；
- 溶骨性病灶或者混合性溶骨/成骨病灶有确定的软组织成分，且软组织成分符合上述可测量性定义时，如果这些病灶可用断层影像技术如 CT 或者 MRI 进行评价，那么这些病灶可以作为可测量病灶；
- 成骨病灶属不可测量病灶。

囊性病灶：

- 符合放射影像学单纯囊肿定义标准的病灶，不应因其为定义上的单纯性囊肿，而认为是恶性病灶，既不属于可测量病灶，也不属于不可测量病灶；

- 若为囊性转移病灶，且符合上述可测量性定义的，可以作为是可测量病灶。但如果同一病人中存在非囊性病灶，应优先选择非囊性病灶作为靶病灶。

局部治疗过的病灶：

- 位于曾放疗过或经其他局部区域性治疗的部位的病灶，一般作为不可测量病灶，除非该病灶出现明确进展。研究方案应详细描述这些病灶属于可测量病灶的条件。

1.2 测量方法说明

1.2.1 病灶测量

临床评价时，所有肿瘤测量都要以公制米制记录。所有关于肿瘤病灶大小的基线评定都应尽量在接近治疗开始前完成，且必须在治疗开始前的 28 天内(4 周)完成。

1.2.2 评价方法

对病灶基线评估和后续测量应采用同样的技术和方法。除了不能用影像学检查，而仅能用临床检查来评价的病灶之外，所有病灶必须使用影像学检查进行评价。

临床病灶：临床病灶只有位于浅表且测量时直径 ≥ 10 mm 时才能认为是可测量病灶(如皮肤结节等)。对于有皮肤病灶的患者，建议用含有标尺测量病灶大小的彩色照片作为存档。当病灶同时使用影像学 and 临床检查评价时，由于影像学更客观且研究结束时可重复审阅，应尽可能选用影像学评价。

胸部 X 片：当肿瘤进展作为重要研究终点时，应优先使用胸部 CT，因为 CT 比 X 线更敏感，尤其对于新发病灶。胸部 X 片检测仅当被测量病灶边界清晰且肺部通气良好时适用。

CT、MRI：CT 是目前用于疗效评价最好的可用可重复的方法。本指导原则对可测量性的定义建立在 CT 扫描层厚 ≤ 5 mm 的基础上。如果 CT 层厚大于 5 mm，可测量病灶最小应为层厚的 2 倍。MRI 在部分情况下也可接受(如全身扫描)。

超声：超声不应作为一种测量方法用于测量病灶大小。超声检查因其操作依赖性，在测量结束后不具备可重复性，不能保证不同测量间技术和测量的同一性。如果在试验期间使用超声发现新病灶，应使用 CT 或者 MRI 进行确认。如果考

虑到 CT 的放射线暴露，可以使用 MRI 代替。

内窥镜，腹腔镜检查：不建议使用这些技术用于肿瘤客观评价，但这种方法在取得的活检标本时可以用于确认 CR，也可在研究终点为 CR 后复发或手术切除的试验中，用于确认复发。

肿瘤标志物：肿瘤标志物不能单独用来评价肿瘤客观缓解。但如果标志物水平在基线时超过正常值上限，用于评价完全缓解时必须回到正常水平。因为肿瘤标志物因病而异，在将测量标准写入方案中时需考虑到这个因素。有关 CA-125 缓解(复发性卵巢癌)及 PSA(复发性前列腺癌)缓解的特定标准已经发表。且国际妇科癌症组织已制定了 CA-125 进展标准，即将被加入到卵巢癌一线治疗方案的肿瘤客观评价标准中。

细胞学/组织学技术：在方案规定的特定情况下，这些技术可用于鉴定 PR 和 CR(如生殖细胞肿瘤的病灶中常存在残留的良性肿瘤组织)。当渗出可能是某种疗法潜在的副反应(如使用紫杉烷化合物或血管生成抑制剂的治疗)，且可测量肿瘤符合缓解或疾病稳定标准时，在治疗过程中肿瘤相关的渗出出现或加重，可通过细胞学技术来确诊，以区分缓解(或疾病稳定)和疾病进展。

2 肿瘤缓解评估

2.1 全部肿瘤和可测量病灶的评估

为评价客观缓解或未来可能的进展，有必要对所有肿瘤病灶肿瘤的总负荷进行基线评估，为后面的测量结果作参照。在以客观缓解作为主要治疗终点的临床方案中，只有在基线时具有可测量病灶的患者才能入选。可测量病灶定义为存在至少一处可测量的病灶。而对于那些以疾病进展(疾病进展时间或固定日期进展程度)为主要治疗终点的试验，方案入选标准中必须明确是仅限于有可测量病灶的患者，还是没有可测量病灶也可以入选。

2.2 靶病灶和非靶病灶的基线记录

基线评估时有超过一个以上可测量病灶时，应记录并测量所有病灶，总数不超过 5 个(每个器官不超过 2 个)，作为靶病灶代表所有累及器官(也就是说只有一个或两个累计器官的患者最多选择两个或四个靶病灶作为基线测量病灶)。

靶病灶必须基于尺寸进行选择(最长直径)，能代表所有累及器官，且测量必须具有良好的重复性。有时候当最大的病灶不能重复测量时可重新选择一个可重

复测量的最大病灶。

淋巴结因其为正常组织且即使没有肿瘤转移仍可为影像察觉而需要特别关注。定义为可测量结节甚至是靶病灶的病理性淋巴结必须符合以下标准：CT 测量短直径 ≥ 15 mm。基线只需要检测短直径。放射学家通常借助结节的短直径来判断该结节是否已有肿瘤转移。结节尺寸一般用影像检测的两维数据来表示(CT 用轴平面，MRI 则从轴面、矢状面或冠状面中选择一个平面)。取最小值即为短直径。例如，一个 20 mm \times 30 mm 的腹部结节短直径为 20 mm，可视为恶性的、可测量的结节。在这个例子中，20 mm 即是结节的测量值。直径 ≥ 10 mm 但 <15 mm 的结节不应该视为靶病灶。而 <10 mm 的结节则不属于病理结节范畴，不必予以记录和进一步观察。

所有靶病灶的直径经过计算所求之和(包括非结节病灶的最长直径和结节病灶的短直径)将作为基线直径总和上报。如含有淋巴结直径，如上面提到的，只将短直径计算在内。基线直径总和将作为疾病基线水平的参考数值。

其余所有的病灶包括病理淋巴结可视为非靶病灶，无需进行测量，但应在基线评估时进行记录。如记录为“存在”，“缺失”或极少数情况下“明确进展”。广泛存在的靶病灶可与靶器官记录在一起(如大量扩增骨盆淋巴结或大规模肝转移)。

2.3 缓解标准

2.3.1 靶病灶评估

完全缓解(CR): 所有靶病灶消失，全部病理淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短直径必须减少至 <10 mm。

部分缓解(PR): 靶病灶直径之和比基线水平减少至少 30%。

疾病进展(PD): 以整个实验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照，直径和相对增加至少 20%(如果基线测量值最小就以基线值为参照)；除此之外，必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm(出现一个或多个新病灶也视为疾病进展)。

疾病稳定(SD): 靶病灶减小的程度没达到 PR，增加的程度也没达到 PD 水平，介于两者之间，研究时可以直径之和的最小值作为参考。

2.3.2 靶病灶评估的注意事项

淋巴结：即使鉴定为靶病灶的淋巴结减小至 10 mm 以内，每次测量时仍需

记录与基线对应的实际短直径的值(与基线测量时的解剖平面一致)。这意味着如果淋巴结属于靶病灶，即使达到完全缓解的标准，也不能说病灶已全部消失，因为正常淋巴结的短直径就定义为 $<10\text{ mm}$ 。在 CRF 表或其他的记录方式中需在特定位置专门记录靶淋巴结病灶：对于 CR，所有淋巴结短直径必须 $<10\text{ mm}$ ；对于 PR、SD 和 PD，靶淋巴结短直径实际测量值将被包含在靶病灶直径的和之中。

小到无法测量的靶病灶：临床研究中，基线记录过的所有病灶(结节或非结节)在后面的评估中都应再次记录实际测量值，即使病灶非常小(如 2mm)。但有时候可能太小导致 CT 扫描出的图像十分模糊，放射科医生也很难定义出确切的数值，就可能报告为“太小而测量不到”。出现这种情况时，在 CRF 表上记录上一个数值是十分重要的。如果放射科医生认为病灶可能消失了，那也应该记录为 0mm 。如果病灶确实存在但比较模糊，无法给出精确的测量值时，可默认为 5mm 。(注：淋巴结出现这种情况的可能性不大，因其正常情况下一般都具有可测量的尺寸，或者像在腹膜后腔中一样常常为脂肪组织所包绕；但是如果也出现这种无法给出测量值的情况，也默认为 5mm)。 5mm 的默认值源于 CT 扫描的切割厚度(这个值不因 CT 不同的切割厚度值而改变)。由于同一测量值重复出现的几率不大，提供这个默认值将降低错误评估的风险。但需要重申的是，如果放射医生能给出病灶大小的确切数值，即使病灶直径小于 5mm ，也必须记录实际值。

分离或结合的病灶：当非结节性病灶分裂成碎片状时，将各分离部分的最长径加起来计算病灶的直径之和。同样，对于结合型病灶，通过各结合部分间的平面可将其区分开来，然后计算各自的最大直径。但如果结合得密不可分，最长径应取融合病灶整体的最长径。

2.3.3 非靶病灶的评估

这部分对非靶病灶肿瘤的缓解标准进行了定义。虽然一些非靶病灶实际可测量，但无需测量，只需在方案规定的时间点进行定性评估即可。

完全缓解(CR)：所有非靶病灶消失，且肿瘤标记物恢复至正常水平。所有淋巴结为非病理尺寸(短径 $<10\text{ mm}$)。

非完全缓解/非疾病进展：存在一个或多个非靶病灶和/或持续存在肿瘤标记物水平超出正常水平。

疾病进展：已存在的非靶病灶出现明确进展。注：出现一个或多个新病灶也被视为疾病进展。

2.3.4 关于的非靶病灶进展评估的特别注意事项

关于非靶病灶进展的定义补充解释如下：当患者存在可测量非靶病灶时，即使靶病灶评估为稳定或部分缓解，要在非靶病灶的基础上作出明确进展的定义，必须满足非靶病灶整体的恶化程度已达到必须终止治疗的程度。而一个或多个非靶病灶尺寸的一般性增大往往不足以达到进展标准，因此，在靶病灶为稳定或部分缓解时，仅依靠非靶病灶的改变就能定义整体肿瘤进展的情况几乎是十分稀少的。

当患者的非靶病灶均不可测量时：在一些III期试验中，当入选标准中没有规定必须存在可测量病灶时，就会出现这种情况。整体评估还是参照上文标准，但因为这种情况下没有病灶的可测量数据。非靶病灶的恶化不容易评估(根据定义：必须所有非靶病灶都确实无法测量)，因此当非靶病灶改变导致整体疾病负荷增加的程度相当于靶病灶出现疾病进展时，依据非靶病灶作出明确进展的定义，需要建立一种有效的检测方法来进行评估。如描述为肿瘤负荷增加相当于体积额外增加 73%(相当于可测量病灶直径增加 20%)。又比如腹膜渗出从“微量”到“大量”；淋巴管病变从“局部”到“广泛播散”；或在方案中描述为“足够至改变治疗方法”。例子包括胸膜渗出液从痕量到大量，淋巴受累从原发部位向远处扩散，或者在方案中可能被描述为“有必要进行治疗方面的改变”。如果发现有明确的进展，该患者应该在那个时点总体上视为疾病进展。最好具有客观标准可适用于不可测量的病灶的评估，注意，增加的标准必须是可靠的。

2.3.5 新病灶

新的恶性病灶的出现预示着疾病的进展；因此针对新病变的一些评价是非常重要的。目前没有针对影像学检测病灶的具体标准，然而一种新的病灶的发现应该是明确的。比如说，进展不能归因于影像学技术的不同，成像形态的改变，或者肿瘤以外的其它病变(如：一些所谓新的骨病灶仅仅是原病灶的治愈，或原病灶的复发)。当病人的基线病灶出现部分或完全反应时，这一点非常重要的，例如：一例肝脏病灶的坏死可能在 CT 报告上定为新的囊性病变，而其实不是。

在随访中已检测到的而在基线检查中未发现的病灶将视为新的病灶，并提示

疾病进展。例如一个在基线检查中发现有内脏病灶的患者，当他做 CT 或 MRI 的头颅检查时发现转移灶，该患者的颅内转移病灶将被视为疾病进展的依据，即使他在基线检查时并未做头颅检查。

如果一个新的病灶是不明确的，比如因其形态小所致，则需要进一步的治疗和随访评价以确认其是否是一个新的病灶。如果重复的检查证实其是一个新的病灶，那么疾病进展的时间应从其最初的发现的时间算起。

病灶进行 FDG-PET 评估一般需要额外的检测进行补充确认，FDG-PET 检查和补充 CT 检查结果相结合评价进展情况是合理的(尤其是新的可疑疾病)。新的病灶可通过 FDG-PET 检查予明确的，依据以下程序执行：

基线 FDG-PET 检查结果是阴性的，接下来随访的 FDG-PET 检查是阳性的，表明疾病的进展。

没有进行基线的 FDG-PET 检查，后续的 FDG-PET 检查结果是阳性的：

如果随访的 FDG-PET 阳性检查结果发现的新的病变灶与经 CT 检查结果相符，证明是疾病进展。

如果随访的 FDG-PET 的阳性检查结果发现的新的病变灶未能得到 CT 检查结果的确认，需再行 CT 检查予以确认(如果得到确认，疾病进展时间从前期 FDG-PET 检查发现异常算起)。

如果随访的 FDG-PET 的阳性检查结果与经 CT 检查已存在的病灶相符，而该病灶在影像学检测上无进展，则疾病无进展。

2.4 最佳整体疗效评价

最佳整体疗效评价是从试验开始至试验结束的最佳疗效记录，同时要把任何必要条件考虑在内以便确认。有时疗效反应出现在治疗结束后，因此方案应该明确治疗结束后的疗效评价是否考虑在最佳整体疗效评价之内。方案必须明确任何进展前新的治疗如何影响最佳疗效反应。患者的最佳疗效反应主要依赖目标病灶和非目标病灶的结果以及新病灶的表现情况。此外，还依赖于试验性质、方案要求及结果衡量标准。具体来说，在非随机试验中，疗效反应情况是首要目标，PR 或 CR 的疗效确认是必须的，以确认哪个是最佳整体疗效反应。

2.4.1 时间点反应

假设在每个方案的具体时间点上都会有疗效反应发生。表 1 将提供一个基线

水平上疾病可测量的患者人群其在每个时间点上的总体疗效反应的总结。

如果患者无可测量病灶(无目标病灶)，评估可参见表 2。

2.4.2 评估缺失和不可评价说明

如果在某个特定时间点上无法进行病灶成像或测量，则该患者在该时间点上无法评价。如果在一个评价中只能对部分病灶进行评价，通常这种情况视为在那个时间点无法评价，除非有证据证实缺失的病灶不会影响指定时间点的疗效反应评价。这种情况很可能发生在疾病进展的情况。例如：一个患者在基线水平有 3 个总和为 50 mm 的病灶，但是随后只有 2 个病灶可评价，总和为 80 mm，该患者将被评价为疾病进展，不管缺失的病灶影响有多大。

2.4.3 最佳总缓解：全部时间点

一旦患者的所有资料都具备，其最佳总缓解可以确定。

当研究不需要对完全或部分疗效反应进行确认时最佳总缓解的评估：试验中最佳疗效反应是所有时间点上的最佳反应(例如：一个患者在第一周期疗效评价为 SD，第二周期评价为 PR，最后一周期评价为 PD，但其最佳总缓解评价为 PR。当最佳总缓解评价为 SD 时，其必须满足方案所规定的从基线水平算起的最短时间。如果没有达到最短时间的标准，即使最佳总缓解评价为 SD 也是不认可的，该患者的最佳总缓解将视随后的评价而定。例如：一个患者第一周期评价为 SD，第二周期为 PD，但其未达到 SD 的最短时间要求，其最佳总缓解评价为 PD。同样的患者在第一周期评价为 SD 后失访将被视为不可评价。

当研究需要对完全或部分疗效反应进行确认时最佳总缓解的评估：只有当每一个受试者符合试验规定的部分或者完全缓解标准而且在方案中特别提及的在随后的时间点(一般是四周后)再次做疗效确认后才能宣称是完全或者部分缓解。在这种情况下，最佳总缓解见表 3 的说明。

2.4.4 疗效评估的特别提示

当结节性病灶被包括在总的靶病灶评估中，同时该结节大小缩小到“正常”大小时(<10 mm)，它们依然会有一个病灶大小扫描报告。为了避免过高评估基于结节大小增加所反映的情况，即便是结节正常，测量结果也将被记录。正如前面已经提及的，这就意味着疗效为完全缓解的受试者，CRF 表上也不会记录为 0。

若试验过程中需要进行疗效确认，重复的“不可测量”时间点将使最佳疗效

评估变得复杂。试验的分析计划必须说明，在确定疗效时，这些缺失的数据/评估可以被解释清楚。比如，在大部分试验中，可以将某受试者 PR-NE-PR 的反应作为得到了疗效确认。

当受试者出现健康情况整体恶化要求停止给药治疗，但是没有客观证据证明时，应该被报道为症状性进展。即便在治疗终止后也应该尽量去评估客观进展的情况。症状性恶化不是客观反应的评估描述：它是停止治疗的原因。那样的受试者的客观反应情况将通过表 1 到 3 所示的目标和非目标病灶情况进行评估。

定义为早期进展，早期死亡和不可评估的情况是研究特例，且应该在每个方案中进行明确的描述(取决于治疗间期和治疗周期)。

在一些情况下，从正常组织中辨别局部病灶比较困难。当完全缓解的评估基于这样的定义时，我们推荐在进行局部病灶完全缓解的疗效评估前进行活检。当一些受试者局部病灶影像学检测结果异常被认为是代表了病灶纤维化或者疤痕形成时，FDG-PET 被当作与活检相似的评估标准，用来对完全缓解进行疗效确认。在此种情况下，应该在方案中对 FDG-PET 的应用进行前瞻性描述，同时以针对此情况专科医学文献的报告作为支持。但是必须意识到的是由于 FDG-PET 和活检本身的限制性(包括二者的分辨率和敏感性高低)，将会导致完全缓解评估时的假阳性结果。

表 1 时间点反应：有靶病灶的受试者(包括或者不包括非靶病灶)

目标病灶	非目标病灶	新病灶	总缓解
CR	CR	非	CR
CR	非 CR/非 PD	非	PR
CR	不能评估	非	PR
PR	非进展或者不能完全评估	非	PR
SD	非进展或者不能完全评估	非	SD
不能完全评估	非进展	非	NE
PD	任何情况	是或否	PD
任何情况	PD	是或否	PD
任何情况	任何情况	是	PD

CR=完全缓解	PR=部分缓解	SD=疾病稳定	PD=疾病进展 NE=不能评估
---------	---------	---------	--------------------

表 2 时间点反应-仅有非目标病灶的受试者

非目标病灶	新病灶	总缓解
CR	非	CR
非 CR 或者非 PD	非	非 CR 或非 PD
不能完全评估	非	不能评估
不能明确的 PD	是或否	PD
任何情况	是	PD

注解：对于非目标病灶，“非 CR/非 PD”是指优于 SD 的疗效。由于 SD 越来越多作为评价疗效的终点指标，因而制定非 CR/非 PD 的疗效，以针对未规定无病灶可测量的情况。

对于不明确的进展发现(如非常小的不确定的新病灶；原有病灶的囊性变或坏死病变)治疗可以持续到下一次评估。如果在下一次评估中，证实了疾病进展，进展日期应该是先前出现疑似进展的日期。

表 3 CR 和 PR 疗效需要确认的最佳总缓解

第一个时间点 总缓解	随后时间点 总缓解	最佳总缓解
CR	CR	CR
CR	PR	SD, PD 或 PR ^a
CR	SD	如果 SD 持续足够时间则为 SD，否则应为 PD
CR	PD	如果 SD 持续足够时间则为 SD，否则应为 PD
CR	NE	如果 SD 持续足够时间则为 SD，否则应为 NE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	如果 SD 持续足够时间则为 SD，否则应为 PD

PR	NE	如果 SD 持续足够时间则为 SD，否则应为 NE
NE	NE	NE

注解：CR 即是完全缓解，PR 是部分缓解，SD 是疾病稳定，PD 是疾病进展，NE 即不可评价。上标“a”：如果在第一个时间点 CR 真正出现，在随后的时间点出现的任何疾病，那么即便相对于基线该受试者疗效达到 PR 标准，其疗效评价在之后的时间点仍然为 PD(因为在 CR 之后疾病将再次出现)。最佳缓解取决于是否在最短的治疗间隔内出现 SD。然而有时第一次评价为 CR，但随后的时间点扫描提示小病灶似乎依然出现，因而实际上受试者疗效在第一个时间点应该是 PR 而不是 CR。在这种情况下，首次 CR 判断应该被修改为 PR，同时最好的反应是 PR。

2.5 肿瘤重新评价的频率

治疗期间肿瘤重新评价的频率决定于治疗方案，并应与治疗的类型和日程安排相符。但是在治疗的受益效果不清楚的 II 期试验中，每 3~4 个治疗周期(时间设计在一个周期的结束点)进行随访是合理的，在特殊方案或情况下可调整时间间隔长度。方案应该具体指明哪些组织部位需要进行基线水平的评估(通常是那些最可能与所研究肿瘤类型的转移病变密切相关的组织部位)和评价重复的频率。正常情况下，靶病灶和非靶病灶在每次评估时都应进行评价，在一些可选择的情形下，某些非目标病灶评价频率可以小一些，例如，目标疾病的疗效评价确认为 CR 或怀疑有骨性病变进展时才需重复骨扫描。

治疗结束后，重新评价肿瘤取决于是否把缓解率或者是到出现某一事件(进展/死亡)的时间作为临床试验终点。如为出现某一事件时间(如：TTP/DFS/PFS)(DFS, Disease free survival, 无疾病生存期)则需要进行方案中规定的常规重复评价。特别是在随机比较试验中，预定的评价应该列在时间表内(如：治疗中的 6~8 周，或治疗后的 3~4 个月)，不应受到其他因素的影响，如治疗延迟、给药间隔和任何其他在疾病评价时间选择上可能导致治疗臂不均衡的事件等。

2.6 疗效评估/缓解期的确认

2.6.1 确认

对于以疗效为主要研究终点的非随机临床研究，必须对 PR 和 CR 的疗效进行确认，以保证疗效不是评价失误的结果。这也允许在有历史数据的情况下，对

结果进行合理的解释，但这些试验的历史数据中的疗效也应进行过确认。但在所有其他情况下，如随机试验(II 或 III 期)或者以疾病稳定或者疾病进展为主要研究终点的研究中，不再需要疗效确认，因为这对于试验结果的解释没有价值。然而取消疗效确认的要求，就会使防止偏移作用的中心审查显得更加重要，特别是在非盲态实验研究中。

SD 的情况下，在试验开始后的最短时间间隔内(一般不少于 6~8 周)，至少有一次测量符合方案中规定的 SD 标准。

2.6.2 总缓解期

总缓解期是从测量首次符合 CR 或 PR(无论哪个先测量到)标准的时间到首次真实记录疾病复发或进展的时间(把试验中记录的最小测量值作为疾病进展的参考)。总完全缓解时间是从测量首次符合 CR 标准的时间到首次真实记录疾病复发或进展的时间。

2.6.3 疾病稳定期

是从治疗开始到疾病进展的时间(在随机化试验中，从随机分组的时间开始)，以试验中最小的总和作为参考(如果基线总和最小，则作为 PD 计算的参考)。疾病稳定期的临床相关性因不同研究和不同疾病而不同。如果在某一特定的试验中，以维持最短时间稳定期的病人比例作为研究终点，方案应特别说明 SD 定义中两个测量间的最短时间间隔。

注意：缓解期、稳定期以及 PFS 受基线评价后随访频率的影响。定义标准随访频率不属于本指导原则范围。随访频率应考虑许多因素，如疾病类型和分期、治疗周期及标准规范等。但若需进行试验间的比较，应考虑这些测量终点准确度的限制。

2.7 PFS/TTP

2.7.1 II 期临床试验

本指导原则主要关注 II 期临床试验中客观缓解作为研究终点的应用。在某些情况下，缓解率可能不是评价新药/新方案潜在抗癌活性的最优选择。在这些情况下，分界时间点上的 PFS/无进展比例，可认为是提供新药生物活性的原始信号的合适替代指标。

附件 3：免疫治疗疗效评价标准(iRECIST)

部分截取，全文另附，供参考。

Table1

Assignment of timepoint response using iRECIST

	Timepoint response with no previous iUPD in any category	Timepoint response with previous iUPD in any category*
Target lesions: iCR; non-target lesions: iCR; new lesions: no	iCR	iCR
Target lesions: iCR; non-target lesions: non-iCR/non-iUPD; new lesions: no	iPR	iPR
Target lesions: iPR; non-target lesions: non-iCR/non-iUPD; new lesions: no	iPR	iPR
Target lesions: iSD; non-target lesions: non-iCR/non-iUPD; new lesions: no	iSD	iSD
Target lesions: iUPD with no change, or with a decrease from last timepoint; non-target lesions: iUPD with no change, or decrease from last timepoint; new lesions: yes	Not applicable	New lesions confirm iCPD if new lesions were previously identified and they have increased in size (≥ 5 mm in sum of measures for new lesion target or any increase for new lesion non-target) or number; if no change is seen in new lesions (size or number) from last timepoint, assignment remains iUPD
Target lesions: iSD, iPR, iCR; non-target lesions: iUPD; new lesions: no	iUPD	Remains iUPD unless iCPD is confirmed on the basis of a further increase in the size of non-target disease (does not need to meet RECIST 1.1 criteria for unequivocal progression)
Target lesions: iUPD; non-target lesions: non-iCR/non-iUPD, or iCR; new lesions: no	iUPD	Remains iUPD unless iCPD is confirmed on the basis of a further increase in sum of measures ≥ 5 mm; otherwise, assignment remains iUPD
Target lesions: iUPD; non-target lesions: iUPD; new lesions: no	iUPD	Remains iUPD unless iCPD is confirmed based on a further increase in previously identified target lesion iUPD in sum of measures > 5 mm or non-target lesion iUPD (previous assessment need not have shown unequivocal progression)
Target lesions: iUPD; non-target lesions: iUPD; new lesions: yes	iUPD	Remains iUPD unless iCPD is confirmed on the basis of a further increase in previously identified target lesion iUPD sum of measures ≥ 5 mm, previously identified non-target lesion iUPD (does not need to be unequivocal), or an increase in the size or number of new lesions previously identified
Target lesions: non-iUPD or progression; non-target lesions: non-iUPD or progression; new lesions: yes	iUPD	Remains iUPD unless iCPD is confirmed on the basis of an increase in the size or number of new lesions previously identified

Target lesions, non-target lesions, and new lesions defined according to RECIST 1.1 principles; if no pseudoprogression occurs, RECIST 1.1 and iRECIST categories for complete response, partial response, and stable disease would be the same.

* Previously identified in assessment immediately before this timepoint. "i" indicates immune responses assigned using iRECIST. iCR=complete response. iPR=partial response. iSD=stable disease. iUPD=unconfirmed progression. non-iCR/non-iUPD=criteria for neither CR nor PD have been met. iCPD=confirmed progression. RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

Table2

Scenarios of assignments of best overall response using iRECIST

	Timepoint response 1	Timepoint response 2	Timepoint response 3	Timepoint response 4	Timepoint response 5	iBOR
Example 1	iCR	iCR, iPR, iUPD, or NE	iCR, iPR, iUPD, or NE	iUPD	iCPD	iCR
Example 2	iUPD	iPR, iSD, or NE	iCR	iCR, iUPD, or NE	iCR, iPR, iSD, iUPD, iCPD, or NE	iCR
Example 3	iUPD	iPR	iPR, iSD, iUPD, or NE	iPR, iSD, iUPD, NE, or iCPD	iPR, iSD, iUPD, NE, or iCPD	iPR
Example 4	iUPD	iSD or NE	iPR	iPR, iSD, iUPD, or NE	iPR, iSD, iUPD, iCPD, or NE	iPR
Example 5	iUPD	iSD	iSD, iUPD, or NE	iSD, iUPD, iCPD, or NE	iSD, iUPD, iCPD, or NE	iSD
Example 6	iUPD	iCPD	Any	Any	Any	iCPD
Example 7	iUPD	iUPD (no iCPD)	iCPD	Any	Any	iCPD
Example 8	iUPD	NE	NE	NE	NE	iUPD

Eight examples are presented for patients with target disease at baseline, but many more scenarios exist following the same principles. Table assumes a randomised study in which confirmation of complete response or partial response is not required. For patients with non-target disease only at baseline, only iCR or non-complete response or non-progression of disease can be assigned at each timepoint (not shown in the table for ease of presentation). "i" indicates immune responses assigned using iRECIST. iBOR=best overall response. iCR=complete response. iPR=partial response. NE=not evaluable. iUPD=unconfirmed progression. iCPD=confirmed progression. iSD=stable disease. RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

Table3

Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST

	RECIST 1.1	iRECIST
Definitions of measurable and non-measurable disease; numbers and site of target disease	Measurable lesions are ≥ 10 mm in diameter (≥ 15 mm for nodal lesions); maximum of five lesions (two per organ); all other disease is considered non-target (must be ≥ 10 mm in short axis for nodal disease)	No change from RECIST 1.1; however, new lesions are assessed as per RECIST 1.1 but are recorded separately on the case report form (but not included in the sum of lesions for target lesions identified at baseline)
Complete response, partial response, or stable disease	Cannot have met criteria for progression before complete response, partial response, or stable disease	Can have had iUPD (one or more instances), but not iCPD, before iCR, iPR, or iSD
Confirmation of complete response or partial response	Only required for non-randomised trials	As per RECIST 1.1
Confirmation of stable disease	Not required	As per RECIST 1.1
New lesions	Result in progression; recorded but not measured	Results in iUPD but iCPD is only assigned on the basis of this category if at next assessment additional new lesions appear or an increase in size of new lesions is seen (≥ 5 mm for sum of new lesion target or any increase in new lesion non-target); the appearance of new lesions when none have previously been recorded, can also confirm iCPD
Independent blinded review and central collection of scans	Recommended in some circumstances —eg, in some trials with progression-based endpoints planned for marketing approval	Collection of scans (but not independent review) recommended for all trials
Confirmation of progression	Not required (unless equivocal)	Required
Consideration of clinical status	Not included in assessment	Clinical stability is considered when deciding whether treatment is continued after iUPD

"i" indicates immune responses assigned using iRECIST. RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. iUPD=unconfirmed progression. iCPD=confirmed progression. iCR=complete response. iPR=partial response. iSD=stable disease.

参考文件：

Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):e143-e152.

附件 4：免疫治疗的毒性管理 ESMO 诊断、治疗和随访临床实践指南 2017

部分截取，全文另附，供参考。

免疫相关皮肤毒性

皮肤不良事件是在免疫检查点 CTLA4 和 PD-1 的单抗抑制剂中最常见的不良事件，发生率分别为 ipilimumab 43%~45%，nivolumab 和 pembrolizumab 为 34%，并且经常在治疗早期出现（治疗开始后的前几个星期）。

但是严重的皮肤不良事件较为罕见，且通常不需要停止治疗或药物减量。在接受抗 PD-1 单抗治疗的黑色素瘤患者中，一种免疫相关的皮肤不良事件——白癜风似乎与较好的临床疗效有关。

最常见的皮肤不良事件是皮疹、瘙痒和白癜风，但后者最常见于黑色素瘤患者。皮疹在接受 ipilimumab、抗 PD-1 单抗和联用 ipilimumab 及 nivolumab 中的发生率分别为 24%、15%和 40%。但是，3~4 级的皮疹很少见，单用 ipilimumab 或抗 PD-1 治疗的发生率为 <3%，而联合用药发生率为 <5%。瘙痒在 ipilimumab、抗 PD-1 单抗和联用 ipilimumab 及 nivolumab 中的发生率分别为 25%~35%、13%~20%和 33%，3~4 级发生率为 <2.5%。白癜风在抗 PD-1 单抗和联用 ICPi 时的发生率约为 8%，在 ipilimumab 单药中极少有报道。在一项小型前瞻性研究中，pembrolizumab 治疗后有 25% 的患者出现了白癜风。由于皮肤科医师很少对患者进行常规、系统的皮肤检查，因而临床试验中白癜风的发生率可能被低估了。该研究中，白癜风的发生率和药物疗效明显相关。白癜风主要发生在使用 ICPi 的黑色素瘤患者中，而少见于 NSCLC 和肾癌。已报道的 ICPi 导致的其他更少见的皮肤不良事件包括：斑秃、口腔炎、皮肤干燥症和光敏感。也有报道称出现了银屑病的加重以及既往无皮肤病史的患者中发生了银屑病样或苔藓样皮肤反应。根据其组织病理学表现，皮肤反应可分为以下 4 大类：

- 1) 炎症性皮肤病，包括反应不同类型的急性、亚急性或慢性炎症的一系列炎症改变，涉及不同的表皮改变，包括银屑病样或青苔样反应。苔藓样的慢性界面皮炎较常见。
- 2) 免疫性大疱性皮肤病，类似于疱疹样皮炎或大疱性类天疱疮；
- 3) 角质形成细胞改变——Grover's 病（暂时性和持久性棘层松解性皮肤病）/棘层松解性角化不良；

4)由黑素细胞改变引起的免疫反应(痣的消退、结节性痒疹、肿瘤性的黑变病及白癜风)。

当使用 ICPi 的患者出现了皮肤不良事件，首先需要除外皮肤疾病的其他原因，比如感染，其他药物的反应或者其他疾病的皮肤表现。之后，应通过以下方式评估皮肤不良事件的严重程度：对皮肤(包括黏膜)进行全面而仔细的检查，评估一般状况(发热、淋巴结肿大等)，必要时进行血细胞计数、肝肾功能检查。这能够帮助除外皮肤病急症的可能，如伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)、急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病(acute febrile neutrophilic dermatosis, Sweet 综合征)、Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)。出现上述致命情况时(已有致死性报道)，应该永久停用 ICPi，并立即收住院，由皮肤科医师或专业的皮肤团队立即开始对症治疗。

通常使用不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)来准确评估皮肤不良事件。

对于斑丘疹这一最常见的 ICPi 不良事件，第 4 版 CTCAE 将其分为以下 4 级：

1 级：斑丘疹覆盖小于 10% 的体表面积(body surface area, BSA)，伴/不伴有症状(瘙痒、发热、紧缩感)；

2 级：斑丘疹覆盖 10%~30% BSA，伴/不伴有症状(瘙痒、发热、紧缩感)；影响使用工具性日常生活活动(activities of daily living, ADL)；

3 级：斑丘疹覆盖大于 30% BSA，伴/不伴有相关症状；个人自理能力受限；

4 级：伴重叠感染的丘疹脓疱性皮炎；Stevens-Johnson 综合征，TEN 和覆盖 > 30% BSA 且需要收入重症监护病房治疗的大疱性皮肤病。

使用工具性或自理性 ADL 与病情程度的关系似乎可恰当评估不良事件的严重程度及其对患者生活的影响。但是，当皮疹累及 > 30% BSA 时，皮疹将会被自动划分为 3 级是否一定合适尚需讨论。事实上，当皮疹尽管是弥漫性，但程度较轻且没有其他症状时，似乎划分为 2 级更为合适。第 5 版 CTCAE 对于皮肤不良事件将会给出一个更加合适的分类。实际上，如果皮疹分布范围广，但是程度轻微且无任何其他症状，定义为 2 级皮肤不良事件比 3 级更为合适。

第 5 版的 CTCAE 分类方法为皮肤不良事件的分级提供了更为合适的依据。

皮疹的处理措施

对于皮疹和/或瘙痒等 1 级皮肤不良事件，IPCi 可以继续使用(见图 1 和 2)。对症局部使用润肤剂，口服抗组胺药和/或局部使用弱效皮质类固醇激素。表现为 2 级皮肤不良事件的患者可以继续使用 ICPI，但是需要每周检查皮肤不良事件是否有好转。如果不见好转，中止 ICPI，直至皮肤不良事件降至 1 级。对症治疗包括局部使用润肤剂，口服抗组胺药，局部使用中强效皮质类固醇激素；3 级皮肤不良事件立即停止使用 ICPI，直至皮肤不良事件降至 1 级。治疗方法包括局部使用润肤剂，口服抗组胺药以及强效皮质类固醇激素。根据症状的严重程度，还可以考虑全身性的应用皮质类固醇激素 0.5~1 mg/kg；4 级皮肤毒性反应较为罕见，需停止使用 ICPI，并尽快入院与皮肤科医生协助治疗。治疗方法包括静脉注射(甲基)泼尼松龙 1~2 mg/kg，而后随毒性反应减轻逐渐减量。

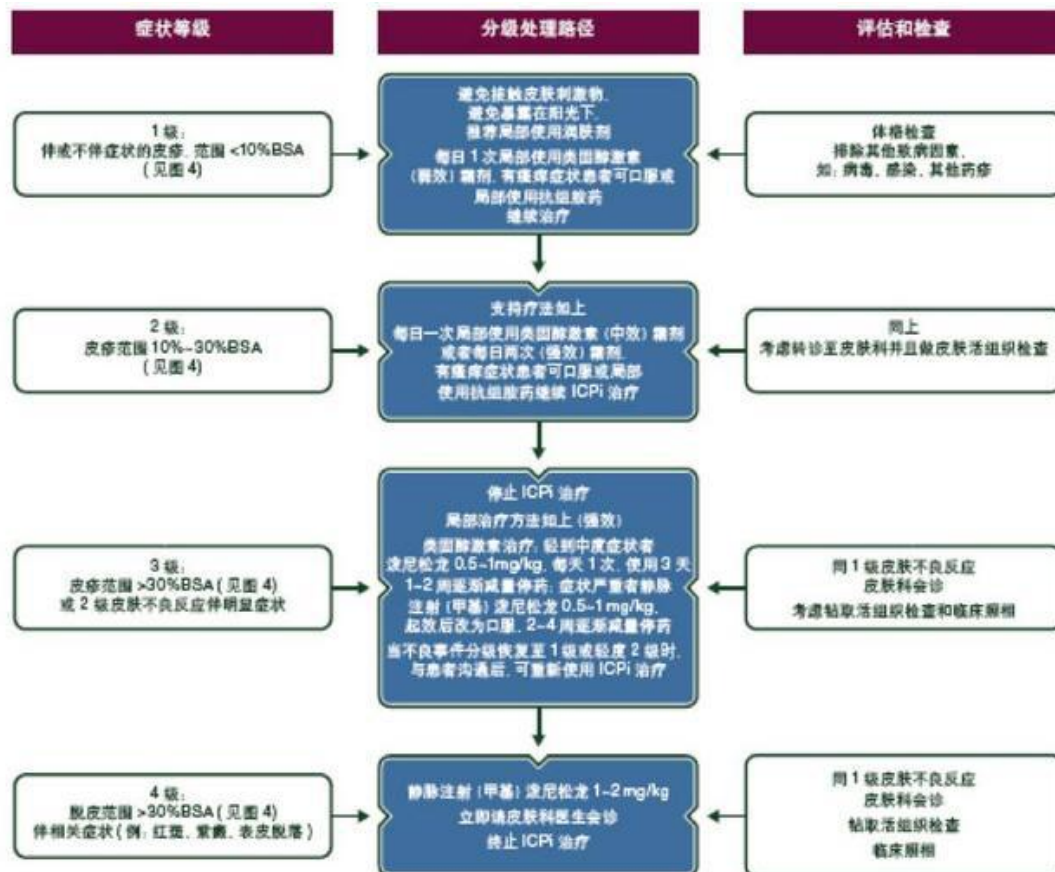


图 1. ICPI 相关毒性：皮疹/毒性处理

公认的皮肤不良事件包括：(1)最常见：红斑，斑丘疹和丘脓疱疹；(2)罕见：中毒性表皮坏死松解症，Steven-Johnson 综合征和 DRESS；(3)血管炎可能伴紫癜性皮疹出现。

BSA：体表面积；DRESS：伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹。

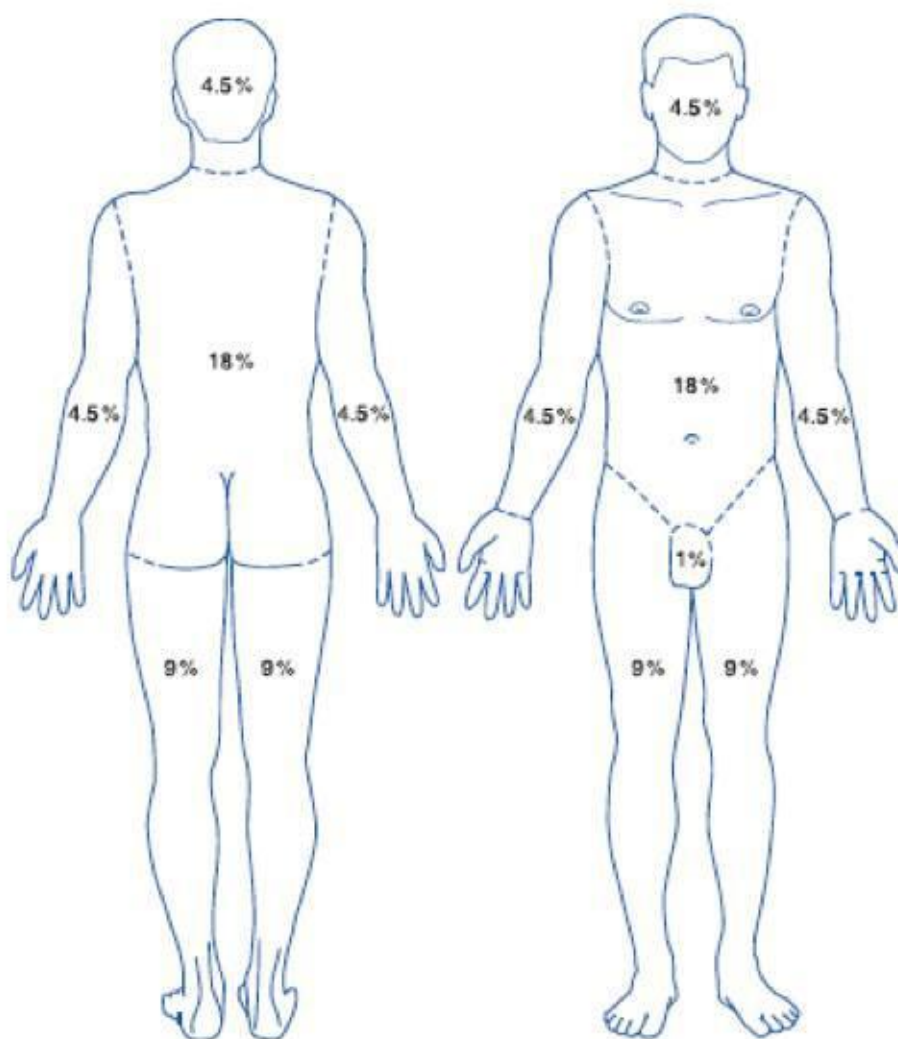


图 2. 体表面积(BSA)示意图

附件 5：OH2 注射液临床研究的生殖器疱疹处理程序和措施(SOP)

I 目的：建立生殖器疱疹处理的标准操作规程，确保能及时处理临床试验中出现的生殖器疱疹，最大限度保障受试者的权益。

II 范围：适用于药物(OH2 注射液)临床研究期间，预防和控制受试者性行为传播生殖器疱疹的风险和防控方法。

III 规程：

1. 生殖器疱疹的定义：生殖器疱疹是一种常见性病,由单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)感染所引起,容易复发。

2. 预防：加强受试者及其家属的教育，提倡使用安全套，女性患者避孕。

3. 诊断：

3.1 接触史：有单纯疱疹病毒接触史，性接触史或配偶感染史。

3.2 临床表现：主要分为原发性和复发性两种临床类型。

3.2.1 原发性生殖器疱疹：潜伏期 2 d--20 d(平均 6 d)，外生殖器或肛门周围有集簇的或散在的小水疱，2d-4d 后破溃形成糜烂或溃疡，自觉疼痛。腹股沟淋巴结肿大，有压痛。常常伴有发热、头痛、乏力等全身症状。病程约 2-3 周。以往从无类似发作史。

3.2.2 复发性生殖器疱疹：原发皮损消退后，皮疹可反复发作。与原发性生殖器疱疹相比，复发性生殖器疱疹的局部症状和皮损轻微，腹股沟淋巴结肿大少见，全身症状少见，病程较短。起皮疹前局部有烧灼感、针刺感或感觉异常等前驱症状。外生殖器或肛门周围有集簇的小水疱,很快破溃形成糜烂或浅表溃疡，自觉症状较轻。病程约 1-2 周。以往曾有过类似发作史。

3.3 实验室检查

3.3.1 细胞学检查(Tzanck 涂片)：以玻片在水疱或溃疡基底部分作印片，瑞特染色或姬姆萨染色，显微镜下可见到具有特征性的多核巨细胞或核内病毒包涵体。

3.3.2 病毒抗原检测：从皮损处取标本,以单克隆抗体免疫荧光试验(IFA)或酶联免疫吸附试验(ELISA)检测单纯疱疹病毒抗原。

3.3.3 病毒培养：从皮损处取标本作病毒分离培养，发现有单纯疱疹病毒引起的特征性细胞病变。

3.4 确诊病例：除了具备 3.1 和 3.2 指标外,还具备 3.3 指标中的任何一项。

4. 处理：

4.1 治疗目的

生殖器疱疹的治疗要视具体情况而定,治疗的目的在于：减轻症状、促进皮损愈合、缩短排毒时间、减轻传染性、缩短病程。预防或减少并发症；预防复发或减少复发。

4.2 处理和治疗原则

无症状或亚临床型生殖器单纯疱疹病毒感染无需药物治疗。有症状者的治疗包括全身治疗和 局部处理两方面。由于生殖器疱疹为一终生的复发性疾病,尚无彻底治愈方法，常给患者带来很大的心理压力，应在患病早期及时给予医学咨询、社

会心理咨询、药物治疗等综合处理措施，以减少疾病复发。

4.3 治疗药物和治疗方案

4.3.1 全身治疗的药物主要为开链鸟昔衍生物,包括阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦和更昔洛韦。治疗耐阿昔洛韦毒株的药物有膦甲酸、西多福韦(cidofovir)，但不能消除潜伏感染。

4.3.2 抗病毒治疗

4.3.2.1 初发生殖器疱疹(包括原发性生殖器疱疹)

4.3.2.1.1 阿昔洛韦 200mg，每天 5 次；或伐昔洛韦 300mg，每天 2 次；或泛昔洛韦 250mg，每天 3 次。均为口服，疗程 7d-10 d。

4.3.2.1.2 对于有疱疹性直肠炎及口炎、咽炎表现者，可适当增大剂量或延长疗程至 10d-14d。

4.3.2.1.3 对于播散性 HSV 感染或有肺炎、肝炎和脑膜炎等严重并发症的生殖器疱疹，可给予阿昔洛韦 5mg/kg-10 mg/kg，静脉滴注，每 8h1 次，疗程为 5d-7d 或直至临床表现消失。

4.3.2.2 复发性生殖器疱疹

发作时的抗病毒治疗，最好在出现前驱症状或皮损出现 24h 内开始用药。可给予阿昔洛韦 200 mg，每天 5 次；或伐昔洛韦 300mg，每天 2 次；或泛昔洛韦 125mg-250mg，每天 3 次。均为口服,疗程为 5d。

4.3.2.3 复发频繁(每年复发 6 次)或心理负担极重的复发性生殖器疱疹

可采用抗病毒长期抑制疗法：阿昔洛韦 400mg，每天 2 次；或伐昔洛韦 300mg，每天 1 次；或泛昔洛韦 125mg-250mg，每天 2 次。需长期持续给药，疗程一般为 4 个月-1 年。

具体按中华人民共和国卫生行业标准 WS 236-2003 ——《生殖器疱疹诊断标准及处理原则》进行。

附件 6：OH2 注射液临床研究的神经系统损害处理程序和措施(SOP)

I 目的：建立不良事件及严重不良事件处理的标准操作规程，确保能及时
处理临床试验中出现的不良事件和严重不良事件，最大限度保障受试者的权益。

II 范围：适用于药物(OH2注射液)临床试验中不良事件和严重不良事件的
处理。

III 规程：

1. 人类单纯疱疹病毒(HSV)感染的特征

单纯疱疹病毒具有嗜神经组织和潜在的神经侵袭和神经毒性特征。HSV的两种血清型是不同的，HSV-1(或人类疱疹病毒1型)和HSV-2(或人类疱疹病毒2型)，具有广泛的基因组和蛋白质同源性。HSV以受感染宿主中终身潜伏期的建立为特征，临床表现出从轻微到致死的各种疾病。HSV脑炎(HSE)是其中最严重的一种，但其发病机制仍然不甚了解。HSV是西方国家急性局灶性散发性脑炎最常见的原因，估计发病率为2-4/百万/年。HSV是20世纪70年代后期成功实现抗病毒治疗的第一种病原体。其次，自20世纪90年代初以来，聚合酶链反应已被证明能够快速而敏感地诊断HSE。

2. 单纯疱疹病毒结构

电子显微镜研究已经确定，HSV颗粒是一个直径大约200nm的球体，由包含病毒DNA基因组的核壳，围绕核壳的二十面体衣壳，由围绕衣壳的蛋白质组成的无定形的覆盖层，和脂质包膜，其中包括表面颗粒。

HSV 主要通过病毒包膜与细胞膜的融合进入细胞。病毒基因组由 VP16 初始反式激活后，由细胞 RNA 聚合酶 II 转录。进行病毒 DNA 复制，通过滚动循环机制进行，产生头尾连接的多聚体。主要编码衣壳蛋白和包膜蛋白的 γ 基因的表达在病毒 DNA 合成开始后达到峰值，并且通过病毒复制而增强。将新合成的病毒 DNA 的裂解单体包裹起来并包装起来。内核膜上的包膜衣壳在外核膜上进入囊泡，将病毒运送到细胞膜。

2.3 潜伏和毒力

HSV 在绝大多数感染的宿主中导致轻度疾病局限于皮肤和粘膜，但在极少数情况下可能引起严重的脑炎。HSV 的毒力主要是由于病毒从外围侵入中枢神经系统(神经侵入)，然后在神经元中复制并伤害大脑(神经毒性)。实验模型已经

提供了将特定病毒因子与这些主要生物特性相关联的线索。但这些发现与人类病因的相关性仍然是未知的。

病毒到达中枢神经系统的能力取决于主机的适应防御能力。细胞通过 Toll 样受体(TLR)成员识别病毒核酸，诱导 I 型(α - β)IFN，保护神经不受 HSV 侵袭。因此，病毒感染的结果似乎取决于宿主免疫应答与抑制病毒因子之间的微妙平衡。一旦 HSV 感染在神经元中确立了终身潜伏期，可能在几年或几十年内完全无症状。然而，许多刺激，包括身体或情绪压力，发烧，月经，紫外线照射和免疫抑制，都可能引起病毒再激活，并且在个体之间有相当大的差异。如同原发感染一样，再激活可能是无症状的。

3. HSV 引起的主要疾病概述

许多 HSV 感染仍然是无症状的，无论是原发感染还是再激活。然而，个体的临床表现，根据感染的解剖部位，免疫反应的水平，与其他疾病的共存以及可能的其他许多宿主和环境因素(表 1)，存在非常大的差异。

3.1 口咽疾病

口咽疾病是 HSV-1 感染的最常见表现。原发感染期间观察到牙龈炎和咽炎，一般发生在幼儿，而唇疱疹是 HSV-1 再激活的典型症状。从三叉神经节开始的再激活通常仅表现为唾液中病毒的无症状脱落，这增加了感染在家庭环境中和儿童社区中的传播。相反，对于免疫功能低下的患者，再激活可能导致严重的局部并发症，包括粘膜和面部和颈部皮肤溃疡性疾病的传播。口腔 HSV-2 原发感染并不常见，由于此类型与口腔复发相关。

病毒	免疫功能正常个体的疾病	特殊个体的疾病
HSV-1	牙龈炎(原发感染) 唇疱疹(反复感染) 角膜结膜炎 皮肤疱疹 生殖器疱疹 脑炎	弥漫性皮肤感染(免疫功能低下的患者，先前存在的皮肤疾病或损伤) 弥漫性内脏感染(免疫功能低下的患者)肝炎(孕妇) 疱疹角斗士(摔跤手)
HSV-2	生殖器疱疹 皮肤疱疹 脑膜炎	新生儿疱疹(新生儿) 弥漫性皮肤感染(免疫功能低下的患者，先前存在的皮肤疾病或损伤)

3.2.2 生殖器疾病

生殖器疱疹是由于 HSV-2 或 HSV-1 感染引起的。主要表现为发热，不适，疼痛，局部小泡和溃疡。复发通常比较温和。通常由肛交导致的直肠和肛周感染表现出类似于生殖器疱疹的症状和病变。原发性生殖器感染通常伴有急性脑膜炎的症状，通常具有良性的进展性，和/或会阴部麻醉，尿潴留和便秘表现的骶骨神经根病。免疫抑制导致更严重的局部症状，例如在 AIDS 患者中观察到的进行性会阴疱疹，以及中枢神经系统累及，如坏死性上行性脊髓炎。孕妇生殖器疱疹的主要并发症是在围产期将 HSV 传播给新生儿。

3.3 单纯疱疹病毒性脑炎(Herpes Simplex Virus Encephalitis, HSE)

3.3.1 发病

HSE 是西方国家散发性脑病的最常见原因，发生率为 2-4 /百万/年。在成年人中，HSE 几乎在所有情况下都归因于 HSV-1。HSE 的发病机制在很大程度上是未知的。人类观察和动物实验数据表明，HSV 优先感染颞侧区域，是脑膜三叉神经纤维感染或嗅黏膜继发嗅球感染的结果。HSE 可能在原发性 HSV 感染期间发生，或者在 2/3 的病例中，在之前的 HSV 血清阳性患者中可能发生，提示 HSE 是外源性加重之后，或者原发感染或再激活。宏观上，显示大脑颞侧和眼眶皮质的坏死性双侧非对称性病变。弥漫性，坏死伴弥漫性炎症和血管周围淋巴细胞浸润。病毒核内包涵体是不稳定的，病毒抗原只有在疾病的早期阶段才能被检测出来。后期，神经胶质细胞增生和小胶质细胞增生，病毒 DNA 在脑组织中仍然可以检测到。CNS 中的潜伏可能是病毒复制和 HSE 复发的原因。

值得注意的是，在分娩期间通过母亲生殖道感染的新生儿中，HSV-2 和 HSV-1 都可能参与脑炎的发病，新生儿 HSV 脑部感染在发病机理和对阿昔洛韦治疗的反应方面，与 HSE 明显不同。

3.3.2 临床表现和诊断

HSE 的临床表现包括发热，意识障碍，智力紊乱，性格改变，失语，记忆力减退，全身或局灶性癫痫，以及轻型偏瘫等症状。疾病的过程总是令人担忧，但是在一些情况下，在 1-3 天内快速进展为昏迷。疑似 HSE 的神经诊断方法包括脑脊液(CSF)检查，脑电图，计算机断层扫描和磁共振成像(MRI)。下内侧颞叶病变强烈提示 HSE。这些病变在开始时可能是单侧的，然后开始变成双侧的。

脑脊液含有淋巴细胞增多(10-500/ μ L),有时是红细胞,中度升高蛋白(0.5-1.5 g/ μ L)。CSF 中 95% 的 HSE 检出 α -IFN。HSV DNA PCR 是诊断的金标准。HSE 是一种医疗急症。在未经治疗的患者中,死亡率超过 70%,尽管使用阿昔洛韦,死亡率仍高达 25%,30 岁以下患者格拉斯哥昏迷评分高于 10 的患者的死亡率最高。尽管接受了治疗,神经系统后遗症也很常见,特别是在 35 岁以上的人群中。

4. 单纯疱疹病毒感染的病毒学调查

由于可能无症状和临床症状的多样性,使用病毒学工具对于 HSV 感染的诊断是不可缺少的。

4.1 标本收集

皮肤和粘膜病变,建议皮肤囊泡液或粘膜溃疡刮除样本检测。其他有用的 HSV 诊断标本可从病毒疑似主动复制的解剖部位获得:口咽部,生殖器和结膜拭子,唾液样本,口腔,阴道和支气管肺泡灌洗,脑脊液标本。然而,脑脊液在病程最早阶段可能是正常的,HSV DNA 检测不到。

4.2 HSV 的直接诊断和鉴定

病毒分离仍然是建立传染性病毒颗粒存在的参考方法,此外,病毒分离可以进一步提供病毒表型特征,特别有助于筛选对抗病毒药物。然而,使用细胞培养进行病毒分离需要花费大量时间,金钱和安全程序。通过 PCR 的 HSV DNA 检测远比病毒分离和抗原检测敏感得多,已经成为中枢神经系统感染的诊断方法,尤其是 HSE。在 HSE 中,脑脊液中的病毒 DNA 在疾病的第一周发病率为 95%-100%,第二周为 30-50%,第 15 天后发现低于 25%。最近,实时 PCR 已经出现,结合了 DNA 检测的高灵敏度和量化器官和体液中病毒载量的能力。分析 HSV DNA 的限制性片段长度多态性可用于分子流行病学研究,证明来自不同地理区域的 HSV 毒株之间不存在流行病学关系,或在同一个体中存在外源性再感染。

4.3 间接诊断

HSV-1 与 HSV-2 感染的血清学分析现在已经常规进行,可以用于识别感染 HSV-1 或 HSV-2 的无症状者,对于改善预防 HSV-2 向新生儿或性伴侣的传播可能是有价值的。

尽管 HSV PCR 是 HSE 诊断的金标准,但在发病后 7-10 天内合成抗 HSV

IgG 具有很高的诊断价值。通过比较血清与 CSF IgG 水平的比例可以证明特异的鞘内抗体的产生，以分辨由于血脑屏障渗漏引起的高 CSF IgG 水平。这种方法对 HSE 晚期患者，非典型的脑部疾病(脑干脑炎，不典型的脑部病灶)以及检测最初的感染发作后数月至数年特别有用，因此允许进行回顾性诊断。

5. 抗病毒治疗

随着几种针对 HSV 感染药物的同时出现，HSE 的预后已经被阿昔洛韦治疗所改变。除了选择性抑制病毒复制的早期阿昔洛韦治疗外，急性脑炎的辅助治疗必须在需要时进行。治疗包括治疗癫痫发作，治疗颅内压升高和预防继发性并发症，如心肺或肾功能不全，脑梗塞，静脉血栓形成，抗利尿激素分泌异常综合征，细菌超感染或弥散性血管内合并病变。

5.1 目前的抗疱疹药物

阿昔洛韦是一种化学鉴定为 9 [(2-羟基乙氧基)甲基] -9H-鸟嘌呤的无环鸟嘌呤核苷，是治疗 HSE 的标准方案。在成人中，静脉注射阿昔洛韦治疗脑炎的标准剂量为 30mg/kg/天，分 3 次给药，但一些作者认为，应考虑 45 至 60mg/kg/天的较高剂量，尽管过量可诱导神经毒性。阿昔洛韦的半衰期相对较短，尿液中阿昔洛韦 80% 以上为非代谢形式。阿昔洛韦肾毒性已有报道，但不常见，总体是可逆的。在 HSE 中，阿昔洛韦通常给药 15 天。特别是在新生儿中，长期和双重剂量的抗病毒治疗可以显著减少复发。

阿昔洛韦及其相关化合物如喷昔洛韦对 HSV-1 和 HSV-2 都有效。与各自的酯化前药相比，伐昔洛韦和氟西洛维，阿昔洛韦和喷昔洛韦的口服生物利用度非常差，并且都需要调整肾功能的剂量。阿昔洛韦在被病毒 DNA 聚合酶掺入病毒 DNA 之前必须被磷酸化三次。第一个磷酸化是通过病毒编码胸腺嘧啶核苷激酶只存在于感染细胞。第二和第三个磷酸化是由参与核苷酸代谢的细胞胸苷酸激酶催化的。阿昔洛韦三磷酸通过将 2-脱氧鸟苷三磷酸作为病毒 DNA 聚合酶的底物来抑制病毒 DNA 合成，并且其掺入病毒 DNA 中停止延伸。

膦甲酸(Foscarnet)和西多福韦(cidofovir)是迄今为止已知的另外两种抗疱疹药物，推荐用于对阿昔洛韦难治的严重 HSV 感染。膦甲酸是一种广谱的抗病毒剂，对 DNA 病毒和逆转录病毒具有活性。由于其口服吸收差，膦甲酸仅静脉内给药。其最常见的副作用是可逆的肾毒性和代谢紊乱。Foscarnet 需要足够的水

合和肾功能衰竭的剂量调整。膦甲酸盐的半衰期约为 48 小时。对 HSV 的膦甲酸活性不依赖于病毒或细胞蛋白的活化或磷酸化。该药物在病毒复制过程中通过与 DNA 聚合酶上的特定位点结合而干扰从任何脱氧核糖核苷三磷酸释放焦磷酸。西多福韦，是无环单磷酸化的核苷酸类似物，对 DNA 病毒有很大的活性。由于口服生物利用度差，且半衰期长，西多福韦仅以 5mg / kg 的剂量每周一次静脉内给药。同膦甲酸一样，西多福韦具有肾毒性，需要适当的水化，肾功能的监测以及口服丙磺舒。

5.2 抗疱疹药物和血脑屏障

脑毛细血管内皮细胞复杂紧密连接所形成的血脑屏障，在脑组织的生理维持中发挥着重要作用，从而限制了小的和大的亲水分子的细胞旁通透性以及从血液到脑的营养素。虽然感染期间血脑屏障的炎症(包括 HSE)可能改变其通透性，但核苷类似物通常是受限制的。核苷类似物渗入 CNS 在正常个体中相当有限。阿昔洛韦只能导致大鼠实验性 HSV 脑炎的疗效有限。西多福韦已被证明有时可以有效地对抗其他严重的脑部病毒感染。膦甲酸是一种非常小且带负电荷的分子，它不与血浆蛋白结合，可能通过被动扩散机制穿透血脑屏障中枢神经系统。与血浆浓度相比，膦甲酸钠在脑脊液中的浓度从 54% 到 80%，在连续静脉输注药物的过程中，膦甲酸钠分布在脑脊液中的浓度范围是同时血浆浓度的 13-68%。

6. HSE 中的辅助性皮质激素治疗

尽管接受了适当的抗病毒治疗，急性疱疹性脑炎患者的预后较差，没有神经功能改善或慢性进行性 MRI 异常。动物研究评估了高剂量甲泼尼龙或地塞米松的益处。在最近的一项回顾性非随机研究中，HSE 急性期皮质类固醇激素治疗是有利预后的因子之一。然而，由于人类缺乏临床研究，皮质类固醇的使用受到其免疫抑制作用可能增加病毒复制和扩散的担忧。等待由 Martinez-Torres 等人进行的大型前瞻性随机临床试验的结果。

参考文献：

[1] James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res.* 2009 Sep;83(3):207-13.

[2] Rozenberg F, Deback C, Agut H. Herpes simplex encephalitis : from virus to therapy. *Infect Disord Drug Targets.* 2011 Jun;11(3):235-50. Review.

版本号：1.0

版本日期：2020 年 4 月 24 日

附件 7：美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级

I 级	患者有心脏病，但日常活动量不受限制，一般体力活动不引起过度疲劳、心悸、气喘或心绞痛。
II 级	心脏病患者的体力活动轻度受限制。休息时无自觉症状，一般体力活动引起过度疲劳、心悸、气喘或心绞痛。
III级	患者有心脏病，以致体力活动明显受限制。休息时无症状，但小于一般体力活动即可引起过度疲劳、心悸、气喘或心绞痛。
IV级	患者不能从事任何体力活动，休息状态下也出现心衰症状，体力活动后加重。

附件8：肌酐清除率计算公式

Cockcroft-Gault 公式

$$\text{肌酐清除率} = \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{血肌酐(mg/dl)}} \quad (\text{女性} \times 0.85)$$

或者

$$\text{肌酐清除率} = \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{体重(kg)}}{0.818 \times \text{血肌酐(umol/L)}} \quad (\text{女性} \times 0.85)$$

申办方签字页

方案名称：

重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体 HX008 注射液联合重组人 GM-CSF 溶瘤 II 型单纯疱疹病毒(OH2)注射液治疗晚期肝癌的 I/II 期临床研究

HX008 注射液 NMPA 药物临床试验批件号：2017L04642

OH2 注射液 NMPA 药物临床试验批件号：2018L02743

方案编号：HX008-I/II-HC-01

方案版本号：1.0

方案版本日期：2020 年 4 月 24 日

申办方：

我将根据中国 GCP 规定认真履行申办方职责，负责发起、申请、组织、资助和监查本项临床研究；根据国家有关法律法规的规定，对临床研究过程中发生 SAE 的受试者给予积极的治疗并承担相应的治疗费用，对明确因试验用药物所致严重不良反应而导致的损害提供合理的经济补偿。

本人已参与此临床试验方案的制定和讨论，同意方案中的内容。我已明确与该项目试验方案有关的申办方职责，同意按照此方案的规定和所有适用的法律法规要求进行临床试验。

申办单位：泰州翰中生物医药有限公司

申办方代表签字： _____

签字日期： _____

研究者签字页**方案名称：**

重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体 HX008 注射液联合重组人 GM-CSF 溶瘤 II 型单纯疱疹病毒(OH2)注射液治疗晚期肝癌的 I/II 期临床研究

HX008 注射液 NMPA 药物临床试验批件号：2017L04642

OH2 注射液 NMPA 药物临床试验批件号：2018L02743

方案编号：HX008-I/II-HC-01

方案版本号：1.0

方案版本日期：2020 年 4 月 24 日

主要研究者：

我将根据 GCP 规定，认真履行研究者职责。我已收到研究者手册并了解其基本内容；我已被告知将及时收到更新的研究者手册。我已经阅读并了解此研究方案，本项研究将根据赫尔辛基宣言和中国 GCP 规定的道德、伦理和科学的原则进行；我同意按照本方案设计及相关规定开展此项目临床研究。

研究单位： _____

主要研究者签字： _____

签字日期： _____