



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
——方案讨论会

2020/06/20

CONTENTS 目录

1

企业介绍

2

研究背景

立体依据、研究药物现阶段数据等

3

研究设计介绍

研究目的、研究流程等

4

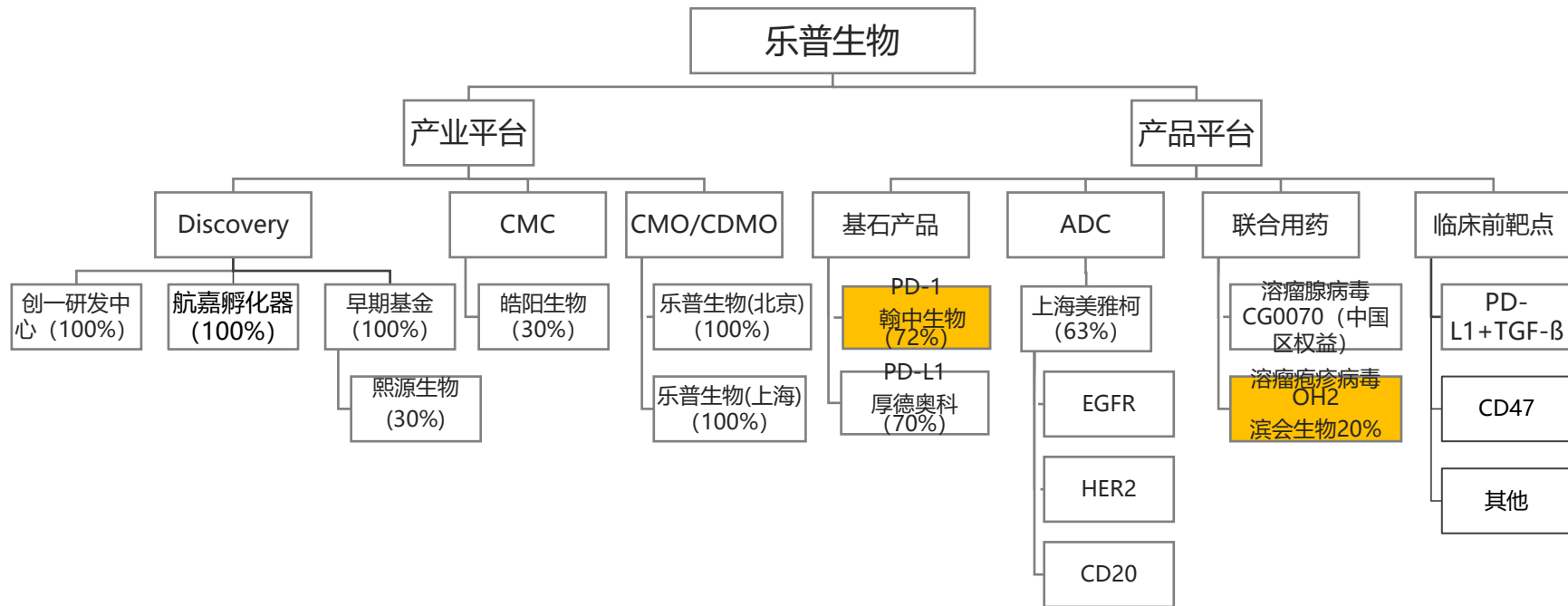
问题讨论

乐普生物公司结构



乐普生物成立于2018年1月，注册地上海闵行区，注册资本10亿元，创始人蒲忠杰，现任乐普医疗（300003）董事长。

乐普生物围绕肿瘤免疫治疗和靶向药物，建设创新型肿瘤治疗产品平台；同时搭建覆盖靶点发现、成药研制、开发和生产的开放性产业平台。通过产业平台和产品平台的协同作用，实现乐普生物的跨越式发展和可持续发展。



目前临床管线试验进度

- 聚焦**消化道肿瘤**主适应，加速MSI-H适应症的优先获批上市；
- 夯实**食管癌/胃癌/结直肠癌等消化道肿瘤**研发布局，加快临床试验进度，有计划的开展探索性试验，提高临床开发有效性；
- 突破**消化道肿瘤**赛道的同时，兼顾自身管线的联用探索及其他临床疗效显著的适应症推进。

在研产品	单药/联用	适应症	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
PD-1 (HX008)	单药	dMMR/MSI-H	临床II期	申报			上市		
	单药	黑色素瘤	临床II期	申报			上市		
	联用	胃癌	临床II期		临床III期		申报	上市	
	联用	三阴乳腺癌一线	临床II期		临床III期		申报	上市	
	联用	非鳞非小细胞肺癌			临床III期		申报	上市	
PD-L1 (LP002)	单药	膀胱癌		临床II期			临床III期	申报	上市
	单药	皮肤鳞癌	临床II期	申报			上市		
	联用	消化道肿瘤	临床I期	临床II期		临床III期	申报	上市	
溶瘤病毒OH2	联用	小细胞肺癌		临床II期		临床III期	申报	上市	
	单药	黑色素瘤	临床I期	临床II期			临床III期		申报
	单药	消化道肿瘤	临床I期	临床II期			临床III期		申报
	+PD-1/L1	食管癌/消化道肿瘤		临床I期		临床II期		临床III期	
溶瘤病毒CG0070	单药/+PD-1	膀胱癌一线		临床I期 (bridge) / II期		临床III期		申报	上市
ADC(EGFR)	单药	实体瘤（结直肠癌）	临床I期	临床II期			临床III期		申报
	单药	头颈癌	临床I期	临床II期			临床III期		申报
ADC(HER2)	单药	HER2阳性实体瘤	临床I期	临床II期			临床III期		申报
ADC(CD20)	单药	淋巴瘤	临床I期	临床II期			临床III期		申报

武汉滨会生物科技股份有限公司基本情况



- 公司成立于2010年，2015年12月在新三板挂牌，是一家从事病毒基因载体研发和生产的生物医药企业，致力于为肿瘤集成医疗（包括诊断和治疗）领域提供创新性产品和服务，研制开发具有自主知识产权，可以在国际舞台上与其他厂家竞争的产品和服务。
- 公司以武汉光谷新药孵化公共服务平台、中国医学科学院肿瘤研究所、湖北工业大学生物实验室为技术依托，并与美国乔治亚大学肿瘤治疗中心、同济医学院妇科肿瘤治疗中心建立了长期的合作关系。

核心技术专家



公司董事长**刘滨磊博士**毕业于英国南安普敦大学医学院分子病毒专业，致力于肿瘤免疫及溶瘤病毒研究20多年，是全球第一个获准上市的溶瘤病毒T-VEC的首席研发科学家。2009年回国，先后入选湖北“百人计划”和武汉东湖高新区“3551人才计划”，任国家卫计委研究员、湖北工业大学特聘教授。作为核心技术专家，刘博士带领团队开发出具有溶瘤活性更高、抗肿瘤免疫特点更强的重组溶瘤II型单纯疱疹病毒（OH2）注射剂及多个衍生产品。

公司现有员工45人，其中科技人员37人，研究生以上学历人员在科技人员中占比达到78%。公司研发大楼总面积达3200余平方米，其中约1000平米为GMP中试车间，有4条生产线可同时使用。公司运营以来，相继得到深圳达晨、北京龙磐、乐普医疗等知名风投和产业基金的投资，累计融资近1.8亿元人民币。



一、研究背景

肝癌流行病学

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]。

[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.

一、研究背景

肝癌二线治疗方案疗效数据

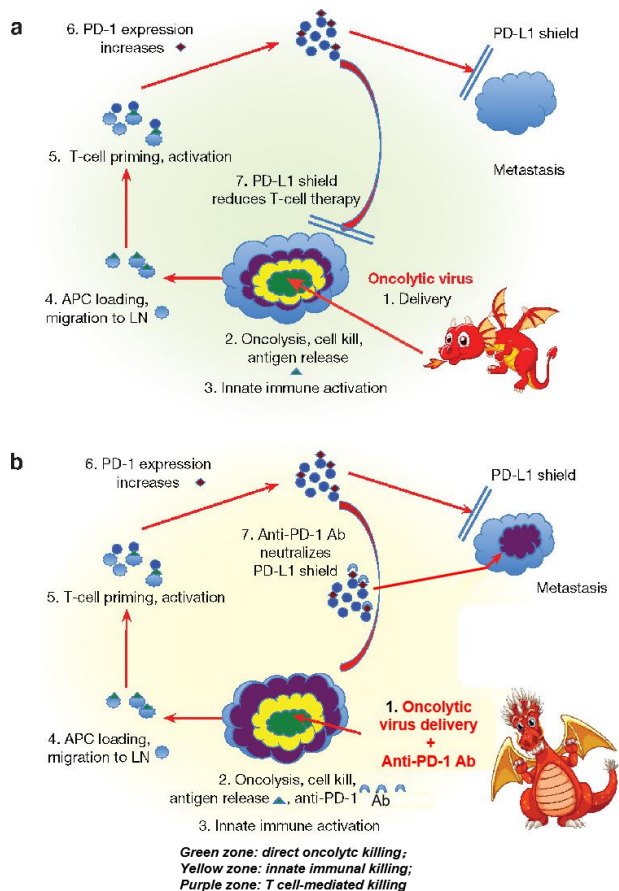
Ref	NC编号	人群	给药	N	主要终点	mOS	PFS	DOR	ORR
190	NCT01774344, RESORCE, 3期	索拉菲尼治疗可耐受且进展的，不能从手术局部消融，化疗栓塞获益，既往未接受过上述疗法之外的其它系统治疗，索拉菲尼毒性停药不能入组 HBV 38%，HCV21%	regorafenib 160 mg VS placebo once daily during weeks 1–3 of each 4-week cycle	573, 2: 1入组	OS	10.6月（9.1–12.1）VS 7.8月（6.3–8.8）; HR 0.63（0.50–0.79） 1年OS率约为45%（看图）VS 30% 6月OS率约为70%（看图）VS 57%	3.1月（2.8–4.2）VS 1.5月（1.4–1.6）; 1年PFS率约为13%VS4%（看图）		CR 2（1%）VS 0 PR38（10%, 7-14）VS 8（4%, 2-8） SD206（54%, 49-59）VS 62(32%,26-39)
191 <small>有入组未经索拉菲尼治疗的患者，但是FDA只批了经过索拉菲尼治疗的HCC</small>	NCT01658878, CheckMate 040, 1/2期	晚期肝癌，无法进行手术或局部治疗，系统性治疗protocol里只接受过索拉菲尼治疗paper里有其它治疗	Nivolumab 0.1-10 mg/kg, Q2W ,3+3剂量爬坡，后3mg/kg扩展 队列1：索拉菲尼未治或不耐受，无HBV/HCV 队列2：索拉菲尼进展无HBV/HCV 队列3：HCV感染 队列4：HBV感染	48爬坡214扩展 56VS 57VS 50VS 51	爬坡：安全性，扩展：ORR。 预计ORR20% 95IC下限为10%，每个队列50人	6月OS率75-89%，9月OS率63-82%;	总4.0(2.9-5.4)月，5.4(3.9-8.5) VS 4.0(2.6-6.7) VS 4.0(2.6-5.7) VS 4.0(1.3-4.1)		总ORR 42/214(20%,15-26); 队列13/56（23%，13-36）VS 12/57（21%，11-34）VS 10/50（20%，10-34）VS 7/51（14%,6-26); ORR 爬坡 PD-L1>=1% 3/11(27%,6-61) <1 4/33(12%,3-28), 扩展 PD-L1>=1% 9/34(26%,13-44) <1 26/140(19%,13-26),
191 更新 索拉菲尼失败人群（含亚洲）		索拉菲尼失败人群（含亚洲）HBV ITT为32%， 亚洲为55% ；HCV ITT 19%， 亚洲16%		ITT182, 亚洲85	爬坡：安全性，扩展：ORR	OS: ITT 15.1月（13.2-18.2） 亚洲14.9月（11.6-18.9） 12月OS率 ITT 59%（51.4-65.8） 亚洲60.3%（49-69.9） 18月OS率 ITT 44.6%（37.2-51.8） 亚洲44.4%（33.5-54.7） 24月OS率 ITT 33.6%（26.7-40.6） 亚洲34.6%（24.4-44.8）		ITT 19.4月 亚洲9.7月	ITT 14% 亚洲人群15%；HBV/HCV/无BC感染 ORR 13%/14%21%
192	NCT02702414; keynote-224	只是二线人群，既往接受过索拉菲尼，不耐受或进展， HBV感染21%，HCV25%	Pemb 200mg Q3W, for 2year.	104	ORR	数据截止日60/104（58%）例死亡 mOS12.9月(9.7-15.5) ； 12月OS率54%（44-63）	数据截止日84/104（81%）例死亡或进展 mTTP 4.9月（3.9-8.0）， mPFS4.9月（3.4-7.2） , 12月PFS率28%（19-37）	BOR(CR/PD/SD)持续至少6周 64（62%，52-71）9月以上 DOR12（77%）	ORR 18/104(17%,11-26) ; CR1(1%),PR 17(16%),SD46(44%)

一、研究背景

肝癌二线治疗方案疗效数据

Ref	NC编号	人群	给药	N	主要终点	mOS	PFS	DOR	ORR
恒瑞获批	NCT02989922, 2期	二线以上，接受过系统治疗进展或不耐受的晚期肝细胞癌， HBV感染83%	camrelizumab(SH R-1210) 3 mg/kg , IV, Q2W VS Q3W	109 VS 108	ORR, 6月OS率	<div>总 6月OS率 74.4% (68-79.7)</div> <div>Q2W VS Q3W 75.9% (66.6–82.9) VS 73.0% (63.6–80.4)</div> <div>总 9月OS率 64.0% (57.2–70.1)</div> <div>Q2W VS Q3W 67.3% (57.5–75.3)VS 60.8% (50.8–69.3)</div> <div>总 12月OS率55.9% (48.9–62.2)</div> <div>Q2W VS Q3W 59.6% (49.6–68.2) VS 52.2% (42.3–61.2)</div> <div>总OS 13.8 月(11.5–16.6)</div> <div>14.2 (11.5–NR) VS 13.2 (9.4–17.0)</div> <div>中位随访12.5 (IQR5.7-15.5)</div> <div>未达6月OS率80%终点</div>			<div>总 32/217 (14.7%, 10.3-20.2)</div> <div>Q2W VS Q3W 13/109 (11.9%, 6.5-19.5) VS 19/108 (17.6%, 10.9-26.1)</div> <div>DOR总96/217 ((44.2%; 37.5–51.1)</div> <div>52/109 (47.7%; 38.1–57.5) VS 44 /108 (40.7%; 31.4–50.6)</div> <div>未达终点15%</div>

一、研究背景



抗 PD-1/PD-L1单抗联用溶瘤病毒治疗肿瘤的前景

溶瘤病毒能诱导多种抗肿瘤机制。一方面可以感染肿瘤细胞并引起肿瘤细胞裂解，另一方面裂解过程中释放的相关分子还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，这使得溶瘤病毒明显不同于许多其他仅针对一种或几种免疫抑制途径的免疫疗法^[3]。虽然溶瘤病毒能有效促进抗肿瘤免疫，但有一个问题是，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，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，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%^[4]。

[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.

一、研究背景

ICI联合溶瘤病毒治疗肝癌或肝转移患者的在研项目

NCT Number	Title	Status	Conditions	Interventions	Phases	Enrolment	Start-primary result	result
NCT03071094	A Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of the Oncolytic Immunotherapy Pexa-Vec With the PD-1 Receptor Blocking Antibody Nivolumab in the First-line Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)	Active	晚期肝癌患者	Biological: Pexastimogene Devacirepvec (Pexa Vec)第1天、第2周和第4周瘤内注射，每两周注射 10^9 pfu； Nivolumab：每2周静脉注射一次(从第2周开始)	I/II	30	2017/7/27-2019/10/1	NA
NCT03408587	CAVATAK® and Ipilimumab in Uveal Melanoma Metastatic to the Liver (VLA-024 CLEVER)	Completed	Uveal Melanoma Liver Metastases	up to 8 cycles (Day 155) of intravenous CVA21 and 4 doses of ipilimumab (Days 8, 29, 50 and 71)	Phase 1	11	2018/1/29-2019/5/22	NA
NCT03256344	Study of Talimogene Laherparepvec With Atezolizumab for Triple Negative Breast Cancer and Colorectal Cancer With Liver Metastases		三阴性乳腺癌和大肠癌 伴肝转移	T-vec瘤内注射：D1、D21 Atezolizumab静脉滴注：D1、D21	Ib	36	2017.8-2022.5	NA
NCT04206358	Study to Evaluate OrienX010 in Combination With JS001 in the Treatment of Stage IV (M1c) Liver Metastasis From Melanoma	Recruiting	Melanoma	Biological: OrienX010 combination with JS001 JS001: 静脉输注, 3 mg/kg, Q2W OrienX010: 瘤内注射 8×10^8 pfu Q2W	Phase 1	30	2019/5/13-2021/2/27	NA

一、研究背景

HX008临床前研究数据

- 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中，试验动物（食蟹猴）各项生理指标均未见明显异常改变，证明HX008在食蟹猴体内最大耐受剂量(MTD)为200 mg/kg，无毒性反应剂量(NOAEI)为80 mg/kg。
- HX008治疗人结直肠癌小鼠肿瘤模型的药效学研究显示，在分组后第13天，HX008-5mg/kg、HX008-10mg/kg 组与Pembrolizumab-10mg/kg 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治疗人非小细胞肺癌小鼠肿瘤模型的药效学研究显示，在分组后第13天，HX008-5mg/kg、HX008-10mg/kg 组均优于Nivolumab, 5mg/kg 组。
- 现有的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。

一、研究背景

HX008 Ia期临床研究数据

- HX008-Ia期临床研究已完成30例受试者入组，1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、200mg 剂量组分别入组6、8、6、10例受试者。
- HX008-Ia期临床研究安全性数据：截止至2019年12月，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 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。
- HX008-Ia期临床研究有效性数据：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。

一、研究背景

HX008 Ia期临床研究数据

- HX008-Ia期临床研究药代动力学数据：在1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg和200mg固定剂量组的总体平均半衰期为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。结合国内外PD-1单抗PK数据，专家分析后建议，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。
- HX008-Ia期临床研究抗药抗体数据：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。

一、研究背景

HX008临床研究整体安全性数据（截止2020年1月）

- 目前HX008正在开展的临床研究项目涉及到多个瘤种，包括MSI-H/dMMR实体瘤、黑色素瘤、胃癌一线和二线、三阴乳腺癌。已经显示出显著的抗肿瘤疗效和良好的安全性，截止2020年5月，HX008已累计用药患者超过300例。
- HX008的安全性数据（截止2020年1月）来自约300例接受HX008单药或联合化疗治疗的患者，包括的临床研究有HX008-Ia (N=30例)、HX008-Ib-01 (N=28例)、HX008-II-GC-01 (N=35例)、HX008-II-MM-01 (N=102例)、HX008-II-02（队列1：58例，队列2：62例）、HX008-Ib/II-TNBC-01 (N=31例)。其中发生与研究药物相关的AE 208例(73.8%); ≥3级与研究药物相关的AE 55例(19.5%)，与研究药物相关的SAE 24例(8.5%)，主要为中性粒细胞计数降低，低血糖等。与国内外已上市同靶点药物相比，HX008出现的不良事件都在同靶点药物出现过，并无新类型的不良事件出现。

一、研究背景

OH2临床前研究数据

- 小鼠的单次剂量的急毒性研究：小鼠单次皮下/静脉注射生理盐水、空白溶媒、2E6或4E6 CCID50/只 OH2。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，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：约7-8周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。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。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：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。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。

一、研究背景

OH2 I期临床研究数据

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，22例受试者均未出现DLT。

(1) OH2-I-ST-01临床试验，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。

(2) OH2-I-ST-02临床试验，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)。

二、试验设计

研究目的

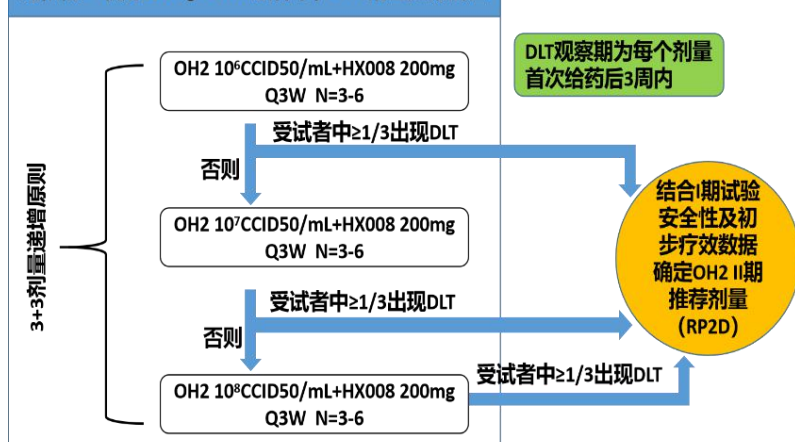
- 主要目的：
 1. 评价HX008单抗联用OH2溶瘤病毒治疗晚期肝癌的安全性和耐受性，探索该方案中OH2在人体的最大耐受剂量(MTD)；
 2. 初步探索HX008单抗联用OH2溶瘤病毒治疗晚期肝癌的ORR和12个月OS率；
- 次要目的：
 1. 观察HX008单抗和OH2溶瘤病毒(包括病毒表达的GM-CSF蛋白)的药代动力学特征；
 2. 通过检测抗药物抗体(Anti-drug antibody, ADA)的产生来评估HX008注射液和病毒表达的GM-CSF蛋白的免疫原性；
 3. 初步评价HX008单抗联用OH2溶瘤病毒治疗晚期肝癌的PFS, OS, DCR, DOR；
- 探索性目的：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。

二、试验设计

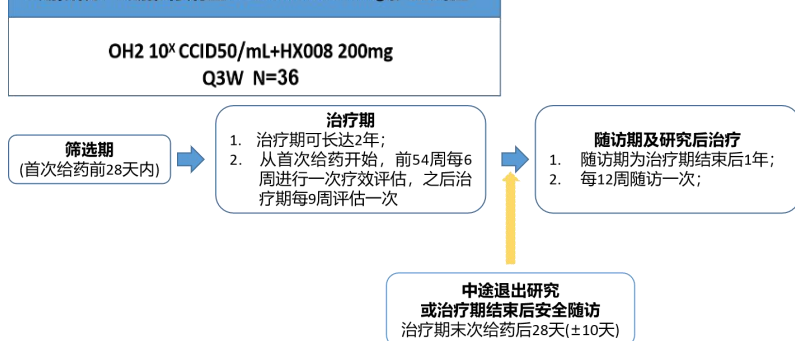
整体试验概述

1. 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)的晚期肝细胞瘤患者。
2. 试验阶段：I期为剂量爬坡阶段；II期为扩展阶段：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。
3. 样本量：I期3-18例；II期：36例。
4. 试验周期：筛选期28天，治疗期预计2年，及随访期1年。
5. 爬坡原则：按照“3+3”剂量递增原则。
6. 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。

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



二、试验设计

入选标准

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；

二、试验设计

入选标准

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;

二、试验设计

入选标准

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 $\geq 1.5 \times 10^9/L$;
 - 白细胞绝对计数 $\geq 3.0 \times 10^9/L$;
 - 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 倍正常值上限或肌酐清除率 $\geq 50mL/min$ (Cockcroft-Gault公式);
 - AST和ALT < 5 倍 ULN;
 - 血清总胆红素 ≤ 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 $< 1g$

二、试验设计

入选标准

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。
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。

二、试验设计

排除标准

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 \leq 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)；

二、试验设计

排除标准

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；

二、试验设计

排除标准

10. 既往6个月内有控制不良的心律失常(包括QTc间期男性 $\geq 450\text{ms}$ 、女性 $\geq 470\text{ms}$)(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($> 325\text{ mg/d}$)、氯吡格雷($> 75\text{ mg/d}$)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;

二、试验设计

排除标准

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；

二、试验设计

排除标准

- 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。

二、试验设计

本方案II期阶段样本量计算

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

	ORR	6月OS率	12月OS率
索拉菲尼	11%	70%	45%
恒瑞	试验设计：15% VS 7%（无效假设）	试验设计：80%VS 70%（无效假设）	
	实际数据 14.7% Q2W 11.9% Q3W 17.6%	实际数据 74.4% Q2W 75.9% Q3W 73%	
O药单药	15%	77%(看图)	60.3%
K药单药	17%	78%（看图）	54%
我们HX008+OH2	试验设计：19% VS 7%（无效假设）	试验设计：80%VS 70%（无效假设）	61或60% VS 45%（无效假设）
样本量分别计算 alpha 双侧0.05, power 85%:不进行中分析	N7	N8	N9
+10%脱落率	N10	N11	N12

二、试验设计

本研究用药

1. HX008注射液为固定剂量200mg，每3周给药1次。
2. 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。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。
3. 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。
4. 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。

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

二、试验设计

本研究用药时长

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。

二、试验设计

本研究DLT条件

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：
非血液学毒性：

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。

血液毒性：

- 4级ANC减少持续 ≥ 5 天；或者发热性中性粒细胞减少症($\text{ANC} < 1000/\text{mm}^3$ ，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)；
- 4级血小板减少症；或者伴出血倾向的3级血小板减少症；
- 其他 ≥ 4 级血液学毒性

二、试验设计

本研究HX008给药调整（非DLT观察期）

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：

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
	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

二、试验设计

本研究HX008给药调整（非DLT观察期）

不良反应	严重程度	给药调整
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

二、试验设计

本研究停药标准

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、肝门部梗阻性黄疸、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;

二、试验设计

本研究停药标准

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。

二、试验设计

本研究伴随用药规定

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为非唯一的靶病灶，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。

二、试验设计

本研究伴随用药规定

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。

二、试验设计——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	X*							
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	X*	P	P	P	P	X	P	
生命体征 ⁵	X*	X	X	X	X	X	X	
体重	X*		X	X	X	X	X	
ECOG评分	X*		X	X	X	X	X	
血常规检查 ⁶	X*		X	X	X	X	X	
血生化检查 ⁷	X*		X	X	X	X	X	
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	X*		X	X	X	X	X	
甲状腺功能及垂体功能(必要时) ¹⁰	X*		X	X	X	X	X	
妊娠检查 ¹¹	X**				X	X	X	
尿常规及尿沉渣检查 ¹²	X*		X	X	X	X	X	
12-导联心电图 ¹³	X*	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							
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						
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	

二、试验设计——样本采集

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)	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24 h (±3 h)、48 h (±3 h)、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	

三、问题讨论

- 1: 乙肝丙肝入组问题
- 2: **HX008**最长停药时间
- 3: **DLT**的规定

A horizontal bar with a green gradient, transitioning from a lighter shade on the left to a darker shade on the right. Overlaid on this bar are several overlapping circles in various shades of green. The text 'THANK YOU' is centered in white, bold, uppercase letters.

THANK YOU

感谢聆听，批评指导