

表 1 研究活动计划

	[预筛选] ^a 筛选	治疗干预期 ^b						治疗干预 后期	随访期 ^c		详细信息参见以下章节
治疗周期	NA	C1			C2	C3	C4 和后续周期 至 PD	EoT（停止治疗后 7 天内） 或 E/D	安全性	进展/生存期	
研究日	-28 至 -1	1	8	15	1	1	1		末次给药后 40	每 3 个月一次	
时间窗（天）	NA	NA	± 1	± 1	± 2	± 2	± 2		+7 天	±14 天	
研究访视	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
知情同意^a											
预筛选知情同意（如果 HER2 突变状态未知）	X*										1.3.1, 5.1, 5.4, 6.3.1 附录 O
主研究知情同意书（包括可选遗传样本的知情同意书）	X										1.3.1, 5.1, 5.4, 6.3.1
程序和评估											
入选/排除标准 ^d	X										5.1, 5.2
随机化		X ^e									6.3
人口学，包括基线特征	X										5.1
既往抗癌治疗或手术评估	X										5.1
全面体格检查	X	特定体格检查（每次研究访视时）和干预期间给药前 3 天内 ^f									8.2.1
身高	X										8.2.1
体重	X	X ^g			X ^g	X ^g	X ^g	X	X		8.2.1

	[预筛选] ^a 筛选	治疗干预期 ^b						治疗干预 后期	随访期 ^c		详细信息参见以下章节	
治疗周期	NA	C1			C2	C3	C4 和后续周期至 PD	EoT（停止治疗后 7 天内） 或 E/D	安全性	进展/生存期		
研究日	-28 至-1	1	8	15	1	1	1		末次给药后 40	每 3 个月一次		
时间窗（天）	NA	NA	± 1	± 1	± 2	± 2	± 2		+7 天	±14 天		
病史（包括药物使用和目前的临床状况） ^h	X	X ^{g,i}									5.1, 5.2	
WHO/ECOG 体能状态	X	X ^{g,i}			X ^g	X ^g	X ^g	X	X		8.2.5.4	
12 导联 ECG 检查 ^j	X	X ^g					X（第 5 周期，之后每 4 个周期一次）	X	X		8.2.3	
生命体征 ^{k, g}	X	每次研究访视时										8.2.2
ECHO 或 MUGA 扫描（LVEF） ^j	X						X（第 5 周期，之后每 4 个周期一次）	X			8.2.5.1	
肺功能检测 ^l	X	如果疑似 ILD/非感染性肺炎										8.2.5.2
SpO ₂ ^k	X ^g	第 1 周期第 1 天前 3 天内以及干预期每次给药前后										8.2.5.2
HRCT ^m	X	如果疑似 ILD/非感染性肺炎										8.2.5.2
眼科评估 ⁿ	X	根据临床指征进行						X				8.2.5.5
ILD/非感染性肺炎检查		如果疑似 ILD/非感染性肺炎										8.2.5.3
AE ^o	自签署（预筛选）/主研究知情同意书起每次研究访视时（预筛选期间，只需要报告与肿瘤活检采集相关的 AE/SAE）											8.3
合并用药	每次研究访视时											6.5

	[预筛选] ^a 筛选	治疗干预期 ^b						治疗干预 后期	随访期 ^c		详细信息参见以下章节
治疗周期	NA	C1			C2	C3	C4 和后续周期至 PD	EoT（停止治疗后 7 天内） 或 E/D	安全性	进展/生存期	
研究日	-28 至-1	1	8	15	1	1	1		末次给药后 40	每 3 个月一次	
时间窗（天）	NA	NA	± 1	± 1	± 2	± 2	± 2		+7 天	±14 天	
合并治疗（包括手术和放疗）	每次研究访视时										6.5,6.1.1.2,7.1.5
后续抗癌治疗									X	X	8.1.3
实验室评估											
妊娠试验 ^p	X	X			X	X	X	X	X		5.1, 5.2, 8.2.4
乙型肝炎/丙型肝炎血清学检查 ^q	X										5.2, 8.2.4
HIV 抗体检测 ^r	X										5.2, 8.2.4
临床生化/血液学	X	每次研究访视时 ^s									8.2.4
TSH、游离 T3 和游离 T4 ^t	X	X			X	X	X	X	X		8.2.4
凝血 ^u	X	根据临床指征进行									8.2.4
尿分析 ^v	X	根据临床指征进行									8.2.4
肌钙蛋白 ^w	X	如果在任何时候，受试者报告了提示充血性心脏衰竭、心肌梗死或其他原因的心肌细胞坏死的体征或症状。						X			8.2.4
生物标志物样本采样											
强制性存档肿瘤组织样本 ^x		X									8.6

	[预筛选] ^a 筛选	治疗干预期 ^b						治疗干预期 后期	随访期 ^c		详细信息参见以下章节
治疗周期	NA	C1			C2	C3	C4 和后续周期至 PD	EoT（停止治疗后7天内）或 E/D	安全性	进展/生存期	
研究日	-28 至 -1	1	8	15	1	1	1		末次给药后 40	每 3 个月一次	
时间窗（天）	NA	NA	± 1	± 1	± 2	± 2	± 2		+7 天	±14 天	
疾病进展时可选择性进行的肿瘤活检（FFPE/FF）								X			8.6.2
强制性血浆 ctDNA HER2 突变检测血样 ^{a,y}	X*										1.3.1, 8.6, 附录 O
强制性筛选期血样，用于探索性血浆 ctDNA 检测	X										8.6
强制性纵向血样，用于探索性血浆 ctDNA 分析 ^z		X ^{pre}			X ^{pre}	X ^{pre}					8.6
如果疑似 ILD/非感染性肺炎，强制性额外血样，用于血浆和血清探索性临床或安全性分析		如果疑似 ILD/非感染性肺炎									8.6.1
强制性全血血样，用于基因表达分析（RNA）	X	X			X		X（第 4 周期，之后与 RECIST 评估一致）	X（仅 PD）			8.6
可选的基因组计划，探索性基因血样 ^{aa}		X									8.7, 附录 D
探索性临床或安全性样本											

	[预筛选] ^a 筛选	治疗干预期 ^b						治疗干预 后期	随访期 ^c		详细信息参见以下章节
治疗周期	NA	C1			C2	C3	C4 和后续周期 至 PD	EoT（停止 治疗后 7 天内） 或 E/D	安全性	进展/生 存期	
研究日	-28 至 -1	1	8	15	1	1	1		末次给 药后 40	每 3 个 月一次	
时间窗（天）	NA	NA	±1	±1	±2	±2	±2		+7 天	±14 天	
强制性血样，用于 <u>血浆</u> 探索性 临床或安全性分析		X					X（C4，之后 每 4 个周期一 次，直至 EoT）	X			8.6
强制性血样，用于 <u>血清</u> 探索性 临床或安全性分析		X					X（C4，之后 每 4 个周期一 次，直至 EoT）	X			8.6
药代动力学和免疫原性指标（仅第 1 组受试者）											
给药前血样，用于 T-DXd PK 分析（血清）（T-DXd、抗 HER2 总抗体和 DXd）（给药 前 6 小时内）		X			X		X（仅适用于 第 4 周期）				8.5.1
给药后血样，用于 T-DXd PK 检测（+15[± 3]分钟）		X			X		X（仅适用于 第 4 周期）				8.5.1
额外给药后血样，用于 T-DXd PK 检测（5 小时[±2 小时]）		X									8.5.1
其他血样，用于 T-DXd PK 检 测（如可行）		如果疑似 ILD/非感染性肺炎									8.2.5.3

	[预筛选] ^a 筛选	治疗干预期 ^b						治疗干预 后期	随访期 ^c		详细信息参见以下章节
治疗周期	NA	C1			C2	C3	C4 和后续周期至 PD	EoT（停止治疗后 7 天内）或 E/D	安全性	进展/生存期	
研究日	-28 至-1	1	8	15	1	1	1		末次给药后 40	每 3 个月一次	
时间窗（天）	NA	NA	± 1	± 1	± 2	± 2	± 2		+7 天	±14 天	
其他血样，用于 T-DXd PK 检测		治疗期间如果受试者接受氯喹或羟氯喹（由于 COVID-19）									附录 K
用于 T-DXd ADA 检测的血样		X ^{pre}			X ^{pre}		X ^{pre} （第 4 周期，之后每 4 个周期一次）		X		8.5.2
研究干预治疗药物给药 ^b											
T-DXd（第 1 组）		X	每周期第 1 天 IV 输注 T-DXd 5.4 mg/kg，每 3 周一个周期。								6.1, 6.2.1
帕博利珠单抗（第 2 组）		X	200 mg Q3W IV 输注，直至疾病进展								6.1, 6.2.2
顺铂或卡铂（第 2 组）		X	顺铂 75 mg/m ² Q3W 或卡铂 AUC 5 Q3W IV 输注。仅最多 4 个周期								6.1, 6.2.2
培美曲塞（第 2 组）		X	500 mg/m ² Q3W IV 输注，直至疾病进展								6.1, 6.2.2
有效性指标											
肿瘤评估（RECIST v1.1）对胸部、腹部和盆腔进行 IV 造影剂增强 CT（首选）或 MRI 检查，以及如有临床指征时	X		Q6W（±1 周），持续 54 周，然后 Q9W（±1 周），从第 63 周开始 ^{bb}					X			8.1.1，附录 F

	[预筛选] ^a 筛选	治疗干预期 ^b						治疗干预 后期	随访期 ^c		详细信息参见以下章节
治疗周期	NA	C1			C2	C3	C4 和后续周期 至 PD	EoT（停止 治疗后 7 天内） 或 E/D	安全性	进展/生 存期	
研究日	-28 至-1	1	8	15	1	1	1		末次给 药后 40	每 3 个 月一次	
时间窗（天）	NA	NA	± 1	± 1	± 2	± 2	± 2		+7 天	±14 天	
脑转移评估 ^{cc} （仅 BICR 根据 RECIST 1.1 和 RANO-BM 评估）	X		脑转移受试者：要求 Q6W（±1 周）， 持续 54 周，然后 Q9W（±1 周），从第 63 周开始，或所有受试者：根据神经系 统症状按需进行 ^{dd}					X			8.1.1，附录 G
提供关于新发脑转移和/或既 往通过当地影像学评估确定的 脑转移进展的数据									X	X	8.1.3
生存状态									X	X	7.1.4, 8.1.3.2
至第二次疾病进展或死亡的时 间（PFS2）									X	X	8.1.3.1
患者自报结局评估											
在研究中心外收集的患者自报 结局评估		X ^{ee}	X（详细信息参见表 2）。注：患者自报结局评估的时间是相对于研究 第 1 周期第 1 天。								8.1.4
远程 ePRO 和装置分配/返还和 培训		X							X		8.1.4.12
研究中心访视时收集的患者自 报结局 ^{ff}											

	[预筛选] ^a 筛选	治疗干预期 ^b						治疗干预 后期	随访期 ^c		详细信息参见以下章节	
治疗周期	NA	C1			C2	C3	C4 和后续周期至 PD	EoT（停止治疗后 7 天内）或 E/D	安全性	进展/生存期		
研究日	-28 至-1	1	8	15	1	1	1		末次给药后 40	每 3 个月一次		
时间窗（天）	NA	NA	± 1	± 1	± 2	± 2	± 2		+7 天	±14 天		
CANTAB		X	对于所有受试者，第 1 周期第 1 天以及此后 Q12W 或基于临床神经系统症状进行					X	X		8.1.4.9	
NANO（临床医生报告）		X	在每次访视时进行					X	X		8.1.4.10	
医疗资源利用												
HOSPAD ^{gg}	每次计划访视时，研究中心应审查所有发生的非研究相关住院和访视的临床记录										X	8.8

^a 在 28 天筛选时间窗之前，无已知（符合要求的）HER2 外显子 19 或 20 突变结果的受试者可签署预筛选 ICF，以允许采集血样进行研究合格性检测。在签署预筛选 ICF 时，根据现有信息，研究者应确保受试者有可能成为本研究的候选受试者。签署预筛选 ICF 后，在获得符合要求的中心实验室检测结果前，不得开始主 ICF 和其他研究程序。更多详细信息参见第 1.3.1 节。

^b 研究干预给药：T-DXd 或铂类（顺铂或卡铂；最多给药 4 个周期）和培美曲塞 + 帕博利珠单抗 Q3W，直至研究者根据 RECIST 1.1 定义出现进展或符合其他停药标准。两组中，研究者认为基于 RECIST 1.1 评估出现客观影像学 CNS-PD、但仍可从分配的治疗中继续获益且符合 CNS-PD 治疗标准的受试者，只要他们仍可从临床治疗获益且不符合任何停药标准，可继续接受试验治疗，直至符合第 6.1.1.2 节的标准之一。如果因任何原因延迟给药且自末次输注日期起延迟 ≥ 19 天且 < 49 天，则受试者可在下一次计划访视时接受给药。如果受试者被评估为需要延迟给药超过 28 天，若该受试者计划继续进行研究治疗，则必须咨询阿斯利康研究医师（见第 6.6.1 节）。

^c 对于在最终 PFS 和最终 OS 分析后仍留在研究中的受试者，进行评估直至研究结束，详细信息见第 8 节（定义见第 4.4 节）。

^d 在随机化前和/或研究干预首次给药前重新查验临床状态。

^e 应尽量缩短从随机化至开始治疗的时间（即在随机化后 3 个工作日内开始）。

^f 研究者根据临床观察结果和症状进行特定体格检查。

^g 研究干预给药前 3 天内获取。

^h 包括烟草使用史、类型和频率、电子烟使用情况、蒸汽电子烟（包括日期）。

ⁱ 如果在开始研究干预前 3 天内进行了筛选评估，且受试者病情未改变，则不必在第 1 周期第 1 天重复进行筛选评估。