2 概要

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **asd** | **awdwad** | | **Awdwads22** |
| **asdasd** |
| **2e2e** |
| **sssfq** | | | |
| **研究者：**主要研究者：吴一龙、杨衿记 | | | |
| **研究中心：**广东省人民医院 | | | |
| 发表文章（参考文献）：无 | | | |
| **研究时期（年）：**  首例受试者签署ICF日期：2016年11月14日  首例受试者首次给药日期：2016年 11月28 日  末例受试者首次给药日期：2019年 12月 27日  数据截止日期： 2022年01月21日 | | **研究分期：**I/II期，本报告仅为I期研究相关内容和结果 | |
| **研究目的：**  **I期：**  **主要研究目的：**   * 丁二酸复瑞替尼在间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性晚期恶性实体瘤患者中应用的安全性、耐受性 * 确定II期临床研究推荐剂量（RP2D）   **次要研究目的：**   * 确定ALK阳性晚期恶性实体瘤患者口服丁二酸复瑞替尼单药治疗的最大耐受剂量（MTD）；或者在可能的条件下，根据抗肿瘤活性（包括但不限于基于实体瘤疗效评价标准（RECIST）评估的肿瘤应答情况，肿瘤组织或血浆标记物）预计的合适的治疗暴露剂量 * 丁二酸复瑞替尼及其代谢产物的药物代谢动力学特征（PK） | | | |
| **研究设计：**  本研究为一项多中心、开放、单臂、剂量探索I/II期临床研究（方案编号：SAF001）。I期（包括PK导入期和连续给药阶段）临床研究包括剂量爬坡研究和剂量扩展研究，以确定ALK阳性晚期恶性实体瘤患者口服丁二酸复瑞替尼单药治疗的MTD，确定II期临床研究中丁二酸复瑞替尼的RP2D，以及评估丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期NSCLC受试者中应用的安全性和耐受性以及PK特征。  I期剂量爬坡研究：采用改良“3+3”设计，从20mg剂量组开始爬坡，先入组1例患者，作为哨兵PK试验。在完成2例患者的DLT观察及PK分析后，SMC根据安全性及PK数据决定进入下一剂量组。此后在完成每剂量组的DLT观察后，SMC根据此前获得的剂量组的安全、疗效和PK数据来决定进入下一剂量组。爬坡剂量分别为：20mg组、40mg组、80mg组、120mg组、160mg组和210mg组共6个水平。  I期剂量扩展研究：每完成一个剂量组的DLT观察后，召开SMC会议。如果在任一剂量组，肿瘤评估显示该组有≥ 1例PR/CR，则该组继续入组受试者到6例。如果该组6例中PR/CR受试者达到50%，由SMC综合PK数据决定是否继续增加该组受试者例数并确定具体例数，以便初步评估复瑞替尼在该剂量组的有效性。  **治疗方案：**  受试者在PK导入期第1天空腹状态下（至少饭前2小时或饭后2小时）口服一次丁二酸复瑞替尼，观察3天。如果在观察期内没有发生DLT，该受试者将进入连续给药阶段。  连续给药阶段受试者在空腹状态下（至少饭前2小时或饭后2小时）每天口服一次丁二酸复瑞替尼，连续使用，21天为1个周期。根据研究者的判断，如果受试者临床获益，可持续给药直至受试者出现疾病进展、不可耐受的毒性、撤回知情同意或死亡。 | | | |
| **受试者数目（计划和实际）：**  I期计划入组为36例。实际入组为45例，包括剂量爬坡阶段21例，剂量扩展阶段24例。  **I期剂量爬坡阶段**：  I期阶段，采用改良“3+3”设计，共计样本量预计为16-36例，共设计6个剂量组，起始剂量组采用哨兵法入组至少1例，之后每组入组3~6例  截止至数据分析日期，I期剂量爬坡阶段，实际样本量为21例，20mg组2例、40mg组3例、80mg组3例、120mg组3例、160mg组3例和210mg组7例。  **I期剂量扩展阶段：**  根据各剂量组的安全、疗效和PK数据，由SMC会议讨论决定是否继续增加该组受试者例数并确定具体例数。扩展阶段实际共纳入了24例受试者，40mg组3例，80mg组5例，120mg组6例，160mg组6例，210mg组4例。 | | | |
| **入选的诊断和主要标准：**  **入选标准：**  受试者入组须满足以下所有条件：   1. 对本研究已充分了解并自愿签署知情同意书（ICF）； 2. **I期剂量研究：**经组织学和/或细胞学确诊的ALK阳性局部晚期和/或转移性IIIB/IV期NSCLC受试者，接受过标准治疗后失败；   注：晚期恶性实体瘤参阅第七版《恶性肿瘤TNM分期》；只有肿瘤组织检测为ALK阳性的受试者可以入选本研究；如果受试者在入组前已有研究中心当地实验室的ALK检测报告，则可以依据此报告入组研究，但仍需提供肿瘤组织标本供中心实验室Ventana IHC检测。   1. 至少有一个可测量病灶（根据RECIST1.1进行评估）；注：之前接受过放疗的病灶不可以视为靶病灶，除非放疗后病灶发生明确进展。 2. ECOG评分≤2分； 3. I期研究中受试者为年龄≥18岁且≤75岁的男性或女性； 4. 预期生存期≥12周； 5. 具有适当的器官功能： 6. 嗜中性粒细胞绝对数≥1.5×109/L； 7. 血红蛋白≥90g/L； 8. 血小板（PLT）≥100×109/L； 9. 血清总胆红素≤1.5×正常值上限（ULN）（如果患有吉尔伯特综合征，允许其总胆红素≤3×ULN和直接胆红素≤1.5×ULN）； 10. 谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）≤2.5×ULN；伴有肝转移的受试者，AST、ALT需≤5×ULN； 11. 肌酐清除率（CrCl）≥50mL/分钟（使用Cockcroft-Gault公式计算）； 12. LVEF≥40% 13. 此前治疗、手术或放疗引起的非血液学毒性恢复到NCI‑CTCAE（4.03版及以上版本）0或1级水平（脱发除外）； 14. 入组前21天内，育龄期女性必须确认血清妊娠试验为阴性并同意在所有研究药物使用期间以及最后一次给药后28天内采用有效避孕措施。本方案中育龄期女性定义为性成熟女性：1）未经历子宫切除术或双侧卵巢切除术，或2）自然停经未持续连续的24个月（癌症治疗后闭经不排除有生育能力）（即，在之前连续的24个月内的任何时间出现过月经）。   **排除标准：**  符合下列任一条件的受试者，不得进入本临床研究：   1. 入组前28天内接受过抗肿瘤生物药物治疗、抗肿瘤免疫治疗或其它临床研究药物治疗；入组前14天内或5个半衰期内接受过化疗、酪氨酸激酶抑制剂或其它靶向药物治疗（以短者为准）； 2. 入组前21天内接受过放疗或尚未从之前放疗副反应中恢复； 3. 入组前3周内进行过外科大手术或尚未从之前的手术中完全恢复（外科大手术的定义参照2009年5月1日施行的《医疗技术临床应用管理办法》中规定的三级和四级手术）； 4. 符合以下情况的中枢神经系统转移受试者： 5. 需要接受局部治疗（手术、放疗或其他）（脑转移无症状或者有症状但研究者认为不需要局部治疗可以接受）； 6. 入组前正在服用类固醇类>10mg泼尼松/天(或等效药物）； 7. 需要持续使用抗癫痫药物。 8. 未控制稳定的糖尿病受试者和使用胰岛素治疗的糖尿病受试者（空腹血糖7mmol/L以下、正在接受稳定的口服降糖药方案、专科医生评价血糖控制稳定的受试者允许入组）； 9. 吞咽困难，或患有活动性消化系统疾病，或接受过重大消化道手术，可能显著影响丁二酸复瑞替尼的服用或吸收（如溃疡性病变、不可控制的恶心、呕吐、腹泻、吸收障碍综合征和小肠切除术）； 10. 正在使用以下药物： 11. 入组前两周内还在使用瑞格列奈（细胞色素[CYP]2C8）以及经CYP3A4代谢的药物； 12. 已知存在延长QT间期或引起尖端扭转型室性心动过速的药物； 13. 入组前一周内还在使用香豆素类抗凝剂（允许使用低分子量的肝素）； 14. 正使用违禁毒品； 15. 入组前一年内有急性胰腺炎病史； 16. 有临床意义的活动性细菌、真菌或病毒感染，包括乙肝病毒表面抗原阳性且乙肝病毒DNA超过2000IU/ml，丙型肝炎病毒（HCV）抗体检测阳性；确诊的人类免疫缺陷病毒（HIV）感染、以及不愿意做HIV检查者，乙肝携带者允许入组； 17. 既往或现在同时患有其它恶性肿瘤（除了得到有效控制的非黑色素瘤的皮肤基底细胞癌、乳腺/宫颈原位癌、和其它在过去五年内没有治疗也得到有效控制的恶性肿瘤）； 18. 心脏功能受损或临床显著的心脏疾病，包括美国纽约心脏病学会（NYHA）分级≥3级的充血性心力衰竭、心律失常、需要治疗的传导异常、心肌病，或不可控制的高血压； 19. 使用Fridericia公式校正的QT间期>450ms的男性受试者或>470ms女性受试者（适用于I期）； 20. 入组前患有尚未治愈的伴有临床症状的间质性肺病病史或非感染性肺炎，放射性肺炎除外； 21. 研究者认为可影响方案依从性或影响受试者签署ICF的具有临床意义的任何其它疾病或状况； 22. 存在脊髓压迫潜在风险或有脊髓压迫症状的脊髓转移；   16. 受试者存在不可控制的大量胸水、腹水和心包积液。 | | | |
| **供试品、剂量、和给药方法、批号：**  研究药物：丁二酸复瑞替尼（SAF-189s）胶囊，规格为10mg、40mg、50mg、70mg，30粒/瓶。  给药方式：根据剂量水平20至210mg丁二酸复瑞替尼空腹口服，每天一次。  药物批号：100408、108408、151003、170310、170311、180408、180409、190302、190304、190408、190702、190703、190704、1901201、191202、190203、201002、201004、210701、210806、190303 | | | |
| **治疗持续时间：**  所有受试者将持续治疗直至出现疾病进展、失去临床获益、不可耐受的毒性、撤回知情同意或死亡。 | | | |