

---

**临床研究方案**

研究干预治疗	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd, DS-8201a)
研究代码	D967SC00001
版本	1.0
日期	2021 年 07 月 08 日

---

---

**一项评估 Trastuzumab Deruxtecan 作为携带 HER2 外显子 19 或 20 突变的不可切除、局部晚期或转移性 NSCLC 患者一线治疗的有效性和安全性的开放性、随机、多中心、3 期研究  
(DESTINY-Lung04)**

---

**申办者名称:** AstraZeneca AB

**法定注册地址:** 151 85 Södertälje, Sweden

**药政审批机构识别号**

**EudraCT 编号:** 2021-000634-33

**IND 编号:** 154778

根据阿斯利康标准规程，本临床研究方案（CSP）已经过同行审核。CSP 已公开登记，并依照阿斯利康全球生物伦理政策和现行法律法规公开和/或发布结果。

**方案编号：**D967SC00001

**修订编号：**不适用

**研究干预药物：**Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a)；T-DXd 的非专利名称为 trastuzumab deruxtecan（美国除外，美国名称为 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki）。

**研究分期：**III 期

**短标题：**一项评估 Trastuzumab Deruxtecan 作为携带 HER2 外显子 19 或外显子 20 突变的 NSCLC 患者一线治疗的有效性和安全性的 III 期研究

**首字母缩写：**DESTINY-Lung 04

**研究医生姓名和联系信息将单独提供。**

**国际协调研究者：**Bob Li, (MD, PhD, MPH), 530 East 74th St, Flr 22, New York, NY, 10021, USA。

## 目录

标题页.....	1
目录.....	3
图形目录.....	9
表格目录.....	9
附录目录.....	10
1 方案概要.....	11
1.1 概要 .....	11
1.2 示意图.....	19
1.3 研究活动计划 .....	20
1.3.1 预筛选/主研究概述-受试者知情同意和程序取决于研究前（已知与未知） HER2 外显子 19 或 20 突变 状态 .....	20
1.3.2 主研究程序.....	23
2 概述 .....	37
2.1 研究依据.....	37
2.2 背景信息.....	37
2.2.1 目标治疗疾病的相关背景信息 .....	39
2.2.2 HER2 NSCLC 的相关性 .....	40
2.2.3 转移性 NSCLC 的治疗和 HER2 突变 NSCLC 患者中未满足的医疗需求.....	41
2.3 获益/风险评估.....	44
2.3.1 风险评估.....	44
2.3.1.1 T-DXd 的潜在风险 .....	44
2.3.1.2 HER2 靶向药物的潜在风险 .....	45
2.3.1.3 拓扑异构酶 I 抑制剂的潜在风险 .....	46
2.3.1.4 与对照组（SoC：顺铂或卡铂和培美曲塞+帕博利珠单抗）相关的风险.....	46
2.3.2 获益评估.....	47
2.3.3 总体获益:风险结论 .....	48
3 目的和终点 .....	49
4 研究设计 .....	54
4.1 总体设计.....	54
4.1.1 由于内战、自然灾害或公共卫生危机导致研究中断期间的研究进行风险 规避 .....	55
4.2 研究设计的科学依据.....	56
4.2.1 研究终点的选择依据.....	56
4.2.2 研究人群的选择依据.....	57
4.2.3 纳入无和有 CNS 转移的受试者的依据 .....	57

4.2.4	受试者选择依据 .....	57
4.2.5	分层因素的选择依据.....	58
4.2.6	对照组选择依据 .....	59
4.3	剂量选择依据 .....	59
4.3.1	转移性乳腺癌和转移性 NSCLC 之间的药代动力学可比性 .....	60
4.3.2	有效性证据 .....	62
4.3.2.1	转移性乳腺癌 .....	62
4.3.2.2	NSCLC 有效性 .....	62
4.3.3	安全性.....	63
4.4	研究结束的定义 .....	63
5	研究人群.....	64
5.1	入选标准.....	64
5.2	排除标准.....	68
5.3	生活方式考虑因素 .....	71
5.3.1	餐食和饮食限制 .....	71
5.3.2	烟草使用.....	71
5.4	筛选失败.....	71
6	研究干预治疗 .....	72
6.1	给予的研究干预治疗.....	72
6.1.1	研究药物.....	72
6.1.1.1	给药持续时间 .....	74
6.1.1.2	CNS 特异性疾病进展（CNS-PD）后的治疗 .....	74
6.2	干预治疗药物的制备/处理/贮藏/清点 .....	75
6.2.1	Trastuzumab Deruxtecan .....	75
6.2.2	对照组（SoC：顺铂或卡铂和培美曲塞加帕博利珠单抗） .....	76
6.2.2.1	帕博利珠单抗、顺铂/卡铂和培美曲塞的供应 .....	76
6.2.2.2	帕博利珠单抗给药 .....	76
6.2.2.3	顺铂给药.....	77
6.2.2.4	卡铂给药.....	77
6.2.2.5	培美曲塞给药 .....	77
6.2.3	贮藏 .....	77
6.3	偏倚最小化措施：随机化和设盲 .....	77
6.3.1	受试者入组和随机化.....	77
6.3.2	治疗组分配方法 .....	79
6.3.3	错误入组或随机化受试者的处理程序.....	79
6.3.4	维持盲态的方法 .....	80
6.4	研究干预治疗依从性.....	80
6.5	合并治疗.....	80

6.5.1	禁用的合并用药 .....	81
6.5.1.1	药物相互作用 .....	81
6.5.1.2	Trastuzumab Deruxtecan .....	81
6.5.1.3	其他研究干预治疗 .....	82
6.5.2	与研究干预治疗同时给予的支持性治疗 .....	82
6.5.2.1	顺铂 .....	82
6.5.2.2	卡铂 .....	83
6.5.2.3	培美曲塞 .....	83
6.5.2.4	帕博利珠单抗 .....	83
6.6	剂量调整 .....	83
6.6.1	Trastuzumab Deruxtecan .....	83
6.6.1.1	ILD/非感染性肺炎病例的剂量调整 .....	84
6.6.1.2	针对血液学毒性的剂量调整 .....	85
6.6.1.3	疑似或确诊 COVID-19 病例的剂量调整标准 .....	85
6.6.2	所有其他研究干预治疗 .....	85
6.7	研究结束后的干预治疗 .....	85
7	终止研究干预治疗和受试者终止/退出研究 .....	85
7.1	终止研究干预治疗 .....	86
7.1.1	研究干预治疗提前终止程序 .....	87
7.1.2	研究干预治疗终止后的受试者随访 .....	87
7.1.3	受试者的 PFS2、TFST 和 TSST 随访 .....	88
7.1.4	生存期随访 .....	88
7.1.5	CNS-PD 后继续研究干预 .....	88
7.2	受试者退出研究 .....	89
7.3	失访 .....	89
8	研究评估与步骤 .....	90
最终 OS 研究分析后至研究结束期间的数据收集 .....		91
8.1	有效性评估 .....	91
8.1.1	肿瘤成像评估 .....	91
8.1.2	扫描结果集中阅片 .....	93
8.1.3	客观进展后的评估 .....	93
8.1.3.1	至第二次疾病进展或死亡的时间 (PFS2) .....	93
8.1.3.2	总生存期 (OS) .....	94
8.1.4	临床结果评估 (COA) .....	94
8.1.4.1	EORTC-QLQ-C30 .....	94
8.1.4.2	PRO-CTCAE .....	95
8.1.4.3	PGI-TT .....	95
8.1.4.4	MDASI-BT (改良) .....	95
8.1.4.5	EORTC 项目库简表 .....	96
8.1.4.6	NSCLC-SAQ .....	96

8.1.4.7	PGIS .....	97
8.1.4.8	PGIC .....	97
8.1.4.9	CANTAB .....	97
8.1.4.10	NANO .....	97
8.1.4.11	EQ-5D-5L .....	97
8.1.4.12	电子版患者自报结局问卷填写 .....	98
8.2	安全性评估 .....	100
8.2.1	体格检查 .....	100
8.2.2	生命体征 .....	100
8.2.3	心电图（ECG） .....	101
8.2.4	临床安全性实验室评估 .....	102
8.2.5	其他安全性评估 .....	104
8.2.5.1	超声心动图/多门控采集扫描（ECHO/MUGA） .....	104
8.2.5.2	肺评估 .....	104
8.2.5.3	间质性肺病/非感染性肺炎检查 .....	105
8.2.5.4	WHO/ECOG 体能状态 .....	106
8.2.5.5	眼科评估 .....	106
8.3	不良事件与严重不良事件 .....	107
8.3.1	AE 和 SAE 信息采集时限和频率 .....	107
8.3.2	AE 和 SAE 随访 .....	108
8.3.3	因果关系收集 .....	109
8.3.4	基于体征和症状的不良事件 .....	109
8.3.5	基于检查和检测发现的不良事件 .....	109
8.3.6	海氏法则 .....	110
8.3.7	疾病进展 .....	110
8.3.8	新发癌症 .....	110
8.3.9	死亡 .....	110
8.3.10	特别关注的不良事件（AESI） .....	111
8.3.11	研究最终数据截止日期后收集的安全性数据 .....	112
8.3.12	严重不良事件报告 .....	112
8.3.13	妊娠 .....	113
8.3.13.1	母亲暴露 .....	113
8.3.13.2	父亲暴露 .....	114
8.3.14	用药错误 .....	114
8.3.15	研究干预治疗相关毒性管理 .....	114
8.3.15.1	具体毒性管理和剂量调整信息-Trastuzumab Deruxtecan .....	115
8.3.15.2	具体毒性管理和剂量调整信息 – SoC .....	116
8.4	用药过量 .....	116
8.5	人体生物样本 .....	117
8.5.1	药代动力学 .....	117
8.5.1.1	药物浓度测定 .....	118

8.5.2	免疫原性评估 .....	118
8.5.3	药效学 .....	118
8.6	人体生物样本生物标志物 .....	118
8.6.1	用于生物标志物分析的强制性样本的采集 .....	118
8.6.1.1	筛选肿瘤和血浆样本 .....	118
	用于血浆 <i>ctDNA</i> <i>HER2</i> 突变检测的强制性血样 .....	119
	强制性肿瘤组织样本 .....	119
	用血浆 <i>ctDNA</i> 检测方法开发的强制性筛选血样 .....	119
	进行基因表达分析的强制性 <i>RNA</i> 全血样本 .....	120
8.6.1.2	在多个时间点采集血样 .....	120
	用于探索性血浆 <i>ctDNA</i> 分析的强制性纵向血液样本 .....	120
	用于探索性临床或安全性分析的强制性血样 .....	120
8.6.2	可选生物标志物样本的采集 .....	120
	疾病进展时可选择性进行肿瘤活检 ( <i>FFPE</i> /新鲜冷冻) .....	121
8.6.3	其他研究相关的生物标志物评估 .....	121
8.7	可选基因组计划样本 .....	121
8.8	医疗资源利用 .....	121
9	统计学考量 .....	122
9.1	统计学假设 .....	122
9.2	样本量确定 .....	124
9.3	分析人群 .....	124
9.4	统计分析 .....	125
9.4.1	一般考量 .....	126
9.4.2	有效性 .....	127
9.4.2.1	盲态独立中心审查委员会 ( <i>BICR</i> ) .....	127
9.4.2.2	主要终点 ( <i>BICR</i> 评估的 <i>PFS</i> ) .....	128
9.4.2.3	次要终点 .....	128
	总生存期 ( <i>OS</i> ) .....	128
	研究者评估的无进展生存期 ( <i>PFS</i> ) .....	128
	客观缓解率 ( <i>ORR</i> ) .....	128
	缓解持续时间 ( <i>DoR</i> ) .....	129
	至第二次疾病进展或死亡的时间 ( <i>PFS2</i> ) .....	129
	12 个月时的无进展生存期 ( <i>PFS12</i> ) 的标志性分析 .....	130
	24 个月时的总生存期 ( <i>OS24</i> ) 的标志性分析 .....	130
	中枢神经系统无进展生存期 ( <i>CNS PFS</i> ; 根据 <i>RECIST 1.1</i> 评估) .....	130
	中枢神经系统无进展生存期 ( <i>CNS-PFS</i> ; 根据 <i>RANO-BM</i> 评估) .....	130
9.4.3	安全性 .....	130
9.4.4	其他分析 .....	132
9.4.4.1	药代动力学与药效学 .....	132

9.4.4.2	生物标志物.....	132
9.4.4.3	可选择探索性遗传学样本.....	132
9.4.4.4	免疫原性数据.....	132
9.4.4.5	临床结果评估.....	133
NSCLC-SAQ.....		133
患者报告的耐受性结局评估.....		134
WHO/ECOG 体能状态.....		135
9.4.4.6	医疗资源利用与卫生经济学.....	135
9.4.4.7	第三/探索性终点.....	136
9.5	期中分析.....	136
9.6	独立数据监查委员会.....	136
9.6.1	间质性肺病裁定委员会.....	137
10	辅助文件和操作考察因素.....	138
11	参考文献.....	208



## 图形目录

图 1	研究设计 .....	20
图 2	HER2 外显子 19 或 20 突变检测和强制性筛选血液和组织样本概览 ..	22
图 3	HER2 阳性或 HER2 低表达乳腺癌和 HER2 表达或 HER2 突变 NSCLC 患者中完整 T-DXd 和 DXd 第 1 周期 AUC 值（基于群体 PK 分析） .....	61

## 表格目录

表 1	研究活动计划 .....	24
表 2	在研究中心外收集的电子版患者自报结局的评估计划 .....	35
表 3	携带 HER2 激活突变的非鳞状转移性 NSCLC 患者接受一线药物治疗的真实世界 PFS .....	38
表 4	根据 RECIST 1.1 评估的 HER2 突变 NSCLC 患者的 T-DXd 有效性 结果（研究 J101 和研究 U204） .....	48
表 5	目的和终点 .....	49
表 6	在 HER2 阳性或 HER2 低表达乳腺癌和 HER2 表达或突变 NSCLC 患者中 6.4 mg/kg T-DXd 的第 1 周期 PK 参数（平均值±标准差） .....	60
表 7	乳腺癌患者接受 5.4 mg/kg 和 6.4 mg/kg T-DXd 的模型预测的经确认 中心阅片 ORR .....	62
表 8	足够的器官和骨髓功能的参数 .....	66
表 9	充分的治疗清洗期 .....	67
表 10	研究干预治疗 .....	73
表 11	T-DXd 剂量降低水平 .....	83
表 12	实验室安全性指标 .....	102
表 13	肺活量测定部分 .....	104
表 14	主要和关键次要分析中的指示性有效性决策界值 .....	123
表 15	分析人群 .....	125
表 16	结果变量和分析人群总结 .....	126
表 17	肿瘤评估的成像模式总结 .....	160
表 18	RECIST 1.1 靶病灶评价 .....	166
表 19	RECIST 1.1 非靶病灶评价 .....	167

表 20	RECIST 1.1 总体访视缓解 .....	168
表 21	RANO-BM 建议的 CNS 转移缓解标准总结 .....	171
表 22	Karnofsky 体能状态量表定义、评分（%）和标准 .....	172
表 23	高效避孕方法（<1%失败率） .....	174
表 24	已知存在尖端扭转型室速风险的药物 .....	180
表 25	限制用药/治疗 .....	182
表 26	禁用药物/治疗 .....	182
表 27	辅助药物/治疗 .....	184
表 28	Trastuzumab deruxtecan 的毒性管理指南 .....	192
表 29	符合研究条件的 HER2 外显子 19 或 20 激活突变 .....	200

## 附录目录

附录 A	药政监管、伦理学和研究监管考察因素 .....	139
附录 B	不良事件：定义和记录、评价、随访和报告的程序 .....	144
附录 C	人体生物样本的处理 .....	148
附录 D	可选基因组计划样本 .....	150
附录 E	肝脏生化指标升高及海氏法则评价所需采取的措施 .....	153
附录 F	根据 RECIST 1.1 标准（实体瘤疗效评价标准）评价客观肿瘤缓解指南 .....	160
附录 G	BICR 采用 RANO-BM 标准确定的缓解评估指南 .....	170
附录 H	避孕要求 .....	173
附录 I	患者自报结局 .....	175
附录 J	合并用药 .....	180
附录 K	COVID-19 相关说明 .....	185
附录 L	由于内战、自然灾害或公共卫生危机导致研究中断的风险规避相关变化 .....	188
附录 M	药物性间质性肺病/非感染性肺炎受试者管理指南 .....	190
附录 N	毒性管理指南 .....	192
附录 O	可接受的非中心实验室进行 HER2 外显子 19 或 20 突变评估的要求 .....	200
附录 P	缩略语 .....	202

## 1 方案概要

### 1.1 概要

**方案标题：**一项评估 Trastuzumab Deruxtecan 作为携带 HER2 外显子 19 或 20 突变的不可切除、局部晚期或转移性 NSCLC 患者一线治疗的有效性和安全性的开放性、随机、多中心、III 期研究（DESTINY-Lung04）

**短标题：**一项评估 Trastuzumab Deruxtecan 作为携带 HER2 外显子 19 或外显子 20 突变的 NSCLC 患者一线治疗的有效性和安全性的 III 期研究

#### 研究依据：

2018 年，肺癌仍然是全球癌症相关死亡的主要原因，约占全球癌症死亡总人数的 18%（Bray et al 2018）。转移性 NSCLC 患者的标准疗法治疗目前是基于分子特征和针对特定驱动基因突变亚型的相应靶向治疗（Heigener et al 2019）。对于未出现 EGFR 或 ALK 基因肿瘤畸变的转移性 NSCLC 患者，基于 KEYNOTE189 的结果，使用铂类二联化疗加抗 PD-1 和/或 PD-L1 靶向免疫疗法（包括帕博利珠单抗）是当前的 SoC（Gandhi et al 2018）。

有数种针对驱动突变的靶向治疗已获批，包括 EGFR、MET、ALK 融合、BRAF、MEK、ROS1、NTRK、RET 融合、EGFR 外显子 20 插入和 KRAS G12C（Mazieres et al 2013, NCCN 2021）。尽管 HER2 改变作为乳腺癌的预测性生物标志物已被广泛研究，且有多种获批的治疗选择，但迄今为止尚无获批的疗法（靶向或非靶向）适用于转移性 NSCLC 患者中的 HER2 改变。

已在大约 2%~4% 的 NSCLC 中发现了 HER2 突变（Arcila et al 2012, Mazieres et al 2013, Tomizawa et al 2011, Wei et al 2020）。最常见的 HER2 突变是酪氨酸激酶结构域中的外显子 20 插入；据报告，该组突变的发生率占 NSCLC 中所有 HER2 突变的 35%~70%（Ou et al 2019, Singh et al 2020, Wei et al 2020）。更罕见的是，还在胞外区（如第 8 号外显子中的 S310F、S310Y）、酪氨酸激酶结构域外显子 20 之外（如第 19 号外显子中的 L755P）和跨膜结构域中观察到 HER2 突变，分别约占 HER2 突变的 25%、16%和 10%（Robichaux et al 2019）。

一般情况下，HER2 突变 NSCLC 更常与女性患者、非吸烟者和腺癌组织学相关（Arcila et al 2012）。据报道，HER2 突变和其他驱动突变相互排斥（Mazieres et al 2013, Pillai et al 2017），但观察到罕见的非酪氨酸激酶结构域 HER2 突变病例同时发生 EGFR 突变（Ou et al 2019, Wei et al 2020）。TP53 突变已被描述为频繁发生的共同突变，并且还观察到包括 KEAP1、STK11 和 KRAS 在内的其他突变（Wei et al 2020）。据描述在

大约 5%-15% 的 HER2 突变 NSCLC 中存在 HER2 共扩增 (Ou et al 2019, Singh et al 2020)。

目前尚无批准用于 HER2 突变 NSCLC 患者的疗法 (靶向或非靶向)，这些患者接受与未携带可操作分子标志物的 NSCLC 患者相同的 SoC 治疗，通常为铂类三联化疗加抗 PD-L1 靶向免疫疗法。HER2 激活突变作为新发现的 NSCLC 的潜在靶向生物标志物已被纳入指南 (NCCN 2021)。现有数据表明，与无驱动突变的 NSCLC 患者相比，上述治疗可能导致 HER2 突变 NSCLC 患者的临床结局较差 (见第 2.2.3 节)。

HER2 ADCs 被认为是一种有前景的治疗选择 (NCCN 2021)。HER2 靶向 ADCs 在 HER2 突变肿瘤中的活性已经在细胞系实验中得到证实，并且与野生型肿瘤相比，针对 HER2 突变肿瘤的靶向凋亡性细胞死亡的拟定作用机制是增加受体和 ADC 内化。此外，研究显示在 PET 影像中放射性核素标记的曲妥珠单抗在 HER2 突变和扩增的肺癌患者中蓄积，表明 HER2 突变肿瘤患者中 HER2 靶向药物选择性蓄积 (Li et al 2020)。

一项 II 期临床研究显示，T-DM1 在 HER2 突变 NSCLC 患者中显示出活性。经 Trastuzumab emtansine 给药后，在 HER2 突变患者中 ORR 为 50% (14/28; 95% CI: 31, 69)，同时出现 HER2 突变和扩增的患者中 ORR 为 50% (5/10; 95% CI: 19, 81)。在 HER2 突变或扩增人群中，ORR 为 51% (25/49, 95% CI: 36, 66)，中位缓解持续时间为 4.4 个月 (未报告 95% CI)，中位 PFS 为 5.0 个月 (95% CI: 3.5, 5.9) (Li et al 2020)。

研究 DS8201 A U204 (DESTINY Lung01; [NCT03505710]; 以下简称研究 U204) (Smit et al 2020) 为 T-DXd 在既往接受过强化治疗的 HER2 突变 NSCLC 患者中用药提供了令人鼓舞的初步临床有效性数据，根据非临床和临床数据，T-DXd 缓解持久性似乎优于 T-DM1。总之，非临床和临床结果表明，在初治 HER2 突变 NSCLC 患者中 T-DXd 相比 SoC 治疗可产生具有临床意义的获益，需要在该人群中进一步研究。

鉴于目前尚无批准用于 HER2 突变 NSCLC 的靶向疗法，并且认识到该医疗需求尚未得到满足，基于 T-DXd 非临床和临床数据，拟将 DESTINY-Lung04 作为该患者人群提供新型 HER2 靶向治疗的机会。

## 目的和终点

目的	估计目标描述/终点
<b>主要</b>	
评估在携带 HER2 外显子 19 或 20 突变的不可切除、局部晚期或转移性 NSCLC 受试者中 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗在经 BICR 评估 PFS 方面的有效性。 注：不会在以下每行中重复描述研究人群，但可以理解为适用。	PFS 定义为从随机化至 BICR 根据 RECIST 1.1 评估的疾病进展或全因性死亡的时间。分析将包括所有随机化受试者，无论受试者是否退出随机治疗或接受另一种抗癌治疗。 关注的指标为 PFS 的 HR。
<b>次要</b>	
评估 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗的有效性，通过 OS 评估结果确定	OS 定义为从随机化至全因性死亡的时间。比较将包括所有随机化受试者，无论受试者是否退出随机治疗或接受另一种抗癌治疗。 关注的指标为 OS 的 HR。
进一步评估 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗在经研究者评估的 PFS、ORR、DoR、PFS2 以及 PFS12 和 OS24 的标志性分析方面的有效性。	研究者评估的 PFS 定义为从随机化至研究者根据 RECIST 1.1 评估的疾病进展或全因性死亡的时间。分析将包括所有随机化受试者，无论受试者是否退出随机治疗或接受另一种抗癌治疗。 关注的指标为 PFS 的 HR。
	BICR 和研究者根据 RECIST 1.1 评估的 ORR。 ORR 定义为达到 CR 或 PR 的受试者比例。分析将包括所有随机化受试者。ORR 评估将包括从随机化至疾病进展或未出现疾病进展时至末次可评估数据，无论受试者是否退出随机治疗。对于终止治疗时未出现缓解或未出现疾病进展的情况下接受后续抗癌治疗，且随后发生缓解的受试者将不作为缓解者纳入到 ORR 分析中。 关注的指标为 ORR 的比值比。
	BICR 和研究者根据 RECIST 1.1 评估的 DoR。 DoR 定义为从首次记录缓解日期至记录出现疾病进展日期的时间。 关注的指标为中位 DoR。
	根据当地标准临床诊疗评估的 PFS2。 PFS2 定义为从随机化至下一线治疗时当地研究中心的研究者评估第二次出现疾病进展或全因

目的	估计目标描述/终点
	性死亡的时间。比较将包括所有随机化受试者，无论受试者是否退出后续治疗或错过访视。关注的指标为 PFS2 的 HR。
	PFS12 是 PFS 指标，定义为 BICR 和研究者评估的 12 个月时存活且无疾病进展的受试者比例。
	OS24 是 OS 的指标，定义为 24 个月时仍存活的受试者比例。
根据 RECIST 1.1，通过 CNS-PFS 评估结果，评估 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗的有效性	CNS-PFS 定义为从随机化至 BICR 根据 RECIST 1.1 评估的 CNS 进展或无 CNS 进展情况下全因性死亡的时间。分析将包括所有随机化受试者，无论受试者是否退出随机治疗或接受另一种抗癌治疗。 关注的指标为 CNS-PFS 的 HR（根据 RECIST 1.1 评估）。
评估 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗的安全性和耐受性。	通过 AE、SAE 的发生情况以及实验室参数、生命体征、ECG 和 ECHO/MUGA 扫描结果较基线的变化进行评估。安全性分析包括接受至少 1 次研究干预药物给药的所有受试者。
评估血清中 T-DXd、总抗 HER2 抗体和 DXd 的 PK。	T-DXd、总抗 HER2 抗体和 DXd 的血清浓度。PK 分析包括接受至少 1 次 T-DXd 给药且具有至少 1 个 T-DXd 给药后可评价 PK 数据点的所有受试者。
研究 T-DXd 的免疫原性。	T-DXd 的 ADA 存在情况。ADA 分析包括接受至少 1 次 T-DXd 给药且具有非缺失基线 ADA T-DXd 结果和至少 1 个基线后 ADA T-DXd 结果的所有受试者。
评估 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗治疗在患者报告的 NSCLC 相关肺部症状方面的获益。	使用 NSCLC-SAQ 评估的治疗期间至肺部症状（咳嗽、呼吸困难、胸痛）持续恶化的时间。该分析将包括所有随机化受试者。持续恶化定义为连续≥2 次基线后评估时出现有意义的恶化。
描述 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗的患者报告耐受性。	将在接受治疗的受试者中描述患者报告的耐受性，使用以下结局： 症状性 AE：在治疗期间报告症状性 AE 的受试者比例的描述性总结，根据 PRO-CTCAE 和 EORTC 项目库中的各项进行评估。

目的	估计目标描述/终点
	总体副作用困扰：在治疗期间在 PGI-TT 中报告总体副作用困扰的受试者比例的描述性总结。  身体机能：基于 EORTC-QLQ-C30 身体机能量表，治疗期间身体机能维持不变或改善的受试者比例。

ADA，抗药抗体；AE，不良事件；BICR，盲态独立中心审查委员会；CNS，中枢神经系统；CNS-PFS，中枢神经系统无进展生存期；DoR，缓解持续时间；DXd，deruxtecan；ECG，心电图；ECHO，超声心动图；EOTRC，欧洲癌症研究和治疗组织；EORTC-QLQ-C30，欧洲癌症研究和治疗组织 30 项问题的生活质量核心问卷；FAS，全分析集；HER2，人表皮生长因子受体 2；HR，风险比；MUGA，多门控采集扫描；NSCLC，非小细胞肺癌；NSCLC-SAQ，非小细胞肺癌症状评估问卷；ORR，客观缓解率；OS，总生存期；OS24，24 个月时存活的受试者比例；PFS，无进展生存期；PFS2，至第二次疾病进展或死亡的时间；PFS12，12 个月时存活且无进展的受试者比例；PGI-TT，患者总体印象量表-治疗耐受性；PK，药代动力学；PRO-CTCAE，不良事件通用术语标准的患者自报结局版本；RECIST 1.1，实体瘤疗效评价标准 1.1 版；SAE，严重不良事件；SAF，安全性分析集；T-DXd，trastuzumab deruxtecan。

探索性目的和结果测量指标参见 CSP 第 3 节。

## 总体设计

**披露声明：**这是一项 III 期、随机、开放性、双臂、多中心、国际研究，旨在在携带 HER2 外显子 19 或 20 突变的 NSCLC 患者中评估 T-DXd 与 SoC（含铂类药物+培美曲塞化疗联合帕博利珠单抗）相比的有效性和安全性。

### 患者人群：

本研究关注的目标人群为携带 HER2 外显子 19 或 20 突变的不可切除、局部晚期或转移性 NSCLC 受试者。受试者必须≥18 岁，有至少一个（RECIST 1.1）可测量病灶，以及入组时 WHO/ECOG PS 评分为 0 或 1。受试者必须是患有局部晚期或转移性疾病的姑息性全身治疗初治患者。

HER2 突变的合格性判断将基于现有非中心实验室 HER2 突变结果（符合要求）或通过中心实验室检测评估确定。将对根据现有非中心实验室 HER2 突变结果入组的受试者进行回顾性中心实验室检测确认。注：此外，中心实验室检测要求强制性使用存档（首选；或新采集）活检组织样本。

### 受试者人数：

在全球 21 个国家的约 150 家研究中心中，将对约 5500 名非鳞状 NSCLC 受试者进行筛选，以随机分配约 264 名受试者。

注：受试者将在签署预筛选 ICF 和/或主 ICF 后入组研究。不符合合格标准（包括筛选前评估）的受试者将被称为“筛选失败”。



### 干预治疗组和治疗持续时间：

受试者将以 1:1 的比例随机分配至以下干预治疗组之一：T-DXd（第 1 组）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（第 2 组）。随机化将按吸烟史和基线时是否存在脑转移分层。

- 第 1 组（T-DXd）的受试者将接受 5.4 mg/kg T-DXd IV 输注，Q3W，直至研究者评估出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展、不能耐受的毒性、撤回知情同意或符合其他停药标准或其他停药标准（CNS-PD 除外；见下文注释）。

第 2 组（活性对照药物组）的受试者将接受铂类化疗（顺铂或卡铂）和培美曲塞 + 帕博利珠单抗 Q3W。注：研究者选择的顺铂或卡铂（允许在治疗期间从顺铂转换为卡铂）。铂类化疗将最多给药 4 个周期。将给予帕博利珠单抗和培美曲塞，直至研究者评估出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展、不能耐受的毒性、撤回知情同意或符合其他停药标准（CNS-PD 除外；见下文注释）。

- 注：两组中，研究者评估出现根据 RECIST 1.1 定义的客观影像学 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。

将在筛选时（作为基线）进行肿瘤评估扫描，从随机化日期开始，每 6 周（±1 周）一次进行随访，持续 54 周，后面按 Q9W±1 周[从第 63 周开始]进行，直至研究者评估出现根据 RECIST 1.1 定义影像学 PD（加一次额外的随访扫描[4 周后]，如果临床上可行）。将在基线和 EoT 时采集所有受试者的脑部 MRI 图像（首选，除非禁忌），在研究干预期间定期采集脑转移受试者的脑部 MRI 图像。如发生 CNS-PD，继续接受研究干预的受试者应遵循治疗期间数据采集计划，包括 RECIST 1.1 肿瘤评估，直至第二次进展（CNS 或身体；如果临床上可行，额外进行一次随访扫描[4 周后]）（见第 6.1.1.2 节）。

### 研究干预终止后的受试者随访：

研究干预终止后，所有受试者将接受 EoT 访视（给药终止后 7 天内），并在研究干预末次给药后 40（+7）天接受随访访视进行安全性评估（即安全性随访访视）。

对于在未出现研究者根据 RECIST 1.1 定义证实 PD 的情况下终止研究干预的受试者，将根据表 1 接受随访进行肿瘤评估，直至根据研究者评估出现 RECIST 1.1 定义的影像学 PD（包括如果临床上可行，可额外进行一次随访扫描）或死亡，无论受试者是否开始后续抗癌治疗，除非其撤回了研究相关评估的所有知情同意。

所有受试者终止干预后将从安全性随访开始，每 3 个月（ $\pm 14$  天）接受一次随访，直至死亡、撤回知情同意或研究结束，如表 1 所示。

还将对受试者进行随访以获取 PFS2 信息，PFS2 定义为从随机化至第二次疾病进展（第一次后续治疗后最早出现的进展事件）或死亡的时间。根据当地标准临床诊疗评估受试者是否发生 PFS2。在研究者根据 RECIST 1.1 评估确定疾病进展终止研究干预后，开始接受疾病进展后后续癌症治疗的受试者将继续接受 40 天（+7 天）随访访视，此后每 3 个月（ $\pm 14$  天）进行一次，以记录后续抗癌治疗的进展。在 PFS2 分析中，CNS-PD 进展后继续接受研究干预的受试者在进展时进行删失，因为他们不会开始后续癌症治疗。

PFS 和 OS FA DCO 后的评估描述请见第 6.7 节和第 8 节。

### 独立数据监查委员会：

IDMC 由独立的专家组成，将召开会议审查非盲态安全性数据，并基于安全性结果，提出继续、修改或停止研究的建议。

对于 PFS IA，IDMC 将审查非盲态有效性数据，并通知阿斯利康是否达到第 9.6 节中规定的期中界限。有关 IDMC 程序、流程和期中分析的完整详细内容，请参见 IDMC 章程。必要时还可安排召开临时 IDMC 会议。

### 统计方法

本研究的主要终点为 FAS（ITT 人群）中 BICR 根据 RECIST 1.1 标准评估的 PFS。关键次要有效性终点是 FAS 中的 OS。

将在一次 IA 和一次 FA 时检验 BICR 评估的 PFS，如下所述：

- PFS IA 将在 PFS 成熟度达到约 58%或试验信息比达到约 80%（152 起事件）时进行。假设在 26 个月入组期内受试者非均匀入组，则分析时间预计为首名受试者随机化后约 31 个月（随机化完成后 5 个月）。
- PFS FA 将在 PFS 达到约 72%成熟度（189 起事件）时进行。分析时间预计为首名受试者随机化后 38 个月（随机化完成后 12 个月）。

基于 FAS 人群的 OS 的分析将包括 2 次 IA 和 1 次 FA 以及 1 次管理性 OS IA（Williams et al 1993），如下所述：

- 管理性 OS IA 将在 PFS IA 时进行。将不进行正式的假设检验。

- 首次 OS IA 计划在最终 PFS 分析时进行。预计将观察到约 114 起 OS 事件（约 43% 成熟度或约 62% 试验信息比）。如果未进行 PFS FA，则在发生约 114 起 OS 事件时进行首次 OS IA。
- 第二次 OS IA 将在观察到约 154 起 OS 事件时（约 58% 成熟度或 84% 试验信息比）时进行。分析时间预计为首名受试者随机化后约 50 个月（随机化完成后 24 个月）。
- 最终 OS 分析将在发生约 184 起 OS 事件（70% 成熟度）时进行，分析时间预计为首名受试者随机化后约 63 个月（随机化完成后 37 个月）。

为了将主要和关键次要终点的总 I 型错误率严格控制在 5%，将采用固定序列多重检验程序。将首先检验 PFS，使用 Haybittle-Peto 消耗函数（Haybittle 1971, Peto et al 1976）在 IA 和 FA 之间分配 5% 的  $\alpha$ ，即 PFS IA 时消耗的双侧  $\alpha$  为 0.006。仅当 PFS 无效假设被拒绝时，才会正式检验总生存期。将在 PFS IA 时进行管理性 OS IA， $\alpha$  消耗为 0.001，未计划进行正式的假设检验。对于 OS 假设检验，使用基于 Lan DeMets 的 O'Brien-Fleming  $\alpha$  消耗函数的方法，在两次 IA 和 FA 之间分配 4.9% 的  $\alpha$ （Lan and DeMets 1983）。

采用 O'Brien-Fleming  $\alpha$  消耗函数时，显著性水平将基于实际分析时可用的试验信息比（即观察到的确切事件数）予以确定，相较于早期分析，该方法将对研究结束时的分析赋予更多的权重。

对于主要终点，将使用分层 log-rank 检验比较经 BICR 评估的 T-DXd 和 SoC（铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗）Q3W 的 PFS，该检验以治疗为固定效应，并校正分层因素，即基线脑转移（是 vs. 否）和吸烟状态（既往吸烟 vs. 从不吸烟）。将基于 IRT 中录入的值确定统计模型中的分层变量。如果各层事件数量不足，则按照预先规定的合并策略合并分层。将采用分层的 Cox 比例风险模型预估 HR 及相应 CI，其中分层与 IRT 的分层变量相同。

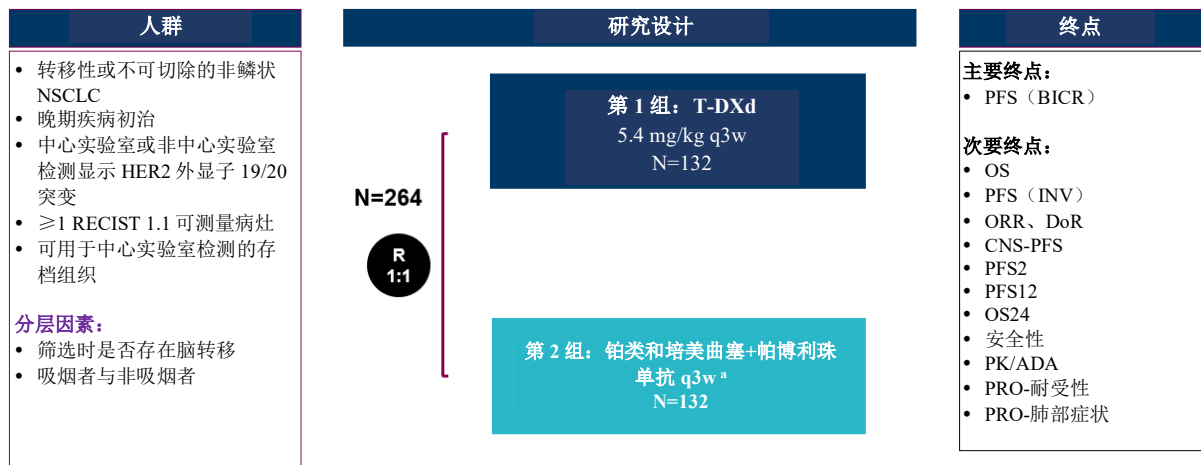
将使用与 PFS 主要终点相同的方法进行 OS 分析，在 FAS 中比较 T-DXd 与 SoC。

将以描述性方式总结安全性数据，不再进行正式分析，除非另有说明。

## 1.2 示意图

研究设计概述示意图参见图 1。

图 1 研究设计



<sup>a</sup> 顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 或卡铂 AUC 5 联合培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> + 帕博利珠单抗 200 mg Q3W。

注: 研究者选择的顺铂或卡铂。

注: T-DXd 给药持续至研究者评估出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展、不能耐受的毒性、撤回知情同意或符合其他停药标准 (第 1 组)。第 2 组受试者将接受最多 4 个周期的铂类化疗。将给予帕博利珠单抗和培美曲塞, 直至研究者评估出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展、不能耐受的毒性、撤回知情同意或符合其他停药标准 (第 2 组)。例外情况: 两组中, 研究者评估出现根据 RECIST 1.1 定义的客观影像学 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。

ADA, 抗药抗体; BICR, 盲态独立中心审查委员会; CNS, 中枢神经系统; CNS-PD, CNS 特定疾病进展; CNS-PFS, CNS 特定无进展生存期; DoR, 缓解持续时间; HER2, 人表皮生长因子受体 2; INV, 研究者评估; NSCLC, 非小细胞肺癌; ORR, 客观缓解率; OS, 总生存期; OS24, 24 个月时仍存活的受试者比例; PFS, 无进展生存期; PFS2, 至第二次疾病进展或死亡的时间; PFS12, 12 个月时存活且无进展的患者比例; PK, 药代动力学; PRO, 患者自报结局; Q3W, 每 3 周一次; R, 随机化; RECIST 1.1, 实体瘤疗效评价标准 1.1 版; T-DXd, trastuzumab deruxtecan。

### 1.3 研究活动计划

#### 1.3.1 预筛选/主研究概述-受试者知情同意和程序取决于研究前 (已知与未知) HER2 外显子 19 或 20 突变状态

在执行方案规定的任何程序 (包括预筛选/基线评价) 之前, 必须获得书面知情同意书和当地要求的隐私法文件授权。

HER2 突变状态未知的受试者将需要签署预筛选 ICF, 以允许在 28 天筛选时间窗之前采集血样进行用于确认合格性的 HER2 外显子 19 或 20 突变检测。在签署预筛选 ICF 时, 根据现有信息 (例如, 病史、NSCLC、治疗线限制、肿瘤组织样本的可用性), 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之前, 不得开始主 ICF 和其他研究程序。将要求已知既往存

在符合要求的 HER2 突变或经中心实验室检测结果证实的 HER2 突变受试者在参与研究前签署主 ICF。关于非中心实验室评估的 HER2 外显子 19 或 20 突变合格性评估的研究要求的详细信息，参见附录 O。

关于说明研究 HER2 外显子 19 或 20 突变合格性评估的（预）筛选要求的示意图，参见图 2。

受试者将在签署预筛选 ICF 和/或主 ICF 后入组研究。不符合合格性标准（包括预筛选评估）的受试者被称为“筛选失败”。

签署主 ICF 后，将开始筛选和基线程序。筛选期设为从入选日起最多 28 天。筛选和基线程序完成时，符合合格性标准的受试者将随机入组研究。应尽量缩短从随机化至开始治疗的时间（参见第 1.3.2 节）。

## 主要筛选评估

### 1.3.2 主研究程序

本研究程序请见 SoA（表 1）。PRO 的补充 SoA 参见表 2。

当生命体征和采血安排在同一指定时间时，评估应按照以下顺序进行：生命体征，然后进行采血。当 ECG、生命体征和抽血安排在同一指定时间时，评估应按以下顺序进行：ECG、生命体征，然后采血。前 2 项评估的时间安排应便于在表 1 所示指定时间点进行采血（如，PK 血样）。

如果因治疗相关毒性以外的原因必须延迟给药，则应尽快开始给药。如果因任何原因延迟给药且自末次输注日期起延迟 $\geq 19$  天且 $< 49$  天，则受试者可在下一次计划访视时接受给药。如果经评估认为受试者给药需要延迟 28 天以上，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（参见第 6.6.1 节）。

**表 1**                      **研究活动计划**

	[预筛选] <sup>a</sup> 筛选	治疗干预期 <sup>b</sup>						治疗干预 后期	随访期 <sup>c</sup>		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		
<b>知情同意<sup>a</sup></b>											
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
<b>程序和评估</b>											
入选/排除标准 <sup>d</sup>	X										5.1, 5.2
随机化		X <sup>e</sup>									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 <sup>f</sup>									8.2.1
身高	X										8.2.1
体重	X	X <sup>g</sup>			X <sup>g</sup>	X <sup>g</sup>	X <sup>g</sup>	X	X		8.2.1



	[预筛选] <sup>a</sup> 筛选	治疗干预期 <sup>b</sup>						治疗干预 后期	随访期 <sup>c</sup>		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） <sup>h</sup>	X	X <sup>g,i</sup>									5.1, 5.2	
WHO/ECOG 体能状态	X	X <sup>g,i</sup>			X <sup>g</sup>	X <sup>g</sup>	X <sup>g</sup>	X	X		8.2.5.4	
12 导联 ECG 检查 <sup>j</sup>	X	X <sup>g</sup>					X（第 5 周 期，之后每 4 个周期一次）	X	X		8.2.3	
生命体征 <sup>k, g</sup>	X	每次研究访视时										8.2.2
ECHO 或 MUGA 扫描 （LVEF） <sup>j</sup>	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 <sup>l</sup>	X	如果疑似 ILD/非感染性肺炎										8.2.5.2
SpO <sub>2</sub> <sup>k</sup>	X <sup>g</sup>	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 <sup>m</sup>	X	如果疑似 ILD/非感染性肺炎										8.2.5.2
眼科评估 <sup>n</sup>	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 <sup>o</sup>	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] <sup>a</sup> 筛选	治疗干预期 <sup>b</sup>						治疗干预 后期	随访期 <sup>c</sup>		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 <sup>p</sup>	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 <sup>q</sup>	X										5.2, 8.2.4
HIV 抗体检测 <sup>r</sup>	X										5.2, 8.2.4
临床生化/血液学	X	每次研究访视时 <sup>s</sup>									8.2.4
TSH、游离 T3 和游离 T4 <sup>t</sup>	X	X			X	X	X	X	X		8.2.4
凝血 <sup>u</sup>	X	根据临床指征进行									8.2.4
尿分析 <sup>v</sup>	X	根据临床指征进行									8.2.4
肌钙蛋白 <sup>w</sup>	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 <sup>x</sup>		X									8.6

	[预筛选] <sup>a</sup> 筛选	治疗干预期 <sup>b</sup>						治疗干预 后期	随访期 <sup>c</sup>		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 <sup>a,y</sup>	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 <sup>z</sup>		X <sup>pre</sup>			X <sup>pre</sup>	X <sup>pre</sup>					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 <sup>aa</sup>		X									8.7, 附录 D
探索性临床或安全性样本											

	[预筛选] <sup>a</sup> 筛选	治疗干预期 <sup>b</sup>						治疗干预 后期	随访期 <sup>c</sup>		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] <sup>a</sup> 筛选	治疗干预期 <sup>b</sup>						治疗干预 后期	随访期 <sup>c</sup>		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 <sup>pre</sup>			X <sup>pre</sup>		X <sup>pre</sup> （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 <sup>b</sup>											
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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>bb</sup>					X			8.1.1，附录 F

	[预筛选] <sup>a</sup> 筛选	治疗干预期 <sup>b</sup>						治疗干预 后期	随访期 <sup>c</sup>		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 <sup>cc</sup> （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 <sup>dd</sup>					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 <sup>ee</sup>	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 <sup>ff</sup>											

	[预筛选] <sup>a</sup> 筛选	治疗干预期 <sup>b</sup>						治疗干预 后期	随访期 <sup>c</sup>		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 <sup>gg</sup>	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

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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）。

<sup>c</sup> 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）。

<sup>d</sup> 在随机化前和/或研究干预首次给药前重新查验临床状态。

<sup>e</sup> 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）。

<sup>f</sup> 研究者根据临床观察结果和症状进行特定体格检查。

<sup>g</sup> 研究干预给药前 3 天内获取。

<sup>h</sup> 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）。

<sup>i</sup> 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。

- j 将在筛选时（随机前 28 天内）、第 1 周期第 1 天和第 5 周期第 1 天研究干预给药前（此后每 4 个周期[±7 天]）、EoT 和安全性随访访视时进行 ECG 检查。将在筛选时进行三次 ECG 检查，如果后续 ECG 检测到异常也进行三次检查。ECG 检查将以仰卧/半卧位连续操作。将在筛选时（随机前 28 天内）、第 5 周期第 1 天（此后每 4 个周期[±7 天]）和 EoT 时进行一次 ECHO 或 MUGA 扫描。
- k 每次输注研究干预药物之前和之后，研究者或代表医生也应评估生命体征和 SpO<sub>2</sub>。
- l 肺功能检测至少应包括肺活量测定[最低要求：FVC [L]、FVC %预测值、FEV1 [L]、FEV1 %预测值和 FEV1/FVC 比率)。可选的组成部分包括：PEF、FEV6、TLC、RV 和 DLCO。如可行，将进行/鼓励进行 DLCO 测定，但既往有重度或/临床显著肺部疾病的受试者必须进行 DLCO 测定。
- m 除胸部/腹部/盆腔标准 CT/MRI 扫描用于肿瘤评估外，所有受试者还将在筛选时接受胸部非造影增强 HRCT 扫描。如果在相同成像阶段采集用于 ILD/非感染性肺炎评估的胸部 HRCT 和用于肿瘤缓解评估的诊断性 IV 造影增强胸部 CT 扫描（作为胸部-腹部-盆腔成像的一部分），则应首先进行 HRCT（非造影增强）。研究期间根据临床指征进行 HRCT 扫描。
- n 将在筛选期和、EoT 时以及出现临床指征时进行眼科评估，包括视力检查、裂隙灯检查和眼底镜检查。
- o 从签署 ICF（或预筛选 ICF）开始并在整个治疗期间，包括安全性随访（即终止所有研究干预后 40 天[窗口期+7 天]）收集所有 AE 和 SAE（除 ILD/非感染性肺炎以外）。对于 ILD/非感染性肺炎，将继续进行安全性随访，直至 ILD/非感染性肺炎恢复。如果认为上述规定的安全性随访期后出现的事件是因研究干预的迟发性毒性所致，则应报告为 AE 或 SAE（如适用）。
- p 对于有生育能力的女性，在筛选访视时必须获得血清妊娠试验阴性结果（试验的灵敏度必须至少为 25 mIU/mL），每次研究干预给药前尿 β-HCG 妊娠试验结果必须呈阴性。所有有生育能力的女性受试者在随机化前 3 天内；必须立即使用血清试验确认尿妊娠试验是否为阳性结果。在每个周期输注前 3 天内和 EoT 时重复进行妊娠试验（按照机构指南进行尿液或血清妊娠试验）。
- q 丙型肝炎抗体呈阳性的受试者中，仅聚合酶链反应显示 HCV RNA 呈阴性的受试者有资格入组研究。
- r 如果当地法规或机构审评委员会/伦理委员会要求，受试者应在随机化/入组前接受 HIV 检测。
- s 实验室变量参见表 12。
- t 仅第 2 组（顺铂/卡铂和培美曲塞+帕博利珠单抗）受试者需要进行甲状腺功能检查。如果在第 1 天（首次输注日）前 14 天内测量过 TSH（筛选期），则无需在第 1 天重复测量 TSH。游离 T3 或游离 T4 仅在 TSH 异常或者临床怀疑 AE 与内分泌系统相关时测定。
- u 必须在筛选时以及筛选后其他访视时根据临床指征进行凝血试验。实验室变量参见表 12。
- v 必须在筛选时以及筛选后其他访视时根据临床指征进行尿分析。实验室变量参见表 12。
- w 筛选期、EoT 以及受试者报告提示充血性心脏衰竭、心肌梗死或其他原因导致的心肌细胞坏死的体征或症状的任何时间时，采集用于检测肌钙蛋白（首选高敏感性肌钙蛋白-T）的血样。当需要额外的样本时，重复进行三次 ECG 检查。如果 ECG 异常，则遵照机构指南采取措施。
- x 强制性样本，仅对于所有随机化受试者。在临床备注中需要确认筛选期间样本可用性，但是，只有当受试者随机入组后才能将样本递交至阿斯利康。如果存档样本不可用，则提供新采集的活检样本是可以接受的，前提是作为常规临床治疗的一部分进行采集（请参见第 8.6.1.1 节）。如果受试者在入组前未签署存档或新鲜采集的肿瘤样本可用性的书面确认书，则没有资格参与研究。
- y 对于没有合格 HER2 突变状态结果的受试者，需进行筛选前 ctDNA 突变检测。对于这些受试者，筛选前需确认具有符合要求的 HER2 外显子 19 或 20 突变。剩余样本可用于血浆 ctDNA 检测方法开发。将这些步骤与“用于探索性血浆 ctDNA 分析的强制性纵向血样”进行区分，以避免发生混淆，已知探索性血浆 ctDNA 分析是对随机化受试者进行的。



- z 在各治疗周期的第 1 天以及疾病发生进展时，应采集纵向样本。所有样本均应在给药前采集。
- aa 将在第 1 天给药前采集遗传学研究样本。如果因任何原因未在首次给药日采样，则可在末次研究访视前的任何研究访视时采集。研究期间每名受试者仅采集一次遗传学样本。
- bb 强制要求对所有随机化受试者进行定期计划的随访扫描，直至出现研究者根据 RECIST 1.1 定义的影像学进展（如果临床可行，额外进行一次随访扫描[4 周后]）：从随机化日期开始 Q6W（±1 周），持续 54 周，然后从第 63 周开始 Q9W（±1 周）。必须相对于随机化日期进行扫描。无论给药是否延迟，必须遵循该计划。在下次计划的 T-DXd 给药前，必须审查缓解评估扫描是否存在疾病进展和 ILD/非感染性肺炎的证据。如发生 CNS-PD，继续接受研究干预的受试者应遵循治疗期间数据采集计划，包括 RECIST 1.1 肿瘤评估，直至第二次进展（CNS 或身体；如果临床上可行，额外进行一次随访扫描[4 周后]）（见第 6.1.1.2 节）。
- cc 大脑和（身体）RECIST 1.1 CT 扫描程序可于同一日或不同日期进行，但需位于影像访视窗内。
- dd 脑成像：将采集使用和未使用 IV 造影剂的 MRI（优选，除非有禁忌症）或造影剂增强 CT。所有受试者将在筛选和 EoT 时进行脑部扫描。此外，作为每次 RECIST 1.1 肿瘤评估访视的一部分，确认脑转移的受试者将使用与基线时相同的方式进行脑扫描，直至出现研究者根据 RECIST 1.1 定义的影像学进展（如果临床上可行，额外进行一次随访扫描[4 周后]）：相对于随机化日期，Q6W（±1 周），持续 54 周，然后从第 63 周开始，Q9W（±1 周）。所有受试者可根据神经系统症状或疑似脑转移进行扫描（根据需要）。对于 RANO-BM 中心分析，将要求研究者评估脑转移的皮质类固醇使用情况和受试者的临床状态。KPS 将用于评估临床状态。注：仅根据 BICR 评估，使用 RECIST 1.1 和 RANO-BM 进行有效性分析。
- ee 在第 1 周期第 1 天，将在研究中心访视时收集评估结果。
- ff 总之，这些量表预计需要 10-20 min 才能完成。
- gg 每次计划研究中心访视时，研究中心应填写“入院（HOSPAD）”表，直至研究治疗终止后的随访访视（含）。如果受试者因 RECIST 确定的疾病进展以外的原因而终止研究治疗，应继续填写“HOSPAD”表，直至证实出现疾病进展。研究规定的访视不应作为住院包括在内。  
 注：除非另有说明，否则治疗阶段的所有评估均应在研究干预给药前进行。研究分析之后至研究结束期间的数据收集详情请见第 8 节。  
 注：X<sup>pre</sup> 强调必须在给药前采集样本。  
 注：X\* 表示对于未确认 HER2 外显子 19 或 20 突变结果的受试者，作为预筛选的一部分将进行评估（在 28 天筛选窗口之前）。

AE, 不良事件; ADA, 抗药抗体; ALT, 丙氨酸转氨酶; AST, 天门冬氨酸氨基转移酶; AUC, 血药浓度-时间曲线下面积;  $\beta$ -HCG,  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素; BICR, 盲态独立中心审查委员会; C, 周期; CANTAB, 剑桥自动化成套神经心理测试; CD, 分化抗原簇; CNS, 中枢神经系统; ctDNA, 循环肿瘤 DNA; CT, 计算机断层扫描; DLCO, 一氧化碳弥散量; DNA, 脱氧核糖核酸; ECG, 心电图; ECHO, 超声心动图; ECOG, 美国东部肿瘤协作组; E/D, 早期研究干预/终止; ePRO, 电子版患者自报结局; EoT, 治疗结束; FEV1, 第 1 秒用力呼气容积; FEV6, 第 6 秒用力呼气容积; FF, 新鲜冷冻; FFPE, 福尔马林固定石蜡包埋; FVC, 用力肺活量; HBsAg, 乙型肝炎表面抗原; HBV, 乙型肝炎病毒; HER2, 人表皮生长因子受体 2; HIV, 人类免疫缺陷病毒; HOSPAD, 入院 (表); HRCT, 高分辨率计算机断层扫描; ICF, 知情同意书; ILD, 间质性肺病; IV, 静脉内; KPS, Karnofsky 体能状态量表; LVEF, 左心室射血分数; MRI, 磁共振成像; MUGA, 多门控采集扫描; N/A, 不适用; NANO, 神经肿瘤学神经学评估; PD, 疾病进展; PEF, 最大呼气量; PFS2, 至第二次疾病进展或死亡的时间; RV, 残留容积; PK, 药代动力学; Q3 months, 每 3 个月 1 次, Q3M; Q3W/Q6W/Q9W/Q12W, 每 3/6/9/12 周一次; RANO-BM; 神经肿瘤脑转移瘤疗效评价; RECIST 1.1, 实体瘤疗效评价标准 1.1 版; RNA, 核糖核酸; SAE, 严重不良事件; SoC, 标准治疗; SpO<sub>2</sub>, 脉搏血氧饱和度; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; T3, 三碘甲状腺原氨酸; T4, 甲状腺素; TLC, 肺总容量; TSH, 促甲状腺激素; WHO, 世界卫生组织

**表 2** 在研究中心外收集的电子版患者自报结局的评估计划

	计划周期 <sup>a</sup>	第 1 周期 (D1 至 D21)			第 2 周期 (D22 至 D42)			第 3-5 周期			第 6+周期			EoT (研究中心)	安全性 随访期 访视
	研究日 (频率, 如 适用)	1	8	15	22	29	36	D42-D84			D85 至出现 PD				
								(QW)	(Q2W)	(Q6W)	(Q2W)	(Q3W)	(Q6W)		
疾病症状	NSCLC-SAQ	X <sup>b</sup>		X		X			X		X			X <sup>b</sup>	X <sup>b</sup>
	MDASI-BT (改良)	X <sup>b</sup>		X		X			X		X			X <sup>b</sup>	X <sup>b</sup>
	PGIS	X <sup>b</sup>		X		X			X		X			X <sup>b</sup>	X <sup>b</sup>
	PGIC			X		X			X		X			X <sup>b</sup>	X <sup>b</sup>
症状性 AEs	PRO-CTCAE	X <sup>b</sup>	X	X	X	X	X	X				X		X <sup>b</sup>	X <sup>b</sup>
	EORTC-IL123	X <sup>b</sup>								X			X	X <sup>b</sup>	X <sup>b</sup>
	EORTC-IL129 (IL1 + QLQ-C30 项)		X	X	X	X	X	X				X			
副作用 困扰	PGI-TT	X <sup>b</sup>	X	X	X	X	X	X				X		X <sup>b</sup>	X <sup>b</sup>
身体机 能	EORTC-IL19			X		X			X		X				
HRQoL	完整 EORTC-QLQ-C30	X <sup>b</sup>								X			X	X <sup>b</sup>	X <sup>b</sup>

	计划周期 <sup>a</sup>	第 1 周期 (D1 至 D21)			第 2 周期 (D22 至 D42)			第 3-5 周期			第 6+周期			EoT (研究 中心)	安全性 随访期 访视
	研究日 (频率, 如 适用)	1	8	15	22	29	36	D42-D84			D85 至出现 PD				
								(QW)	(Q2W)	(Q6W)	(Q2W)	(Q3W)	(Q6W)		
健康效 用	EQ-5D-5L	X <sup>b</sup>								X			X	X <sup>b</sup>	X <sup>b</sup>
估计完成时间 (分钟)		16.5	5.5	11.5	5.5	11.5	5.5	5.5	11.5	13.5	6.0	5.5	13.5	16.5	16.5

<sup>a</sup> PRO 的时间为相对于研究第 1 周期第 1 天计算。由于不同受试者的特定药物给药的时间可能不同, 计划的周期时间仅供参考。

<sup>b</sup> 在第 1 周期第 1 天、EoT 和安全性随访时, 将在研究中心访视时收集评估结果。

CTCAE, 不良事件通用术语标准; D, 天; EoT, 治疗结束; EORTC, 欧洲癌症研究和治疗组织生活质量问卷; EORTC-QLQ-C30, EORTC 核心 30 项问题问卷; EQ-5D-5L, 欧洲五维五水平健康量表; HRQoL, 健康相关生活质量; IL, 项目库; MDASI-BT, MD 安德森脑肿瘤症状量表; NSCLC-SAQ, 非小细胞肺癌症状评估问卷; PD, 疾病进展; PGIC, 患者总体印象改变; PGIS, 患者总体印象量表-严重程度; PGI-TT, 患者总体印象量表-治疗耐受性; PRO, 患者自报结局; QW, 每周一次; Q2W/Q3W/Q6W, 每 2 周/每 3 周/每 6 周一次

## 2 概述

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 是一种靶向 HER2 的 ADC，正在开发作为乳腺癌和其他 HER2 表达肿瘤的治疗候选药物。T-DXd 的非专利名称为 trastuzumab deruxtecan（美国（US）除外，US 名称为 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki）。

### 2.1 研究依据

2018 年，肺癌仍然是全球癌症相关死亡的主要原因，约占全球癌症死亡总人数的 18%（Bray et al 2018）。转移性 NSCLC 患者的 SoC 治疗目前是基于分子特征和针对特定驱动基因突变亚型的匹配靶向治疗（Heigener et al 2019）。对于未出现 EGFR 或 ALK 基因组肿瘤畸变的转移性 NSCLC 患者，基于 KEYNOTE189 的结果，使用铂类二联化疗加抗 PD-1/PD-L1 靶向免疫疗法（包括帕博利珠单抗）是当前的 SoC（Gandhi et al 2018）。

有数种驱动突变的靶向治疗已获得批准，包括 EGFR、MET、ALK 融合、BRAF、MEK、ROS1、NTRK、RET 融合、EGFR 外显子 20 插入和 KRAS G12C（Mazieres et al 2013, NCCN 2021）。虽然对作为乳腺癌预测性生物标志物的 HER2 突变进行了广泛研究，且已开发出多种治疗选择，但目前尚无用于转移性 NSCLC 中 HER2 突变的批准疗法（靶向或非靶向）。现有数据表明，与无驱动突变的 NSCLC 患者相比，治疗可能导致 HER2 突变 NSCLC 患者的临床结局较差（Lai et al 2018; Mazieres et al 2019; Dziadziuszko et al 2019）。

研究 DS8201 A U204（Smit et al 2020）为 T-DXd 在携带 HER2 突变的 NSCLC 患者中在后线治疗背景下作为单药治疗提供了令人鼓舞的初步临床有效性数据。考虑到在后线治疗背景下观察到的有效性和目前靶向治疗在携带 HER2 突变的转移性 NSCLC 患者中未满足的医疗需求，评价在一线治疗背景下 T-DXd 与目前可用的铂类二联化疗联合免疫治疗的标准治疗相比的有效性是有意义的。在此 III 期研究中，携带 HER2 外显子 19 或 20 突变的不可切除、局部晚期或转移性 NSCLC 受试者将随机接受 T-DXd 或铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗 Q3W 治疗，以评价在初治患者中的有效性。

### 2.2 背景信息

目前尚无获批用于 HER2 突变 NSCLC 患者的疗法（靶向治疗或非靶向），这些患者接受与未携带可操作分子标志物的 NSCLC 患者相同的 SoC 治疗，通常为铂类二联化疗加抗 PD-1/PD-L1 靶向免疫疗法（NCCN 2021）。虽然尚未得到充分研究，但现有数据表明，与野生型 NSCLC 患者或其他驱动突变 NSCLC 患者相比，这些治疗可能导致 HER2 突变 NSCLC 患者的临床结局较差（Lai et al 2018; Mazieres et al 2019; Dziadziuszko

et al 2019)。此外，部分数据显示，对 HER2 突变 NSCLC 患者给予靶向治疗，其活性可能有限。

为更好地理解携带 HER2 激活突变的转移性 NSCLC 患者接受全身治疗后的临床结局，采用全国（基于 US）去识别化的 Flatiron Health linked to Foundation Medicine clinico-genomic (FH-FMI CG) 数据库，分析在 2013 年或之后接受一线治疗的 HER2 突变和 HER2 野生型（定义为不存在 HER2 突变和 HER2 扩增）患者的结局及临床病理资料。FH-FMI CG 数据库去识别化数据来自约 280 个 US 癌症研究中心（约 800 个医疗中心）。

在 FH-FMI CG 数据库中，从 5312 例可评价的独特非鳞状晚期/转移性 NSCLC 患者中选择了 118 例携带 HER2 突变的患者（2.22%）。与 HER2 野生型患者（分别为 54.2% 和 21.4%）相比，携带 HER2 突变的患者更可能是女性（66.1%）和非吸烟者（61.0%）。在 PD-L1 或 TMB 可评价的患者中，与 HER2 野生型患者（分别为 64.2% 和 56.0%）相比，出现 HER2 突变与 TMB<10 个突变/百万碱基（82.9%）相关，且趋向于 PD-L1 呈阴性（64.9%）。最常见的突变是外显子 20（83.1%），尤其是 A775\_G776insYVMA（61.0%）。在 118 例 HER2 突变患者中，83 例接受了一线化疗（n=41）、单独免疫治疗（n=12）或化学免疫治疗（n=30）（表 3）。上述数据表明，在接受 SoC 治疗的 HER2 突变患者中，临床结局往往较差。当校正 PD-L1（<1% 和 ≥1%）、TMB（<10 和 ≥10 个突变/百万碱基）和吸烟（从不 vs 曾经吸）时，这些趋势仍存在。上述数据证实这些患者的需求仍未满足，并且有必要在该 NSCLC 亚组中研究其他治疗策略。

**表 3 携带 HER2 激活突变的非鳞状转移性 NSCLC 患者接受一线药物治疗的真实世界 PFS**

治疗	真实世界 PFS（月）			
	HER2 激活突变 (N = 118)		HER2 野生型 (N=5092)	
	n	中位数 (95% CI)	n	中位数 (95% CI)
任何 IO	42	4.39 (3.64, 5.57)	1822	5.44 (5.05, 5.90)
仅 IO	12	3.64 (1.28, 13.7)	790	5.18 (4.33, 6.07)
IO + 化疗	30	4.43 (3.67, 5.87)	1032	5.64 (5.05, 6.07)
化疗	41	5.77 (4.16, 7.87)	1494	5.74 (5.44, 6.26)

CI，置信区间；EHR，电子健康记录；HER2，人表皮生长因子受体 2；IO，免疫治疗；PFS，无进展生存期；NSCLC，非小细胞肺癌。

来源：存档文件（EHR Flatiron Health 联合 Foundation Medicine）

总体而言，上述临床数据表明，在开发 HER2 突变 NSCLC 患者的有效治疗方法方面取得的进展有限。尚未在 HER2 突变 NSCLC 患者人群中再次获得观察到的免疫疗法和靶向疗法获益，因为到目前为止，尚无专门针对靶向 HER2 激活突变的批准疗法（靶向或非靶向）。因此，携带 HER2 突变的转移性 NSCLC 代表了显著的未满足的医疗需求。

## 2.2.1 目标治疗疾病的相关背景信息

肺癌是最常见的癌症，2018 年全球估计有 209 万新发病例（International Agency for Research on Cancer 2019）。在确诊时，大约 70% NSCLC 患者已达到晚期或发生转移，已不适合手术切除（Bray et al 2018）。对于所有 NSCLC，5 年生存率为 24%，与分期无关。对于转移性 NSCLC，5 年生存率为 6%（American Cancer Society 2020, Howlader et al 2020）。

NSCLC 约占所有肺癌的 85%（美国癌症学会 2019）。两种主要的 NSCLC 组织学表型为腺癌（约 50%）和鳞状细胞癌（约 40%）（Davidson et al 2013, Langer et al 2010）。

吸烟仍然是导致肺癌的主要原因，疾病的区域和模式在很大程度上反映了过去几十年的吸烟情况（Ordonez-Mena et al 2016）。观察到从不吸烟者中 NSCLC 的比例增加，尤其是在亚洲国家（Toh et al 2006）。这些新的流行病学数据导致“非吸烟相关肺癌”被认为是一种独特的疾病实体，其特定的分子和遗传肿瘤特征已被确定（Couraud et al 2015）。

最近，对肺癌基因组和信号通路的深入分析进一步将 NSCLC 定义为一组具有遗传和细胞异质性的独特的疾病（Chen et al 2014, Langer et al 2010）。此后在肺腺癌中发现了许多潜在靶向致癌基因的复发性突变和扩增，包括 HER2（也称为 ERBB2）、MET 外显子跳跃、ALK 融合、BRAF V600E、ROS1、NTRK 和 RET 融合（Mazieres et al 2013, NCCN 2021）。由于 EGFR、ALK 和 ROS1 突变不仅可识别，而且其靶向治疗后患者的缓解情况优于标准化疗，因此 NSCLC 的亚型分析已全面发挥作用（Sholl 2015）。约 15%-30% 的非亚洲腺癌患者和 30%-60% 的亚洲腺癌患者携带 EGFR 基因突变。2%-7% 的 US NSCLC 患者存在 ALK 基因突变；在 1%-2% 的 NSCLC 患者中发现 ROS1 融合（Bergethon et al 2012）。由于对这些突变特异性 TKI 的反应改善，美国病理学家学会指南建议在所有晚期腺癌、混合癌和不能排除腺癌成分的 NSCLC 患者中检测 EGFR 和 ALK 突变（Lindeman et al 2013）。无靶向突变的患者目前正在根据其 PD-L1 状态接受免疫治疗（Pabani and Butts 2018）。

人表皮生长因子受体 2 改变 (HER2) (突变、基因扩增和蛋白过度表达) 已被确定为 NSCLC 的可能靶标; 然而, 目前对进一步改善结局的新的治疗选择仍存在未满足的医疗需求。

许多大规模测序工作和肿瘤特异性测序研究已经在包括 NSCLC 在内的多种类型癌症中鉴定出 HER2 的细胞外、跨膜和激酶结构域的体系突变 (Bose et al 2013, Chang et al 2018, Greulich et al 2012, Kavuri et al 2015, Ou et al 2017, Ross et al 2016, Yamamoto et al 2014, Zabransky et al 2015)。HER2 激活突变与肿瘤发生存在因果关系, 可促进 HER2 蛋白质功能增加 (Cocco et al 2019, Zabransky et al 2015), 并已在至少 25 种不同肿瘤类型中得到描述, 且突变热点因恶性肿瘤而异 (Robichaux et al 2019)。这些突变赋予癌细胞在肿瘤微环境中呈阳性选择的侵袭性生长优势 (Bose et al 2013)。非临床数据还表明, HER2 激活突变导致激酶 C 端结构域的二聚化和/或活化增加 (Greulich et al 2012, Wang et al 2006)。

已在大约 2%~4% 的 NSCLC 患者中发现了 HER2 突变 (Arcila et al 2012, Mazieres et al 2013, Tomizawa et al 2011, Wei et al 2020)。最常见的 HER2 突变是酪氨酸激酶结构域中的外显子 20 插入; 据报告, 该组突变的发生率占 NSCLC 中所有 HER2 突变的 35%~70% (Ou et al 2019, Singh et al 2020, Wei et al 2020)。

## 2.2.2 HER2 NSCLC 的相关性

HER2 是 HER 超家族成员, 通过 PI3K/蛋白激酶 b (Akt) 和 Ras/MAPK 通路启动信号转导 (Archer et al 1995)。在人晚期实体瘤中, 已报告 HER2 蛋白在各种肿瘤组织和包括肺癌 (Li et al 2012) 以及其他如乳腺癌 (Ross et al 2009) 和胃癌 (Gravalos and Jimeno 2008) 在内的多种培养肿瘤细胞系中表达。

转移性 NSCLC 的 HER2 改变被认为是预后不良的原因, 分为 3 个不同的机制类别: HER2 突变 (2%-4%) (Hirsch et al 2017)、HER2 基因扩增 (1%-20%) 和 HER2 蛋白过表达 (6%-35%) (Hirsch et al 2017, Li et al 2016, Mar et al 2015, Mazieres et al 2013, Ou et al 2019, Singh et al 2020)。

一般情况下, HER2 突变 NSCLC 更常与女性患者、非吸烟者和腺癌组织学相关 (Arcila et al 2012)。TP53 突变已被描述为频繁发生的共同突变, 并且还观察到包括 KEAP1、STK11 和 KRAS 在内的其他突变 (Wei et al 2020)。据描述在约 5%-15% 的 HER2 突变 NSCLC 中存在 HER2 共扩增 (Ou et al 2019, Singh et al 2020)。

HER2 突变与其他可操作的致癌驱动因素 (如 EGFR、KRAS 和 ALK 突变) 相互排斥, 在肺癌中与不良预后相关 (Mazieres et al 2013, Pillai et al 2017, Arcila et al 2012, Li et al 2016)。



### 2.2.3 转移性 NSCLC 的治疗和 HER2 突变 NSCLC 患者中未满足的医疗需求

截至目前，全球主要市场中晚期 NSCLC 的常见一线治疗方案通常为铂类二联方案，包括卡铂和紫杉醇（例如，白蛋白结合型紫杉醇 [Abraxane<sup>®</sup>]）、卡铂和吉西他滨（仅鳞状）、卡铂和培美曲塞（仅非鳞状）、顺铂和吉西他滨（仅鳞状）以及顺铂和培美曲塞（仅非鳞状）。培美曲塞维持治疗可改善 OS 和 PFS，尤其是在非鳞状组织学肿瘤患者中（Ciuleanu et al 2009）。

最近，基于靶向分子表征，治疗模式发生了变化。约 10% 的高加索人 NSCLC 患者和高达 50% 的亚洲 NSCLC 患者携带靶向激活 EGFR 突变，其中最常见的是 L858R 和 Ex19del 突变（Ettinger et al 2019）。对于这些患者，在 III 期 FLAURA 研究（NCT02296125）证实奥希替尼给药后 EGFR 突变转移性 NSCLC 患者的 PFS（18.9 个月）与厄洛替尼或吉非替尼给药患者的 PFS（10.2 个月）相比具有统计学显著改善后，第三代 EGFR TKI 奥希替尼（Tagrisso）已获批作为一线治疗选择（Soria et al 2018）。最近，FLAURA 研究（NCT02296125）报告了更新的结果，奥希替尼组的中位 OS 率为 38.6 个月，而对照药物组为 31.8 个月（Ramalingam et al 2020）。此外，对于不存在 EGFR 或 ALK/ROS1 突变的患者，发现免疫检查点抑制剂比一线含铂类药物化疗更有效，且耐受性更好。在 PD-L1 肿瘤比例评分 ≥ 50% 的患者中，帕博利珠单抗单药治疗被认为是首选一线治疗（Gandhi et al 2018）。对于 PD-L1 表达较低的患者，首选治疗为铂类二联化疗联合抗 PD-1/PD-L1 靶向免疫治疗（Pabani and Butts 2018）。最近的两项试验（CHECKMATE 227 [NCT02477826] 和 CHECKMATE-9LA [NCT03215706]）证明了纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗联合或不联合化疗与单独化疗相比在晚期转移性 NSCLC 患者中提供的获益（Hellman et al 2019, Reck et al 2020）。基于上述数据，纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗已被 FDA 批准用于成人转移性 NSCLC 患者（不存在 EGFR 或 ALK 基因肿瘤改变且 PD-L1 表达 ≥ 1%）；纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗还获批在不存在 EGFR 和 ALK 突变的肿瘤患者中与 2 个周期的含铂类药物化疗联合用药，不考虑 PD-L1 表达状态（FDA 2020）。

在 2012 年报告的纳武利尤单抗 I 期研究中首次研究了抗 PD-1 或抗 PD-L1 检查点抑制剂免疫治疗（Topalian et al 2014）。本研究纳入的 NSCLC 患者出现缓解，其中一些患者达到持久缓解。纳武利尤单抗和其他药物（例如帕博利珠单抗和阿替利珠单抗）的后续研究（Borghaei et al 2015, Brahmer et al 2015, Herbst et al 2016）已证实，在二线治疗背景下，与多西他赛化疗相比，出现缓解并改善了生存结局。在腺癌和鳞状细胞癌组织学中观察到获益，但 EGFR 和 ALK 突变肿瘤患者的结局较差，可能与这些肿瘤中较低的突变肿瘤负荷和较差的免疫浸润相关（Peters et al 2019）。

尚未在 HER2 突变 NSCLC 患者中充分研究免疫疗法。IMMUNOTARGET 登记研究纳入了 29 例 HER2 外显子 20 突变的 NSCLC 患者，这些患者在一线和后线治疗方案中接受抗 PD-L1 单药治疗。HER2 突变患者开始抗 PD-L1 治疗后的中位 PFS 为 2.5 个月（95% CI: 1.8, 3.5），而 KRAS 突变患者为 3.2 个月（95% CI: 2.7, 4.5），EGFR 突变患者为 2.1 个月（95% CI: 1.8, 2.7）。据报告，HER2 突变 NSCLC 患者的 PD-L1 表达通常较低，超过 80% 的患者 PD-L1 < 10%（Lai et al 2018, Mazieres et al 2019），但报告 TMB 与未经选择的 NSCLC（即未根据任何标准进行选择）相似（Lai et al 2018）。对 HER2 突变转移性 NSCLC 患者进行的一些研究显示，接受各线治疗的患者未从免疫治疗中获益（Fang et al 2019, Mazieres et al 2019, Udagawa et al 2019），但由于该疾病亚组较罕见，更确切的结论有限（Guisier et al 2020, Lai et al 2018）。

在小型临床研究（纳入携带外显子 20 突变的患者）中，酪氨酸激酶抑制剂，包括传统用于 EGFR 突变 NSCLC 的药物（如达可替尼、阿法替尼），也显示出对 HER2 突变最多产生些许活性。在一项纳入 26 例多数既往接受过治疗且携带 HER2 外显子 20 突变的 NSCLC 患者的 II 期研究中，达可替尼治疗的 ORR 为 12%，中位 PFS 为 3 个月，中位 OS 为 9 个月（Kluetz et al 2018, Kris et al 2015）。在一项纳入 13 例既往接受过治疗且携带 HER2 外显子 20 突变的转移性 NSCLC 患者的 II 期研究中，阿法替尼显示出有限的活性，其中仅观察到 1 例 PR（Dziadziuszko et al 2019）。此外，两项回顾性国际研究显示，阿法替尼在 HER2 突变 NSCLC 中具有中度活性（Lai et al 2019, Peters et al 2018）。

一项纳入 60 例既往接受过治疗患者的 II 期研究证实，吡咯替尼（泛 ERBB 受体 TKI）的 ORR 为 30%，中位 DoR 为 6.9 个月（95% CI: 4.9, 11.1），中位 PFS 为 6.9 个月（95% CI: 5.5, 8.3）。值得注意的是，在非外显子 20 插入突变，如外显子 20 单核苷酸突变（如 G776X）或外显子 19 突变（如 L755P、V777L）的患者中观察到 SD 或缓解（Zhou et al 2020）。在既往接受过治疗的 HER2 外显子 20 插入晚期/转移性 NSCLC 患者中进行的一项 II 期研究中，Pozotinib 在 74 例可评价患者中显示 ORR 为 35.1%（95% CI: 24.4-47.1），中位 DoR 为 5.1 个月，中位 PFS 为 5.5 个月。然而，治疗相关 ≥3 级 AE 包括皮疹（30%）、腹泻（26%）和粘膜炎（14%），正在研究其他给药方案（Socinski et al 2020）。

HER2 靶向治疗（如 TKI 或曲妥珠单抗）在接受一线或后线药物治疗的 HER2 突变 NSCLC 较小队列患者中显示的有效性较为有限。在接受一线（5.5 个月 vs 3.7 个月）和二线治疗（4.2 个月 vs 2.0 个月）的 HER2 突变 NSCLC 患者中，化疗的中位 PFS 比具有抗 HER2 活性的 TKI 更长（Xu et al 2020）。在这些患者中还描述了常用含曲妥珠单抗疗法联合化疗的使用情况，但由于数据有限，无法与其他全身治疗方案比较有效性，以致无法得出结论（Mazieres et al 2013, Patil et al 2020）。在接受含培美曲塞化疗的

NSCLC 患者中，携带 HER2 突变的 NSCLC 患者的中位 PFS 为 5.1 个月，与携带 KRAS 突变患者的中位 PFS（5.0 个月， $p=0.971$ ）相似，在数值上短于携带 EGFR 突变患者的中位 PFS（6.5 个月， $p=0.247$ ），且在统计学上短于携带 ALK 和 ROS1 突变患者的中位 PFS（9.2 个月， $p=0.004$ ）（Wang et al 2018）。当采用倾向评分匹配进行回顾性评价时，携带 HER2 突变的 NSCLC 患者其预后比野生型 NSCLC 患者差（中位 OS 28.4 个月 vs. 62.8 个月， $p=0.005$ ）（Wei et al 2020）。

HER2 ADC 被认为是一种有前景的治疗选择（NCCN 2021）。HER2 靶向 ADC 在 HER2 突变肿瘤中的活性已经在细胞系实验中得到证实，并且与野生型肿瘤相比，针对 HER2 突变肿瘤的靶向凋亡性细胞死亡的拟定作用机制是增加受体和 ADC 内化。此外，研究显示在 PET 影像中放射性核素标记的曲妥珠单抗在 HER2 突变和扩增的肺癌患者中蓄积，表明 HER2 突变肿瘤患者中 HER2 靶向抗体选择性蓄积（Li et al 2020）。

一项 II 期临床研究显示，HER2 ADC T-DM1 在携带 HER2 突变的 NSCLC 患者中显示出活性。Trastuzumab emtansine 给药后，在 HER2 突变患者中 ORR 为 50%（14/28；95% CI: 31, 69），同时出现 HER2 突变和扩增的患者中 ORR 为 50%（5/10；95% CI: 19, 81）。在 HER2 突变或扩增人群中，ORR 为 51%（25/49，95% CI: 36, 66），中位 DoR 为 4.4 个月（未报告 95% CI），中位 PFS 为 5.0 个月（95% CI: 3.5, 5.9）（Li et al 2020）。

在携带 HER2 外显子 19 或 20 突变且在既往接受过强化治疗的 NSCLC 患者中，T-DXd 也显示出有前景的初步临床有效性，且根据非临床和临床数据，T-DXd 的缓解持久性（Tsurutani et al 2020）似乎优于 T-DM1（Li et al 2018）。

鉴于目前尚无批准用于 HER2 突变 NSCLC 的靶向疗法，并且认识到该医疗需求尚未得到满足，基于 T-DXd 非临床和临床数据，拟将 DESTINY-Lung04 作为为该患者人群提供新型 HER2 靶向治疗的机会。

## Trastuzumab Deruxtecan 的背景信息

2019 年 03 月 28 日，阿斯利康与第一三共株式会社（第一三共）签署了 T-DXd 的联合全球开发与合作协议，T-DXd 是一种 HER2 靶向 ADC，目前正在开发作为 HER2 表达肿瘤的候选治疗药物。

T-DXd 由抗 HER2 抗体、MAAL-9001 与约 8 分子 MAAA-1162a（GGFG 四肽可裂解连接子和拓扑异构酶 I 抑制剂[MAAA-1181a]）共价连接组成。抗体 MAAL-9001 与赫赛汀®（曲妥珠单抗）具有相同的氨基酸序列，因此 T-DXd 同样靶向 HER2 表达的肿瘤。药物 DXd（MAAA-1181a）是 exatecan 的衍生物，在内化后释放，通过抑制拓扑异构酶 I 导致靶向肿瘤细胞凋亡。

由于引入了一种新的连接子，T-DXd 实现了与 DXd 的均质偶联约为 8 的更高 DAR，而当前所有获批 ADC 的 DAR 仅为 3-4（Ogitani et al 2019）。另外，在大鼠和猴非临床毒理研究中观察到，T-DXd 中可裂解连接体在血浆中稳定，具有良好的安全性特征。

通过将 mAb 特异性与释放药物的广泛细胞毒性相结合的作用机制，trastuzumab deruxtecan 显示出 HER2 特异性抗肿瘤作用。与 HER2 结合并内化后，T-DXd 被肿瘤细胞中优先表达的溶酶体酶裂解，并在细胞质中释放药物 DXd。DXd 是一种 exatecan 衍生物，其效价高于伊立替康的活性代谢产物 SN-38（Ogitani et al 2019）。预期 T-DXd 通过 DXd 诱导的细胞凋亡和 MAAL-9001 的潜在抗体依赖细胞介导的细胞毒活性（抑制 Akt 磷酸化）发挥抗肿瘤作用。

已有多项针对乳腺癌、胃癌、NSCLC 和结肠直肠癌等多种 HER2 改变的肿瘤类型的 T-DXd（单药治疗或联合治疗）已完成和正在进行的临床研究（已完成和正在进行的临床研究和最新的患者暴露数据请见 T-DXd IB）。

有关 T-DXd 的化学、药理学、有效性和安全性的详细内容，请参见 T-DXd IB。

## 2.3 获益/风险评估

本研究的实施将依照源自《赫尔辛基宣言》的伦理原则，且符合 ICH/GCP 以及适用监管要求。

关于 T-DXd 的已知预期获益与风险以及总体有效性和安全性特征的更多详细信息请见下文及 IB。

### 2.3.1 风险评估

#### 2.3.1.1 T-DXd 的潜在风险

基于非临床、临床、流行病学信息和科学文献中安全性数据的累积审查结果，并考虑到生物学合理性，认为 ILD/非感染性肺炎和中性粒细胞减少症（包括发热性中性粒细胞减少症）是与 T-DXd 给药相关的重要已确定风险。根据现有临床前数据、累积参考文献的审查结果、同类药物的毒性报告，T-DXd 的重要潜在风险为 LVEF 降低（根据 EMA 药物警戒质量管理规范指南修订 2，重新标记为“左心室功能障碍”，作为 LVEF 降低的不良临床结局。这种风险的重新标记不影响作为 T-DXd 相关潜在风险的 LVEF 降低的性质或监测方法）和胚胎-胎儿毒性。

在 T-DXd 临床开发项目中，目前已制定具体的入选/排除标准和监测/管理指南，以降低 ILD/非感染性肺炎和中性粒细胞减少症（包括发热性中性粒细胞减少症）的已确定的重要风险，以及 LVEF 降低和胚胎-胎儿毒性的重要潜在风险。

认为 ILD/非感染性肺炎和 LVEF 降低属于 AESI，应在 T-DXd 临床开发项目中进行密切监测。

角膜炎被视为 T-DXd 的潜在风险。T-DXd 的其他已确定风险为输液相关反应、血液学毒性（血小板减少症、贫血、白细胞减少症和淋巴细胞减少症）、肺/呼吸道 AE（咳嗽、呼吸困难、上呼吸道感染、鼻衄）、胃肠道 AE（腹痛、便秘、腹泻、消化不良、恶心、口腔黏膜炎、呕吐）、肝脏 AE（肝功能异常、ALT、AST 和碱性磷酸酶升高）、皮肤 AE（脱发、皮疹、瘙痒）、血胆红素升高、感染性肺炎、干眼、脱水、低钾血症、食欲下降、乏力、头晕、疲乏、不适、外周水肿、发热和头痛。

通常可通过剂量调整和常规临床诊疗管理上述已确定和潜在风险。

有关 T-DXd 已知与预期的风险以及潜在风险的更多详细信息请见 IB。

### 2.3.1.2 HER2 靶向药物的潜在风险

现已开发出多种靶向 HER2 并阻止其激活或异源二聚化的药物，且已批准上市用于治疗 HER2 阳性癌症。其中包括 mAb 曲妥珠单抗（赫赛汀®）和帕妥珠单抗（帕捷特®）、ADC T-DM1（赫赛莱®），以及 HER1 和 HER2 相关 TKI 拉帕替尼（泰立沙®）和奈拉替尼（贺俐安®）。以上 HER2 靶向药物的安全性特征已充分确定。在接受 HER2 靶向药物治疗的患者中确定的主要安全性风险如下所述；预期 T-DXd 治疗患者可能发生这些风险。

**心脏毒性：**曲妥珠单抗治疗患者发生 CHF（NYHA II~IV 级）或无症状性心功能失调（包括 LVEF 降低）的风险增加。联合使用帕妥珠单抗与曲妥珠单抗时，也观察到心功能失调，主要为无症状性 LVEF 降低。同样，在接受 T-DM1 治疗患者中观察到心功能不全，发生率低于曲妥珠单抗治疗受试者。大多数病例出现无症状性 LVEF 降低。拉帕替尼引起的心功能不全主要发生在接受曲妥珠单抗与拉帕替尼联合治疗的患者中，主要是无症状性 LVEF 降低。

**肺毒性：**在接受曲妥珠单抗、T-DM1 和拉帕替尼治疗的患者中已发现肺毒性病例，包括 ILD/非感染性肺炎。这些病例有时本身很严重，可导致致死性结果。与 ILD/非感染性肺炎相关的风险因素包括既往或联合使用已知具有相关风险的其他抗肿瘤疗法，如，紫杉烷、吉西他滨、长春瑞滨和放疗。

**超敏反应/输液相关反应：**治疗性蛋白给药与超敏反应和/或输液反应风险相关。曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和 T-DM1 均有超敏反应/输液相关反应的报告。与曲妥珠单抗的反应相似，这些反应的严重程度可从轻度反应到具有致死性结局的重度过敏性休克。

**肝脏毒性：**T-DM1、拉帕替尼和曲妥珠单抗治疗后均有肝脏毒性病例发生。在接受 T-DM1 治疗的患者中，肝脏毒性主要表现为一过性无症状肝转氨酶升高，尽管也有药源性肝衰竭和结节再生性过度增生严重病例报告。拉帕替尼也与严重的药物诱导的肝损害病例有关。

**血液学毒性：**所有 HER2 靶向治疗均可观察到血液学毒性。曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和 T-DM1 治疗后常见中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症、白细胞减少症和贫血。血小板减少症，包括 3 级和 4 级，常见于 T-DM1 治疗患者中。尽管罕见，在血小板减少症受试者中已报告严重出血事件。曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合化疗时，也会发生血小板减少症（发生率较低）。

T-DXd TMG 请见附录 N。

### 2.3.1.3 拓扑异构酶 I 抑制剂的潜在风险

DXd 是 exatecan (DX-8951f) 的衍生物，其作为一种拓扑异构酶 I 抑制剂。其他同类产品包括伊立替康和托泊替康。Exatecan 是一种喜树碱衍生物，之前由前 Daiichi pharmaceuticals Co., Ltd. 开发作为抗癌疗法。

与拓扑异构酶 I 抑制剂相关的主要风险包括血液学毒性和胃肠道毒性。血液毒性常表现为中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症和全血细胞减少症。已报告此类药物增加感染风险，包括中性粒细胞减少性结肠炎和中性粒细胞减少性脓毒症。

严重并导致脱水的急性和迟发性腹泻与拓扑异构酶 I 抑制剂相关。其他重大风险包括 ILD/非感染性肺炎、肝损害、免疫系统疾病和脱发。已报告伊立替康可导致急性胆碱能综合征，表现为腹泻和其他胆碱能症状。

Exatecan 的安全性特征与其他拓扑异构酶 I 抑制剂的安全性特征大致相似，其中血液毒性和胃肠道毒性构成最重要的事件组。

### 2.3.1.4 与对照组（SoC：顺铂或卡铂和培美曲塞+帕博利珠单抗）相关的风险

有关顺铂、卡铂、培美曲塞和帕博利珠单抗的相关风险，请参见相关说明书。除相关说明书和相关风险外，研究者还应考虑到顺铂和卡铂的耳毒性和肾毒性。

还应注意的是，免疫治疗可能对 HER2 突变的转移性 NSCLC 患者无益，但由于该疾病亚组的罕见性，无法得出更明确的结论。

### 2.3.2 获益评估

T-DXd 正在开发用于治疗 HER2 表达癌症和 HER2 突变肿瘤。

T-DXd 的整体临床开发项目旨在根据相关 ICH 指南、FDA 用于抗癌药物和生物制剂批准的临床试验终点：行业指南（FDA 2018）以及 CHMP 关于人体抗癌药物评价指南（EMA 2017），评估该试验药物在多种癌症适应症中的获益-风险特征。

截至 2020 年 06 月 08 日，在 16 项已完成或正在进行的临床研究中，已有约 2,345 例患者接受了 T-DXd（单独或作为联合治疗）或对照药治疗。临床开发项目研究了 T-DXd 在乳腺癌、胃癌、结直肠癌、NSCLC 和多种肿瘤中的应用。

采用 T-DXd 进行的临床研究列表总结见 IB。

#### T-DXd 用于 HER2 突变 NSCLC 的临床开发

2 项第一三共申办的研究（I 期研究 DS8201-A-J101（I 期；NCT02564900；以下简称研究 J101）和 II 期研究 U204）中获得的令人鼓舞的初步临床有效性数据支持 T-DXd 用于治疗 HER2 突变 NSCLC 的临床开发。

研究 J101 是在日本和 US 研究中心实施的一项 T-DXd 治疗晚期实体瘤患者的 I 期、多中心、2 部分（剂量递增，然后是剂量扩展）、开放性、非随机、多剂量、首次人体研究。在剂量扩展阶段，选择使用 5.4 mg/kg 和 6.4 mg/kg 剂量的情况下，T-DXd 显示出临床疗效和持久缓解。共 11 例 HER2 突变，标准治疗难治、对标准治疗不耐受或缺乏标准治疗的 NSCLC 患者接受了 T-DXd 6.4 mg/kg Q3W 给药。HER2 突变是由研究中心通过 NGS 或其他适当分析技术确定的，在本临床研究中未独立确认。ICR 根据 RECIST 1.1 确定的 ORR 为 72.7%（95% CI: 39.0, 94.0）。安全性特征总体可控，最常见的 TEAE 为胃肠道和血液学性质，严重程度为轻度至中度。

根据研究 J101 的临床观察结果，实施了一项多中心、单臂、开放性、2 队列的 II 期研究（研究 U204），以确定 T-DXd 治疗 HER2 过表达（队列 1）和突变 NSCLC（队列 2）的有效性和安全性特征。符合条件的患者必须经标准治疗后复发或标准治疗难治，或没有可用的标准治疗。对于队列 2 的患者，需要从存档肿瘤组织样本中获得有记录的激活 HER2 突变。

当队列 2 中 ≥60 例患者在开始治疗后随访 ≥12 周或终止治疗时，进行方案计划的 IA。在 2020 年 05 月 31 日 DCO 时，报告了队列 2 中接受 T-DXd 6.4 mg/kg Q3W 给药的 66 例患者的有效性结果。队列 2 中的中位治疗持续时间为 18.1 周（范围：3.0~81.0）。

研究 J101 和研究 U204（DCO 2020 年 05 月 31 日）的有效性结果总结请见表 4。

**表 4 根据 RECIST 1.1 评估的 HER2 突变 NSCLC 患者的 T-DXd 有效性结果（研究 J101 和研究 U204）**

参数	研究 J101 (N=11)	研究 U204 (N=66)
确认的客观缓解率 (n, %)	8 (72.7)	33 (50.0)
95% CI	39.0, 94.0	37.4, 62.6
完全缓解 (n, %)	0	1 (1.5)
部分缓解 (n, %)	8 (72.7)	32 (48.5)
疾病稳定 (n, %)	2 (18.2)	24 (36.4)
疾病进展 (n, %)	1 (9.1)	3 (4.5)
不可评价 (n, %)	0	6 (9.1)
疾病控制率 (n, %)	10 (90.9)	57 (86.4)
中位 DoR (月)	9.9	12.0
中位 DoR (月) 的 95% CI	6.9, 11.5	5.6, 18.3

CI, 置信区间; DoR, 缓解持续时间; HER2, 人表皮生长因子受体 2; NSCLC, 非小细胞肺癌, RECIST 1.1, 实体瘤疗效评价标准 1.1 版; T-DXd, trastuzumab deruxtecan。

来源: 研究 J101, DS8201-A-J101; 研究 U204, DS8201-A-U204。

在研究 U204 的 66 例患者中, 观察到高 ORR; 尤其见于 HER2 外显子 19 或 20 突变: 在 53 例存在外显子 20 突变 (G778\_P780dup、A775\_G776insYVMA、A775\_G776insYVMA、A775\_G776insTVMA、G776delinsVC) 患者中的 30 例 (56.6%) 和 4 例存在外显子 19 突变 (L755P、D769H) 患者中的 2 例 (50.0%)。

这些数据为 T-DXd 治疗携带 HER2 突变的肺肿瘤提供了初步有效性证据, 表明 T-DXd 可为携带 HER2 外显子 19 或 20 突变的 NSCLC 患者带来具有临床意义的获益。

基于上述数据, 第一三共正在实施研究 DS8201-A-U206 (DESTINY-Lung02; 以下简称为研究 U206), 并且阿斯利康计划实施研究 D967SC00001 (DESTINY-Lung04)。

研究 U206 是一项正在进行的全球性、多中心、随机、双臂、II 期研究, 旨在既往接受至少一种须含有含铂类药物化疗药物的抗癌治疗方案 (二线和二线以上方案) 治疗期间或治疗后出现疾病复发或进展的转移性 HER2 突变 NSCLC 患者中, 评价 T-DXd 5.4 mg/kg 和 6.4 mg/kg 的安全性和有效性。

### 2.3.3 总体获益: 风险结论

接受当前顺铂或卡铂和培美曲塞 + 帕博利珠单抗的 SoC 后无致癌突变患者的中位 PFS 约为 9 个月, 这在本研究中被排除, 见排除标准 2)。该治疗与重大 AE 相关, 包



括血液学毒性、恶心、呕吐、脱发和皮肤反应；因此，需要为该患者人群提供其他新型有效治疗方案，如第 2.2.3 节所述。T-DXd 可为携带 HER2 外显子 19 或 20 突变的转移性 NSCLC 患者提供有效的靶向治疗，且安全性和耐受性均优于 SoC。

与 T-DXd 给药相关的已确定的重要风险是 ILD/非感染性肺炎和中性粒细胞减少症，包括发热性中性粒细胞减少症；LVEF 降低和胚胎-胎儿毒性是重要的潜在风险。为明确降低肺毒性的发生率，本 CSP 采用了严格的入选/排除标准，禁止大部分既往患有肺合并症的患者进入研究。另外，将对所有受试者进行基线肺功能检测。对于血液学毒性，允许使用生长因子，具体由研究者自行判定。在整个研究过程中将密切监测受试者，并将在每个周期前进行临床和实验室评估。添加 TMG，帮助管理最常见 AE（附录 N）。

COVID-19 的出现给受试者带来了潜在的安全性风险，因此，在本研究中实施了多项风险规避因素相关措施。COVID-19 相关说明的详细信息以及与 COVID-19 相关的获益/风险考量因素的更详细描述参见附录 K。

T-DXd 具有提供有意义的临床获益的潜力。考虑到为将受试者的风险降至最低所采取的措施，认为获益/风险评估支持拟定研究。

尚无批准的治疗（靶向或非靶向），因此 HER2 突变和不可切除或转移性 NSCLC 患者存在显著未满足的医疗需求。迄今为止，整个项目中 T-DXd 单药治疗的总体安全性和耐受性特征可被接受，T-DXd 的可用有效性数据支持进一步的临床开发。总体上，与预期受试者可能获得的益处相比，认为 T-DXd 给药所致的潜在风险是可接受的，该研究有可能改变一线 NSCLC 的标准治疗，并为 T-DXd 在 NSCLC 中的治疗创造新的治疗模式。

### 3 目的和终点

表 5 目的和终点

目的	估计目标描述/终点
主要	
评估在携带 HER2 外显子 19 或 20 突变的不可切除、局部晚期或转移性 NSCLC 受试者中 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗在经 BICR 评估 PFS 方面的有效性。 注：不会在以下每行中重复描述研究人群，但可以理解为适用。	PFS 定义为从随机化至 BICR 根据 RECIST 1.1 评估的疾病进展或全因性死亡的时间。分析将包括所有随机化受试者，无论受试者是否退出随机治疗或接受另一种抗癌治疗。 关注的指标为 PFS 的 HR。

目的	估计目标描述/终点
次要	
评估 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗的有效性，通过 OS 评估结果确定	OS 为从随机化至全因性死亡的时间。比较将包括所有随机化受试者，无论受试者是否退出随机治疗或接受另一种抗癌治疗。 关注的指标为 OS 的 HR。
进一步评估 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗在经研究者评估的 PFS、ORR、DoR、PFS2 以及 PFS12 和 OS24 的标志性分析方面的有效性。	研究者评估的 PFS 定义为从随机化至研究者根据 RECIST 1.1 评估的疾病进展或全因性死亡的时间。分析将包括所有随机化受试者，无论受试者是否退出随机治疗或接受另一种抗癌治疗。 关注的指标为 PFS 的 HR。
	BICR 和研究者根据 RECIST 1.1 评估的 ORR。 ORR 定义为达到 CR 或 PR 的受试者比例。分析将包括所有随机化受试者。ORR 评估将包括从随机化至疾病进展或未出现疾病进展时至末次可评估数据，无论受试者是否退出随机治疗。对于终止治疗时未出现缓解或未出现疾病进展的情况下接受后续抗癌治疗，且随后发生缓解的受试者将不作为缓解者纳入到 ORR 分析中。 关注的指标为 ORR 的比值比。
	BICR 和研究者根据 RECIST 1.1 评估的 DoR。 DoR 定义为从首次记录缓解日期至记录出现疾病进展日期的时间。 关注的指标为中位 DoR。
	根据当地标准临床诊疗评估的 PFS2。 PFS2 定义为从随机化至下一线治疗时当地研究中心的研究者评估第二次出现疾病进展或全因性死亡的时间。比较将包括所有随机化受试者，无论受试者是否退出后续治疗或错过访视。关注的指标为 PFS2 的 HR。
	PFS12 是 PFS 指标，定义为 BICR 和研究者评估的 12 个月时存活且无疾病进展的受试者比例。
	OS24 是 OS 的指标，定义为 24 个月时仍存活的受试者比例。

目的	估计目标描述/终点
根据 RECIST 1.1, 通过 CNS-PFS 评估结果, 评估 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗的有效性	CNS-PFS 定义为从随机化至 BICR 根据 RECIST 1.1 评估的 CNS 进展或无 CNS 进展情况下全因性死亡的时间。分析将包括所有随机化受试者, 无论受试者是否退出随机治疗或接受另一种抗癌治疗。 关注的指标为 CNS-PFS 的 HR (根据 RECIST 1.1 评估)。
评估 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗的安全性和耐受性。	通过 AE、SAE 的发生情况以及实验室参数、生命体征、ECG 和 ECHO/MUGA 扫描结果较基线的变化进行评估。安全性分析包括接受至少 1 次研究干预药物给药的所有受试者。
评估血清中 T-DXd、总抗 HER2 抗体和 DXd 的 PK。	T-DXd、总抗 HER2 抗体和 DXd 的血清浓度 PK 分析包括接受至少 1 次 T-DXd 给药且具有至少 1 个 T-DXd 给药后可评价 PK 数据点的所有受试者。
研究 T-DXd 的免疫原性。	T-DXd 的 ADA 存在情况。ADA 分析包括接受至少 1 次 T-DXd 给药且具有非缺失基线 ADA T-DXd 结果和至少 1 个基线后 ADA T-DXd 结果的所有受试者。
评估 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗治疗在患者报告的 NSCLC 相关肺部症状方面的获益。	使用 NSCLC-SAQ 评估的治疗期间至肺部症状 (咳嗽、呼吸困难、胸痛) 持续恶化的时间。该分析将包括所有随机化受试者。持续恶化定义为连续 ≥2 次基线后评估时出现有意义的恶化。
描述 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗的患者报告耐受性。	将在接受治疗的受试者中描述患者报告的耐受性, 使用以下结局: 症状性 AE: 在治疗期间报告症状性 AE 的受试者比例的描述性总结, 根据 PRO-CTCAE 和 EORTC 项目库中的各项进行评估。 总体副作用困扰: 在治疗期间在 PGI-TT 中报告总体副作用困扰的受试者比例的描述性总结。 身体机能: 基于 EORTC-QLQ-C30 身体机能量表, 治疗期间身体机能维持不变或改善的受试者比例。
探索性目的	

目的	估计目标描述/终点
评估 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗的有效性，通过评估 TFST 和 TSST 确定	TFST 定义为从随机化至终止随机治疗后开始首次后续治疗或全因性死亡的时间。分析将包括所有随机化受试者，不考虑疾病进展状态。 关注的指标为 TFST 的 HR。
	TSST 定义为从随机化至终止首次后续治疗后开始第二次后续抗癌治疗或全因性死亡的时间。 分析将包括所有随机化受试者，不考虑研究干预治疗或首次后续治疗期间的疾病进展状态。 关注的指标为 TSST 的 HR。
探索 T-DXd 与铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗相比的预后和治疗后缓解的预测性生物标志物。样本可用于支持诊断开发。	特异性外显子 20 和外显子 19 HER2 突变的亚组分析，HER2 共扩增，通过 NGS 对 300-500 个基因的合格突变进行 PD-L1 鉴定，包括 EGFR、HER2、HER3、PI3K3CA、KRAS、TMB，用于预测缓解和/或获得性耐药。
	通过质谱或免疫组织化学进行定量靶向和整体半定量蛋白表达分析，以确定与不同肿瘤类型的有效性和/或获得性耐药相关的表达模式。
	ctDNA 的数量变化，包括但不限于基线时与治疗中之间的等位基因频率变化，作为临床结局的预测性标志物。
	治疗前和进展样本之间突变变化的比较。检测 ctDNA 作为复发标志物的存在情况。
	治疗前和进展样本之间蛋白表达变化的比较。
	评估肿瘤形态作为结局的预测因素。
	最近 FFPE 组织中的免疫细胞谱分析。 尚未确定的进一步分析可基于最新科学知识进行。
探索治疗期间患者报告的总体副作用困扰的纵向趋势。	将使用 PGI-TT 对治疗期间无明显副作用困扰的时间比例和有明显副作用困扰的周数进行联合分析，评价总体副作用困扰的纵向趋势。该分析将包括所有 SAF 中接受治疗的所有受试者。
描述患者结局，如 HRQoL，以及患者对癌症症状严重程度和自研究开始后病情变化的总体印象。	描述性总结，包括通过 EORTC-QLQ-C30 评估的接受随机化的受试者在治疗期间 HRQoL 结局较基线的变化和至恶化时间。

目的	估计目标描述/终点
	接受随机化的受试者中报告癌症症状严重程度（PGIS）和自研究开始后病情变化（PGIC）的受试者比例的描述性总结。
通过评估 NBLFS 和 BMFS，评估在基线时有或无脑转移的患者中 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗预防脑转移发展的有效性。	<p>NBLFS（适用于基线时有脑转移的受试者）：从随机化日期至 BICR 根据 RECIST 1.1 评估新发脑转移或全因性死亡的时间。</p> <p>BMFS（适用于基线时无脑转移的受试者）：从随机化日期至 BICR 根据 RECIST 1.1 评估确诊脑转移或全因性死亡的时间。</p>
根据 RANO-BM 评估 CNS-PFS，探索 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗的有效性	<p>CNS-PFS 定义为从随机化至 BICR 根据 RANO-BM 评估发生 CNS 进展或在无 CNS 进展情况下全因性死亡的时间。分析将包括所有随机化受试者，无论受试者是退出随机化治疗还是接受另一种抗癌治疗。</p> <p>关注的指标是 CNS-PFS 的 HR（根据 RANO-BM）。</p>
评估 T-DXd 相对于铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗在 NSCLC 患者报告症状和 CNS 进展相关影响方面的获益。	使用 MDASI-BT（改良）评估治疗期间各症状和分量表方面至持续恶化的时间。该分析将包括 FAS 中的所有随机化受试者。
探索认知功能、临床医生报告的神经功能和患者报告的 CNS 进展症状的变化。	对通过 CANTAB、NANO 和 MDASI-BT（改良）评估生成的数据进行描述性分析。
比较中心实验室的肿瘤组织 HER2 突变状态与血浆样本的中心实验室的 HER2 结果。	肿瘤组织 DNA 与血浆的 ctDNA 之间 HER2 突变状态的一致性
比较用于患者选择的非中心实验室 HER2 突变结果与血浆和/或组织样本的中心实验室 HER2 突变检测结果。	既往非中心实验室检测结果与中心实验室血浆和/或组织来源 ctDNA 结果之间 HER2 突变状态的一致性。
探索治疗和疾病对健康状况和健康状况效用的影响。	将计算研究中每次计划访视/时间点的 EQ-5D-5L 特征、维度反应 VAS 的描述性统计量和汇总统计量。为了支持向付款人提交，可能会进行额外的分析，包括按疾病状态估计健康状况效用指数。
探索治疗和疾病对医疗保健资源利用的影响。	医院就诊次数、平均住院时间和出现主要症状的描述性统计量。

ADA, 抗药抗体; AE, 不良事件; BICR, 盲态独立中心审查委员会; BMFS, 无脑转移生存期; CANTAB, 剑桥自动化成套神经心理测试; CNS, 中枢神经系统; CNS-PFS, 中枢神经系统无进展生存期; CR, 完全缓解; ctDNA, 循环肿瘤 DNA; DNA, 脱氧核糖核酸; DoR, 缓解持续时间; DXd, deruxtecan; ECG, 心电图; ECHO, 超声心动图; EOTRC, 欧洲癌症研究和治疗组织; EORTC-QLQ-C30, 欧洲癌症研究和治疗组织 30 项问题生活质量核心问卷; EQ-5D-5L, 欧洲五维五水平健康量表; FAS, 全分析集; FFPE, 福尔马林固定石蜡包埋; HER2, 人表皮生长因子受体 2; HER3, 人表皮生长因子受体 3; HR, 风险比; HRQoL, 健康相关生活质量; KRAS, Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因; MDASI-BT, MD 安德森症状评估量表; MUGA, 多门控采集扫描; NANO, 神经肿瘤学神经系统评估; NGS, 下一代测序; NBLFS, 无新发脑损伤生存期; NSCLC, 非小细胞肺癌; NSCLC-SAQ, 非小细胞肺癌症状评估问卷; ORR, 客观缓解率; OS, 总生存期; OS24, 24 个月时存活的受试者比例; PD-L1, 程序性细胞死亡配体 1; PFS, 无进展生存期; PFS2, 至第二次疾病进展或死亡的时间; PFS12, 12 个月时存活且无进展的受试者比例; PGIC, 患者总体印象改变; PGIS, 患者总体印象量表-严重程度; PGI-TT, 患者总体印象量表-治疗耐受性; PI3K3CA, 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基  $\alpha$ ; PK, 药代动力学; PR, 部分缓解; PRO-CTCAE, 不良事件通用术语标准的患者自报结局版本; RANO-BM, 神经肿瘤脑转移瘤疗效评价; RECIST 1.1, 实体瘤疗效评价标准 1.1 版; SAE, 严重不良事件; SAF, 安全性分析集; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TFST, 至首次后续治疗或死亡的时间; TMB, 肿瘤突变负荷; TSST, 至第二次后续治疗或死亡的时间; VAS, 视觉模拟量表。

## 4 研究设计

### 4.1 总体设计

这是一项 III 期、随机、开放性、双臂、多中心、国际研究，旨在在携带 HER2 外显子 19 或 20 突变的 NSCLC 受试者中评估 T-DXd 与 SoC（铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗）相比的有效性和安全性。

除了采集血样本确认受试者的突变符合要求，本研究还要求强制性采集肿瘤样本进行中心实验室检测分析。

本研究将在约 150 家研究中心（全球 21 个国家）对约 264 名受试者给予 5.4 mg/kg T-DXd Q3W 或铂类（顺铂或卡铂；给药最长 4 个周期）和培美曲塞+帕博利珠单抗 Q3W。本研究不允许交叉治疗。如有必要，全球入组完成后，可仅在中国大陆继续入组（直至达到目标 40 名受试者）。随机化将按吸烟史（既往吸烟者 vs. 从不吸烟者）和基线时是否存在脑转移（是 vs. 否）分层。

- 第 1 组：T-DXd 5.4 mg/kg Q3W 给药持续至研究者评估出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展、不能耐受的毒性、撤回知情同意或符合其他停药标准（CNS-PD 除外；见下文注释）。
- 第 2 组：顺铂或卡铂+培美曲塞联合帕博利珠单抗 Q3W。注：研究者选择的顺铂或卡铂（在治疗期间可从顺铂转换为卡铂）。铂类化疗将最多给药 4 个周期。将给予

帕博利珠单抗和培美曲塞，直至研究者评估出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展、不能耐受的毒性、撤回知情同意或符合其他停药标准（CNS-PD 除外；见下文注释）。

- 注：两组中，研究者评估出现根据 RECIST 1.1 定义的客观影像学 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。

将在筛选时（作为基线）进行肿瘤评估扫描，从随机化日期起每 6 周（ $\pm 1$  周）进行一次随访，持续 54 周，后面按  $Q9W \pm 1$  周[从第 63 周开始]进行，直至研究者评估的 RECIST 1.1 定义的影像学 PD（如果临床上可行，额外进行一次随访扫描[4 周后]）。将在基线和 EoT 时采集所有受试者使用和未使用 IV 造影剂的脑部 MRI（首选，除非禁忌）或造影剂增强 CT 脑部图像，在研究干预期间定期采集脑转移受试者的上述图像（根据表 1 和第 8.1 节）。如发生 CNS-PD，继续接受研究干预的受试者应遵循治疗期间数据采集计划，包括 RECIST 1.1 肿瘤评估，直至第二次进展（CNS 或身体；如果临床上可行，额外进行一次随访扫描[4 周后]）（见第 6.1.1.2 节）。注：根据 RECIST 1.1，将对所有肿瘤评价扫描结果进行 BICR 评估，得到 PFS、ORR、DoR 终点。

根据表 1，从安全性随访日期开始，所有受试者将在干预终止后每 3 个月（ $\pm 14$  天）接受一次随访，直至死亡、撤回知情同意或研究结束。此外，将对受试者进行 PFS2 随访，PFS2 定义为从随机化至第二次进展（首次后续治疗后出现进展事件，以先发生者为准）或死亡的时间。使用根据当地标准临床诊疗进行评估，确定是否发生 PFS2。在出现研究者根据 RECIST 1.1 评估确定的疾病进展而终止研究干预后，开始接受疾病进展后后续癌症治疗的受试者将继续接受 40 天（+ 7 天）随访访视，此后每 3 个月（ $\pm 14$  天）进行一次，以记录后续抗癌治疗的进展。

PFS 和 OS FA DCO 后的评估描述请见第 6.7 节和第 8 节。

#### 4.1.1 由于内战、自然灾害或公共卫生危机导致研究中断期间的研究进行风险规避

下文中的指南用于替代本 CSP 中其他章节给出的说明，并仅用于发生可阻止在研究中心进行研究相关活动，从而损害研究中心工作人员或受试者进行研究的能力的内战、自然灾害或公共卫生危机时实施（例如，在隔离期并由此导致研究中心关闭、区域旅行限制期间，以及在研究中心人员或研究受试者感染 COVID-19 或类似的疫情感染情况下）。研究者或指定人员应联系阿斯利康，讨论是否应实施以下风险规避计划。

为确保在内战、自然灾害或公共健康危机期间临床研究的连续性，可以对研究进行变更，以确保研究受试者的安全性、继续遵守 GCP，并将研究完整性的风险降至最

低。在当地卫生管理部门、伦理委员会、医疗保健提供者指南（如医院政策）或当地政府允许的情况下，上述变更可能包括以下选项：

- 获得风险规避程序的知情同意（注，在口头知情同意的情况下，应在受试者与研究中心下一次联系时签署 ICF）。
- 再次筛选：在既往经过筛选的受试者中，可额外进行（1 次）对筛选失败的重新筛选，以确认其参加临床研究的资格。研究者应与指定的阿斯利康研究医师确认这一点。
- 家访或远程访视：由研究中心具有资质的 HCP 或来自第三方供应商的 HCP 实施。
- 远程医疗访视：通过电信技术与受试者进行远程联系，包括电话、虚拟或视频访视，以及移动健康设备。

有关内战、自然灾害或公共卫生危机期间研究行为的更多详细信息，请参阅附录 L。

## 4.2 研究设计的科学依据

### 4.2.1 研究终点的选择依据

主要终点将评估 T-DXd 与 SoC（铂类和培美曲塞+帕博利珠单抗）相比在携带 HER2 外显子 19 或 20 突变的 NSCLC 受试者中的有效性（基于 FAS 中 BICR 根据 RECIST 1.1 评估的 PFS 确定）。基于以下考量因素，选择 PFS 作为研究 DESTINY-Lung04 的主要终点。

此外，研究 U204 的数据表明，携带 HER2 突变的 NSCLC 患者代表了 T-DXd 可产生有效靶向作用的突变人群。

认为足够程度的 PFS 在该患者人群中具有临床意义，因此是证明临床获益的可接受终点。FDA 行业指南“批准非小细胞肺癌药物和生物制剂的临床试验终点”（FDA 2018）认为，PFS 可以作为监管批准的终点，取决于效应值、效应持续时间和其他可用治疗的获益等因素。EMA“人体抗癌药物评价指南”（EMA 2017）也指出，PFS 是肿瘤学临床研究的可接受主要终点，因为认为延长 PFS 对患者有益。

此外，由于 NSCLC 癌症患者可能在疾病进展后接受后续线数的治疗，使用 PFS 作为终点不会受到后续治疗的混淆，包括后续治疗中可能使用 T-DXd（NCCN 2021，Smit et al 2020）。PFS 的使用还有助于证明在预期疾病进展和死亡之间时间存在较大差异的疾病背景下的临床获益，例如在拟定的临床研究中，PFS 的改善最近支持注册靶向特定致癌驱动因子的治疗用于具有相应活性突变的其他 NSCLC 亚组人群。此外，预计其他次要终点（即 PFS2、ORR）将支持 PFS 改善，从而提供证明临床获益的总体证据。



关键次要终点为 OS，因为预期疾病进展后生存期较长且后续治疗将对 OS 产生重大影响。其他次要目的将进一步鉴定 T-DXd 治疗与标准治疗相比在拟定患者人群中的有效性。特别是 T-DXd 的颅内有效性目前尚不清楚，约 20% 的携带 HER2 突变的转移性 NSCLC 患者预期在基线时有脑转移（Offin et al 2019）。因此，次要终点 CNS-PFS 将进一步评价 T-DXd 预防新发脑转移或已存在的，经过治疗的稳定的脑转移病灶进展的潜力。

#### 4.2.2 研究人群的选择依据

此为一项开放性、随机、多中心、III 期研究，旨在评价 T-DXd 单药治疗对比 SoC（铂类和培美曲塞+帕博利珠单抗）作为一线治疗在携带 HER2 外显子 19 或 20 突变的不可切除、局部晚期或转移性 NSCLC 患者中的有效性和安全性。

关注 HER2 外显子 19 或 20 突变人群的决定基于研究 U204 中报告的 HER 突变亚组中 T-DXd 活性分析结果。确认的 HER2 突变包括外显子 19 或 20 突变。在 53 例存在外显子 20 突变（G778\_P780dup、A775\_G776insYVMA、A775\_G776insYVMA、A775\_G776insTVMA、G776delinsVC）患者中的 30 例（56.5%）和 4 例存在外显子 19 突变（L755P、D769H）患者中的 2 例（50.0%）中观察到缓解。。

#### 4.2.3 纳入无和有 CNS 转移的受试者的依据

据报道，约 20% 的携带 HER2 突变的转移性 NSCLC 患者在转移诊断时有脑转移，另外 28% 的患者在病程中发生脑转移（Offin et al 2019）。这些患者存在脑转移也预示着预后不良（Offin et al 2019）。据报告，铂类-培美曲塞二联化疗具有中度脑特异的有效性，缓解率为 30%-40%，并且在肿瘤表达 PD-L1 $\geq$ 1% 的患者中，帕博利珠单抗单药治疗的脑特异缓解率同样为 30%（Bailon et al 2012, Barlesi et al 2011, Goldberg et al 2020）。然而，目前尚不清楚 T-DXd 的脑特异有效性，正在多种适应症（如乳腺癌和肺癌）中进行评价。鉴于目前 T-DXd 对脑特异有效性的不确定性和对照组具有已知中度有效性，将纳入无和有脑转移的受试者。因此，要求基线时有脑转移的受试者在入组/随机化前接受脑治疗。

#### 4.2.4 受试者选择依据

在一线转移性或不可切除的非鳞状 NSCLC 中，HER2 基因外显子 19 或 20 的体系突变发生率非常低（约 2%）。由于 NSCLC 患者已经接受了一系列的分子生物标志物检测，以确定是否有资格接受已获批的治疗，用于额外生物标志物评估的肿瘤组织数量有限。

基于下一代测序检测组的组织检测或 ctDNA 检测在 US 的各个癌症中心和全球较大中心中的应用越来越普遍。许多一线转移性 NSCLC 患者正在使用基于 NGS 检测试剂盒

的检测对体系突变进行常规检测，以指导目前获批治疗选择的使用。其中许多基于 NGS 检测试剂盒的检测结果很可能也可向主治医师报告 HER2 突变状态。因此，一部分有资格参加拟定研究的患者根据既往检测结果可能已经知道其 HER2 突变状态。

基于临床常规（符合该标准的可接受的检测详细信息参见附录 O）的已有组织或血浆检测，获知 HER2 激活突变状态的受试者在本研究中被随机化，使他们能够更快地接受治疗，而无需等待中心实验室确认他们的 HER2 突变状态。随机化后，将由中心实验室（使用基于 ctDNA 的 NGS 检测）对使用现有 HER2 突变检测结果入组拟定研究的任何患者进行回顾性检测。

在全球范围内，HER2 突变状态未知的患者将通过中心实验室使用基于 ctDNA 的 NGS 检测来前瞻性地确定 HER2 是否符合要求，该检测经验证可在研究中用于确定 HER2 突变状态。检测将在符合任何当地要求和 GCP 的中心实验室中进行，例如检测 US 患者的实验室将获得 CLIA 认证。中心检测机构的所有病理学工作人员将接受诊断生产商的全面培训。

在主要研究入组前，要求确认所有患者强制性肿瘤样本的可用性。该样本可以为存档肿瘤（首选）样本，也可以为最近获得的活检（前提是活检属于常规临床治疗的一部分）。

#### 4.2.5 分层因素的选择依据

将根据基线时是否存在脑转移（是 vs.否）和吸烟状态（既往吸烟者 vs.从不吸烟者，定义为终生吸烟少于 100 支）对受试者进行分层。

约 20%携带 HER2 突变的转移性 NSCLC 患者发生脑转移，与无脑转移患者相比，其预后更差（Offin et al 2019）。此外，无致敏 EGFR/ALK 基因肿瘤畸变的转移性 NSCLC 患者的脑转移预示着接受 SoC 帕博利珠单抗治疗+铂类药物二联化疗的生存期更差（Gadgeel et al 2020）。目前尚不清楚该患者人群中脑转移对 T-DXd 给药结局的影响以及 T-DXd 的颅内有效性，将在拟定研究中通过测量次要终点 CNS-PFS 进行评估。相比之下，铂类-培美曲塞二联化疗显示出中度颅内有效性，颅内缓解率约为 30%-40%（Bailon et al 2012, Barlesi et al 2011, Wu et al 2018）。帕博利珠单抗单药治疗在 PD-L1≥1% 的 NSCLC 患者中也显示出潜在的颅内有效性（Goldberg et al 2020）。

HER2 突变在非吸烟者中比吸烟者中更常见，与其他具有活性的驱动突变的患者相似（Arcila et al 2012）。吸烟相关的 NSCLC 与单独免疫治疗的结局改善相关（Kim et al 2017），并且还与预测免疫治疗有效性的生物标志物如 TMB（Davis et al 2017），吸烟相关基因组改变（Anagnostou et al 2020, Rizvi et al 2015）和可能的 PD-L1 表达（Pan et al 2017）相关。在 meta 分析中，与化疗组相比，化学免疫治疗组中从不吸烟者的获益

在数值上大于吸烟者（HR 0.45[95% CI: 0.28, 0.71] vs. HR 0.72[95% CI: 0.61, 0.85]）（Mo et al 2020）。重度吸烟史也与免疫疗法相关ILD的发生有关（Okada et al 2020）。

选择这两个分层因素是因为它们被认为是可能影响治疗结局的预后因素。

#### 4.2.6 对照组选择依据

基于 KEYNOTE189 的研究结果，铂类二联化疗（顺铂或卡铂联合培美曲塞）联合抗 PD-1/PD-L1 靶向免疫疗法（帕博利珠单抗）是目前针对无 EGFR 或 ALK 肿瘤基因畸变的转移性 NSCLC 患者的全球 SoC（Gandhi et al 2018）。在 PD-L1 表达水平较高（肿瘤比例评分 $\geq 50\%$ ）的患者中，根据研究 KEYNOTE024 的结果，认为帕博利珠单抗单药是特定患者首选的一线疗法（Reck et al 2019），但也可选择化学免疫治疗（Gandhi et al 2018）。在转移性 NSCLC 背景下，铂类药物二联化疗联合免疫治疗的中位 PFS 约为 9 个月，而单独化疗患者的中位 PFS 约为 5 个月（Gandhi et al 2018）。

本临床研究将评价携带 HER2 突变的 NSCLC 受试者。总 NSCLC 人群中约 2%-4% 的患者携带 HER2 突变。在携带 HER2 突变的 NSCLC 患者中进行的 PD-L1 表达的回顾性分析中，超过 80% 的患者报告 PD-L1 $<10\%$ （Lai et al 2018, Mazieres et al 2019）。此外，已表明对于携带 HER2 突变的转移性 NSCLC，预测免疫治疗作为单药治疗提供的获益不佳（Fang et al 2019, Mazieres et al 2019, Patil et al 2020），但由于这种基因组改变的罕见性，更明确的结论有限（Guisier et al 2020, Lai et al 2018）。

在无替代治疗选择的情况下，阿斯利康考虑将铂类二联化疗（顺铂或卡铂和培美曲塞）联合免疫治疗作为这个 NSCLC 患者人群的当前全球标准治疗，因此，拟定研究的对照给药方案是合适的。

#### 4.3 剂量选择依据

在拟定研究中，T-DXd 的给药剂量为 5.4 mg/kg Q3W。

该给药方案的选择是基于 T-DXd 6.4 mg/kg Q3W 在 NSCLC 和乳腺癌中患者的 PK、有效性和安全性数据分析以及与 5.4 mg/kg Q3W T-DXd 在乳腺癌患者中的有效性和安全性数据分析的比较（详情参见以下小节）。总之，剂量选择基于：

- NSCLC 和乳腺癌患者的 T-DXd 暴露量相当，观察到第 1 周期 T-DXd 全身暴露量超过非临床药理学评价期间观察到的全身有效暴露量（乳腺癌和 NSCLC 患者的 T-DXd 为 6.4 mg/kg，乳腺癌患者的 T-DXd 为 5.4 mg/kg）。
- T-DXd 具有临床意义的有效性

- 转移性乳腺癌患者的暴露量-效应分析支持 T-DXd 在 5.4 mg/kg 剂量下可提供具有临床意义的有效性（在 6.4 mg/kg 剂量下 ORR 适度改善）。
- 初步数据表明，在 HER2 突变 NSCLC 患者中观察到 T-DXd 6.4 mg/kg 给药后的 ORR 显著高于目前二线或二线以上 NSCLC 标准治疗后报告的 ORR。
- 虽然两种剂量均具有可接受的安全性特征，但较低剂量存在毒性略微降低的信号，这可能在一线治疗背景中值得关注：
  - 安全性暴露量-效应分析（乳腺癌患者）估计 T-DXd 6.4 mg/kg 剂量下分析的关键安全性终点发生率在数值上高于 T-DXd 5.4 mg/kg 剂量（约 1%-7%；参见第 4.3.3 节）。已完成的研究表明，在乳腺癌患者和 NSCLC 患者中的安全性特征相似（T-DXd 6.4 mg/kg Q3W）。总体而言，这些有效性和安全性的暴露量-效应结果（在乳腺癌患者中获得）表明 5.4 和 6.4 mg/kg 剂量均显示有利的获益-风险特征。上述结果以及研究 J101 和 U204 中在 NSCLC 患者中观察到的有效性和安全性数据支持在携带 HER2 突变的 NSCLC 患者中选择使用 5.4 mg/kg 剂量。
  - 预计一线患者人群的治疗持续时间可能长于后线治疗背景的人群
  - 一线患者人群中相当大比例的患者未接受过全身化疗，因此可能对 DXd 拓扑异构酶 I 抑制剂具有更高的固有敏感性。已发现低剂量治疗乳腺癌的可接受获益-风险特征，该特征很可能外推至 NSCLC 的一线治疗。

总体而言，认为 T-DXd 5.4 mg/kg Q3W 可为既往未接受过治疗的携带 HER2 突变 NSCLC 患者进行随机化研究提供可接受的获益-风险特征。

#### 4.3.1 转移性乳腺癌和转移性 NSCLC 之间的药代动力学可比性

从 PK 角度来看，当 T-DXd 剂量为 6.4 mg/kg 时，完整 T-DXd 和 DXd 的全身暴露参数（ $C_{max}$ 、 $AUC_{0-21d}$  和  $C_{trough}$ ）在转移性乳腺癌患者与 HER2 表达或突变 NSCLC 患者中相似（表 6）。

**表 6 在 HER2 阳性或 HER2 低表达乳腺癌和 HER2 表达或突变 NSCLC 患者中 6.4 mg/kg T-DXd 的第 1 周期 PK 参数（平均值±标准差）**

分析物 PK 参数（单位）	T-DXd 6.4 mg/kg		
	HER2 阳性乳腺癌	HER2 低表达乳腺癌	HER2 表达或突变 NSCLC
	完整 T-DXd		
$C_{max}$ (µg/mL)	165.2 ± 51.0 [122]	171.7 ± 91.5 [79]	162.1 ± 36.1 [19]
$AUC_{0-21d}$ (µg·d/mL)	756.5 ± 205.1 [115]	680.9 ± 147.5 [79]	675 ± 212.2 [19]
$C_{trough}$ (µg/mL)	9.25 ± 20.0 [116]	7.3 ± 10.4 [78]	6.5 ± 3.8 [18]

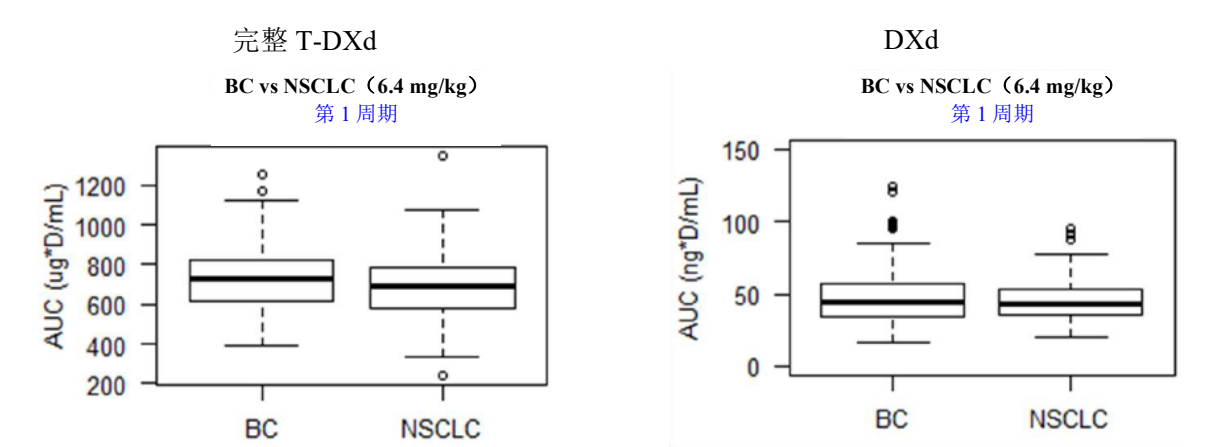
分析物 PK 参数（单位）	T-DXd 6.4 mg/kg		
	HER2 阳性乳腺癌	HER2 低表达乳腺癌	HER2 表达或突变 NSCLC
	DXd		
C <sub>max</sub> （ng/mL）	10.5 ± 9.34 [122]	13.4 ± 4.35 [79]	11.5 ± 3.72 [19]
AUC <sub>0-21d</sub> （ng·d/mL）	43.6 ± 31.40 [103]	40.6 ± 11.94 [76]	40.4 ± 12.75 [19]
C <sub>trough</sub> （ng/mL）	0.35 ± 0.244 [115]	0.33 ± 0.201 [78]	0.37 ± 0.210 [18]

表中的值是平均值±标准差[N]。

合并了研究 DS8201-AJ101、DS8201-A-J102、DS8201-A-A103 和 DS8201-A-U201 中 HER2 阳性乳腺癌和 HER2 低表达乳腺癌的数据。NSCLC 组包括来自研究 DS8201-A-J101 的 18 例患者以及来自研究 DS8201-A-A103 的 1 例患者。为了提供稳健的基于非房室分析的 PK 参数估计，研究 DS8201-A-U204 中 NSCLC 受试者的数据不包括在内，因为与研究 DS8201-A-J101 相比，PK 采样很稀疏。AUC<sub>0-21d</sub>，从 0 时至第 21 天的血药浓度-时间曲线下面积；C<sub>max</sub>，达峰浓度；C<sub>trough</sub>，第 2 天的浓度；DXd，deruxtecan；HER2，人表皮生长因子受体 2；NSCLC，非小细胞肺癌；PK，药代动力学；T-DXd，trastuzumab deruxtecan。

通过群体 PK 分析进一步证实了上述数据，该分析显示在给予 T-DXd 6.4 mg/kg 的乳腺癌患者和 NSCLC 患者之间完整 T-DXd 和 DXd（第 1 周期或稳态 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-21d</sub>）的全身暴露量相似（图 3）。

图 3                      **HER2 阳性或 HER2 低表达乳腺癌和 HER2 表达或 HER2 突变 NSCLC 患者中完整 T-DXd 和 DXd 第 1 周期 AUC 值（基于群体 PK 分析）**



在 T-DXd 6.4mg/kg 组中，BC 患者 N=209 和 NSCLC 患者 N=79；1 例 NSCLC 患者接受了 T-DXd 5.4 mg/kg。

合并了研究 DS8201-A-J101 和 DS8201-A-U204 中的 NSCLC 患者。

AUC=从 0 时至第 21 天的血药浓度-时间曲线下面积；BC=乳腺癌；DXd=deruxtecan；HER2=人表皮生长因子受体 2；NSCLC=非小细胞肺癌；T-DXd=trastuzumab deruxtecan。

据观察，在第 1 周期内，T-DXd 5.4 mg/kg 在乳腺癌患者中的全身暴露量以及 T-DXd 6.4 mg/kg 在乳腺癌和 NSCLC 患者中的全身暴露量超过了非临床药理学评价期间观察到的全身有效暴露量。

## 4.3.2 有效性证据

### 4.3.2.1 转移性乳腺癌

在研究 J101 的第 1 部分，未报告剂量限制性毒性和最大耐受剂量，并且在 0.8 mg/kg 至 8.0 mg/kg Q3W 队列中未达到 MTD。因此，认为 5.4 mg/kg 或 6.4 mg/kg 为 II 期推荐剂量。

在转移性乳腺癌患者中，剂量为 T-DXd 5.4 mg/kg 时，在研究 J101（DCO：2019 年 02 月 01 日）和研究 DS8201-A-U201（以下简称为研究 U201；DCO：2019 年 03 月 21 日）的汇总数据集（N=235）中经 ICR 确认的 ORR 为 58.3%（95%CI：51.7，64.7）；研究 J101 的 ORR 为 51.0%（95%CI：36.6，65.2）以及研究 U201 的 ORR 为 60.3%（95%CI：52.9，67.4）。在研究 J101 中，剂量为 T-DXd 6.4 mg/kg 时，经 ICR 确认的 ORR 为 53.7%（95% CI：41.1，66.0），研究 U201 中为 68.8%（95% CI：53.8，81.3），这略高于 T-DXd 5.4 mg/kg 剂量时的 ORR。

基于暴露量-效应关系建模，预计 T-DXd 5.4 mg/kg 给药后的 ORR 仅略低于 T-DXd 6.4 mg/kg 给药（0.63 vs. 0.68），但 90% CI 大部分重叠（表 7）。因此，暴露量-效应关系分析支持 T-DXd 5.4 mg/kg 和 6.4 mg/kg 在转移性乳腺癌患者中具有有临床意义的有效性，以及 T-DXd 6.4 mg/kg 组的 ORR 与 T-DXd 5.4 mg/kg 组相比有适当改善。

**表 7 乳腺癌患者接受 5.4 mg/kg 和 6.4 mg/kg T-DXd 的模型预测的经确认中心阅片 ORR**

T-DXd 剂量	暴露量-效应模型	模型预测的经确认中心 ORR	
		估值	90% CI
5.4 mg/kg	至 ORR 的 $C_{avg}$ -经中心确认 ORR 模型	0.63	0.55, 0.70
6.4 mg/kg		0.68	0.58, 0.76

使用患者特定暴露量，模拟基于所有患者进行。

90%CI 基于模型不确定性和暴露量变异性而得。

至 ORR 的  $C_{avg}$ ，至达到 ORR 时的平均浓度；CI，置信区间；ORR，客观缓解率；T-DXd，trastuzumab deruxtecan。

### 4.3.2.2 NSCLC 有效性

在研究 J101 中，T-DXd 6.4 mg/kg 在 HER2 突变 NSCLC 患者中显示出有前景的初步有效性。在携带 HER2 突变的 NSCLC 患者中，确认的 ORR 为 73%（N = 11）。

此外，研究 U204 初步数据的期中分析显示 T-DXd 6.4 mg/kg 在 HER2 突变 NSCLC 患者中显示出有前景的临床有效性。在首次期中分析（DCO 为 2019 年 11 月 25 日）时，T-DXd 6.4 mg/kg Q3W 组有 42 例患者报告有效性结果。中位随访持续时间为 8.0 个月（范围：1.4，14.2）。ICR 评估的经确认 ORR 为 61.9%（95% CI：45.6，76.4）（Smit et al 2020）。在第二次期中分析（DCO 为 2020 年 05 月 31 日）时，T-DXd 6.4 mg/kg Q3W 组有 66 例患者报告有效性结果。中位随访持续时间为 8.2 个月（范围：0.7~19.5 个月）。ICR 评估的经确认 ORR 为 50.0%（95%CI：37.4，62.6）。因此，研究 U204 中 HER2 突变 NSCLC 患者的 ORR 与研究 J101 中转移性乳腺癌患者报告的 ORR 十分相似。

这些初步数据表明，在 HER2 突变 NSCLC 患者中观察到 T-DXd 治疗的 ORR 显著高于目前二线或二线上 NSCLC 所用 SoC 治疗（即纳武利尤单抗、多西他赛或多西他赛和 Ramucirumab）报告的 ORR。

### 4.3.3 安全性

在乳腺癌患者中针对安全性进行的暴露量-效应关系分析估计，T-DXd 6.4 mg/kg 组安全性终点，即与停药、减量或给药中断相关的 AE、≥3 级 AE、SAE、贫血、中性粒细胞减少症或血小板减少症和 ILD（任何级别和≥3 级）以及 LVEF 降低（≥2 级）的发生率在数值上（约 1%~7%）高于 T-DXd 5.4 mg/kg 组。

在研究 U201 中，共 48 例乳腺癌患者接受 T-DXd 6.4 mg/kg 治疗。截至 2020 年 05 月 31 日，研究 U204 中有 78 例 NSCLC 患者接受 T-DXd 6.4 mg/kg 治疗。在研究 U201 中，与停药、给药中断和剂量减少相关的 AE 发生率分别为 13%、33%和 40%，而研究 U204 中分别为 27%、41%和 28%。在研究 U201 中有 69%的患者以及研究 U204 中有 54%的患者报告≥3 级 AE。在研究 U201（21%）和研究 U204（19%）中，最常见≥3 级 AE 为中性粒细胞计数降低。在研究 U201（8%）和研究 U204（9%）中，判定的药物相关 ILD 的发生率也相似。

因此，T-DXd 6.4mg/kg Q3W 在乳腺癌患者和 NSCLC 患者中的安全性特征相似。

## 4.4 研究结束的定义

如果受试者已完成表 1 中规定的所有研究阶段（包括 OS 随访），则认为受试者已完成研究。

研究结束定义为最后一名研究受试者完成最后预期访视/联系。

如果阿斯利康判定后认为研究受试者因具有临床意义的发现而处于不合理风险中，则可能停止研究。如果个别研究中心的研究程序不符合 ICH GCP 规定，或者在计划时限内招募率无法达到完成研究的要求，则可能在这些研究中心终止本研究。

OS FA DCO 时，临床数据库将关闭，不再接受新数据，但 SAE 必须通过纸质表格继续进行报告（详细内容请见第 8.3.11 节）。此时受试者可退出研究；但是，如果研究者认为受试者可继续从研究治疗中获益，则在数据库关闭后可允许受试者可以继续接受研究治疗。最终 OS DCO 后以及研究结束后的受试者管理的详细内容参见第 6.7 节。

## 5 研究人群

本研究关注的目标人群为患有组织学证实的不适合根治性治疗（手术或放化疗）的非鳞状 3 期局部晚期、不可切除 NSCLC 或 4 期或复发转移性 NSCLC（根据 IASLC 胸部肿瘤学分期手册第 8 版）的受试者。受试者必须未接受过局部晚期或转移性疾病的姑息性全身治疗，且必须携带 HER2 外显子 19 或 20 突变。受试者必须 ≥18 岁，有至少一个（RECIST 1.1）可测量病灶，入组时 WHO/ECOG PS 为 0 或 1。

不允许前瞻性批准违背招募和入选标准的方案偏离（也称为方案免除或豁免）。应无偏倚选择受试者人群。研究者应保留进入研究前筛选的受试者记录，即受试者筛选日志。每名受试者应符合本研究的所有入选标准，并且不符合任何排除标准。在任何情况下，本规则均无例外情况。

不符合资格标准要求的受试者（包括未通过预筛选合格性中心 HER2 突变检测的受试者）为筛选失败；参见第 1.3.1 和 5.4 节。

### 5.1 入选标准

关于预筛选/研究合格 HER2 外显子 19 或 20 突变评估要求的详细信息参见第 1.3.1 节。

受试者仅在符合下列所有标准的情况下才有资格入组本研究：

#### 知情同意

- 1 能够签署知情同意书（如附录 A 所述），包括遵从 ICF 和本 CSP 中列出的要求和限制。
- 2 为支持基因组计划的可选遗传研究的样本采集前，提供签名并注明日期的书面可选遗传研究知情同意书（请见第附录 D 节）。
- 3 实施任何强制要求的研究特定程序、采样或分析前，签署书面 ICF 并注明日期。注：无合格 HER2 突变状态结果的受试者将需要签署预筛选 ICF，以允许采集血样进行



HER2 外显子 19 或 20 突变检测。只有在确认 HER2 突变状态符合研究要求后才能进行主研究知情同意和主研究资格评估。

## 年龄

- 4 签署 ICF 时，男性和女性受试者必须≥18 岁。其他年龄限制可依照当地法规执行。

## 受试者类型和疾病特征

- 5 组织学证实的不适合根治性治疗（手术或放化疗）的非鳞状 3 期局部晚期、不可切除 NSCLC 或 4 期或复发转移性 NSCLC（根据 IASLC 胸部肿瘤学分期手册第 8 版）。如果腺癌是主要组织学类型，则混合组织学类型的受试者有资格参加研究。
- 6 受试者必须未接受过局部晚期或转移性疾病的姑息性全身治疗，且在医学上适合接受一线治疗。允许既往接受过局部或全身（新辅助或辅助）疗法治疗早期疾病。
- 7 经证实的合格 HER2 外显子 19 或 20 突变（合格的具有活性的 HER2 外显子 19 或 20 突变见附录 O）：
- a) 通过存档肿瘤组织样本（实验室资质要求方面的研究要求详见附录 O）
  - b) 通过可接受的非中心实验室的血浆 ctDNA 检测（符合该标准的可接受的检测见附录 O）
  - c) 无已知合格 HER2 突变状态结果的受试者将需要签署预筛选 ICF，以允许采集血样进行 HER2 外显子 19 或 20 突变检测。在获得符合要求的中心实验室检测结果之前，不得开始主 ICF 和其他研究程序。
- 8 必须获取 FFPE 肿瘤样本，送至中心实验室进行检测。如果未书面确认可提供存档肿瘤样本（首选）或选择最近获得的活检（作为其常规临床治疗途径的一部分进行，见第 8.6.1.1 节），则受试者没有资格参加研究。
- 9 WHO/ECOG 体能状态评分为 0 或 1，基线或首次给药前 2 周内无恶化。
- 10 至少有一个根据 RECIST 1.1 标准判断的可测量的病灶。注：如果既往接受过放疗的病灶边界清晰、根据 RECIST 可测量且已明显进展，则可视为靶病灶。
- 11 随机化/入组前 14 天内具有足够的器官和骨髓功能，如下所示：

**表 8 足够的器官和骨髓功能的参数**

<b>足够的骨髓功能</b>	
血小板计数	$\geq 100,000/\text{mm}^3$ 。（筛选评估前 1 周内不得输注血小板）
血红蛋白	$\geq 9.0 \text{ g/dL}$ 。 <b>备注：</b> 需要持续输血或生长因子支持以维持血红蛋白 $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ 的受试者不符合要求（筛选评估前 1 周内不允许输注红细胞）
中性粒细胞绝对计数	$\geq 1,500/\text{mm}^3$ 。（筛选评估前 1 周内不允许给予粒细胞集落刺激因子）
<b>足够的肝功能</b>	
ALT 和 AST	$\leq 3 \times \text{ULN}$ （肝转移受试者 $< 5 \times \text{ULN}$ ）
总胆红素	如果无肝转移， $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ；或基线时存在经证实的 Gilbert 综合征（非结合型高胆红素血症）或肝转移记录时， $< 3 \times \text{ULN}$
血清白蛋白	$\geq 2.5 \text{ g/dL}$
<b>足够的肾功能</b>	
CrCL	通过 Cockcroft Gault 确定 $\geq 45 \text{ mL/min}$ （采用实际体重）。 男性： $\text{CrCL} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年龄})}{(72 \times \text{血清肌酐 (mg/dL)})}$ 女性： $\text{CrCL} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年龄}) \times 0.85}{(72 \times \text{血清肌酐 (mg/dL)})}$
<b>足够的凝血功能</b>	
国际标准化比例或 PT 以及部分凝血活酶或活化部分凝血活酶时间	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$

ALT，丙氨酸转氨酶；AST，天门冬氨酸氨基转移酶；CrCL，计算得出的肌酐清除率；PT，凝血酶原时间；ULN，正常值上限。

- 12 随机化/入组前 28 天内左心室射血分数  $\geq 50\%$ 。
- 13 预期生存时间至少有 12 周。
- 14 随机化/入组前有足够的治疗洗脱期，定义为：

**表 9 充分的治疗清洗期**

治疗	最短清洗期
重大手术（由研究者确定）	首次给药前或正在从既往手术中恢复≥4 周。 注：如果在研究干预首次给药前完成，允许进行局部手术。
放射治疗，包括胸部姑息性立体定向放射治疗	≥4 周
其他解剖区域的姑息性立体定向放射治疗（CNS 放疗除外，见排除标准 4）	≥2 周
抗癌化疗[免疫治疗（非抗体疗法）]、类视黄醇疗法、激素疗法	≥3 周
基于抗体的抗癌治疗	≥4 周
靶向药物和小分子（如 5-氟尿嘧啶类药物、亚叶酸类药物、每周给予紫杉醇）	≥2 周或 5 个半衰期，以较长者为准
亚硝基脲类或丝裂霉素 C	≥6 周
批准用于 NSCLC 治疗的 TKI	≥1 周
氯喹/羟氯喹	≥14 天
胸腔积液、腹水或心包积液需要无细胞和 CART，腹腔分流或引流治疗	筛选评估前≥2 周

CART，浓缩腹水再输注疗法；CNS，中枢神经系统；NSCLC，非小细胞肺癌；TKI，酪氨酸激酶抑制剂。

## 生殖方面

- 15 与未绝育的男性伴侣性生活活跃、且有生育能力女性具有绝经后状态或血清妊娠试验结果为阴性的证据。
  - a) 对于有生育能力的女性，在筛选访视时必须具有血清妊娠试验阴性结果（试验的灵敏度必须至少为 25 mIU/mL），每次研究干预给药前尿 β-HCG 妊娠试验结果必须呈阴性。
  - b) 女性若无其他医学原因的情况下停经 12 个月或接受过绝育手术（双侧卵巢切除术或子宫切除术）被认为绝经。
- 16 对于与未绝育的男性伴侣性生活活跃且具有生育能力的女性受试者，必须从筛选开始使用至少 1 种高效避孕方法，并且必须同意在 T-DXd 末次给药后 7 个月内以及其他研究治疗/干预的相关药品说明书中规定期限内继续使用此类避孕措施。在研究期间和药物洗脱期间不发生性行为是可接受的避孕方法；但是，定期或偶尔禁欲、安全期避孕法和体外射精均不是可接受的避孕方法。并非所有的避孕方法均为高效（高效避孕方法的完整列表见表 23）。女性受试者从筛选时开始至整个研究干预期

间以及 T-DXd 末次给药后至少 7 个月内以及其他研究干预的相关药品说明书中规定的时间内，不得捐献卵子或取出卵子自用。

- 17 与有生育能力的女性伴侣保持性生活活跃的未绝育男性受试者从筛选至 T-DXd 末次给药后 4 个月以及其他研究干预的相关药品说明书中规定期限内，必须使用含杀精剂的避孕套。在研究期间和药物洗脱期间不发生性行为是可接受的避孕方法；但是，定期或偶尔禁欲、安全期避孕法和体外射精均不是可接受的避孕方法。强烈建议男性受试者的女性伴侣在此期间也至少采用一种高效避孕方法，如表 23 所述。此外，研究期间和 IP 末次给药后 4 个月内（或对于第 2 组，根据相关药品说明书要求的更长期限），男性受试者应避免授精或捐献精子。如需保留精子，则应考虑在入选本研究前进行。

## 5.2 排除标准

如果受试者满足以下任一标准，则从研究中排除：

### 医学疾病

- 1 混合型小细胞肺癌、鳞状组织学 NSCLC 和肉瘤样组织学变异型 NSCLC。
- 2 携带靶向 EGFR 改变（或其他靶向突变，包括但不限于 ALK，如果通过常规检测确定为有获批可用治疗的靶向改变）的肿瘤。
- 3 存在未得到控制的并发症，包括但不限于持续感染或活动性感染、未受控制的高血压、与腹泻相关的严重慢性胃肠道疾病或限制研究要求依从性的精神疾病/社会状况、发生 AE 的风险显著增加或损害受试者提供书面知情同意的能力。
- 4 任何脊髓压迫、软脑膜疾病或临床活动性 CNS 转移。**注：**临床活动性 CNS 转移定义为未经治疗且有症状的、或需要皮质类固醇或抗惊厥药治疗以控制相关症状。CNS 转移受试者必须既往完成过局部治疗。
  - 如果无症状或神经系统稳定且已从既往治疗的急性毒性作用中恢复，则允许既往接受过治疗的 CNS 转移受试者入组。
  - 接受放疗的 CNS 转移受试者必须符合以下要求：
    - 入组前行立体定向放射手术或伽玛刀后≥7 天。
    - 入组前接受全脑放射治疗后≥14 天。
- 5 活动性或既往有记录的自体免疫性或炎症性疾病（包括炎性肠病[如，结肠炎或克罗恩病]、憩室炎[憩室病除外]、系统性红斑狼疮、肉状瘤病、肉芽肿伴多血管炎、格雷夫斯病、类风湿关节炎、垂体炎、葡萄膜炎、自身免疫性肺炎、自身免疫性心肌炎。以下是该标准的例外情况：
  - 白癜风或脱发受试者。

- 接受激素替代治疗后病情稳定的甲状腺功能减退症受试者（如，桥本甲状腺炎后）
  - 任何不需要全身治疗的慢性皮肤病受试者。
  - 在过去 5 年内没有活动性疾病的受试者可以入组，但是仅在咨询阿斯利康研究医师后方可纳入。
  - 仅依靠饮食即可控制乳糜泻的受试者。
- 6 需要引流、腹腔分流术或浓缩无细胞腹水再输注疗法治疗的胸腔积液、腹水或心包积液。
- 7 研究者认为有可能增加毒性风险的共存疾病。
- 8 3 年内存在多种原发性恶性肿瘤情况，以下除外：已充分切除的非黑素性皮肤癌、已治愈的原位疾病、其他已治愈的实体瘤。
- 9 随机化/入组前 6 个月内有心肌梗死病史或患有症状性充血性心脏衰竭（NYHA II 至 IV 级）的受试者。注：筛选时肌钙蛋白水平高于 ULN（由生产商规定）且无任何心肌梗死相关症状的受试者应在入选前接受心脏病会诊，以排除心肌梗死。
- 10 基于筛选期三次 12 导联 ECG 结果平均值，QTcF 延长至 >470 msec（女性）或 >450 msec（男性）。
- 11 有需要类固醇激素治疗的（非感染性）ILD/非感染性肺炎病史、当前有 ILD/非感染性肺炎、或筛选时影像学检查不能排除疑似 ILD/非感染性肺炎。
- 12 肺部标准：
- 具有临床意义的肺特异性并发症，包括但不限于任何基础肺部疾病（例如，研究入组前 3 个月内肺栓塞、重度哮喘、重度 COPD、限制性肺部疾病、胸腔积液等）
  - 任何有记录的自身免疫性、结缔组织或炎症性疾病（即类风湿性关节炎、舍格林病、肉状瘤病等），或筛选时怀疑肺部受累。对于入选研究的受试者，疾病的全部详细内容均应记录在 eCRF 中。
  - 既往全肺切除术 注：允许既往肺叶或肺段切除。
- 13 需要静脉用抗生素、抗病毒药物或抗真菌药物的未受控制感染或活动性感染包括结核病（临床评估，包括临床病史、体格检查和影像学检查结果，以及符合当地治疗原则的结核病检测）。
- 14 活动性原发性免疫缺陷，已知存在 HIV 感染，或活动性乙型肝炎或丙型肝炎感染。注：HCV 抗体呈阳性的受试者仅聚合酶链反应显示 HCV RNA 呈阴性的情况下可参与本研究。如果当地法规或机构审评委员会/伦理委员会要求，受试者应在随机化/入组前接受 HIV 检测。

- 15 T-DXd 首次给药前 30 天内接种减毒活疫苗。注：入组后，受试者在研究期间及研究干预治疗末次给药后 30 天内不得接种活疫苗。

### 既往治疗/合并治疗

- 16 既往抗癌治疗后毒性未缓解，定义为毒性尚未缓解至≤1 级或基线（脱发除外）。  
注：发生研究者认为与既往抗癌治疗相关的慢性、稳定的 2 级毒性（定义为在入组前至少 3 个月内未恶化至 > 2 级，并通过标准治疗进行管理）的受试者可入选研究，例如：
- 化疗引起的神经病变
  - 疲乏
  - 既往 IO 治疗的残留毒性：1 级或 2 级内分泌疾病，可能包括：
    - 甲状腺功能减退症/甲状腺功能亢进症
    - 1 型糖尿病
    - 高血糖症
    - 肾上腺功能不全
    - 肾上腺炎
    - 皮肤色素减退（白癜风）。
- 17 铂类二联化疗或帕博利珠单抗的医学禁忌。
- 18 不能或不愿意接受叶酸或维生素 B12 补充剂。

### 既往/合并用药临床研究经验

- 19 既往已随机入组本研究。
- 20 随机化至既往 T-DXd 研究，不考虑治疗分配。
- 21 同时参与另一项治疗性临床研究。注：允许入组观察性研究。
- 22 已知会对研究干预药物或任何研究药物辅料或其他 mAb 产生过敏反应或超敏反应。

### 其他排除标准

- 23 参与本研究设计和/或实施的人员（适用于阿斯利康的工作人员和/或研究中心工作人员）
- 24 经研究者判定不太可能遵从研究步骤、限制及要求的受试者不得参与本研究。
- 25 妊娠期（经妊娠试验阳性证实）或哺乳期女性受试者或计划怀孕的受试者。

- 26 存在物质滥用或研究者认为可能干扰受试者参与临床研究或临床研究结果评价的任何其他医学疾病（如具有临床意义的心脏或心理疾病）。

### 5.3 生活方式考虑因素

受试者接受研究干预治疗期间及治疗前后的特定时间适用以下限制：

- 1 受试者必须遵循附录 H 中所述的避孕要求。
- 2 接受 T-DXd 单药的受试者在参加本研究期间和 T-DXd 末次给药后 40（+7，一个时间窗）天内不得献血或捐献血液成分。接受 SoC 的受试者在末次给药期间和之后应遵循关于献血或捐献血液成分的相关药品说明书/法规。
- 3 如需保留精子，则应考虑在入选本研究前进行。

关于合并治疗的限制在附录 J 2 中进行了描述。

#### 5.3.1 餐食和饮食限制

一般而言，研究评估或 T-DXd 治疗无饮食限制。

#### 5.3.2 烟草使用

强烈劝阻（但未禁止）患者使用烟草制品、电子烟和蒸汽电子烟。上述产品的任何既往或当前使用情况均应记录于 eCRF 中。

### 5.4 筛选失败

筛选失败定义为受试者同意参加临床研究和/或同意参加预筛选但随后未随机分配至研究干预组（符合研究要求的 HER2 外显子 19 或 20 突变评估的筛选要求示意图见图 2）。需要提供筛选失败的基本信息，以确保筛选失败受试者的报告透明化（包括签署预筛选 ICF 的受试者，他们也将获得电子编码），以满足临床试验报告统一标准的发布要求，并回复监管机构的质询。最基本信息包括人口学、筛选失败详细内容、合格性标准、非中心实验室或中心实验室 HER2 突变检测结果、送交中心实验室 HER2 检测的样本详细内容。筛选失败的 AE/SAE 报告详情（包括在预筛选阶段被确定为不符合要求的受试者）参见第 8.3.1 节。

不符合本研究参与标准（筛选失败）的受试者可能会接受一次重新筛选。应向重新筛选的受试者分配与初始筛选时相同的受试者编号（即 E-编码）。但应记录重新筛选情况，以便评估其对研究结果的影响（如有）。如需重新筛选，必须重复所有评估，除非评估是在随机化前 28 天内进行。

上述受试者退出研究的原因在 eCRF 中记录为“未满足合格性标准”（即受试者不符合入选/排除标准的要求）。上述退出研究原因仅适用于筛选失败的受试者（即，未随机入组研究的受试者）。将采取措施识别预筛选失败与主要筛选失败的受试者，以在临床研究报告中适当报告。

受试者入组和随机化参见第 6.3 节。

## 6 研究干预治疗

研究干预治疗定义为根据 CSP 预期研究受试者将使用的任何研究干预治疗药物、市售产品、安慰剂或医疗器械。

### 6.1 给予的研究干预治疗

#### 6.1.1 研究药物

阿斯利康将提供 T-DXd。帕博利珠单抗、顺铂或卡铂和培美曲塞将尽可能由研究中心、子公司或指定者在当地提供，否则将由阿斯利康集中提供（在这种情况下，“相关药品说明书”将是药房手册中提供的说明书）。

治疗时间计划表参见第 1.3 节。

剂量调整参见第 6.6 节。

第 1 组：T-DXd 首次输注将在 90（±10）分钟内完成；如果未出现输液相关反应，任何后续输注将在至少 30（±10）分钟内完成。

第 2 组：铂类化疗（顺铂或卡铂，最多 4 个周期）和培美曲塞 + 帕博利珠单抗，IV 输注，Q3W。完成最多 4 个周期的铂类/培美曲塞/帕博利珠单抗联合治疗后，培美曲塞和帕博利珠单抗可继续给药直至出现疾病进展/毒性。注：研究者选择的顺铂或卡铂（在治疗期间，研究治疗可从顺铂转换为卡铂）。应根据相关药品说明书给予治疗。

对于所有受试者（即第 1 组和第 2 组），需要使用预防性止吐药。对于第 2 组（仅），需要接受叶酸和维生素 B12 预处理（第 6.5.2 节）。



**表 10 研究干预治疗**

干预药物名称	剂量包装	单位剂量规格	剂量水平/频率	给药途径	来源	包装和标签说明
T-DXd	小瓶	输液用浓缩液用冻干粉 (100 mg/瓶)	5.4 mg/kg Q3W	IV 输注	由阿斯利康集中提供	提供 100 mg 小瓶装研究干预治疗药物，装于纸盒中。将根据 GMP 附件 13 和国家要求，对每个药瓶和纸盒进行贴签。 <sup>a</sup>
帕博利珠单抗	小瓶	可变	200 mg Q3W	IV 输注	尽可能由研究中心、子公司或指定者在当地提供，否则将由阿斯利康集中提供。	如果由阿斯利康提供，将根据 GMP 附件 13 和国家要求对研究干预药物进行贴签。 <sup>b</sup>
顺铂	小瓶	可变	75 mg/m <sup>2</sup> Q3W (最长给药 4 个周期)	IV 输注	尽可能由研究中心、子公司或指定者在当地提供，否则将由阿斯利康集中提供。	如果由阿斯利康提供，将根据 GMP 附件 13 和国家要求对研究干预药物进行贴签。 <sup>b</sup>
卡铂	小瓶	可变	AUC 5 Q3W (最长给药 4 个周期)	IV 输注	尽可能由研究中心、子公司或指定者在当地提供，否则将由阿斯利康集中提供。	如果由阿斯利康提供，将根据 GMP 附件 13 和国家要求对研究干预药物进行贴签。 <sup>b</sup>
培美曲塞	小瓶	可变	500 mg/m <sup>2</sup> Q3W	IV 输注	尽可能由研究中心、子公司或指定者在当地提供，否则将由阿斯利康集中提供。	如果由阿斯利康提供，将根据 GMP 附件 13 和国家要求对研究干预药物进行贴签。 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Trastuzumab deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) 的说明书文本将显示“DS-8201a”，具体取决于相应批准的研究主说明书文件中使用的商定产品名称。在本过渡期间，上述化合物所有命名规则均正确。

<sup>b</sup> 帕博利珠单抗、顺铂或卡铂和培美曲塞将尽可能由研究中心、子公司或指定者在当地提供，否则将由阿斯利康集中提供。

AUC，血药浓度-时间曲线下面积；GMP，药品生产质量管理规范；IV，静脉内；Q3W，每 3 周一次；T-DXd，trastuzumab deruxtecan。

### 6.1.1.1 给药持续时间

禁止研究内交叉用药。

T-DXd 组的受试者将接受 T-DXd IV 输注 Q3W，直至研究者评估出现 RECIST 1.1 定义的进展、出现不可接受的毒性、撤回知情同意或符合其他停药标准。第 2 组（活性对照药物组）的受试者将接受铂类化疗（研究者选择的顺铂或卡铂）和培美曲塞+ 帕博利珠单抗 Q3W。铂类化疗将最多给药 4 个周期。将给予帕博利珠单抗和培美曲塞，直至研究者评估出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展、不能耐受的毒性、撤回知情同意或符合其他停药标准。两组中，研究者评估出现根据 RECIST 1.1 定义的客观影像学 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。除上述情况外，T-DXd 给药后出现疾病进展后未计划进行研究干预治疗。在受试者水平评估的风险-获益比支持终止治疗，因为受试者出现疾病进展后极不可能具有临床获益，如果继续治疗，仍存在 ILD 和其他毒性风险。

### 6.1.1.2 CNS 特异性疾病进展（CNS-PD）后的治疗

两组中，研究者评估出现根据 RECIST 1.1 定义的客观影像学 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（详情见第 7.1.5 节）且不符合任何停药标准，可继续接受试验治疗，直至符合以下标准之一：

- 1 符合任何研究药物停药标准。
- 2 临床症状或体征表明出现具有临床意义 PD，即基于研究者判断，继续治疗的获益-风险比不再合理。
- 3 ECOG 体能状态较基线下降。
- 4 快速 PD 或累及重要器官/关键解剖部位（例如脊髓压迫），需要紧急替代医疗干预，和/或继续研究治疗会妨碍此类干预的启动。

对于 CNS-PD，仅在咨询阿斯利康研究医生后才允许在研究中进行 CNS 定向放疗（立体定向放射手术、伽玛刀或全脑放射治疗）。进行局部确定性放疗的 CNS-PD 患者不得在立体定向放射手术或伽玛刀手术 $\pm 7$  天内或全脑放射治疗 $\pm 14$  天内接受研究干预治疗。如果无其他全身进展，接受 CNS 定向放疗治疗的 CNS-PD 患者可继续接受研究分配的治疗，直至观察到第二次疾病进展（CNS 或全身）。出现第二次疾病进展时将终止研究治疗。

当 PD 部位是 CNS 以外的其他部位时，进展后两组均不允许进行研究干预治疗。在 CNS 以外部位出现 PD 的情况下，受试者水平的风险-获益比支持终止治疗，因为如果继续治疗，受试者极不可能在进展后获得临床获益，并且仍然存在 ILD 和其他毒性的风险。

## 6.2 干预治疗药物的制备/处理/贮藏/清点

- 1 研究者或指定人员（如药剂师）必须确认接收的所有研究干预治疗药物在运输过程中维持在合适的温度条件下，任何偏差都要报告，并在研究干预治疗药物使用之前解决。
- 2 仅入组研究的受试者可接受研究干预治疗，仅授权的中心工作人员可提供或给予研究干预治疗。所有研究干预治疗药物必须根据标注的贮藏条件存放在安全、环境可控和受监测（手动或自动化）区域，只限于研究者和授权的中心工作人员进入。
- 3 研究者、机构或医疗机构负责人（如适用）负责研究干预治疗药物的清点、一致性核查和记录维护（即收据、一致性核查和最终销毁记录）。
- 4 未用过的研究干预治疗药物的最终处置的进一步指南和信息请参见研究参考手册。

### 6.2.1 Trastuzumab Deruxtecan

T-DXd 的制备、处理、贮藏和给药说明将遵循 IP 处理说明。

T-DXd 将由阿斯利康提供，采用 100 mg/瓶输液用浓缩液用冻干粉。使用无菌注射用水复溶后，复溶溶液含 20 mg/mL T-DXd，其溶于 25 mM 组氨酸/盐酸组氨酸、90 mg/mL 蔗糖、0.03%（w/v）聚山梨酯 80 中；pH 值为 5.5。复溶后的标示量为 5 mL。

复溶后制剂为清澈至浑浊、无色至黄色液体，几乎没有可见异物。

#### T-DXd 制备

T-DXd 的给药剂量必须由研究者或研究中心指定的研究干预治疗管理人员采用无菌技术制备。从针刺 T-DXd 瓶塞至给药开始的总时间不得超过：

- 2°C~8°C（36°F~46°F）条件下 24 小时
- 室温下 4 小时

如果成品在冷藏及环境温度下存储，总时间不得超过 24 小时。

在制备之后和给药过程中，必须用遮光罩盖住准备好的 IV 输液袋。

## T-DXd 给药

建议受试者在输注 T-DXd 之前和后续数天使用预防性止吐药。根据处方信息或机构指南，应考虑使用止吐药，并根据处方信息或机构指南使用止吐药，如 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂或 NK1 受体拮抗剂和/或类固醇激素（如地塞米松）。

T-DXd 将采用装有 5% (w/v) 葡萄糖注射液的 IV 输液袋，通过带有 0.2 μm 或 0.22 μm 过滤器的静脉输液装置给药。首次输注时，T-DXd 的标准输注时间约为 90 分钟±10 分钟。如果首次输注的耐受性良好并且受试者未发生输液相关反应，则后续周期的最短输注时间为 30 (±10) 分钟。但是，如果输注中断，允许的总输注时间在室温下不得超过 3 小时。

筛选时（基线）的受试者体重将用于计算起始剂量。在治疗过程中，如果受试者体重较筛选期（基线）体重或较用于计算化疗给药的最近的体表面积体重变化 ≥±10%，则将根据受试者更新后的体重重新计算剂量。此后，如果较上次更新的体重或用于计算化疗给药的最近体表面积的体重减少 ≥10%，则需要重新计算剂量。

其他治疗药物不应通过同一输液管与 T-DXd 共同给药。

有关 T-DXd 制备和给药的详细信息，请参阅药剂操作说明。

## T-DXd 给药的监测

在 T-DXd 输注期间和之后应对受试者进行监测。将根据表 1 测量生命体征。

研究干预治疗相关毒性的管理见附录 N。与所有生物制品一样，给药后可能出现过敏反应。因此，必须备有即时可用的治疗急性过敏反应的药物和医疗设备，且必须培训研究工作人员掌握识别和治疗急性过敏反应的技能。

### 6.2.2 对照组（SoC：顺铂或卡铂和培美曲塞加帕博利珠单抗）

#### 6.2.2.1 帕博利珠单抗、顺铂/卡铂和培美曲塞的供应

帕博利珠单抗、顺铂/卡铂和培美曲塞将由当地提供或阿斯利康集中提供，研究中心将根据常规使用的处方信息或治疗指南给药。在某些情况下，当地无法提供时，阿斯利康将集中提供药物，并按照药政指导原则使用当地语言译本贴签。

#### 6.2.2.2 帕博利珠单抗给药

在研究第 2 组中，帕博利珠单抗将以 200 mg Q3W 静脉输注给药。更多详细内容请参见相关药品说明书。

### 6.2.2.3 顺铂给药

如适用，在研究第 2 组中顺铂将以 75 mg/m<sup>2</sup> 通过静脉输注给药。更多详细内容请参见顺铂相关药品说明书。

### 6.2.2.4 卡铂给药

如适用，在研究第 2 组中卡铂将以 AUC 5 通过静脉输注给药。更多详细内容请参见卡铂相关药品说明书。

### 6.2.2.5 培美曲塞给药

在研究第 2 组中，培美曲塞将以 500 mg/m<sup>2</sup> 的剂量静脉输注给药。更多详细内容请参见培美曲塞相关药品说明书。建议受试者在治疗随机化后和研究干预开始前至少一周尽快开始叶酸和维生素 B12 化疗预处理，在培美曲塞给药前一天、当天和次日应接受皮质类固醇给药（相当于 4 mg 地塞米松，每日两次口服给药）（参见第 6.5.2.3 节）。

## 6.2.3 贮藏

研究者或适当代表将确保所有研究干预治疗药物均按照标签上规定、在适当温度下、且根据适用的监管要求，贮藏于安全区。采用已校准的温度监测装置记录药物贮藏场所的温度条件。将采用温度日志记录贮藏区温度。如有超出临床研究供应包装中所列的允许温度范围的情况，发现后上报给研究监查员。说明书中的贮藏说明可取代相应 IB 中所述的贮藏条件。

瓶装 T-DXd 于 2°C~8°C (36°F~46°F) 下贮藏，不得冷冻。使用前 T-DXd 必须保存于原始包装中，以避免长时间暴露于强光下。

## 6.3 偏倚最小化措施：随机化和设盲

### 6.3.1 受试者入组和随机化

在执行方案规定的任何程序（包括筛选/基线评价）之前，必须获得书面知情同意书和当地要求的隐私法文件授权。

无已知合格 HER2 突变状态结果的受试者将需要签署预筛选 ICF，以允许在 28 天筛选时间窗之前采集血样进行用于确认合格性的 HER2 外显子 19 或 20 突变检测。在签署预筛选 ICF 时，根据现有信息（例如，病史），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之前，不得开始主 ICF 和其他研究程序。关于说明研究 HER2 外显子 19 或 20 突变合格性评估的（预）筛选要求的示意图，参见图 2。除确认受试者存在合格突变的血样外，本研究还要求强制性采集肿瘤样本进行中心实验室分析。

受试者将在签署预筛选 ICF 和/或主 ICF 后入组研究。不符合合格性标准（包括预筛选评估）的受试者被称为“筛选失败”。

签署主 ICF 后，将开始筛选和基线程序。筛选期设为从入选日起最多 28 天。筛选和基线程序完成时，符合合格性标准的受试者将随机入组研究。应尽量缩短从随机化至开始治疗的时间（参见第 1.3.2 节）。

如果在签署同意书之前出于其他原因已经进行实验室或影像学检查，则在受试者同意的情况下将其用于筛选目的。但是，必须在随机化前 28 天内获得所有此类结果。

研究开始前，为各研究中心提供 IRT 的注册说明和用户指南。若受试者退出研究，则其入组/随机化编码不得重复使用。对于退出的受试者，将不进行替换。

研究者应保留进入筛选期的受试者记录（即，受试者筛选日志）。

预筛选时（符合研究要求的 HER2 外显子 19 或 20 突变评估的筛选要求示意图参见第 1.3.1 节）：

- 采集样本进行 HER2 突变中心检测的预筛选同意适用于既往检测结果不符合研究要求的受试者（详见附录 O）。对于这些受试者，在签署主 ICF 之前，必须强制获得符合要求的 HER2 突变结果。可在 28 天筛选时间窗之前签署预筛选 ICF。在签署预筛选 ICF 时，根据现有信息（例如，病史、NSCLC、治疗线限制、肿瘤组织样本的可用性），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之前，不得开始主 ICF 和其他研究程序。**注：**已知 HER2 突变状态的受试者可通过签署主 ICF 根据研究者决定进入筛选期。
- 依照国家法规，通过 IRT 识别受试者。通过 IRT 获得唯一 7 位数入组编码（电子编码）：ECCNNXXX（CC 表示国家代码，NN 表示中心编号，XXX 表示受试者在中心的入组编码）。该编码是受试者的唯一标识符，用于识别 eCRF 中受试者。

筛选期/基线（第-28~-1 天）时，研究者或接受过相应培训的代表将：

- 在进行任何研究特定程序之前，获得签署的主知情同意书（参见第 1.3.1 节）。如果在签署同意书之前出于其他原因已经进行实验室或影像学检查，则在受试者同意的情况下可将其用于筛选目的。但是，所有筛选实验室和影像检查结果必须在随机化前 28 天内获得。
- 依照国家法规，通过 IRT 识别受试者。获得（中心检测）预筛选 HER2 突变结果的入组受试者将继续使用其原始电子编码。对于其他受试者（即，具有已知符合要求

的当地实验室 HER2 突变要求的结果），通过 IRT 获得唯一 7 位数入组编号（电子编码）。该编码是受试者的唯一标识符，用于识别 eCRF 中受试者。

- 对于具有非中心实验室确认的 HER2 突变状态的受试者，仍要求必须提供 ctDNA（血浆）样本用于中心检测（用于回顾性确认），但在随机化前不需要对结果进行合格性确认。
- 确定受试者资格（参见第 5.1 和 5.2 节）。
- 获得已签署的遗传研究知情同意书（可选）。决定不签署特定遗传 ICF，但签署研究的通用 ICF 的受试者有资格入选研究和所有其他研究步骤。

随机化时，如果证实受试者合格，研究者或接受过相应培训的代表将：

- 通过 IRT 随机分配治疗组。随机化将按吸烟史（曾吸烟者[即，当前或既往吸烟者] vs.从不吸烟者 [定义为一生中吸烟少于 100 支]）和基线时是否存在脑转移（是与否）分层。当受试者符合随机化要求后，将在各分层内严格按照顺序为其分配随机化编码。系统将随机分配合格受试者进入第 1 组或第 2 组。

如果受试者不合格且未接受随机化，则研究中心工作人员应在 IRT 系统中将此类受试者记录为“筛选失败”，并联系 IRT，在系统中终止该受试者的相关程序。

受试者将在第 1 天开始治疗。除非满足所有入组合格性标准，否则受试者不得随机化并接受治疗。

### 6.3.2 治疗组分配方法

将根据 IRT 系统中的随机化方案确定受试者接受的实际治疗。将通过计算机软件程序生成随机化方案，包括生成随机化编号的标准规程。对于各随机化分层，均生成一份随机化列表。生成区组随机化列表，并在 IRT 系统内集中平衡随机列表。

当受试者有资格接受随机化时，将在各分层中严格按顺序分配随机化编码。IRT 将提供在随机化访视和后续治疗访视时分配至受试者的药盒识别编号。

当阿斯利康集中提供研究药物时，IRT 系统将提供在随机化访视和后续治疗访视时分配至受试者的药盒识别编号。如果研究药物由当地提供，则 IRT 将不提供药盒编号。

### 6.3.3 错误入组或随机化受试者的处理程序

在任何情况下，不符合合格标准的受试者均不应入组或接受研究药物治疗。此规则无例外情况。已入组但随后发现未满足所有合格性标准的受试者不得接受随机治疗，并且必须退出研究。

如果受试者未满足所有合格性标准，但错误地随机化或错误地开始了治疗，则研究者应立即通知阿斯利康研究医生，并且阿斯利康研究医生和研究者应就受试者继续治疗还是停止治疗进行讨论。阿斯利康研究医生必须确保所有决定都有适当的记录，并确保潜在获益/风险特征对受试者仍有利。

#### 6.3.4 维持盲态的方法

这是一项开放性研究；然而将使用 IRT 分配受试者将接受的具体干预治疗药物。在每例受试者开始研究干预给药之前，研究中心将联系 IRT。如需要，研究中心将在适用的 eCRF 中记录干预治疗药物分配情况。使用集中随机分配可减少潜在偏倚。

为保持研究的完整性，在读取主要终点的最终数据之前，直接参与研究实施工作的阿斯利康工作人员将无权查看按治疗组汇总的有效性数据。在首名受试者随机化前，将生成一份研究完整性计划，其中预先规定了相关阿斯利康工作人员的数据查看权限级别。

### 6.4 研究干预治疗依从性

采用散装制剂制备受试者的单个剂量时，该给药剂量的制备由另外一名研究中心工作人员确认。

受试者在研究中心接受给药时，可在医学监督下从研究者或指定人员处直接接受研究干预治疗。在源文件和 eCRF 中记录每次研究中心给药的开始日期以及开始和结束时间。给药时，由研究中心工作人员（研究干预治疗给药人员除外）确认研究干预治疗剂量和研究受试者识别信息。

所发生的处方给药方案偏离应记录在 eCRF 中。

任何给药方案变更，如给药中断、剂量减少、给药延迟和给药终止，均应记录于源文件和 eCRF 中。变更原因也应记录在案。

研究药物贮藏管理者负责从研究中心接收到销毁或返还所有未用的研究干预治疗对研究干预治疗药物进行管理。研究中心必须保留给予受试者的所有研究干预治疗药物的记录。研究监查员将检查上述记录，以确认研究 CSP 依从性。

### 6.5 合并治疗

受试者从筛选期开始接受或研究期间（包括研究干预治疗药物末次给药后 3 个月随访期）接受的，研究者出于受试者的安全性和健康考虑认为必要的任何合并治疗、操



作或其他药物，或疫苗（包括非处方药或处方药、维生素和/或中草药补充剂）或其他关注的特定类别必须记录在 eCRF 中，还需记录：

- 使用原因。
- 给药日期，包括开始和结束日期。
- 给药信息，包括剂量和用药频率。

如果对合并治疗或既往治疗有疑问，应联系研究医生。

如果因新的或未缓解的 AE 给予任何合并治疗，则应予以记录。

须指导 T-DXd 组受试者在未事先咨询研究者的情况下，不得服用任何药物，包括非处方药。T-DXd 组受试者限制、禁止和允许使用的合并用药/治疗详见附录 J 2。

关于 SoC 组药物（顺铂或卡铂、培美曲塞、帕博利珠单抗），请参见相关说明书中的警告、注意事项和禁忌。

有关合并用药的潜在相互作用指南见附录 J 1。关于研究治疗/干预所需支持性治疗的详细信息参见第 6.5.2 节。

## 6.5.1 禁用的合并用药

### 6.5.1.1 药物相互作用

临床前研究或受试者中 T-DXd 药物-药物相互作用表明，该影响不具有临床意义。。T-DXd 与羟氯喹和/或氯喹之间可能存在一种假设相互作用，因此在研究干预治疗期间不允许与羟氯喹或氯喹进行合并治疗。

有关合并用药的潜在相互作用指南请参见附录 J 1。

### 6.5.1.2 Trastuzumab Deruxtecan

T-DXd 安全性特定限制如下所列：

- 须指导受试者在未事先咨询研究者的情况下，不得服用任何药物，包括非处方药。
- 如已分配治疗，受试者在研究期间及研究干预治疗末次给药后 30 天内不得接种活疫苗。排除在 T-DXd 首次给药前 30 天内接受减毒活疫苗的受试者。
- 研究期间禁止使用下列用药：如果受试者在研究期间接受过以下任何一种药物，必须告知阿斯利康。
  - 任何合并全身抗癌治疗（化疗、研究药物、生物制剂）或用于癌症治疗的激素治疗。放疗，受试者仍有临床获益时进行 CNS 放疗或胸部以外区域进行姑息放

射治疗（咨询研究医生后）除外。允许联合使用激素治疗非癌症相关病症（如，治疗糖尿病的胰岛素和激素替代疗法）。

- 当受试者服用免疫抑制药物时，不得使用 T-DXd，包括皮质类固醇，但以下情况除外：
  - 中低剂量（< 10 mg 泼尼松龙/天或等效药物）治疗的短期病程（< 2 周）
  - 速效制剂长期、隔日治疗。
  - 维持生理剂量（替代疗法）
  - 局部给药（皮肤或眼睛）、气雾剂给药，或关节内、滑囊或肌腱注射给药。
  - 允许使用皮质类固醇预防或治疗对放射影像造影剂的超敏反应。在与研究医师讨论后，允许针对不同适应症进行短期类固醇治疗（例如，COPD、辐射、恶心等）。
  - 患有支气管肺疾病的受试者仅允许间歇性使用支气管扩张剂。
  - 为控制研究干预治疗相关 AE，可使用免疫抑制药物，造影剂过敏的受试者也可使用。
  - 免疫抑制药物还包括甲氨蝶呤、硫唑嘌呤和肿瘤坏死因子- $\alpha$  阻滞剂等药物。
- 根据本研究中所使用的已上市药品的相应相关药品说明书，禁止相应的任何合并用药。
- 研究干预治疗期间不得同时接受氯喹或羟氯喹治疗。如果必须使用氯喹或羟氯喹治疗 COVID-19，则须中断研究干预治疗。如果已使用氯喹或羟氯喹，则在重新开始研究干预治疗之前需要至少 14 天的洗脱期。

#### 6.5.1.3 其他研究干预治疗

有关禁用合并用药的详细信息，请参见帕博利珠单抗、顺铂、卡铂和培美曲塞相关药品说明书的第 4.5 节“与其他药物的相互作用和其他形式的相互作用”。

### 6.5.2 与研究干预治疗同时给予的支持性治疗

对于所有受试者（即第 1 组和第 2 组），需要使用预防性止吐药。根据研究者的临床判断，造血生长因子可用于预防或治疗。

#### 6.5.2.1 顺铂

在接受顺铂之前和/或之后，受试者必须接受足够的止吐治疗和适当的水化。更多内容请参见顺铂当地药品说明书。

### 6.5.2.2 卡铂

含有可能与卡铂注射液接触的铝部件的针头或静脉输液装置不应用于制备或给药。铝可与卡铂注射液反应，会导致沉淀形成和/或效力丧失。更多详细内容请参见卡铂当地药品说明书。

### 6.5.2.3 培美曲塞

接受培美曲塞（第2组）的受试者必须每日口服叶酸或含叶酸（350-1000 µg）的复合维生素。在培美曲塞给药前7天内必须至少服用5剂叶酸，并在整个疗程和培美曲塞末次剂量给药后21天持续服用叶酸。受试者还应在培美曲塞首次给药前一周肌内注射维生素B12（1000 mg），之后每3个周期一次。后续维生素B12注射液可与培美曲塞同一天给药。更多详细内容请参见培美曲塞卡铂相关药品说明书。

为降低皮肤反应发生率和严重程度，应在培美曲塞给药前一天、给药当天和给药后的一天服用皮质类固醇。皮质类固醇给药剂量应相当于4 mg 地塞米松，每日口服两次。

### 6.5.2.4 帕博利珠单抗

任何器官系统或组织均可能发生免疫介导不良反应，有的不良反应可能是严重的或致死性的，包括：免疫介导的非感染性肺炎、免疫介导的结肠炎、免疫介导的肝炎、免疫介导的内分泌病、免疫介导的肾功能不全性肾炎、免疫介导的皮肤不良反应以及实体器官移植排斥。将进行监测，用于早期识别和管理。在基线和研究干预治疗期间定期评价肝酶、肌酐和甲状腺功能。也可能发生输液相关反应，在这种情况下，应根据反应的严重程度中断输注、减慢输注速率或永久停用帕博利珠单抗。详情请参见相关药品说明书和TMG。

## 6.6 剂量调整

### 6.6.1 Trastuzumab Deruxtecan

一旦T-DXd的剂量因毒性而降低，所有后续周期应在该较低剂量水平下给药，除非需要进一步降低剂量（表11）。剂量降低不允许超过2次，如果出现满足剂量降低要求的进一步毒性，将终止研究干预治疗。

表 11 T-DXd 剂量降低水平

起始剂量	剂量水平-1	剂量水平-2
5.4 mg/kg	4.4 mg/kg	3.2 mg/kg

T-DXd: Trastuzumab Deruxtecan。

允许T-DXd治疗给药延迟，可根据临床可行性缩短下一个T-DXd周期的给药间隔，以逐渐与肿瘤有效性评估计划保持一致。两次连续给药之间必须至少间隔19天。给药

日期可延迟至计划给药日期起 28 天（末次输注日期起 49 天）。如果经评估认为受试者给药需要延迟 28 天以上，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。

对于出于任何原因暂停 T-DXd 给药的受试者的周期，可基于最后一次 T-DXd 给药日期安排未来周期。

另外，研究者可根据受试者病情并且在与研究医生或指定人员讨论后，考虑减少剂量或终止 T-DXd 治疗。对于 T-DXd 相关事件导致的给药延迟管理，应遵守 TMG（附录 N）（如适用）。也参见第 8.3.15 节中研究干预相关毒性管理指南。

总之，如果受试者出现具有显著临床意义和/或不能耐受的毒性，将根据毒性严重程度中断或永久终止给药，并根据需要给予支持性治疗。

在暂时中断 T-DXd 治疗 AE 改善后，根据研究者的判断，可采用相同的剂量重新开始 T-DXd 治疗。如果同一 AE 进一步发作后需要中断给药，或如果发生不同 AE 后需要中断给药，则在 AE 改善后，可采用经过一次减量后的剂量水平重新开始 T-DXd 治疗，或者，若受试者正在接受方案规定的最低剂量水平，则终止 T-DXd 治疗（附录 N）。

在考虑剂量调整前，需对毒性进行适当和最佳治疗。因毒性终止研究干预治疗前，请咨询研究医生。

所有剂量调整（中断、重新开始、减量和/或停药）均应基于最差既往毒性（NCI CTCAE v5.0）。T-DXd 中断、重新开始、剂量降低和/或停药的具体标准列于附录 N 中，仅适用于研究者评估为与使用 T-DXd 有关的 TEAE。对于与药物无关的 TEAE，请遵循标准临床诊疗。应根据需要咨询适当的临床专家。

#### 6.6.1.1 ILD/非感染性肺炎病例的剂量调整

- ILD/非感染性肺炎 1 级：如果 ILD/非感染性肺炎在 28 天内缓解，则可能以相同剂量重新开始 T-DXd 治疗。如果 ILD/非感染性肺炎在 28 天后缓解，将按照表 11 以较低剂量（如有）重新开始 T-DXd 治疗。但是，如果在周期第 22 天后发生 1 级 ILD/非感染性肺炎事件，并且在末次输注后 49 天内未缓解，则应终止研究药物治疗。
- ILD/非感染性肺炎 2 级及 2 级以上：永久终止 T-DXd 治疗。应按照表 1 所述完成随访评估。

在怀疑 ILD/非感染性肺炎的情况下所需进行的检查请见第 8.2.5.3 节。

### 6.6.1.2 针对血液学毒性的剂量调整

针对 4 级血液学毒性而中断、重新开始、降低剂量和/或停用 T-DXd 的具体标准参见附录 N。注：仅适用于研究者评估为与使用 T-DXd 相关的 TEAE。对于与药物无关的 TEAE，请遵循标准临床诊疗。应根据需要咨询适当的临床专家。

### 6.6.1.3 疑似或确诊 COVID-19 病例的剂量调整标准

所有确诊或疑似 COVID-19 感染事件必须记录于 eCRF 中。正在接受 T-DXd 治疗且确诊或疑似感染 COVID-19 的受试者的剂量调整及管理计划请参见附录 K。

## 6.6.2 所有其他研究干预治疗

毒性应根据每种药品的相关药品说明书进行管理。

## 6.7 研究结束后的干预治疗

如第 4.4 节所述，研究将保持开放状态，直到所有受试者停止研究干预治疗并完成末次预期访视/联系。

本研究的最终 DCO（即，OS FA）后，阿斯利康将继续提供随机化后的任何研究干预治疗药物，直至根据研究者评估出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展、出现不可接受的毒性、撤回知情同意或符合其他停药标准（第 1 组）；或铂类化疗给药至多 4 个周期，帕博利珠单抗和培美曲塞给药直至根据研究者评估出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展、出现不可接受的毒性、撤回知情同意或符合其他停药标准（第 2 组；仅适用于阿斯利康提供这些 SoC 治疗的研究中心）。

完成或终止研究的受试者应根据研究者的决定继续接受适当的治疗。

如果在最终 DCO 和数据库关闭时可转入长期累计或安全性延长研究，则当前正在接受第 1 组或第 2 组治疗的受试者可转至此研究，并结束当前研究。如适用，转入长期累计或安全性延长研究将确保按照其方案继续进行治疗和访视评估。适当时，任何拟转至此研究的受试者将获得新的知情同意书。

## 7 终止研究干预治疗和受试者终止/退出研究

有关研究干预治疗终止和随访时应采集的数据以及需完成的其他进一步评价，请参见表 1。需要注意的是，终止研究干预治疗不等同于退出研究。

## 7.1 终止研究干预治疗

受试者可能需要永久终止（明确终止）研究干预治疗。如果永久终止研究干预治疗，受试者将继续进行研究并进行计划的研究评估。在研究干预治疗终止前或终止研究干预治疗时，研究者应指导受试者联系研究中心。必须向决定终止研究干预治疗的受试者询问其终止原因，以及出现任何 AE 的情况。应将终止治疗原因记录在源文件和 eCRF 的相应章节中。

永久终止接受进一步研究干预治疗的受试者将退出 IRT 系统。

在以下情况下，受试者可能终止研究治疗。

- 研究者根据 RECIST 1.1 定义的在 CNS 以外发生影像学进展（参见第 8.1.1 和附录 F）。CNS-PD 进展后的治疗详见第 6.1.1.2 和 7.1.5 节（适用于第 1 组和第 2 组）。接受局部治疗（放疗）的原发性 CNS-PD 受试者，如果无其他全身进展，则允许他们继续接受研究分配的治疗，直至观察到第二次进展（脑或身体）。研究干预将在第二次进展时终止，受试者将按照第 7 节和第 8 节接受随访。
- 研究者确定受试者不再从研究干预治疗中获益。
- 出现 AE 时，研究者或阿斯利康认为应禁止进一步给药。
- 出现符合 SoC 药物（顺铂或卡铂、培美曲塞和帕博利珠单抗）相关说明书中研究干预治疗相关毒性管理的剂量调整指南中定义的停药标准的任何 AE（见第 6.6 节）。
- 受试者决定。受试者可随时自行终止治疗，不影响其他治疗。正常情况下，预计终止治疗的受试者将继续参与研究（例如，安全性和生存期随访），除非受试者明确撤回所有进一步参与任何研究程序和评估的知情同意书（请见第 7.2 节）。
- 研究者或阿斯利康判断严重不依从 CSP。
- 怀孕或打算怀孕。
- 开始后续抗癌治疗，包括另一种研究药物
- 阿斯利康终止研究。
- 受试者失访。
- 主观疾病进展（健康状况的全面恶化），无根据 RECIST v1.1 标准确定的 PD 客观证据

禁止研究内交叉用药。

对于在根据研究者评估出现 RECIST 1.1 标准定义的影像学进展之前终止研究治疗的受试者（无论是否开始后续抗癌治疗），直至出现不可接受的毒性、撤回知情同意

或符合其他停药标准，将根据表 1 进行随访，同时进行肿瘤评估，直至出现根据研究者评估出现 RECIST 1.1 标准定义的影像学 PD（如果临床上可行，额外进行一次随访扫描（4 周后））或死亡（无论受试者是否开始后续抗癌治疗），除非受试者撤回研究相关评估的所有知情同意。如发生 CNS-PD，继续接受研究干预的受试者应遵循治疗期间数据采集计划，包括 RECIST 1.1 肿瘤评估，直至第二次进展（CNS 或身体；如果临床上可行，额外进行一次随访扫描[4 周后]）（见第 6.1.1.2 节）。

有关干预治疗终止（即 EOT 访视）和随访时采集的数据以及需完成的其它进一步评价，请参见表 1。

### 7.1.1 研究干预治疗提前终止程序

研究干预治疗终止不影响受试者继续参与研究。必须向决定终止研究干预治疗的受试者询问其终止原因，以及是否出现任何 AE。应将终止治疗原因记录在源文件和 eCRF 的相应章节中。

无论何种原因导致永久终止进一步接受研究干预治疗的受试者均将确定为永久终止治疗的受试者。治疗结束即研究者决定终止受试者接受所有研究干预治疗的日期，而非受试者接受研究干预治疗的最后日期。访视应在作出决定后 7 天内进行。注：如果 EoT 发生在末次治疗后 >40 天（+7 天），则 EoT 评估也可作为 40 天（+7 天）随访访视评估（详见第 7.1.2 节）。在这种情况下，EoT 访视以及 40 天（+7 天）随访访视的所有评估必须按照表 1 进行。如果因根据研究者评估出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展、出现不可接受的毒性、撤回知情同意或符合其他停药标准而停用 T-DXd，EoT 访视应在受试者永久终止研究干预治疗后（末次研究干预治疗后）尽快进行，并将进入随访期表 1。

### 7.1.2 研究干预治疗终止后的受试者随访

所有终止研究干预治疗的受试者将在研究干预治疗末次给药后 40 天（+7 天）进行安全性评估。40 天（+7 天）安全性随访时需进行的其他评估详细内容参见表 1。如果出现 ILD/非感染性肺炎，安全性随访将持续至 ILD/非感染性肺炎恢复。

对于在出现根据 RECIST 1.1 标准定义的影像学进展之前终止研究治疗的受试者（无论是否开始后续抗癌治疗），将根据表 1 进行随访，同时进行肿瘤评估，直至出现根据研究者评估出现 RECIST 1.1 标准定义的影像学 PD（如果临床上可行，额外进行一次随访扫描（4 周后））或死亡（无论受试者是否开始后续抗癌治疗），除非受试者撤回研究相关评估的所有知情同意。

### 7.1.3 受试者的 PFS2、TFST 和 TSST 随访

出现客观进展后，将根据当地标准临床诊疗每 3 个月±14 天进行评估，记录受试者的后续进展状态，以评估 PFS2、TFST 和 TSST。根据当地治疗原则进行评估，将不会采集正式的 RECIST 1.1 测量结果用于评估 PFS2、TFST 和 TSST。更多信息请见第 8.1.3.1 节。

### 7.1.4 生存期随访

受试者将根据表 1 进行生存期状态随访，直至死亡、撤回知情同意或研究结束。可通过与受试者或受试者家属进行电话联系或与受试者当前的医生取得联系，获取生存期信息。生存期随访时需进行的其他评估的详细信息见表 1。

注：在各分析 DCO 日期后进行生存期电话访视（一般应在 DCO 后 7 天内进行）。如果确认受试者存活或死亡日期在 DCO 日期之后，将在 DCO 日期删失受试者。

### 7.1.5 CNS-PD 后继续研究干预

如果发现受试者有孤立的 CNS 进展（包括脑实质或硬脑膜转移，但不包括颅底或软脑膜转移）且无 CNS 外疾病进展，完成脑/硬脑膜转移的局部治疗（放疗）后，受试者有资格继续接受研究干预。所有脑转移（活动性或稳定）受试者在局部治疗期间必须暂时停止 T-DXd 治疗，随后可继续治疗至全身进展或第二次孤立的 CNS 进展。受试者将留在最初分配的相同治疗组，如果符合以下标准且受试者继续表现出临床获益，则可继续参加研究：

- 受试者未出现任何癌症相关症状恶化。临床恶化且几乎不可能从继续治疗中进一步获益的受试者应终止研究干预。
- 受试者可耐受研究干预。
- 经阿斯利康研究医生或代表审核并同意。
- 受试者无明确的疾病全身进展证据。
- 受试者在研究期间未发生既往曾发生的孤立的 CNS 进展。

可暂停研究干预最长 49 天，以允许进行局部 CNS 治疗。长时间的延迟给药必须经阿斯利康研究医生或代表讨论和批准。在计划的 CNS 靶向治疗前，应暂停所有研究干预至少 1 周。在局部治疗前后暂停和重新开始研究干预的计划需要与阿斯利康研究医生或代表讨论并获得书面记录批准。放射治疗后需要的研究干预延迟时限见第 6.1.1.2 节。

CNS-PD 的 CNS 靶向治疗后，研究者将继续随访受试者，并报告 CNS 进展（当前恶化/新病灶）或全身进展。在研究期间接受 CNS 靶向治疗的受试者应遵守定期评估计



划，包括监测所有 AE。应按计划继续进行所有脑部、胸部、腹部和盆腔扫描（见表 1）。

## 7.2 受试者退出研究

- 受试者可自行要求在任意时间退出研究，或研究者出于安全性、行为、依从性或行政原因判断，在任意时间安排受试者退出。预计这种情况并不常见。
- 对于考虑退出研究的受试者，研究者必须告知其修改后的随访选项，以确保收集终点和安全性信息，包括对新发 AE 和任何正在进行的 AE 和合并用药的随访（例如，终止研究治疗后 40 天[+7 天]的电话联系、与亲属或主治医生联系或病历信息）。
- 在退出研究时，如果可能，应进行早期研究干预治疗终止访视，如表 1 所示，且在退出研究和随访时收集详细数据并进行需要完成的任何进一步评价。受试者将终止研究干预治疗，并在当时退出研究。
- 如果受试者撤回了披露后续信息的知情同意，阿斯利康可保留并继续使用撤回同意前收集的全部数据。
- 如果受试者退出研究，应确认其是否仍同意按照原始同意书使用已有样本。如果受试者要求撤回使用样本的同意书，则应依照知情同意书和当地法规要求销毁已采集但未检测的样本。研究者必须在研究中心研究记录中记录使用现有样本的决定，并通知全球研究团队。

## 7.3 失访

如果多次未按时返回接受计划的访视，且研究结束（见第 4.4 节）前仍无法及时取得联系，因此无法通过充分的信息来确定受试者此时状态的受试者视为失访。

对于拒绝继续参与研究的受试者（包括电话联系），应记录为“撤回知情同意”，而非“失访”。研究者应记录整个研究期间试图与失联受试者重新取得联系的情况。如果与失联受试者重新取得联系，则不再认为受试者失访，并按照 CSP 重新开始评价。

如果受试者未能返回研究中心进行要求的研究访视，则必须采取以下措施：

- 研究中心必须尝试联系受试者，并尽快重新安排错过的访视，告知受试者遵循规定的访视计划的重要性，并确定受试者是否愿意和/或应该继续参与研究。
- 在受试者被视为失访之前，研究者或指定人员必须尽可能与受试者再次建立联系（如可能，进行 3 次电话联系，必要时向受试者登记的最新邮寄地址邮寄挂号信或当地适用的同类办法）。在受试者病历中记录尝试进行的上述联系。
- 如果一直无法联系到受试者，则受试者将被视为研究失访。

- 研究中心工作人员或独立第三方将尝试在法律和伦理范围内收集所有随机化受试者（包括未接受研究干预治疗的受试者）在生存随访期间的生存状态。可检索公共资源以获得生存状态信息。如果生存状态被确定为死亡，则将进行记录，并且不视为受试者失访。阿斯利康工作人员不得参与任何尝试收集生存状态信息的行为。

终止特定研究中心或整体研究将作为附录 A 的一部分进行处理。

为支持关键有效性终点 PFS、PFS2 和 OS 的分析，应重新检查 FAS 和 SAF 中所有受试者的生存状态；包括撤回知情同意或归类为“失访”的受试者。

- 失访—研究中心工作人员应检查医院病历和公开的死亡登记簿（如适用），并与受试者的当前医生核对，以获得当前生存状态（将更新适用的 eCRF 模块）。
- 如果受试者已主动撤回其个人数据处理知情同意书，则在适用的当地法规允许的情况下，研究中心工作人员可从公开的死亡登记处（如适用）获得受试者的当前生存状态。

## 8 研究评估与步骤

研究步骤及其时间总结请见图 2、表 1 和表 2。研究分析之后至研究结束期间的数据收集描述如下。

- 不允许 CSP 免除或豁免。
- 研究者将确保按照 CSP 中的规定和提供的说明将数据记录在 eCRF 中。采用基于 RAVE Web 页面的数据采集系统，进行数据收集并处理数据疑问。
- 研究者应按照临床研究协议确保数据记录以及数据疑问答复的准确性、完整性、易读性和及时性。研究者将在完成的 eCRF 上签字。在研究中心将完成的 eCRF 复印件进行归档。
- 发生或获悉出现安全性问题时，应立即与阿斯利康进行讨论，以确定受试者是否应继续或终止研究干预治疗。
- 遵守研究设计要求（包括表 1 和表 2 中规定的要求）对于研究实施至关重要，也是必需的。
- 必须完成并审查所有筛选评估，以确认潜在受试者符合所有合格性标准。研究者将保存筛选记录表，记录所有筛选受试者的详细信息，并确认合格性或记录筛选失败的原因（如适用）。

- 作为受试者常规临床管理的一部分（如血细胞计数），在签署 ICF 前进行的操作可用于筛选或基线目的，前提是操作符合方案规定的标准，并在表 1 中规定的时间窗内进行，并且当地法律/法规允许。
- 阿斯利康或指定人员将根据数据管理计划进行数据管理。
- 根据最新版 MedDRA 术语，对 AE 和病史/手术史进行分类。根据 WHODD 对药物进行分类。由阿斯利康或指定人员进行分类编码。将获取通过第三方渠道收集的数据，并与研究数据进行核对。
- 对不一致、不可能出现或缺失的数据提出数据质疑。研究数据库的所有录入工作都可被审计跟踪。根据数据管理计划中的规定对数据进行验证。质量控制流程将被应用于数据处理的每个阶段，以确保所有数据均具有可靠性，并且经过正确处理。数据管理计划还将阐明数据管理过程中涉及的各个职能部门和工作人员的职能和责任。
- 在所有数据经过编码、验证、签名和锁定后，将声明已清理文件。
- 每月生成 SAE 核对报告，并与受试者安全性数据库和/或研究中心进行一致性核对。

在 PFS FA 的 DCO 后，仍参加研究的所有受试者将继续按表 1（即，干预、干预后和随访期，如适用）所示接受研究干预和研究中心访视。

### **最终 OS 研究分析后至研究结束期间的数据收集**

在 OS FA 的 DCO 后，根据本研究目的仅报告 SAE（请见第 8.3.11 节）。

## **8.1 有效性评估**

### **8.1.1 肿瘤成像评估**

T-DXd 和铂类和培美曲塞 + 帕博利珠单抗在 HER2 突变 NSCLC 受试者中的有效性将基于研究者根据 RECIST 1.1（附录 F）对筛选时和表 1 所示间隔的扫描的扫描结果进行肿瘤评估。

有效性终点包括 BICR 和研究者根据 RECIST 1.1 评估得出的 ORR、DoR、OS 和 PFS。将在筛选时（研究药物首次给药前 28 天内）使用 RECIST 1.1 进行肿瘤评价，每 6 周一次（ $\pm 1$  周；相对于随机化日期，持续 54 周，然后  $Q9W \pm 1$  周[从第 63 周开始]），直至研究者评估的 RECIST 1.1 疾病进展（如果临床可行，额外进行一次随访扫描[4 周后]）。如发生 CNS-PD，继续接受研究干预的受试者应遵循治疗期间数据采集计划，包括 RECIST 1.1 肿瘤评估，直至第二次进展（CNS 或身体；如果临床上可行，额外进行一次随访扫描[4 周后]）（见第 6.1.1.2 节）。将根据研究计划评估受试者，直至出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展，然后随访 OS，无论研究干预是否终止或延迟和/或出现方案违背，除非受试者撤回知情同意。

筛选期/基线以及研究干预治疗期间定期收集胸部、腹部（包括整个肝脏和双侧肾上腺）和盆腔的 CT（IV 造影剂增强）（首选）或 MRI 影像检查结果，进行肿瘤评估（见上文）。如果受试者禁用 CT 造影剂，则可接受 CT 平扫（或 MRI 扫描）。

将在基线和 EoT 时采集所有受试者使用和未使用 IV 造影剂的脑部 MRI（首选，除非禁忌）或造影剂增强 CT 脑部图像（表 1）。另外，

- 根据表 1，入组时具有基线稳定脑转移的受试者将在研究治疗期间定期进行强制性脑扫描。可根据临床指征进行额外扫描（包括研究者怀疑受试者出现新的脑转移时）。
- 基线时无脑转移的受试者，如出现临床指征，也可在研究干预期间接受额外的脑扫描（例如，如果研究者怀疑发生脑转移）。

影像供应商将使用 RANO-BM 标准发送并集中审查脑成像。

CT 和 MRI 采集参数的更多详细内容将记录在单独的图像采集指南文件中。如果可能，整个研究期间的后续随访评估中均应采用与基线肿瘤评估相同的成像方式。

基线时疑似或已知疾病的任何其他部位也必须成像。研究者根据 RECIST 1.1 指南（附录 F）进行肿瘤评估，并记录在 RECIST eCRF 中。基于已知转移部位或个体受试者的体征和症状，应在筛选期对其他任何疾病受累区域另行成像。基线时，脑部转移不记录为 RECIST 靶病灶。基线肿瘤评估所采用的成像方式，即胸部、腹部和盆腔 CT/MRI 以及脑 MRI，应在整个研究期间的后续随访评估中尽可能保持一致。尽可能按照相对于首次给药的肿瘤评估时间计划表进行评估十分重要（见表 1）。筛选期成像应在研究干预治疗开始前的 28 天内进行，理想情况下，应在研究干预治疗开始的时间之前，并尽可能接近研究干预治疗开始的时间。继续治疗直至出现符合 RECIST 1.1 标准定义的影像学进展（参见附录 F），并且在整个治疗过程中继续扫描/肿瘤评估，直到出现研究者评估的符合 RECIST 1.1 标准定义的影像学进展。如果已实施计划外评估（例如，研究疾病进展的临床体征/症状），并且受试者无疾病进展，则下一次计划访视时应尽量进行后续评估。如果受试者因毒性终止研究干预治疗，且未出现进展，则继续进行扫描，直至发现 PD。

基线评估是筛选程序的一部分，理想情况下应尽可能在接近研究干预开始前进行。如果随机化前根据受试者的 SoC 获得的扫描符合以下标准，则无需重复进行扫描并且可接受用于基线评估：

- 在随机化前 28 天内获得扫描。

- 使用 RECIST 1.1 中列出的方法要求（推荐对比增强 CT 用于胸部和腹部[包括肝脏和肾上腺]成像，推荐对比增强 MRI 用于脑部扫描）进行扫描
- 对于给定的受试者，在整个研究过程中可以使用相同的技术/成像方式跟踪确定的病灶
- 受试者的原始文件中存在表明此类放射影像肿瘤评估是根据标准治疗进行的相应记录文件。

通过对基线图像的 RECIST 1.1 评估鉴定 TL（定义为可测量）和 NTL。在基线和出现 NL 时，选择评价研究期间图像中的 TL 和 NTL。这使得可以确定随访 TL 缓解、NTL 病灶缓解、明确 NL 的存在情况以及总体时间点缓解（CR、PR、SD、PD 或不可评价）。所有扫描结果（计划扫描和计划外扫描）的数字化副本必须作为源文件保存在研究中心，所有扫描结果应传送至中心成像供应商，最好以电子方式传送。

### 8.1.2 扫描结果集中阅片

将持续采集图像（包括计划外访视扫描），并将其发送给阿斯利康指定的 iCRO，以进行质量控制、存储和 BICR。所有原始扫描的数字副本应作为源文件保存在研究中心。强烈建议使用电子影像从研究中心处转移至 iCRO。由阿斯利康判定执行影像学 BICR。有关图像采集、去识别和数字化副本在研究中心保存（作为源文件）和移交给 iCRO 的指南，将单独制作一份文件进行提供。此外，还将对 RANO-BM 进行中心评估（请见附录 G）。

这些独立审查的结果不会传达给研究者，研究者肿瘤评估的结果不会与中心审查者共享。受试者管理将基于研究者实施的肿瘤评估结果。

### 8.1.3 客观进展后的评估

要求在研究者根据 RECIST 1.1 定义评估的影像学进展后至少 4 周且不超过下一次定期计划的影像学访视时进行随访扫描。此后，将根据当地标准临床诊疗每 3 个月±14 天记录受试者的后续进展状态，以评估 PFS2、TFST 和 TSST。应继续提供有关后续抗癌治疗（包括手术和放疗）的信息。

#### 8.1.3.1 至第二次疾病进展或死亡的时间（PFS2）

PFS2（第一次后续治疗后最早出现的进展事件）或死亡的时间。根据当地标准临床诊疗定义受试者的 PFS2 状态，可能包括：客观影像学进展（首选）、症状进展或死亡。根据当地治疗原则进行扫描，将不会采集用于评估 PFS2 的正式 RECIST 1.1 测量结果。第二次进展事件必须发生在出现用于主要变量 PFS 或死亡的进展事件之后的后续

治疗期间或之后。将在源文件和 eCRF 中记录 PFS2 评估日期和每次评估时研究者判定的进展状况（出现进展或未出现进展）。

在因疾病进展（研究者根据 RECIST 1.1 评估确定）终止研究干预治疗后，开始接受疾病进展后后续癌症治疗的受试者将继续接受 40 天（+7 天）随访访视，每 3 个月（±14 天）进行一次，以记录后续抗癌治疗的进展。

#### 8.1.3.2 总生存期（OS）

将在客观 PD 或治疗终止后每 3 个月±14 天进行一次生存期评估。如第 7.2 节所述，可通过电话联系受试者、受试者家属，与受试者当前医生联系或查看当地死亡登记，获得生存期信息。

另外，每次分析的 DCO 之后，将联系正在接受治疗或处于生存期随访期的受试者，以获得完整的生存期数据。通常在 DCO 后 7 天内进行上述联系。如果无法联系到受试者，则可通过公共档案中的信息（如有，并按照当地法规）获取生存期数据。

#### 8.1.4 临床结果评估（COA）

COA 为任何可能受到人为选择、判断或动机影响的评估，可能支持治疗获益的直接或间接判断。

PRO 评估是 COA 的一种类型，是受试者直接报告的所有结局和症状的通用术语。PRO 在评价临床研究中研究干预治疗有效性和耐受性中十分重要，有助于了解获益/风险评估（Kluetz et al 2018）。这些问卷允许受试者提供关于癌症相关症状的出现和严重程度、与研究干预治疗相关的症状性 AE（患者感觉的副作用）和身体机能影响的有价值的信息。其他 HRQoL 结局，如认知、情绪和社会功能以及总体健康/生活质量也是有价值的信息，可用于了解受试者的感觉和功能。

本研究将使用以下 COA 问卷：EORTC-QLQ-C30 v3（核心问卷）、PRO-CTCAE、选择的 EORTC 项目库简表、PGI-TT、NSCLC-SAQ、PGIC、PGIS、CANTAB、NANO、MDASI-BT（改良）和 EQ-5D-5L（请见附录 I）。

患者自报结局问卷将根据表 1 和表 2 完成。如果能够提供受试者所在国的有效语言版本，则 PRO 问卷将由受试者完成。PRO 的时间是相对于研究第 1 周期第 1 天而言。由于特定药物给药的时间可能因受试者而异，因此计划的周期时间仅供参考。

##### 8.1.4.1 EORTC-QLQ-C30

EORTC-QLQ-C30 由 EORTC QoL 小组于 1993 年推出。它由 30 个项目组成，适用于衡量所有癌症类型的症状、功能和总体健康状况/QoL（Aaronson et al 1993）。问题

可分为 5 个多项功能量表（身体、角色、情感、认知和社交）；3 个多项症状量表（疲乏、疼痛、恶心/呕吐）；1 个 2 项总体 QoL 量表，5 个用于评估癌症患者其他常见症状的单一项目（呼吸困难、食欲不振、失眠、便秘和腹泻）；以及 1 个评估疾病经济影响的项目。

#### 8.1.4.2 PRO-CTCAE

采用由 NCI 开发的 PRO-CTCAE 系统，从患者的角度评估耐受性。PRO-CTCAE 仅在具有本国语言翻译版的国家使用。PRO-CTCAE 是一个症状项目库，包括患者在癌症治疗期间发生的症状。根据 NCI-CTCAE 对其进行仔细的系统性开发，以提供患者报告的癌症治疗常见 AE 评估，其包括含 124 个项目的库，代表 78 种症状性毒性。既往已对这些项目进行了广泛的定性和定量评估，以支持其效度和信度（Basch et al 2014, Dueck et al 2015, Hay et al 2014）。对于每项症状性 AE（如头痛），主要症状属性至多有 3 个相关问题，包括症状发生频率、严重度和对日常活动的干扰。每个问题都采用 7 天的回忆期和 5 分的序数回答量表。为这项研究预先选择的项目基于预期的治疗相关症状，并考虑其他 PRO 问卷中已经记录的症状，以期尽量减少患者负担。PRO-CTCAE 问卷中自行填写的项目未包含在本研究中，因为此信息和分析方法的效用尚未确定。

PRO-CTCAE 旨在补充临床医师使用 CTCAE 评估产生的传统 AE 报告，并代表患者对症状性 AE 经验的看法。采用 PRO 问卷评估的体征和症状不视为 AE，除非已作为 AE 录入 eCRF 中。PRO-CTCAE 的使用仅限于总体描述研究干预治疗的安全性和耐受性，不用于人类受试者的诊断、预后或治疗目的，或评估研究干预治疗的有效性。

#### 8.1.4.3 PGI-TT

纳入 PGI-TT 项目，以评估患者在过去一周内对癌症治疗相关副作用总体困扰的感受。将要求受试者选择最能描述过去一周内其总体癌症症状严重度的答案。回答选项包括：“完全没有”、“稍微有点”、“有些”、“相当多”和“非常多”。纳入该项目有助于解释其他 PRO 指标，并评价治疗相关副作用的整体影响。

#### 8.1.4.4 MDASI-BT（改良）

MDASI-BT 模块是一个患者完成的问卷，用于评估多种脑肿瘤相关症状的严重程度，包括脑转移（Armstrong et al 2009）。该表由脑肿瘤特有的以下 9 种症状组成：身体一侧无力、理解困难、说话困难、癫痫发作、注意力不集中、视力问题、外观改变、肠道模式改变（腹泻或便秘）和易怒。脑肿瘤模块传统上与 MDASI 核心和干扰量表一起评估；然而，由于与其他 PRO 评估重复，这些被删除，并替换为 MDASI 库中的 5 种症状：

- 记忆困难

- 抑郁/不安
- 悲伤
- 麻木和刺痛
- 头痛。

所有项目均使用 24 小时回忆期以 11 分数字疼痛强度量表评分，并得出症状特异性评分（MDASI User Guide）。预计大多数受试者完成改良的 MDASI BT 模块内的 14 个项目所需时间将不到 5 min。

#### 8.1.4.5 EORTC 项目库简表

EORTC 要求规定，单个表格中包含的任何唯一项目组合必须指定为单独且唯一的工具。因此，对于具有重叠项目的选定简表，将分别为其分配唯一的 EORTC 标识符；但是，不会同时填写这些简表。这是必要的：a) 通过排除不相关或多余项目减少受试者负担，b) 确保受试者在单个时间点不必填写重复项（例如，EORTC QLQ-C30 中的症状项包含在单独简表中[在中间时间点完成]），和 c) 有助于一致测量与研究目的相关的症状和功能。

本研究共包括 3 个 EORTC 简表量表：

- **EORTC-IL19:** 该表包括 EORTC-QLQ-C30 的 5 项身体机能量表。将在中间时间点进行填写，此时需要身体机能数据以实现研究目的，而不需要填写完整的 EORTC QLQ-C30 问卷。EORTC-IL19 是 EORTC 分配的标识符，不会在后续修订案中更新。
- **EORTC-IL123:** EORTC-IL123 是占位符名称，EORTC 分配唯一标识符后将对其进行更新。本表包含补充 PRO-CTCAE 和 EORTC-QLQ-C30 的额外症状性 AE（治疗相关症状）项目。EORTC-QLQ-C30 中不包括本表中包含的项目，a) 在 PRO-CTCAE 库中不可用，或 b) 与同等 PRO-CTCAE 项相比，更适合描述关注的症状性 AE。仅在同时填写完整 EORTC-QLQ-C30 的时间点填写该表。
- **EORTC-IL129:** EORTC-IL129 是一个占位符名称，一旦 EORTC 指定了唯一标识符，将对其进行修改。本表包含 EORTC-IL123 中包含的所有项目，以及测量关注的症状性 AE 的任何个体 EORTC-QLQ-C30 项目。仅在未填写完整 EORTC-QLQ-C30 的时间点进行填写，且不得与 EORTC-IL123 一起填写。

#### 8.1.4.6 NSCLC-SAQ

NSCLC-SAQ（McCarrier et al 2016, Liepa et al 2017）是一份 7 项 PRO 评估，开发用于测量以下症状领域：咳嗽、疼痛、呼吸困难、疲乏和食欲。它是作为竞争前 C-PATH 联盟 NSCLC 工作组的一部分开发的，该工作组是多个申办者之间的合作伙伴关系，开



发适合目的的 PRO 症状评估，用作次要终点。NSCLC-SAQ 目前已预先确认可用作这些患者人群的探索性终点：

- 成人（18 岁及 18 岁以上）
- 诊断为 IIIB 或 IV 期 NSCLC
- 未经治疗（即，当前化疗初治且在研究入组前 6 个月内未接受过化疗）；或
- 接受过治疗（即，在过去 6 个月内接受过化疗，并从任何既往治疗相关毒性/AE 恢复至 CTCAE v4.03 1 级或更好）

药品审评与研究中心表示，一旦纵向数据可提供有意义的变更，将该工具作为次要终点。

#### 8.1.4.7 PGIS

PGIS 项目是一项单项评估，以评估患者在过去一周内的癌症症状总体严重程度。将要求受试者选择最能描述过去一周内其总体癌症症状严重程度的答案。答案选项包括：无症状、极轻度、轻度、中度、重度和极重度。纳入该项目有助于解释其他 PRO 指标，并评价治疗对肺癌症状整体严重程度的总体影响。

#### 8.1.4.8 PGIC

为了评估患者如何看待自研究干预治疗开始后自身健康状况的总体变化，研究中使用了 PGIC。这是一份单项问卷，受试者将从“更佳”到“更差”的答案选项中进行选择。

#### 8.1.4.9 CANTAB

CANTAB 是一种计算机化的游戏化测试组合，包括完善和从头（具有标准值）测试，并使用触摸屏技术和触摸板评估神经认知功能，包括注意力、视觉记忆、空间记忆、执行功能和反应时间。大多数受试者完成所需时间不到 15 min。

#### 8.1.4.10 NANO

NANO 量表是对可能受幕上、幕下和脑干病变影响的 9 个神经功能相关领域的可量化评价，其基于临床医生在常规研究中心访视期间进行的直接观察和测试。评分定义了总体缓解标准。医师填写该量表的时间少于 5 分钟（Nayak et al 2017）。

#### 8.1.4.11 EQ-5D-5L

将使用 EQ-5D-5L 探索治疗和疾病状态对健康状况效用的影响。

由 EuroQoL 小组研发的 EQ-5D-5L 问卷是一份通用问卷，提供简单的健康描述性特征以及用于健康状况经济评价的简单指数值（EuroQol 2019）。EQ-5D-5L 问卷包含 6 项问题，涉及 5 个健康层面（例如，活动性、自理能力、日常活动、疼痛或不适以及焦虑

或抑郁)。受访者还使用 EQ-VAS 评估其当前健康状况, 范围从 0 (能想象到的最差健康状况) 到 100 (能想象到的最佳健康状况)。

#### 8.1.4.12 电子版患者自报结局问卷填写

除非另有说明, 否则患者自报结局问卷将由受试者在家中使用手持式设备按在表 2 所示的时间点自行填写, 第 1 周期第 1 天、EoT 和安全性随访访视除外。CANTAB 将始终由受试者在研究中心按表 1 所示的时间点填写。

在设备不可用且无法提供给受试者的罕见情况下, 则在该访视时使用纸质问卷。问卷将以受试者所在地语言提供。如果没有受试者所在地语言版问卷, 则不需要填写。在设备发生故障的情况下, 如果设备存在技术问题, 可以使用网络备份来回答问卷。如果填写 PRO 问卷的允许时间窗与研究中心访视重叠, 也可在研究中心访视时完成评估。

必须要求受试者在全部研究中心访视时携带设备, 以便研究护士或指定的研究中心工作人员可以检查是否有可用的 PRO 问卷需要填写, 以及设备是否正常工作。

各研究中心必须将管理 ePRO 问卷和监测问卷依从性的责任落实至具体个人 (如, 研究护士或研究协调员), 若上述人员缺席, 尽可能指派备用人员。

受试者在治疗期间需要约 5-16.5 分钟 (保守为 10-20 分钟) 远程填写问卷, 但受试者将以自己的速度完成评估。每个时间点所需的时间将根据填写的特定问卷而有所不同。

CANTAB 由受试者在研究中心完成, 预计最长需要 15 分钟。不过, 受试者将按自己的速度完成评估。

收集 PRO 数据时, 应遵循以下操作指南:

- 告知受试者询问这些问题的目的是直接得知他们的疾病和治疗如何影响其自身感受和功能。
- 研究护士或指定的研究中心工作人员应向受试者解释该数据的价值和相关性, 使其有动力完成问卷填写工作。告知受试者询问这些问题的目的是直接得知其自身感受。研究护士或指定的研究中心工作人员还应强调, 该信息通常不会与研究工作人员共享。因此, 如果受试者有任何医学问题, 应与医师或研究护士在 PRO 评估之外单独进行讨论。
- 为了采集研究干预治疗的影响, 当有与受试者母语或首选语相关的有效语言翻译时, 在相应模块中表 1 和表 2 规定的给药前第 1 周期第 1 天访视时开始并填写 ePRO 至

关重要。ePRO 设备必须在基线访视开始时处于已充电且完全正常运行状态，以确保在访视开始时能够完成 PRO。重要的是，在每名受试者的首次治疗访视之前，最好至少在前一天，设置一个设备，以确保有充电和功能正常的设备可用。

- 研究护士或指定研究中心工作人员必须采用 ePRO 供应商提供的材料和培训方法培训受试者如何使用 PRO 设备。关于在家中完成调查问卷时，如果 app 或设备有问题，需提供可联系人员的指导。
- 在第 1 周期第 1 天或访视时完成的患者自报结局问卷必须在研究中心进行治疗给药或任何其他研究程序之前，最好在讨论任何健康状态之前（知情同意后），包括药物治疗，以及在讨论 PD 之前填写，以避免受试者回答问题时出现偏倚。在可行的情况下，研究中心工作人员还应确保 PRO 问卷在进行其他研究程序（例如，采集实验室样本）之前完成，以进一步减少偏倚。
- 所有问卷必须使用研究中心提供的电子设备填写。本研究不允许使用纸质问卷。
- 对于在研究中心访视时填写的 PRO 问卷，受试者应在安静和私密的环境中填写，并给予充足的时间，使其按自己的速度填写。
- 研究护士或指定研究中心工作人员必须提醒受试者，答案没有正确或错误之分，且不得解释或说明项目的含义，以避免形成偏倚。
- 受试者不得向亲属、朋友或研究中心工作人员寻求帮助来填写 PRO 问卷。
- 研究中心工作人员不得代表受试者阅读或完成 ePRO 问卷。如果受试者无阅读问卷的能力（如，盲人或文盲），或者如果无法获得受试者母语或首选语言的语言版本，则受试者无需完成 PRO 问卷，但是仍可参与研究。研究中心工作人员应在源文件和指定 eCRF 中相应标记出免除上述步骤的受试者。
- 如果受试者因失明、文盲或无法流利阅读或无法获得问卷的语言版本以外的原因而无法完成 PRO 问卷，则必须联系阿斯利康研究小组以确定是否可免除受试者问卷填写流程。
- 研究中心工作人员提供给受试者的问卷必须使用受试者所说且可理解的语言。不得使用某一可用语言阅读问题再翻译成受试者所用的另一种语言。
- 将向受试者发送提醒，以确保符合评估计划。

如果未完成基线（第 1 周期第 1 天）问卷，应在 eCRF 中记录未完成评估的原因。

对于受试者在家中完成的评估：

- 因尽量减少缺失数据是确保研究成功的一个关键因素，研究护士或指定的研究中心工作人员必须监测依从性。

- 必须定期检查依从性，并在每次研究访视时提前发现问题。如果研究中心收到关于受试者依从性的通知，强烈建议研究中心拨打检查电话，询问受试者是否有任何困难。
- 应与受试者讨论提高/解决依从性的解决方案。讨论和依从性审查应反映在源文件中。
- 最后，研究护士或指定的研究中心工作人员将在研究中心访视期间审查问卷的完成状态，并在源文件和指定 eCRF 中记录受试者无法完成评估的原因。

## 8.2 安全性评估

所有安全性评估的计划时间点请见表 1。

### 8.2.1 体格检查

- 将在筛选时进行全面体检，包括下列项目评估：总体外观、呼吸系统、心血管、腹部、皮肤、头颈部（包括耳、眼、鼻和喉）、淋巴结、甲状腺、肌肉骨骼（包括脊柱和四肢）、泌尿生殖、皮肤系统、胃肠道、内分泌、血液/淋巴系统以及神经系统。研究者根据临床观察结果和症状进行特定体格检查。
- 简单体格检查至少包括皮肤、肺、心血管系统和腹部（肝和脾）评估。

体格检查以及身高和体重评估将按照表 1 规定的时间安排进行；研究者应特别注意与既往严重疾病相关的临床体征，可能符合 AE 标准的新发或恶化异常，详细内容请见第 8.3.5 节。

### 8.2.2 生命体征

生命体征（血压、脉率、体温和呼吸频率）将在表 1 中规定的时间线进行。在各周期第 1 天、EOT 和 40 天（+7 天）安全性随访访视时记录体重。

将使用全自动设备评估血压和脉搏测量结果。仅在自动化设备不可用时通过手动测量。

血压和脉搏测量前，受试者应在安静且无干扰（如，电视、手机）的环境中休息至少 5 分钟。

生命体征（在用于实验室检查的采血前进行）将包括 1 次脉搏和 3 次血压测量（3 次连续血压读数将以至少 1 分钟的间隔记录）。将 3 次血压读数的平均值记录在 eCRF 中。

应将生命体征结果报告为 AE 的情况请见第 8.3.5 节。对于所有输液反应 AE，应将生命体征值录入 eCRF 中。

### 8.2.3 心电图 (ECG)

将在筛选期进行三次 ECG。后续仅在发现异常结果时，实施三次 ECG 检查。在受试者半仰卧休息至少 5 分钟后，在表 1 中规定的时间点进行单次 12 导联 ECG 检查，并在受试者保持在该体位的情况下使用能够自动计算心率并测定 PR、QRS、QT 和 QTcF 的 ECG 机进行记录。

研究者应评估所有 ECG 是否存在有临床意义的异常。如果检测到任何具有临床意义的异常，则需要重复三次 ECG 检查。在需要进行三次 ECG 检查的各时间点，应连续获取 3 次单个 ECG 描图，间隔不得超过 2 分钟。应在 5 分钟内完成整套 3 次检查。

- 将在表 1 指定筛选时（随机化前 28 天内）、第 1 和 5 周期第 1 天研究干预给药前以及之后每 4 个周期、EoT 和安全性随访访视时进行 ECG 检查。
- 将在筛选时进行三次 ECG 检查，如果在之后时间点检测到异常也进行三次 ECG 检查。
- 将进行 12 导联 ECG 检查并测定标准 ECG 参数，包括 RR、PR、QT 间期和 QRS 时长。
- 所有 ECG 结果必须由研究者或指定的医生评价，确定其是否存在异常。在 eCRF 中记录是否进行了测量、测量日期、测量结果以及每个参数的结果。
- ECG 检查在受试者经过休息后进行。进行 ECG 检测时受试者应处于仰卧位/半卧位。研究期间应采用标准 ECG 仪器并尽可能采用同一台仪器对同一受试者进行检查（如果可行）。
- 获得 ECG 结果后，研究者或指定医生将对每份 ECG 进行审查，适当时，可咨询当地心脏病专家。应在受试者病历中提供纸质副本。如果研究者认为筛选时或第 1 周期第 1 天研究干预给药前的 ECG 结果异常且具有临床意义，则应将其报告为并发症。应记录所有 ECG 详细信息，包括节律、ECG 间期和总体评价。如果检测到任何具有临床意义的异常，则需要进行确证性 ECG 检查。
- 部分 ECG 数据还可通过数字化收集和电子传输，以便进行研究特定 ECG 手册中所述的集中分析（如适用）。可测定心率、PR、RR、QRS 和 QT 间期，并由外部心脏病专家审查。

ECG 结果应报告为 AE 的情况请见第 8.3.5 节。

ECG、生命体征和抽血安排在同一指定时间时，应先进行 ECG 评估，然后进行生命体征评估，最后进行抽血；应把握前 2 项评估的时间从而能够在表 1 指定的时间点进行抽血（如 PK 血样）。

## 8.2.4 临床安全性实验室评估

在表 1 中标明的访视时，采集血样和尿样，用于测定临床生化、血液学、凝血和尿分析。

应在研究中心或邻近研究中心的当地实验室进行临床生化、血液学检查、凝血和尿分析。根据采用的实验室检查方法和研究中心的常规实践，采样管和样本量会有所不同。

如果经研究者判断出现临床指征，则可采集额外的安全性样本。在相应的 eCRF 中记录采样日期、时间和结果（数值、单位和参考范围）。在筛选期、EOT 以及受试者报告提示充血性心脏衰竭、心肌梗死或其他原因导致的心肌细胞坏死的体征或症状的任何时间时，采集肌钙蛋白（首选高敏感性肌钙蛋白-T）的血样。当需要额外的样本时，应进行重复三次 ECG 检查，如果 ECG 异常，应遵循机构指南。

其他安全性实验室检查包括妊娠、乙型肝炎和丙型肝炎血清学评估以及 HIV 抗体检测。在研究中心使用获得许可的试验方法（尿或血清妊娠试验）进行妊娠试验。应尽快对具有显著临床意义的异常实验室结果进行重复测定（最好在 24~48 小时内）。

所有有生育能力的女性受试者均需在随机化前 72 小时内进行妊娠试验，尿妊娠试验阳性结果必须立即通过血清试验进行确认。在每个周期输注前 72 小时和 EOT 时重复进行妊娠试验（[按照机构指南]进行尿液或血清妊娠试验）。在筛选访视时必须具有血清妊娠试验阴性结果（试验的灵敏度必须至少为 25 mIU/mL），每次研究干预给药前尿  $\beta$ -HCG 妊娠试验结果必须呈阴性。

将测定表 12 中所列的以下实验室指标。

**表 12 实验室安全性指标**

血液学/凝血（全血） <sup>a</sup>	临床生化（血清或血浆） <sup>a</sup>
血红蛋白	肌酐
白细胞计数	TBL
白细胞分类计数（中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞）	ALP
血小板计数	AST
中性粒细胞绝对计数	ALT

血液学/凝血（全血） <sup>a</sup>	临床生化（血清或血浆） <sup>a</sup>
绝对淋巴细胞计数	白蛋白
总白细胞计数	钾
总红细胞计数	总钙
血细胞压积	钠
	γ-谷氨酰转移酶
尿分析	葡萄糖（随机）
血红蛋白/红细胞/血液	乳酸脱氢酶
蛋白/白蛋白	总蛋白
葡萄糖	尿素氮/血尿素氮
pH	肌钙蛋白（首选高敏感性肌钙蛋白-T）
比重	镁
	氯
凝血	血清肌酐
凝血变量（aPTT、PT、PTT 和 INR）	
甲状腺功能检查（仅第 2 组受试者） <sup>a</sup>	
TSH	
T3、游离 T4 <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> 如果研究者怀疑发生 AE（第 1 组和第 2 组）或 imAE（仅第 2 组），则可进行其他检查。

<sup>b</sup> 总 T3 或游离 T4 仅在 TSH 异常或者临床怀疑 AE 与内分泌系统相关时测定。

AE，不良事件；ALT，丙氨酸转氨酶；ALP，碱性磷酸酶；aPTT，活化部分凝血活酶；AST，天门冬氨酸氨基转移酶；C，周期；CD4，分化抗原簇 4；D，研究日；DNA，脱氧核糖核酸；EoT，治疗结束；imAE，免疫介导不良事件；INR，国际标准化比例；PT，凝血酶原；PTT，部分凝血活酶时间；Q6W，每 6 周一次；RNA，核糖核酸；TBL，总胆红素；TSH，促甲状腺激素；T3，三碘甲状腺原氨酸；T4，甲状腺素。

研究者应评估现有结果是否存在记录在案的、具有临床意义的异常。应根据临床指征，对任何有临床意义的异常实验室检测值进行复查，并记录在 eCRF 中。实验室安全性结果应报告为 AE 的情况请见第 8.3.5 节。

必须对完成或终止研究干预治疗时出现 3 或 4 级实验室检测值的所有受试者进行随访并进行进一步检查，直至实验室检测值恢复至 1 或 2 级，除非原发疾病导致这些检测值不太可能改善。

**注：**如果受试者的 AST 或 ALT $\geq 3 \times$ ULN 同时 TBL $> 2 \times$ ULN，则参阅附录 E“肝生化指标升高所需采取措施和海氏法则评价”，以获取更多说明。

- 必须同时进行 ALT、AST、ALP 和 TBL 检测和评估。如果  $TBL \geq 2 \times ULN$ （且没有 Gilbert 综合征证据），则分解为直接和间接胆红素。
- 在筛选期、第 1 天（除非在第 1 天前 3 日内已进行筛选期实验室评估）和有临床指征时，进行碳酸氢盐（如适用）、氯、镁检测。
- 在筛选期、EOT 以及受试者报告提示充血性心脏衰竭、心肌梗死或其他原因导致的心肌细胞坏死的体征或症状的任何时间时，采集肌钙蛋白（首选高敏感性肌钙蛋白-T）的血样。
- 抗药抗体：在第 1、2 和 4 周期的第 1 天输注前 8 小时内，然后每 4 个周期进行一次。

### 8.2.5 其他安全性评估

#### 8.2.5.1 超声心动图/多门控采集扫描（ECHO/MUGA）

访视时实施 ECHO 或 MUGA 扫描以评估 LVEF，如表 1 所示。

同一受试者的心功能评估方法必须一致（即，如果某一受试者筛选评估时采用 ECHO，则其后续扫描也应采用 ECHO）。同时还应尽可能由同一名操作员使用同一台机器对受试者进行检查，并应进行定量检查（即精确到 1%，而非估算至 5%）。所有 ECHO/MUGA 扫描将由研究者或授权医生进行评价，以监测心脏功能。受试者应接受有经验的超声检查医师进行的高质量、标准化二维多普勒 ECHO 检查。将基于舒张末期和收缩末期左心室容积的双平面测量进行所有定量 LVEF 测定。

如果受试者在治疗终止前 4 周内进行了 ECHO 或 MUGA 扫描，除非有临床指征，否则不需要进行终止访视 ECHO/MUGA 扫描。如果受试者 LVEF 出现任何具有临床意义的下降（超过 10 个百分点至 50% 以下），则应在 4 周内进行随访直至缓解。

ECHO 或 MUGA 扫描结果应报告为 AE 的情况请见第 8.3.5 节。

#### 8.2.5.2 肺评估

应在第 1 周期第 1 天前 3 天内、每次输注前后和安全性随访期间根据表 1 获得  $SpO_2$ 。重要的是，应在每次访视时研究干预治疗给药前由研究者或委托医师评价  $SpO_2$ 。

肺功能检测应至少包括表 13 中提到的基本肺活量测定和其他可选部分。

表 13 肺活量测定部分

必选的肺活量测定部分	可选的肺活量测定部分
FVC (L)	PEF



必选的肺活量测定部分	可选的肺活量测定部分
FVC%预测值	DLCO
FEV1 (L)	FEV6
FEV1%预测值	TLC
FEV1/FVC%	RV

DLCO，一氧化碳弥散量；FEV，用力呼气容积；FEV1，第1秒用力呼气容积；FEV6，第6秒用力呼气容积；FVC，用力肺活量；L，升；PEF，呼气峰流量；RV，残气容积；TLC，肺总量

将进行/鼓励进行 DLCO 检查（可行时），但对于既往有重度和/或有临床意义的肺部疾病的受试者，要求测定 DLCO。如果发生疑似 ILD/非感染性肺炎，参见第 8.2.5.3 节了解更多肺部评估信息。

在筛选期和疑似出现 ILD/非感染性肺炎时，实施胸部高分辨率计算机断层扫描。在 T-DXd 下一次计划给药前，单独对胸部 CT 和/或胸部 HRCT 扫描结果进行安全性审查，确定是否存在 ILD/非感染性肺炎。如果在同一次成像中采集用于评估 ILD/非感染性肺炎的非对比增强胸部 HRCT 扫描和用于肿瘤缓解评估（作为胸部-腹部-盆腔成像的一部分）的诊断性 IV 对比增强胸部 CT 扫描，则应先进行 HRCT。

在怀疑 ILD/非感染性肺炎的情况下所需进行的检查请见第 8.2.5.3 节。

### 8.2.5.3 间质性肺病/非感染性肺炎检查

如果观察到提示 ILD/非感染性肺炎的新发或加重的肺部症状（如呼吸困难、咳嗽或发热）或影像学异常，则应中断研究干预治疗，并要求按照 T-DXd TMG（附录 N）所述进行全面检查。有关研究干预治疗诱导 ILD/非感染性肺炎的管理指南，请见附录 M。评价应包括：

- 体征和症状（咳嗽、呼吸短促和发热等）
- 详细的既往病史，包括合并用药
- 体格检查，包括肺部听诊。
- 如果有临床指征，进行动脉血气检查
- 肺功能检测（第 8.2.5.2 节）和 SpO<sub>2</sub>
- 如果有临床指征且可行，进行支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗
- 高分辨率计算机断层扫描
- 肺病专家会诊（根据临床指征进行传染病会诊）
- 如果可行，疑似发生 ILD/非感染性肺炎时，尽快采集一份 PK 血样。

- 如可行，疑似发生 ILD/非感染性肺炎时，应立即采集用于探索性生物标志物分析的额外血样（见第 8.6.1 节）
- 可根据需要进行其他检查

在 eCRF 中记录全面诊断检查结果（包括 HRCT、血培养和痰培养、血液学参数等）。强烈建议进行全面诊断检查，以排除其他原因，包括癌性淋巴管炎、感染、过敏、心源性水肿或肺出血。在确诊性 HRCT 扫描排除呼吸道症状的其他原因的情况下，应该考虑进行 ILD/非感染性肺炎诊断并遵循 TMG。将进行肌钙蛋白测量以排除心脏病因。

如果可行，应进行以下评估，以加强对潜在 ILD/非感染性肺炎病例的检查和诊断。将收集评估结果。

- 其他项目
  - 在研究干预治疗期间疑似患 ILD/非感染性肺炎时，应尽可能测量以下标志物：
    - ILD/非感染性肺炎标志物（KL-6、SP-D）和  $\beta$ -D-葡聚糖
    - 肿瘤标志物：与疾病进展相关的特定肿瘤标志物
      - \* 其他临床生化：C 反应蛋白、LDH

#### 8.2.5.4 WHO/ECOG 体能状态

WHO/ECOG 体能状态将在表 1 指定的时间基于以下因素进行评估：

- 0 具有完全活动能力；可进行所有日常活动且不受限制
- 1 限制性参加剧烈的体力活动，但可走动，并可从事较轻或长坐不动的工作（比如轻型家务、办公室工作）。
- 2 可走动，并能自理，但不能从事任何工作活动；清醒时间的 50% 以上起床并走动。
- 3 仅可进行部分自理，清醒时间的 50% 以上在病床或轮椅度过。
- 4 完全残疾；不能进行任何自理，且完全病卧在床或使用轮椅。
- 5 死亡。

相对基线或筛选的具有重大意义的变化须报告为 AE。

#### 8.2.5.5 眼科评估

眼科评估将按照表 1 的规定进行，并将包括视力检查、裂隙灯检查和眼底镜检查。

## 8.3 不良事件与严重不良事件

主要研究者应负责确保参与研究的所有工作人员均熟悉本章节内容。

AE 或 SAE 的定义请见附录 B。

将由受试者（或适当时，由其护理者、代理人或受试者的合法授权代表）报告 AE。

研究者和任何指定人员负责检测、记录、录入和报告符合 AE 定义的事件。

### 8.3.1 AE 和 SAE 信息采集时限和频率

从签署 ICF（或对于无既往 HER2 突变检测结果的受试者签署预筛选 ICF）开始，并在整个治疗期间（包括安全性随访（所有 IP 停药后 40 + 7 天，或直至开始另一种治疗））收集所有 AE 和 SAE（ILD/非感染性肺炎除外）。对于预筛选阶段，仅需报告肿瘤活检采样相关的 AE/SAE。如果出现 ILD/非感染性肺炎，安全性随访将持续至 ILD/非感染性肺炎恢复。如果认为上述规定的安全性随访期后出现的事件是因研究干预治疗药物的迟发性毒性所致，则应报告为 AE 或 SAE（如适用）。最终 DCO 后 AE 和 SAE 的收集和报告见第 8.3.11 节。

如果研究者发现由其治疗的受试者在临床研究结束后发生疑似与研究干预治疗存在因果关系的 SAE，研究者应立即向阿斯利康报告该 SAE。

TEAE 是指研究干预药物首次给药前未出现，在开始研究干预治疗至研究干预治疗末次给药后 47 天期间出现或严重度或严重性加重的 AE。研究干预药物末次给药后 48 天或以上发作或恶化的 SAE（如果认为该事件与研究干预治疗相关）也被视为 TEAE。

研究者应在临床研究数据库的 eCRF EDC AE 页中或获悉后 24 小时内报告以下类型的事件，以便在全球安全性数据库中报告。注：如果 EDC 系统不可用，则研究者或其他研究中心工作人员通过电话向阿斯利康相应代表报告 SAE，随后填写纸质 SAE 表格：

- SAE
- 所有潜在的 ILD 病例应在 24 小时内报告；包括严重和非严重潜在 ILD 病例（潜在 ILD/非感染性肺炎的描述请见事件裁定研究中心手册）。参见药物性间质性肺病/非感染性肺炎受试者管理指南。
- 符合潜在海氏法则标准的肝脏事件（严重和非严重）定义为在研究期间不同时间点发生或同时发生的（ALT 或 AST）升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$  和 TBL 升高 $> 2 \times \text{ULN}$ 。eCRF 收集这些潜在病例的相关附加信息。

- 用药过量定义为意外或故意给予过量且具有医学意义的任何药物剂量。“过量且具有医学意义的”用药过量包括任何发生 SAE、非严重 AE 或未发生 AE，但研究者认为其具有临床相关性，即对受试者构成实际或潜在风险的用药过量。
- 用药过量始终属于性质严重的。根据定义，用药过量具有医学意义，符合重要医学事件的严重性标准。用药过量可能导致或不导致 AE。AE 可能是严重的，也可能是非严重的。用药过量的详细内容，包括 T-DXd 剂量、临床过程、相关 AE 和结局，必须记录在 EDC 中的 eCRF 叙述报告表中。

NSCLC 的疾病进展/恶化将不作为 AE 记录在不良事件 eCRF 中。但是，可将疾病进展相关事件（如血小板减少症或呕血）记录为 AE。疾病进展所致死亡应记录于死亡 eCRF 中。

### 8.3.2 AE 和 SAE 随访

在首次 AE/SAE 报告后，要求研究者在后续访视/联系中主动随访每名受试者。对所有 AE 和 SAE 进行随访，直至其恢复稳定，事件原因另有解释或受试者失访。

研究者需对受试者末次 AE 评估或本研究的其他评估时对未缓解的任何 AE 根据临床指征进行随访，但无需在 eCRF 中进一步记录。如果认为必要，阿斯利康保留要求获得在研究结束时仍正在进行的 AE/SAE 的任何受试者的额外信息的权利。

#### 不良事件变量

将对每起 AE 收集以下变量：

- AE（逐字）。
- AE 开始和结束的日期。
- 初始 CTCAE 级别，及 CTCAE 级别的任何变化（一个日历日内仅报告最高 CTCAE 级别）。
- 该 AE 是否为 SAE（附录 B）。
- 研究者评定是否与研究干预治疗存在因果关系（是或否）。
- 对研究干预治疗所采取的措施。
- AE 是否导致受试者退出研究（是或否）。
- 因 AE 给予的治疗。
- 结局。

另外，将收集以下 SAE 变量：

- AE 符合 SAE 标准的日期。
- 研究者获悉 SAE 的日期。
- 严重性标准。
- 住院日期。
- 出院日期。
- 可能的死亡原因。
- 死亡日期。
- 是否进行尸检。
- 与研究程序的因果关系评估。
- 对其他用药的因果关系评估。

对于指定 CTCAE 分级的所有事件，将采用在 NCI CTCAE 中的分级标准。对于未指定 CTCAE 级别的事件，应采用 CTCAE 标准中的建议，即将轻度、中度和重度事件转换为 CTCAE 分级。CTCAE 版本的副本可从癌症治疗评价项目网站 (<http://ctep.cancer.gov>) 下载。

### 8.3.3 因果关系收集

研究者应评估研究干预治疗与各 AE 之间的因果关系，并回答问题“您认为事件由研究药物引起是否具有合理的可能性？”，选择“是”或“否”。

对于 SAE，还应评估与其他药物和研究步骤的因果关系。需要注意的是，对于可能与任何研究步骤有关的 SAE，因果关系为“是”。

有关解释因果关系问题的指南请见 CSP 附录 B。

### 8.3.4 基于体征和症状的不良事件

应收集由受试者自发报告、或者受试者回答研究中心工作人员提出的开放式问题“自上一次访视或上一次被询问以来您是否出现健康问题？”而报告、或通过观察发现的所有 AE，并记录在 eCRF 中。在收集 AE 时，应首选记录诊断（如可能），而不是一系列症状和体征。但是，若已知诊断结果，同时还存在不属于诊断的其他体征或症状时，则需单独记录诊断结果和各体征或症状。

### 8.3.5 基于检查和检测发现的不良事件

CSP 要求的实验室检查的结果、生命体征、体格检查、ECG 和 ECHO/MUGA 扫描结果总结见 CSR。

对于方案规定的实验室检测值、生命体征、体格检查、ECG 和 ECHO/MUGA 扫描结果相对基线的恶化，只有在其符合任何 SAE 标准、为终止研究干预治疗的原因、或根据研究者判断被认为具有临床意义（包括但不限于是否需要进行治疗或非计划访视，或对研究干预治疗采取其他措施，如剂量调整或中断研究干预治疗）的情况下，才报告为 AE。

如果实验室检测值/生命体征恶化与临床体征和症状相关，则将该体征或症状报告为 AE，将相关的实验室结果/生命体征视为补充信息。研究者在报告时尽可能使用临床术语，而非实验室术语（如采用贫血代替低血红蛋白值）。对于有不良临床结果的“左心室功能障碍”的任何诊断，应证实 LVEF 出现确证的或符合要求的降低（通过 ECHO 或 MUGA 扫描测量），并纳入 AE 报告中。在未出现临床体征或症状的情况下，非规定的参数出现具有临床意义的恶化时，应报告为 AE。

明确因 PD 导致的实验室检测值恶化不应报告为 AE/SAE。

与基线评估结果相比，将体格检查时出现的任何具有临床意义的新发或加重异常结果报告为 AE，除非明确认为其与研究疾病相关。

### 8.3.6 海氏法则

受试者显示肝生化指标升高时可能需要进一步评价，并且当 AST 或 ALT $\geq 3 \times$ ULN 且 TBL $> 2 \times$ ULN 时需要报告为 SAE。有关肝生化指标升高病例和 HL 评价的更多详细说明请参见附录 E。

### 8.3.7 疾病进展

疾病进展可被认为是研究干预治疗中的疾病导致受试者病症恶化。其可能是研究疾病的严重程度加重和/或疾病症状增加。研究的原发肿瘤出现新转移或已存在的转移出现进展时应视为 PD，而不是 AE。研究期间，明确因 PD 所致的事件不应报告为 AE。疾病进展所致死亡应记录于死亡 eCRF 中。

### 8.3.8 新发癌症

新发癌症应视为 AE，一般会符合严重标准中的至少一项。新的原发肿瘤即不是接受研究干预治疗的主要原因，且发现于受试者入组该研究之后的原发肿瘤。这不包括原发肿瘤的转移。

### 8.3.9 死亡

研究干预治疗期或研究干预治疗末次给药后方案规定的随访期内发生的所有死亡事件，必须进行如下报告：

- 明确因 PD 导致的死亡应记录在 eCRF 的死亡说明页中。此类死亡不应报告为 SAE。
- 死亡不是因（或不明确因）研究期间 PD 所致时，导致死亡的 AE 必须作为 SAE 在 24 小时内报告。还应记录在 eCRF 中的死亡说明页。报告应包括是否同时涉及 PD 的说明（如适用），并注明主要和次要死因。
- 原因不明的死亡应始终报告为 SAE，并记录在 eCRF 的死亡说明页中，但应尽量确定死亡原因。尸检可能有助于评估死亡原因；如果进行了尸检，应在常规时限内向阿斯利康患者安全部门或其代表发送一份尸检结果副本。

在研究干预治疗末次给药后的方案规定的随访期后发生的死亡应记录在死亡说明页。如果发生的死亡是因规定的随访期后出现的事件所致，且该事件被认为是因研究干预治疗的迟发性毒性所致，则该死亡也应报告为 SAE。

### 8.3.10 特别关注的不良事件（AESI）

AESI 是指科学和医学特别关注的事件，以进一步了解 T-DXd 安全性特征的事件，需要研究者密切监测并且快速报告给阿斯利康。AESI 可能是严重事件，也可能是非严重事件。使用准确反映事件的公认医学术语或诊断将所有 AESI 记录在 eCRF 中。严重 AESI 需按照第 8.3.12 节进行记录和报告。

研究者将评估 AESI 的严重度、与研究干预治疗的关系、可能的病因以及事件是否符合 SAE 标准并因此需要立即通知阿斯利康。如果 AESI 进展为符合药政监管“严重”事件的定义，则在 SAE 报告中报告。

基于现有的临床前和临床数据、累积参考文献的审查结果、同类药物毒性报告和生物合理性，以下事件被视为 AESI。

#### 间质性肺病/非感染性肺炎

基于对潜在 ILD/非感染性肺炎病例（由独立 ILD 裁定委员会审核）进行的全面累积审查、临床开发项目的现有安全性数据、近期流行病学/参考文献中的现有数据、生物合理性和相似类别药物的安全性信息，认为 ILD 是重要已确定风险。ILD 事件裁定是一项回顾性审查，不会影响对受试者的任何安全性决定。初步临床研究数据总结请参见现行版 T-DXd IB。

在临床研究数据库中收集关于 AESI ILD/非感染性肺炎（无论严重性如何）的其他相关信息。T-DXd 相关 ILD/非感染性肺炎的特定管理指南请见第 6.6 和 8.3.15 节以及附录 M。

## 左心室射血分数降低

基于现有临床前数据、参考文献以及相似类别药物的现有安全性信息，认为与 T-DXd 相关的 LVEF 降低是一项重要潜在风险。初步临床研究数据总结请参见现行版 T-DXd IB。

为广泛监测 LVEF 降低和心肌梗死，将心力衰竭和心肌梗死 MedDRA SMQ 分类下的相关 AE 纳入其中，以加强数据收集；在 eCRF 中收集上述 AE 的额外心力衰竭数据（无论严重性如何）。

T-DXd 相关 LVEF 降低管理的具体指南请见第 8.3.15 和附录 N 节。

### 8.3.11 研究最终数据截止日期后收集的安全性数据

对于最终 OS 分析的 DCO 后继续接受 T-DXd 治疗的受试者，将收集 AE 和 SAE，但只报告 SAE。此外，建议研究者在受试者接受 T-DXd 治疗期间定期监测其安全性实验室结果，以按照研究干预治疗相关毒性管理的剂量调整指南管理 AE（见第 6.6 节）。最终 DCO 和数据库关闭后的所有数据将记录在受试者备注中，不会出于本研究目的另行报告（但 SAE 除外）。

必须根据第 8.3.12 节中所述的详细内容报告最终 DCO 后仍接受 T-DXd 治疗（或 T-DXd 治疗末次给药后 40+7 天内）的受试者发生的所有 SAE。

### 8.3.12 严重不良事件报告

所有 SAE 都必须报告，无论是否被认为与研究干预治疗或与研究程序存在因果关系。所有 SAE 将记录于 eCRF 中。

若研究期间发生 SAE，则研究者或研究中心其他工作人员应在 1 天内（即在其获悉后立即，但不得晚于 24 小时）通知阿斯利康相应代表。

阿斯利康指定代表与研究者共同确保向阿斯利康患者安全性数据录入中心报告所有必要信息，致死性和危及生命事件必须在初始接收到的 1 个日历日内报告，其它所有 SAE 必须在初始接收到的 5 个日历日内报告。

对于致死性和危及生命的 AE，若出现重要或相关信息缺失情况，应立即进行主动随访。研究者或其他研究中心工作人员在收到既往报告的 SAE 的任何随访信息时，应在 1 个日历日内（即在其知悉后立即告知，且不得晚于 24 小时）通知阿斯利康代表。

如果研究者或其他研究中心工作人员在 EDC 系统中指出该 AE 为严重事件，系统将自动向阿斯利康指定代表发送一封警告邮件。



如果 EDC 系统不可用，则研究者或其他研究中心工作人员需通过电话向阿斯利康相应代表报告 SAE，随后填写纸质 SAE 表。

阿斯利康代表将向研究者/研究中心工作人员告知处理方法。

有关 SAE 定义的更多指南，请见 CSP 附录 B。

预期性/已收录定义的参考文件是阿斯利康药物的 IB、T-DXd 和 EU SmPC、美国处方信息或其他研究干预药物的其他相关药品说明书。

### 8.3.13 妊娠

研究干预治疗第一天后的所有妊娠和妊娠结局以及受孕日期，包括男性受试者伴侣妊娠，均应向阿斯利康报告。

如果报告为妊娠，则研究者应在获悉该事件后的 24 小时内通知申办者。

异常妊娠结局（例如自然流产、死胎、死产、先天性畸形和异位妊娠）视为 SAE。

#### 8.3.13.1 母亲暴露

如果受试者在研究期间怀孕，应立即终止研究干预治疗。

除非怀疑研究干预治疗可能干扰避孕药的有效性，否则妊娠本身不能作为不良事件。先天性畸形/出生缺陷和自然流产应作为 SAE 进行报告并处理。无并发症的选择性流产不得作为 AE 处理。即使受试者已终止研究治疗，也仍需对所有妊娠结局（自然流产、选择性终止妊娠、异位妊娠、正常分娩或先天性畸形）进行随访和记录。

若研究期间出现妊娠，研究者或研究中心其他工作人员应在 1 天内（即在其知悉后立即，且不得晚于 24 小时）通知阿斯利康相应代表。

对于 SAE，阿斯利康指定代表与研究共同确保在 1 或 5 个日历日内向阿斯利康患者安全数据录入中心提供所有相关信息（请见第 8.3.12 节）；对于其他妊娠情况，应在 30 天内提供。

若已获得结局信息，则采用相同时限。

eCRF 中的 PREGREP 模块用于报告妊娠，而 PREGOUT 模块用于报告妊娠结局。

如果任何女性受试者在 T-DXd 末次给药后 7 个月内怀孕，必须通知阿斯利康。如果受试者参加对照药物组，则该时间可能更长，请检查已上市产品的相关产品说明书。

### 8.3.13.2 父亲暴露

计划与具有生育潜力的女性伴侣进行活跃性生活的未绝育男性受试者，在研究期间（从筛选时开始）和 T-DXd 末次给药后 4 个月内避免生育或捐献或冷冻精子。

SoC（铂类和培美曲塞+帕博利珠单抗）组中的受试者应遵循相关药品说明书中避孕相关说明、此类预防措施时限和 SoC 组药物的任何其他限制。

受试者伴侣妊娠不视为 AE。但是，应对研究干预治疗首次给药日至研究干预治疗末次给药后 4 个月期间发生的所有妊娠结局（自然流产、选择性终止妊娠、异位妊娠、正常分娩或先天性畸形）进行随访，记录在病例中，并提供给阿斯利康患者安全性数据录入中心。在收集信息并向阿斯利康报告之前，必须获得伴侣的同意。

收到妊娠报告时，在获取妊娠信息前，研究者需要获得受试者伴侣的同意。当地研究小组应采用符合当地规程/要求的主妊娠伴侣表，并在使用前将其递交给相关药政监管部门/IRB/IEC。

如果男性受试者的女性伴侣在男性受试者接受研究药物期间（或 T-DXd 末次给药后 4 个月内）怀孕，必须通知阿斯利康。如果受试者参加对照药物组，则该时间可能更长，请检查已上市产品的相关产品说明书。

### 8.3.14 用药错误

若研究期间发生用药错误，则研究者或其他研究中心工作人员应在 1 天内（即在其知悉后立即告知，且不得晚于 24 小时）通知阿斯利康相应代表。

如果 SAE 与用药错误有关，则阿斯利康指定代表与研究共同确保在 1 个日历日（初始致死性/危及生命或随访致死性/危及生命 SAE）或 5 个日历日（其他严重初始或随访 SAE）内填写所有相关信息（请见第 8.3.12 节）；对于其他用药错误，应在 30 天内填写。

用药错误的定义请见附录 B。

### 8.3.15 研究干预治疗相关毒性管理

毒性管理应遵循以下一般指南：

- 采用最大支持疗法（包括需要时暂停怀疑导致毒性的药物）治疗每种毒性。
- 若经支持治疗症状立即缓解，则应考虑继续给予相同剂量的指定研究干预药物以及适当继续支持治疗。如果医学上认为合适，则允许调整剂量。请见第 6.6 节。
- 所有剂量调整均应记录在案，并对采取的方法进行清晰的推理和记录。

根据 NCI CTCAE v5.0，对所有毒性进行分级。

### 8.3.15.1 具体毒性管理和剂量调整信息-Trastuzumab Deruxtecan

所有剂量调整（中断、重新开始、减量和/或停药）均应基于最差既往毒性（NCI CTCAE v5.0）。T-DXd 中断、重新开始、剂量降低和/或停药的具体标准列于附录 N 中，仅适用于研究者评估为与使用 T-DXd 有关的 TEAE。对于与药物无关的 TEAE，请遵循标准临床诊疗。应根据需要咨询适当的临床专家。

所有确诊或疑似的 COVID-19 感染事件必须记录于 eCRF 中。正在接受 T-DXd 治疗且确诊或疑似感染 COVID-19 的受试者的剂量调整及管理计划请见附录 K。

### 间质性肺病/非感染性肺炎管理指南

有关药物诱导 ILD/非感染性肺炎的管理信息，请参见附录 M 中的 ILD/非感染性肺炎管理总结流程图。

- 所有潜在的 ILD/非感染性肺炎病例应在 24 小时内报告；包括严重和非严重潜在 ILD/非感染性肺炎病例（当前研究中心手册 MedDRA 首选语列表定义了潜在 ILD/非感染性肺炎）。
- 如果受试者出现新发或加重的肺部或其他相关体征/症状（如呼吸困难、咳嗽或发热）的急性发作，则应排除 ILD/非感染性肺炎。如果证实 AE 具有 ILD/非感染性肺炎以外的病因，请遵循附录 N 中所述的管理指南。
- 如果 AE 疑似为 ILD/非感染性肺炎，则应中断研究干预治疗，待进一步评价。评价应包括第 8.2.5.3 节中所述的各项。发生疑似 ILD/非感染性肺炎时，应立即按照临床治疗指导原则开始皮质类固醇治疗。
- 如果证实 AE 为 ILD/非感染性肺炎，请遵循附录 M 和附录 N 中所述的管理指南。无论严重度或严重性如何，均对所有 ILD/非感染性肺炎事件进行随访，直至缓解，包括终止研究干预治疗后。
- 为了确保进行充分和相关的评估，将对所有将接受评估的病例进行系统性额外数据收集。该额外数据收集包括更深入的相关病史（如吸烟、放疗、COPD 和其他慢性肺部疾病）、诊断评价、治疗和事件结局。对于使用选定 MedDRA 首选语报告的 AE，将触发此数据收集。

### 左心室射血分数降低管理指南

更多详细内容参见附录 N 中的 TMG。

- LVEF 将通过 ECHO 或 MUGA 扫描来测量。所有 ECHO/MUGA 扫描结果将由研究者或授权医生进行评价，以监测心脏功能。
- 将在筛选时和 EoT 时当地测定肌钙蛋白-T（首选高敏感性肌钙蛋白-T），并根据受试者报告的提示 CHF、心肌梗死或其他原因心肌细胞坏死的体征或症状根据需要进行测定。如果心电图异常，则遵照机构指南采取措施。
- 将在筛选时、第 1 周期第 1 天研究干预给药前、第 5 周期第 1 天以及之后每 4 个周期和如果检测到异常时进行 ECG 检查。将在筛选期进行三次 ECG。之后，仅在发现异常结果时，实施三次 ECG 检查。将进行 12 导联 ECG 检查并测定标准 ECG 参数，包括 RR、PR、QT 间期和 QRS 时长。各周期注射研究干预药物前，所有 ECG 结果必须由研究者或授权医生评价，确定其是否存在异常。在 eCRF 中记录是否进行了测定、测定日期、测定结果以及每个参数的结果。

### 给药中断和剂量调整/TMG

给药延迟和剂量降低的相关信息，请参阅第 6.6.1 节。

对于出于任何原因暂停 T-DXd 给药的受试者的治疗周期，可基于最后一次 T-DXd 给药日期安排未来周期。

另外，研究者可根据受试者病情在与研究医生或指定人员讨论后，考虑减少剂量或终止 T-DXd 治疗。对于 T-DXd 相关事件导致的给药延迟管理，应遵守 TMG（附录 N）（如适用）。

#### 8.3.15.2 具体毒性管理和剂量调整信息 – SoC

毒性应根据每种药品的相关药品说明书进行管理。

### 8.4 用药过量

使用超过 CSP 中规定剂量的 T-DXd 视为用药过量。目前，对于 T-DXd 用药过量无特定疗法，且尚未确定用药过量可能出现的症状。

- 在 eCRF 的相关 AE 模块和 eCRF 用药过量模块中，将与 AE 相关的用药过量记录为 AE 诊断/症状。
- 无伴发症状的用药过量仅在 eCRF 用药过量模块中报告。

研究期间，若阿斯利康研究干预治疗出现用药过量，则研究者或其他研究中心工作人员应立即，且在其知悉后不晚于 24 小时通知阿斯利康相应代表。

对于与 SAE 相关的用药过量，阿斯利康指定代表与研究共同确保在 1 或 5 个日历日内向阿斯利康患者安全性数据录入中心提供所有相关信息（请见第 8.3.12 节）；对于其他用药过量情况，应在 30 天内提供。

关于第 2 组中接受 SoC（铂类药物联合培美曲塞和帕博利珠单抗）的受试者用药过量病例的处理，请见相关药品说明书。如果任何用药过量与 AE 或 SAE 相关，请仅在 eCRF 的相应 AE 模块中记录 AE/SAE 的诊断或症状。

## 8.5 人体生物样本

生物样本采集、处理、贮藏和运输说明将在研究特定的实验室手册中提供。样本应贮藏在安全的贮藏空间，并采取充分的措施保护机密性。根据知情同意书和当地要求，样本将从研究结束（根据 CSP 中的规定）起最长保存 15 年，期满后销毁/返还。

在中国采集的样本将按照当地法律法规贮藏并处理。在生物分析报告定稿或 CSR 完成后，销毁在中国采集的药代动力学样本。

- 除非同意用于将来的分析，否则在生物分析报告定稿后或生物分析报告草稿发布 6 个月后（以较早者为准）将对 PK 样本进行处理。
  - PK 样本可通过合并处理或匿名处理。可对匿名混合样本实施额外分析，以进一步评价和验证分析方法。可将上述分析的任何结果与 CSR 分开报告。
- 剩余 ADA 样本等分试样将由阿斯利康或其指定人员从研究结束（根据 CSP 中的规定）起最长保存 15 年。其他用途包括但不限于进一步鉴定任何 ADA、确认和/或重新确认测定法以及额外的测定法开发工作。未来分析结果将不在 CSR 中报告。

有关人体生物样本处理的更多详细信息请见附录 C。

### 8.5.1 药代动力学

按照表 1 中的规定，采集用于测定血清中 T-DXd、总抗 HER2 抗体和 DXd 浓度的血样，并由阿斯利康指定的生物分析实验室代表阿斯利康进行分析。所采用的分析方法的完整详细信息请见单独的生物分析报告。生物分析实验室收到样本时，将对所有已知在关注检测物稳定期内的样本进行分析。另外，为将接受 T-DXd 治疗受试者的 PK 与其他主要、次要和探索性终点相关联，阿斯利康可对 PK 样本进行进一步分析。对于在研究治疗期间接受 T-DXd 和氯喹/羟氯喹的受试者，将采集额外的 T-DXd PK 血样（表 1）。

关于样本加工、处理、运输和贮藏的详细内容请见实验室手册。

### 8.5.1.1 药物浓度测定

由阿斯利康运营的或代表阿斯利康的生物分析试验中心采用相应的已验证生物分析方法对用于测定血清中药物浓度的样本进行测定。所采用的分析方法的完整详细信息请见单独的生物分析报告。

如果进行样本重现性分析，则应与试验样本的生物分析同时进行。如果进行评价，则评价结果将在单独的生物分析报告中报告。

### 8.5.2 免疫原性评估

当使用 T-DXd 时，将采集血样以测定 T-DXd 的 ADA，具体采样时间请见表 1。由阿斯利康运营的或代表阿斯利康的生物分析试验中心采用相应的已验证生物分析方法测定抗药抗体。有关所用分析方法的全部详细内容将在单独的报告中描述。

还可能进一步检测血样，以鉴定 ADA 反应和/或其他探索性安全性生物标志物。关于样本加工、处理、运输和贮藏的详细内容请见实验室手册。

### 8.5.3 药效学

本研究未评价药效学参数。

## 8.6 人体生物样本生物标志物

根据知情同意书和当地要求，自 CSR 发布之日起样本最长保存 15 年，期满后销毁/返还。在中国采集的样本将按照当地法律法规贮藏并处理。有关人体生物样本处理的更多详细信息，包括贮藏、重复使用和销毁，参见附录 C 和实验室手册。

### 8.6.1 用于生物标志物分析的强制性样本的采集

受试者同意参与研究，包括参与研究的强制性生物标志物评估部分。

根据表 1 中的规定，需要从本研究的所有受试者中采集用于生物标志物评估的样本。如本文所述，在参与本研究之前，受试者应同意接受强制性采集和使用生物样本。

将检测样本的 HER2 突变、HER2 共扩增、HER2 表达和 PD-L1 表达，以评价其与观察到的 T-DXd 临床反应的相关性。现在或将来，样本也可用于伴随诊断的开发。

#### 8.6.1.1 筛选肿瘤和血浆样本

根据表 1 和图 2 中的规定采集下列样本。

### **用于血浆 ctDNA HER2 突变检测的强制性血样**

在预筛选阶段（对于没有合格的 HER2 突变状态结果的受试者），或在随机之前（对于已有当地实验室检测结果的受试者），所有受试者必须提供用于中心实验室 ctDNA 检测的血液样本，以确定 HER2 突变状态。关于符合研究要求的 HER2 外显子 19 或 20 突变评估的筛选要求，请见第 1.3.1 节。

所有受试者必须具有合格的 HER2 外显子 19 或 20 突变状态结果才能进行随机化（请见入选标准 7）。对于根据既往非中心实验室检测结果合格的受试者，必须在筛选时提供用于中心实验室回顾性 HER2 外显子 19 或 20 突变检测的血样。如果中心实验室检测的结果表明受试者 HER2 外显子 19 或 20 突变状态不符合要求，受试者可继续参加研究并继续接受分配的研究干预治疗。HER2 外显子 19 或 20 突变状态未知的受试者在参加主要筛选评估前必须有合格的中心实验室检测结果。关于预筛选/研究 HER2 外显子 19 或 20 突变评估要求合格的详细信息参见第 1.3.1 节。关于进行非中心实验室 HER2 外显子 19 或 20 突变结果合格性评估的研究要求的详细内容，请参见附录 O。

为了满足监管部门许可伴随诊断的要求，根据药政审批机构的要求，将在所有允许用于潜在其他研究的地区保留血液样本、血浆样本、残留 ctDNA 和/或肿瘤切片，进而支持潜在的诊断检查批准。

### **强制性肿瘤组织样本**

将从所有随机受试者中获得组织样本。必须提供未染色的存档 FFPE 肿瘤组织块用于分析和诊断方法开发。如果无法提供肿瘤组织块，则可提供近期肿瘤活检采集的未染色组织切片（厚度为 4~5μm）进行分析。只有当研究者认为肿瘤活检在医学上是可接受的风险，并且活检是作为其常规临床治疗途径的一部分进行时，受试者才会接受肿瘤活检。关于肿瘤质量和数量要求，请参考实验室手册。如果未书面确认可提供存档肿瘤样本（首选）或最近获得的活检样本，则受试者无资格参加研究。

强制性肿瘤样本不得取自既往接受过放疗的病灶。肿瘤样本应通过粗针穿刺（18 号或更大号）采集、或采集手术切除的肿瘤活检样本。如果进行粗针穿刺活检，应将两个粗针穿刺置于福尔马林中，并按照实验室手册中的描述处理成单个石蜡包埋的组织块。细针抽吸/细针穿刺样本不可接受。

### **用血浆 ctDNA 检测方法开发的强制性筛选血样**

如实验室手册所述，将从所有筛选受试者中获得血液样本，用于血浆 ctDNA HER2 突变分析和诊断方法开发。对于预筛选阶段提供了与中心检测不同血样的受试者，还要求在筛选期提供血样以支持诊断开发活动。

注：在中国，该样本将根据中国法律法规要求进行收集、贮藏和处理。

### **进行基因表达分析的强制性 RNA 全血样本**

采集全血样本进行 RNA 分析，分析基因表达，以了解 T-DXd 治疗后的免疫学变化并评估可能预测治疗应答的基因标记。

注：上述样本将不会在中国采集。

#### **8.6.1.2 在多个时间点采集血样**

##### **用于探索性血浆 ctDNA 分析的强制性纵向血液样本**

将从所有随机化受试者（在中国入选的受试者除外）中采集血液样本，用于实验室手册中描述的血浆 ctDNA HER2 突变分析和诊断方法开发。所有样本均在给药前采集。注：本探索性样本与用于 ctDNA HER2 突变检测样本和筛选期用于血浆 ctDNA 分析开发采样程序的样本不同。

将分离血浆，以便分析并解读 ctDNA，鉴定基线与治疗中之间的突变特征（单核苷酸变异体和拷贝数变异）和等位基因频率的变化，作为临床结果的预测性标志物（探索性终点）。样本也可用于诊断开发。将采集基线样本的血浆分离过程中获得的白膜层，以便对 ctDNA 进行评估、分析和解读：

- 将对 ctDNA 样本进行治疗应答预测性生物标志物分析。要求样本在治疗前采集，此时肿瘤负荷相对较高，检测到 ctDNA 的可能性最大。
- 治疗期间采集的 ctDNA 样本和疾病进展时采集的最终样本将用于额外的探索性研究，包括但不限于诊察基因变异的变化，治疗中生物标志物的动态变化，和对治疗的潜在耐药机制。

##### **用于探索性临床或安全性分析的强制性血样**

对血浆和血清进行探索性安全性或临床分析，以确定可能与临床获益/耐受性可能性相关的候选标志物。这些分析可能包括但不限于检测病毒的存在情况（包括但不限于 COVID-19 病毒），以及鉴定接受 T-DXd 治疗且产生抗 COVID-19 病毒抗体受试者的安全性特征，并将其与接受 T-DXd 治疗且无免疫应答（抗体）证据的受试者的安全性特征相比较。如果可行，疑似发生 ILD/非感染性肺炎时尽快采集额外的血液样本进行探索性生物标志物分析。

注：在中国，将根据中国法律法规采集、贮藏并处置这些血清及血浆样本。

#### **8.6.2 可选生物标志物样本的采集**

按照表 1 中的规定，用于生物标志物评估的可选样本的采集也是本研究的一部分，并且需征得可选知情同意，如果未采集这些样本，也不会将受试者从研究排除。



### 疾病进展时可选择性进行肿瘤活检 (FFPE/新鲜冷冻)

本研究中记录出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展时，可选择进行肿瘤活检（仅适用于签署额外可选知情同意书的受试者）。当特定病灶存在明显的表型变化时，进展时的活检可能特别有价值，鼓励研究者在这些情况下联系阿斯利康。仅当临床上适当且认为对受试者治疗无损害时，才鼓励提供肿瘤组织。

注：上述样本将不会在中国采集。

### 8.6.3 其他研究相关的生物标志物评估

已经采集的样本可以进行多种认为在有效性和安全性结果具有重要作用的生物标志物分析，包括但不限于血清检测物或组织生物标志物和/或特异性候选基因/RNA 的全基因组分析，以评价其与观察到的研究干预治疗产生的临床有效性之间的关联，以及分析存在 COVID-19 抗体是否会导致接受 T-DXd 或其他抗癌药物治疗的受试者的安全性特征出现任何显著差异。还可能研究病毒的存在情况，包括但不限于 COVID-19。可能对受试者的样本进行进一步的探索性分析，以确定对研究干预治疗的敏感和耐药的其他生物标志物以及我们对癌症的理解。

除最初的 ctDNA 肿瘤分析外，在中国采集的样本不会用于其他探索性生物标志物分析。

有关人体生物样本处理的更多详细信息，包括贮藏、重复使用和销毁，参见附录 C 和实验室手册。

### 8.7 可选基因组计划样本

按照表 1 中的规定，用于基因组计划研究的可选样本采集也是本研究的一部分，并且必须遵守 ICF 附件中的协议。

将采集同意参加研究遗传分析的受试者的血样，用于 DNA 提取。可选择是否参与遗传分析。不希望参与遗传研究的受试者仍可参与本研究。

基因组计划遗传学样本存储的相关信息请见附录 D。有关上述样本的采集、运输和销毁步骤详情，请参见附录或实验室手册。

注：不在中国采集该样本。

### 8.8 医疗资源利用

整个研究期间，研究者和研究中心工作人员将在 eCRF 中收集与医疗接触相关的所有受试者的医疗资源利用数据。排除方案要求的步骤、检查和接触。

对医疗保健资源使用的评估可从资源使用方面加深治疗与肿瘤相关癌症症状之间关系的理解，例如为解决阻塞和流血需要实施姑息性手术。收集和分析上述信息，并提交通知给付款人。

收集的数据可用于实施探索性经济分析，包括：

- 医疗护理接触的数量和持续时间，包括手术和其他选定的操作（住院和门诊）
- 住院持续时间（总天数或住院时间，包括按病房划分的持续时间[如，重症监护病房]）。

## 9 统计学考量

由阿斯利康或其代表进行统计分析。拟定分析的关键方面请见本节，完整详细内容将在研究 SAP 中定义。

将在首名受试者随机后 3 个月内准备全面的研究 SAP。将在主要终点数据库锁定前完成研究 SAP 的最终修订。

### 9.1 统计学假设

关于主要终点（PFS）有效性的假设为：

- H0：在 FAS 中，T-DXd 和 SoC 之间的 PFS 无差异。
- H1：在 FAS 中，T-DXd 和 SoC 之间的 PFS 有差异。

关于关键次要终点（OS）有效性的假设为：

- H0：在 FAS 中，T-DXd 和 SoC 之间的 OS 无差异。
- H1：在 FAS 中，T-DXd 和 SoC 之间的 OS 有差异。

MTP 将规定预期用于说明书申请的主要终点 PFS 和关键次要终点 OS 的原始 p 值拟适用的显著性水平。

将在一次 IA 和一次 FA 时检验 FAS 的 PFS，如下所述：

- PFS IA 将在 PFS 成熟度达到约 58%或试验信息比达到约 80%（152 起事件）时进行。假设在 26 个月入组期内受试者非均匀入组，则分析时间预计为首名受试者随机化后约 31 个月（随机化完成后 5 个月）。

- PFS FA 将在 PFS 达到约 72%成熟度（189 起事件）时进行。分析时间预计为首名受试者随机化后 38 个月（随机化完成后 12 个月）。

基于 FAS 人群的 OS 分析将包括一次管理性 OS IA，2 次 IA 和 1 次 FA（Williams et al 1993），如下所述：

- 管理性 OS IA 将在 PFS IA 时进行。将不进行正式的假设检验。
- 首次 OS IA 计划在最终 PFS 分析时进行。预计将观察到约 114 起 OS 事件（43%成熟度或 62%试验信息比）。如果未进行 PFS FA，则将在发生大约 114 起 OS 事件时进行首次 OS IA。
- 第二次 OS IA 将在观察到约 154 起 OS 事件时（58%成熟度或 84%试验信息比），将进行。分析时间预计为首名受试者随机化后大约 50 个月时（随机化完成后 24 个月）。
- 最终 OS 分析将在发生约 184 起 OS 事件（70%成熟度）时进行，分析时间预计为首名受试者随机化后约 63 个月（随机化完成后 37 个月）。

为了将主要终点和关键次要终点的总 I 型错误率严格控制在 5%，将采用固定序列多重检验程序。首先检验 PFS，使用 Haybittle-Peto 消耗函数（Haybittle 1971, Peto et al 1976）在 IA 和 FA 之间分配 5%的  $\alpha$ ，即 PFS IA 时消耗的双侧  $\alpha$  为 0.006，剩余 0.04964 用于 PFS FA。仅当 PFS 无效假设被拒绝时，才会正式检验 OS。将在 PFS IA 时进行管理性 OS IA， $\alpha$  消耗为 0.001，未计划进行正式的假设检验。对于 OS 假设检验，使用基于 Lan DeMets 的 O'Brien-Fleming $\alpha$  消耗函数的方法，在两次 IA 和 FA 之间分配 4.9%的  $\alpha$ （Lan and DeMets 1983）。

采用 O'Brien-Fleming $\alpha$  消耗函数时，显著性水平将基于分析时可用的试验信息比（即观察到的确切事件数）予以确定，相较于早期分析，该方法将对研究结束时的分析赋予更多的权重。PFS 和 OS 的预期有效性决策停止边界见表 14。

**表 14** 主要和关键次要分析中的指示性有效性决策界值

终点	参数	PFS IA	PFS FA / OS IA1	OS IA2	OS FA
主要终点： PFS	事件数量 (IF)	152 (80%)	189 (100%)	n/a	n/a
	双侧 $\alpha$	0.006	0.04964		
	有效性界值	HR = 0.64	HR = 0.75		
	中位 PFS 差异 <sup>a</sup>	5.0 个月	3.0 个月		
	事件数量 (IF)	n/a	114 (62%)	154 (85%)	184 (100%)

终点	参数	PFS IA	PFS FA / OS IA1	OS IA2	OS FA
关键次要终点: OS	双侧 $\alpha$	0.001	0.0086	0.028	0.049
	有效性界值	n/a	HR = 0.61	HR = 0.70	HR = 0.74
	中位 OS 差异 <sup>a</sup>		14.0 个月	9.6 个月	7.8 个月

基于预期纳入的事件数量，T-DXd 和 SoC 之间的界值和中位值差异具有指示性，假设 SoC 的中位 PFS 为 9 个月，中位 OS 为 22 个月。

FA=最终分析；HR=风险比；IA=期中分析；n/a=不适用；IF=试验信息比例；OS=总生存期；PFS=无进展生存期；SoC=标准治疗；T-DXd=trastuzumab deruxtecan。

## 9.2 样本量确定

将筛选/入组约 5500 名受试者（包括预筛选，请见第 1.3.1 节），使约 264 名受试者随机分配至研究干预治疗组（每组的 132 名受试者），其中包括约 40 名中国随机化受试者（占全球队列的 15%）。上述基于假设接受预筛选的受试者 HER2 突变阳性率约为 2.0%，“无 HER2 突变”检测合格性标准的筛选失败率为 25%。如有必要，全球入组完成后，可仅在中国大陆继续入组（直至达到目标 40 名受试者）。

约 264 名受试者（每组的 132 名）的样本量可提供足够的把握度证明 T-DXd 和 SoC 在主要终点 PFS 在 FAS 人群中的统计学显著差异。基于 5% 的双侧显著性水平，假设两个治疗组生存分布均呈指数分布，最终 PFS 分析时共计 189 起 PFS 事件（72% 成熟度）将提供 90% 以上的把握度检验 HR 为 0.62（中位 PFS 从 9 个月[Gandhi et al 2018]延长至 14.5 个月）。PFS FA 预计在首名受试者随机化后约 38 个月（随机化完成后 12 个月）进行，OS FA 预计在首名受试者随机化后约 63 个月（随机化完成后 27 个月）进行。在预估分析时间时，假定受试者入组率非均匀（即入组时间为 26 个月）。研究开始后 t 时随机分配的受试者总比例假定为  $(t/D)^{1.5}$ ，其中 D 为总入组时间。如果 PFS 分析具有显著性，则该研究还可提供 75% 的把握度用于证明 OS 的统计学显著差异。基于 5% 的总体双侧显著性水平并考虑 2 个 OS IA，假设两个治疗组生存分布均呈指数分布，则共需 184 起 OS 事件（70% 成熟度）检验 HR 为 0.67（中位 OS 从 22 个月延长至 32.8 个月）。

注：“入组”指受试者或其法定代理人在完成知情同意程序后同意参与临床研究。为确定是否符合参与研究的要求而进行筛选，但在研究中未进行随机分配的潜在受试者视为“筛选失败”。参见第 1.3.1 节。将采取措施确定预筛选失败的受试者与主要筛选评估失败的受试者，以便在临床研究报告中适当报告。

## 9.3 分析人群

下列人群定义为：

表 15 分析人群

人群/分析集	描述
入组	所有签署 ICF 的受试者
FAS	研究中所有接受随机化分组的受试者。FAS 将用于所有的有效性分析（包括关注有效性的 PRO）。比较将基于随机分配的干预治疗，不论实际所接受的治疗。已经进行随机化但随后未接受研究干预治疗的受试者将纳入其随机分配的治疗组参与分析。
SAF	至少接受过 1 剂研究药物（T-DXd、帕博利珠单抗、顺铂或卡铂或培美曲塞）的受试者。将依照接受的治疗对安全性数据进行总结。按照实际接受的治疗对接受错误治疗的受试者（如随机分配至治疗 A 但实际接受治疗 B 的受试者）进行总结。
PK 分析集	所有按照方案接受至少 1 剂 T-DXd 治疗且具有至少 1 个 T-DXd 给药后 PK 数据点的受试者。
ADA 分析集	SAF 中具有非缺失基线 T-DXd ADA 结果和至少一个非缺失基线后 T-DXd ADA 结果的所有受试者。采用 ADA 可评价集进行所有 ADA 分析。

ADA，抗药抗体；FAS，全分析集；ICF，知情同意书；PK，药代动力学；PRO，患者自报结局；SAF，安全性分析集；T-DXd，trastuzumab deruxtecan。

9.4 统计分析

将在首名受试者随机后 3 个月内编写研究 SAP，并在主要终点数据库锁定前完成研究 SAP 的最终修订。研究 SAP 将包括本章节所述统计分析的更技术性和更详细的描述。本节总结了最重要的终点（包括主要终点和关键次要终点）的计划统计分析。

## 9.4.1 一般考量

表 16 结果变量和分析人群总结

结果变量	人群
<b>有效性数据</b>	
PFS	FAS
OS	FAS
ORR	FAS
DoR	FAS DoR 将基于 FAS 中达到客观肿瘤缓解的受试者子集
PFS2、PFS12、OS24	FAS
CNS-PFS	FAS
NBLFS	基线脑转移的 FAS 受试者
BMFS	基线无脑转移的 FAS 受试者
TFST、TSST	FAS
MDASI-BT（改良）、NANO、CANTAB、NSCLC-SAQ、PGIS、PGIC、EQ-5D-5L	FAS
<b>研究人群/人口学数据</b>	
人口学特征	FAS
基线和疾病特征	FAS
重要方案偏离	FAS
医疗史/手术史	FAS
既往抗癌治疗	FAS
合并用药/手术	FAS
后续抗癌治疗	FAS
<b>PK 数据</b>	
PK 数据	PK 分析集
<b>免疫原性数据</b>	
免疫原性数据	列表将基于 SAF 总结将基于 ADA 可评价集
<b>安全性数据</b>	
暴露量	SAF
AE	SAF
实验室检查值	SAF
生命体征	SAF
心电图	SAF
ECHO/MUGA 扫描	SAF

结果变量	人群
PRO-CTCAE、EORTC QLQ-C30、PGI-TT、EORTC-IL123 和 IL129	SAF

ADA, 抗药抗体; AE, 不良事件; BMFS, 无脑转移生存期; CANTAB, 剑桥自动化成套神经心理测试; CNS, 中枢神经系统; DoR, 缓解持续时间; ECG, 心电图; ECHO, 超声心动图; EORTC, 欧洲癌症研究和治疗组织生活质量问卷; EORTC-QLQ-C30, EORTC 核心生活质量问卷 30; EQ-5D-5L, 欧洲五维五水平健康量表; FAS, 全分析集; IL, 项目库; ORR, 客观缓解率; MDASI-BT, MD 安德森脑肿瘤症状量表; MUGA, 多门控采集扫描; NANO, 神经肿瘤学神经评估; NBLFS, 新发无脑病变生存期; NSCLC-SAQ, 非小细胞肺癌症状评估问卷; ORR, 客观缓解率; OS, 总生存期; OS24, 24 个月时的总生存期; PFS, 无进展生存期; PFS2, 从随机化到第二次进展或死亡的时间; PFS12, 12 个月时存活且无进展的受试者比例; PGIC, 患者总体印象改变; PGIS, 患者总体印象量表-严重程度; PGI-TT, 患者总体印象量表-治疗耐受性; PK, 药代动力学; PRO-CTCAE, 不良事件通用术语标准的患者自报结局版本; SAF, 安全性分析集; TFST, 至第一次后续治疗或死亡的时间; TSST, 至第二次后续治疗或死亡的时间。

可以生成诊断为 COVID-19 的受试者相关数据总结, 以及 COVID-19 对研究开展的影响 (尤其是错过访视、延迟或终止研究干预治疗和其他方案偏离)。更多详细内容请见研究 SAP。

## 9.4.2 有效性

所有 RECIST 1.1 评估, 无论是计划的还是非计划的, 均将纳入计算。另外, 也无论受试者是否停止研究干预治疗或接受另一种抗癌治疗。

每次访视时, 将由程序根据受试者相对基线和既往评估的疾病状态, 按照 RECIST 1.1 确定一种缓解结果: CR、PR、SD、PD 或 NE。基线评估将在随机化前 28 天内进行。肿瘤缓解终点 (PFS、ORR、观察到的最佳缓解和 DoR) 将基于扫描日期和总体访视缓解。

### 9.4.2.1 盲态独立中心审查委员会 (BICR)

将由 BICR 对所有受试者放射学扫描结果进行审查。

将集中收集所有图像。由 2 名独立的放射学医师根据 RECIST 1.1 对成像扫描进行审查, 并视需要予以判定。BICR 将确定每名受试者各时间点的总体访视缓解数据 (CR、PR、SD、PD 或 NE) 和相关扫描日期 (即, 确定出现/未出现缓解或疾病进展的访视)。如果受试者的肿瘤评估结果无法评价, 则其访视缓解指定为 NE (除非有进展证据, 此时缓解指定为 PD)。然后将根据扫描日期和总体访视缓解结果推导终点 (PFS、ORR 和 DoR)。

BICR 的更多详细内容将记录在独立审查章程中。

#### 9.4.2.2 主要终点（BICR 评估的 PFS）

本研究的主要终点为 FAS（ITT 人群）中 BICR 根据 RECIST 1.1 标准评估的 PFS。

PFS 定义为从随机化日期至根据 RECIST 1.1 确定出现疾病进展或死亡（在无疾病进展情况下因任何原因所致）日期的时间，无论受试者是否退出随机治疗或在疾病进展前接受另一种抗癌治疗。对于分析时未出现疾病进展或死亡的受试者，将在其最近根据 RECIST 1.1 标准评估之后的最近评估日期删失。但是，如果受试者连续错过访视 2 次或 2 次以上，随后出现疾病进展或死亡，则将其从错过 2 次访视前末次可评价的 RECIST 1.1 评估结果的日期删失。如果受试者无可评价访视或无基线数据，则在第 1 天删失，除非在 2 次基线访视之间死亡（12 周+1 周，允许在访视窗内进行后期评估）。

对于主要终点，将使用分层 log-rank 检验比较 BICR 评估的 T-DXd 和 SoC（铂类药物[研究者选择的顺铂或卡铂]联合培美曲塞 + 帕博利珠单抗，Q3W）的 PFS，该检验以治疗为固定效应，并校正分层因素，即基线脑转移（是 vs.否）和吸烟状态（既往吸烟者 vs.从不吸烟者）。将基于 IRT 中录入的值确定统计模型中的分层变量。如果各层事件数量不足，则按照预先规定的合并策略合并分层。将采用分层的 Cox 比例风险模型预估 HR 及相应 CI，其中分层与 IRT 的分层变量相同。

按治疗组报告 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线。

PFS 的亚组分析和敏感性分析描述请见研究 SAP。

#### 9.4.2.3 次要终点

##### **总生存期（OS）**

OS 定义为从随机化日期至全因性死亡的时间，无论受试者是否退出随机治疗或接受另一种抗癌治疗。将基于已知受试者存活的末次记录日期，删失分析时未知已死亡的所有受试者。

使用与 PFS 主要终点相同的方法进行 OS 分析，以在 FAS 中比较 T-DXd 与 SoC。OS 的亚组分析和敏感性分析描述请见研究 SAP。

##### **研究者评估的无进展生存期（PFS）**

按照主要终点的描述分析研究者根据 RECIST 1.1 评估的无进展生存期。

##### **客观缓解率（ORR）**

ORR 定义为所有随机化受试者中至少出现一次访视缓解为完全或部分缓解（使用 RECIST 1.1）的受试者百分比。ORR 评估中将包含直到出现疾病进展前的数据或未出现疾病进展时的最后一次可评价数据。但是，无进展的情况下终止治疗、接受后续抗



癌治疗（需要注意的是，此分析中，放疗不视为后续抗癌治疗）且之后出现缓解的受试者将不作为缓解者纳入 ORR 计算中。

PFS 分析时，将比较 T-DXd 和 SoC 治疗组的 ORR（由 BICR 根据 RECIST 1.1 评估）。采用 Clopper Pearson 精确法获得 ORR 的 95% CI。使用点估计值及其双侧 95% CI（使用 Miettinen-Nurminen 方法（Miettinen and Nurminen 1985））报告 T-DXd 治疗组和 SoC 治疗组之间的差异。还将采用 Logistic 回归模型分析 ORR，并对与主要终点相同的分层因素进行校正。分析结果将报告为比值比（比值比大于 1 有利于 T-DXd 治疗组）及其相关 95% CI。将采用 FAS 进行上述分析。采用与上文所述的相同方法分析研究者根据 RECIST 1.1 标准评估的 ORR，作为敏感性分析。

将对肿瘤缓解（CR/PR）受试者的数量和百分比进行总结。列出所有受试者（即，FAS）的总访视缓解数据。总结所有治疗组各类别（CR、PR、SD、PD 和 NE）的最佳总体缓解，用 n（%）表示。未计划对 BOR 实施正式统计分析。

### **缓解持续时间 (DoR)**

对于根据 RECIST 1.1 标准确定达到完全或部分缓解的受试者，DoR 定义为从首次记录缓解日期至记录出现疾病进展（使用 RECIST 1.1）或死亡（未出现疾病进展）日期的时间。缓解结束时间应当与确定 PFS 终点所用的疾病进展或全因性死亡日期相同。如果受试者在出现缓解后未出现疾病进展，则其 DoR 将采用 PFS 删失时间。

将提供缓解受试者 DoR（由 BICR 和研究者根据 RECIST 1.1 标准评估）的描述性数据，包括相关 KM 曲线（将不进行正式的治疗组比较，也不计算 p 值）。将对 FAS 进行上述总结。

### **至第二次疾病进展或死亡的时间 (PFS2)**

PFS2 定义为从随机化至第二次疾病进展（第一次后续治疗后最早出现的进展事件）或死亡的时间；第二次疾病进展根据当地标准临床诊疗确定，并可能涉及以下任何一项：客观影像学成像、症状进展或死亡。对于存活且未观察到第二次疾病进展的受试者，应在以下日期中最早的日期删失：研究结束日期、已知最后存活的日期、DCO，或如果受试者未接受首次后续治疗；已知未接受首次后续治疗的最后日期（TFST 删失日期）。PFS2 分析中第一次进展为 CNS 特异性且继续接受研究干预治疗的受试者将在第一次进展日期进行删失，因为未接受后续治疗的受试者无法记录 PFS2 事件。

采用与 PFS 相同的方法进行 PFS2 分析，在 FAS 中比较 T-DXd 与铂类药物联合培美曲塞 + 帕博利珠单抗。

### **12 个月时的无进展生存期 (PFS12) 的标志性分析**

PFS12 是 PFS 的指标，定义为 12 个月时存活且无进展的受试者比例（由 BICR 和研究者根据 RECIST 1.1 评估分别列出）。在 FAS 中将按治疗组使用 KM 曲线的标志性估计值总结 PFS12（使用相应的 KM 曲线）。

### **24 个月时的总生存期 (OS24) 的标志性分析**

OS24 是 OS 的指标，定义为 24 个月时存活的受试者比例，将在 FAS 中按治疗组使用 KM 曲线的标志性估计值总结（使用 KM 曲线）。

### **中枢神经系统无进展生存期 (CNS PFS; 根据 RECIST 1.1 评估)**

根据 RECIST 1.1 评估的 CNS PFS 定义为从随机化日期至记录的 CNS 疾病进展（BICR 根据 RANO-BM 和 RECIST 1.1 标准评估）日期或全因性死亡日期之间的时间。如果出现 CNS 进展，则将 CNS 进展日期记录为最早 RECIST 1.1 评估（确定出现 CNS 进展）的日期。对于分析前未出现 CNS 进展或死亡的受试者，将在其末次可评价的 RECIST 1.1 评估的最近日期时删失。分析包括所有随机化受试者（FAS），无论受试者是否终止治疗或接受另一种抗癌治疗。将针对各治疗组构建 Kaplan-Meier 估计值。采用点估计值和 95% CI 报告 T-DXd 和 SoC 治疗组之间的中位 CNS-PFS 时间和 HR。将使用累积发生率曲线对 BICR 根据 RECIST 1.1 评估的 CNS-PFS 进行敏感性分析，其中将非 CNS 进展和死亡视为竞争事件。分析和删失规则的更多详细内容请见研究 SAP。

### **中枢神经系统无进展生存期 (CNS-PFS; 根据 RANO-BM 评估)**

根据 RANO-BM 评估的 CNS-PFS 定义为从随机化日期至记录的 CNS 疾病进展（BICR 根据 RANO-BM 标准评估）日期或全因性死亡日期之间的时间。RANO-BM 数据收集至 EoT 评估时（含）。如果出现 CNS 进展，则将 CNS 进展日期记录为最早 RANO-BM 评估（确定出现 CNS 进展）的日期。在 EoT 评估时或之前既未出现 CNS 进展也未死亡的受试者，将在其 EoT 评估时或之前末次可评价的 RANO-BM 评估的最近日期删失。分析包括所有随机化受试者（FAS），无论受试者是否退出治疗或接受另一种抗癌治疗。将针对各治疗组构建 Kaplan-Meier 估计值。采用点估计值和 95% CI 报告 T-DXd 和 SoC 治疗组之间的中位 CNS 无进展生存期时间和风险比。将使用累积发生率曲线对 BICR 根据 RANO-BM 评估的 CNS-PFS 进行敏感性分析，其中将非 CNS 进展和死亡视为竞争事件。分析和删失规则的更多详细内容请见研究 SAP。

## **9.4.3 安全性**

将使用 SAF 提供安全性总结。除另有规定外，均采用描述性统计分析法报告安全性数据。连续变量的概括性统计量将包括受试者人数、平均值、标准差、最小值、中位值和最大值。频率表 and 变化表将包括相应类别的受试者人数和百分比。除非另有说明，否则将计算总人群的百分比。

## 基线

一般情况下，统计分析的基线值为研究干预治疗首次给药前的末次非缺失值。

## 不良事件

采用最新版 MedDRA（将由阿斯利康发布用于执行活动）和 NCI CTCAE v5.0 对 AE 进行编码。

TEAE 定义为研究干预药物首次给药前未出现，或从开始研究干预治疗至研究干预治疗末次给药后 47 天期间严重度或严重性增加的 AE。另外，如果研究药物末次给药后 48 天或之后发生或加重的 SAE 与研究干预治疗相关，则将其定义为 TEAE。

在研究干预治疗末次给药后 47 天至开始新的抗癌治疗前发生的任何 TEAE 将纳入 AE 总结中。任何其他 AE 将在数据列表中标记，但不包括在总结中。

将提供各治疗组的 TEAE 概述：发生任何 TEAE、结局为死亡的 TEAE、严重 TEAE、导致终止研究干预治疗事件的 TEAE、以及导致研究干预治疗中断的 TEAE 和导致研究干预治疗剂量减少的 AE 的受试者数量和百分比。

按系统器官分类和/或首选语报告各治疗组的 TEAE，其中包括至少报告 1 起事件的受试者人数及百分比和事件数量（适当时）。

鉴于研究者评估的与研究干预治疗的因果关系、CTCAE 分级、严重性、死亡和导致终止研究干预治疗事件以及与研究干预治疗相关的其他措施、AESI、其他显著 TEAE，将提供单独的 TEAE 表。

TEAE 列表将包括各单个 TEAE 的详细内容。

将单独报告开始研究干预治疗前发生的 AE、TEAE 和治疗后 AE。

## 生命体征

对于各计划基线后访视，将报告所有生命体征参数的描述性统计量的实测值和相对基线变化。

有关生命体征分析的详细内容请见研究 SAP。

## 实验室参数

将报告各治疗组的实验室参数。

对于各计划基线后访视，将报告所有临床生化和血液学参数的描述性统计量的实测值和相对基线变化。

对肝脏参数升高进行 HL 评估，并适当报告。

尿分析的变化表将针对最大值报告治疗分类的基线评估结果。

支持性实验室列表将包括各受试者的实测值和相对基线变化以及异常结果。

## 9.4.4 其他分析

### 9.4.4.1 药代动力学与药效学

将采用 PK 分析集对 PK 数据进行总结。将列出每名受试者各采样时间的 T-DXd、总抗 HER2 抗体和 DXd 的 PK 浓度数据，并列出所有可评价受试者各给药日的上述浓度数据。可能计算描述性统计量。

有关 PK、群体 PK、药效学、PK/药效学关系和/或暴露-反应关系/安全性分析的详细内容，请见数据库锁定前定稿的单独 PK SAP。群体 PK 分析和药效学分析可能与主要 CSR 分开报告。

### 9.4.4.2 生物标志物

将根据预先规定的标准评估各治疗组中受试者的生物标志物状态。将报告 HER2 突变以及探索性生物标志物（如适用）与临床结果（包括但不限于）- PFS、ORR 和 OS 之间的关系。将在单独的分析计划中描述探索性生物标志物分析，并与 CSR 分开报告。该生物标志物评估结果在 CSR 或其增补版中报告，或单独在科学报告或发表文献中报告。此外，该生物标志物评估结果可与研究干预治疗的其他研究的生物标志物数据合并，以生成用于在未来研究中检验的假设。

### 9.4.4.3 可选择的探索性遗传学样本

将在 CSR 之外单独报告数据（请见附录 D）。

### 9.4.4.4 免疫原性数据

将按照受试者列出免疫原性结果，并对产生可检测 T-DXd ADA 的受试者数量和百分比进行总结。将对确认为 T-DXd ADA 阳性样本的免疫原性滴度和中和 ADA 数据进行列表。

如果数据允许，将评估免疫原性的影响以及中和特性对 PK、药效学、有效性和安全性的影响。

#### 9.4.4.5 临床结果评估

纳入临床结果评估（包括 PRO）以支持表 5 中定义的次要和探索性终点，并将按照研究 SAP 中的描述进行总结。

将使用来自 NANO、CANTAB 和 MDASI-BT（改良）的数据进行进一步的探索性分析，以评估这些工具未来用于评价神经认知的性能。这些分析将在数字患者解决方案的单独探索性 SAP 中详细说明。

#### 一般考量

根据表 5 中定义的终点质量标准，和表 16 中规定的分析人群对 COA 数据进行所有分析。

将根据现有指南使用开发人员定义的评分算法进行评估，不使用开发人员定义的评分指南的工具将使用原始项目水平值进行分析，并按照反应量表中的描述进行报告，除非研究 SAP 中另有说明。采用适合测量量表的方法进行描述性分析，分析详细内容请见研究 SAP。

将报告每个评估时间点所有 COA 测量指标的依从性。更多详细内容请见 SAP。

选定 PRO 量表的分析可能包括使用重复测量混合模型分析相对基线变化。可能报告各治疗组校正的相对基线预估值的平均变化以及相应的 95% CI，同时列出治疗差异的总体预估值、95% CI 和 P 值。

其他分析可能包括至恶化时间（HR 和 KM 曲线）、描述性统计量（较基线评分的绝对和未校正变化、用于项目水平分析的受试者百分比）和图示（如适用）。

### NSCLC-SAQ

#### 评分

将根据 NSCLC-SAQ User Manual（C-PATH）对 NSCLC-SAQ 进行评分，包括 FDA COA 资格声明（CDER 2018）中定义的 NSCLC-SAQ 总评分。还将根据每个项目的反应量表对 7 个单个症状项目分别进行评分。

#### 分析方法

将使用咳嗽、呼吸困难和胸痛单项评分进行至肺部症状持续恶化时间的分析，如表 5 中次要终点定义所述。将采用与主要 PFS 终点分析相同的方法，通过分层 log-rank 检验分析 TTSD。将推导出定义症状恶化的有意义变化阈值，并将其选为单独的预先规定的心理测量 SAP 的一部分。如果受试者在基线后 2 个或 2 个以上连续时间点报告出现有意义的恶化，则符合持续恶化标准。T-DXd 相对于铂类药物联合培美曲塞+帕博利珠

单抗治疗的作用通过 HR 及其相应的 CI 和 p 值进行估算。将按治疗组报告 Kaplan-Meier 曲线。各治疗组发生事件的受试者以及删失的受试者的数量和百分比的总结将与中位值一同提供。

出于探索性目的，将对 NSCLC-SAQ 总分重复该分析。

## 患者报告的耐受性结局评估

根据表 5 中次要终点定义的患者报告耐受性结局分析，将根据每个工具的指南进行评分，并使用以下定义的描述性方法进行分析。所有分析将基于观察到的非缺失数据。缺失数据不进行填补，除非在 SAP 中规定用于探索性目的或支持敏感性分析。

上述评估生成的数据的探索性分析定义请见研究 SAP。

## 症状性不良事件

根据 PRO-CTCAE 测量系统、EORTC-QLQ-C30 和 EORTC-IL 中选定症状测量的症状性 AE 将采用 SAF 人群进行评价。将基于以下分析对这些症状进行总结：

- 1 根据接受的治疗，将使用表格和图形形式报告从第 1 周期第 1 天至 EoT 期间每个时间点报告不同水平的每种症状性 AE 的受试者比例。
- 2 根据接受的治疗，将使用表格和图形形式报告受试者在第 1 周期第 1 天至 EoT 的所有可用时间点报告的每起症状性 AE 的最差（基于严重度、频率、干扰或数量）反应选项。
- 3 每起症状性 AE，即在第 1 周期第 1 天研究药物首次给药前报告存在任何症状的受试者比例。
- 4 根据接受的治疗，报告每起症状性 AE 的症状较基线恶化的受试者比例。至基线/研究药物首次给药前（根据接受的治疗），按研究访视列出。
- 5 对于每起症状性 AE，根据接受的治疗，与基线相比，每起症状性 AE 从评分 < 3（0-4 分）恶化至评分为 3 或 4 的受试者比例。

## 总体副作用困扰

将使用以下分析描述通过单项 PGI-TT 评估测量的总体副作用困扰：

- 1 根据接受的治疗，将使用表格和图形形式报告在每个时间点通过 PGI-TT 测量的报告各水平总体副作用困扰的受试者比例。出于探索性目的，还将描述每个时间点报告评分≥4（“相当”）的受试者比例，作为补充分析。

- 2 根据接受的治疗，将使用表格和图形形式报告从第 1 周期第 1 天至 EoT 期间所有可用时间点受试者通过 PGI-TT 报告的最差（最高）反应选项。

### **身体机能**

将根据治疗期间维持（或相对改善）其第 1 周期第 1 天基线身体机能水平的受试者比例评价表 5 中定义的身体机能次要终点（通过 EORTC-QLQ-C30 身体机能评分评估，或当未在 EORTC QLQ-C30 中采集时使用 EORTC-IL19）。注：身体机能的耐受性相关变化预期不会与改善相关，但出于本分析的目的，确实改善的受试者将被归类为“维持”。该分析将在每次基线后评估时进行，直至 EoT。该分析以及身体机能的其他探索性分析的更多详细信息将在研究 SAP 中定义。

将推导出定义身体机能恶化的有意义的变化阈值（并确定评分稳定或改善的受试者百分比），并选择该阈值作为单独的预先规定的心理测量 SAP 的一部分，在 CSR 或其增补版中报告，或单独在科学报告或发表文献中报告。

### **WHO/ECOG 体能状态**

按访视和治疗组总结 FAS 人群中 WHO/ECOG 体能状态。

#### **9.4.4.6 医疗资源利用与卫生经济学**

为研究治疗和疾病对医疗资源使用的影响，采集以下变量：

- 研究方案要求的访视范围之外的计划和非计划医院就诊（包括医生访视、急诊就诊、白天就诊和住院）。
- 受试者报告的主要体征和症状。
- 住院时间。
- 入住重症监护病房的所有时间。
- 步骤和检查。

过夜住院治疗时，如果研究干预治疗开始日期晚于住院治疗开始日期（住院治疗时间 = 住院治疗结束日期 – 住院治疗开始日期 + 1），则住院治疗时间计算方法为，出院日期（或死亡日期）和开始住院治疗日期或开始研究干预治疗日期之间的差值。出院日期缺失的受试者，计算方法为可获得数据的最后一天日期和住院开始日期之间的差值。使用相同的方法计算入住重症监护病房的时间。

## 分析方法

将提供各组以下方面的描述性统计数据（包括平均值、中位值、范围或频率以及百分比）：不同类型的住院、住院至少 1 晚患者的住院时长、收住重症监护/加护病房患者的住院时长以及受试者表现出的主要体征或症状。

### 9.4.4.7 第三/探索性终点

第三/探索性终点的统计分析（包括 NBLFS、BMFS、TFST 和 TSST）详见研究 SAP。

## 9.5 期中分析

当发生约 152 起 PFS 事件时（估计发生在首名受试者随机化后 31 个月（随机化完成后 5 个月）），将在 FAS 中基于 BICR 根据 RECIST 1.1 评估的 PFS 进行有效性 IA。将进行分层 log-rank 检验以检测 T-DXd 组和 SoC 组之间的 PFS 差异。基于 0.6% 的双侧显著性水平并使用 Haybittle-Peto 消耗函数（Haybittle 1971, Peto et al 1976），PFS 的 IA 将有约 58% 的把握度检测到风险比为 0.62（中位 PFS 从 9 个月延长至 14.5 个月）。

基于 FAS 中的 OS，还将进行 1 次管理性 OS IA 以及 2 次有效性 IA。将仅在 PFS 无效假设被拒绝时正式检验 OS。将在 PFS IA 时进行管理性 OS IA，不进行正式检验。对于 OS 假设检验，采用近似 O'Brien-Fleming  $\alpha$  消耗法的 Lan DeMets 消耗函数，在 2 次 IA 和 FA 之间分配 4.9% 的  $\alpha$ （Lan and DeMets 1983）。如果未进行 PFS FA，首次 OS IA 将在观察到约 114 起 OS 事件后进行，预计在首名受试者随机化后 38 个月（随机化完成后 12 个月）。当观察到约 154 起 OS 事件时，将进行第二次 OS IA。预计将在首名受试者随机化后约 50 个月（随机化完成后 24 个月）进行该分析。2 次 OS IA 将采用与 PFS IA 类似的分层 log-rank 检验。

根据 O'Brien-Fleming  $\alpha$  消耗法，通过分析时可用的试验信息的比例确定每次 IA 的显著性水平。表 14 提供了预期有效性决策停止边界。

研究 SAP 将更详细地描述计划的 IA。

## 9.6 独立数据监查委员会

关于监查委员会结构的详细内容，请见附录 A 5。

将召集由独立专家组成的 IDMC，并在前 40 名受试者随机化后召开会议，以审查安全性数据，并基于安全性结果，提出继续、修改或停止研究的建议。此后，该委员会将大约每 6 个月召开一次会议，并在每次会议上根据安全性结果提出继续、修改或停止研究的建议。IDMC 将审查非盲态安全性数据。



另外，还可能要求 IDMC 审查有效性数据。对于 PFS IA，IDMC 将审查非盲态期中数据，并告知阿斯利康是否达到本节中规定的期中界限。

有关 IDMC 程序、流程和 IA 的完整详细内容，请见 IDMC 章程。也可根据需要安排临时 IDMC 会议。

### 9.6.1 间质性肺病裁定委员会

建立独立 ILD 裁定委员会并制定章程，以审查所有潜在的 ILD/非感染性肺炎病例。为了确保进行充分评估，可能会向裁定委员会提供临床数据库中的其他相关数据，以便充分鉴定病史（例如吸烟、放疗和肺部病史）、诊断评价结果、治疗和事件结局。更多详细内容请见 ILD 裁定章程。

## 10 辅助文件和操作考察因素

## 附录A 药政监管、伦理学和研究监管考察因素

### A 1 药政监管和伦理学考察因素

- 本研究将按照 CSP 和以下要求实施：
  - 基于国际指南（包括赫尔辛基宣言和国际医学科学组织理事会国际伦理学指导原则）的伦理学共识原则。
  - 适用的 ICH GCP 指导原则。
  - 适用的法律法规。
- 研究开始前，研究者必须将 CSP、CSP 修订案、ICF、IB 和其他相关文件（例如广告）提交至 IRB/IEC 进行审查，并获得 IRB/IEC 的审查和批准。
- 任何 CSP 修订案均需在研究设计变更实施前获得 IRB/IEC 和适当药政监管部门的批准，但消除研究受试者的即刻风险所需的变更除外。
- 阿斯利康将负责从相关药政监管部门获得实施研究所需的批准。该职责可委托给 CRO，但责任仍由阿斯利康承担。

### 严重不良事件的药政监管报告要求

- 发生 SAE 后，研究者必须立即通知阿斯利康，以承担保障临床研究受试者安全性和研究干预治疗安全性的法定义务和伦理责任。
- 阿斯利康有法律责任向当地药政监管部门和其他药政审批机构通报临床研究中研究干预的安全性。阿斯利康将遵守与向药政监管机构、IRB/IEC 和研究者报告安全相关的特定国家/地区监管要求。
- 对于所有研究（使用医疗器械的研究除外），必须根据当地药政监管要求和阿斯利康政策，撰写可疑非预期严重不良反应的研究者安全性报告，并在必要时转发给研究者。
- 研究者从阿斯利康处收到描述 SAE 或其他特定安全性信息的研究者安全性报告（如，SAE 的总结或列表）后，将对其进行审查，随后与 IB 一起存档，并根据当地要求通知 IRB/IEC。

### A 2 财务公开

研究者和协助研究者将按要求向阿斯利康提供充足准确的财务信息，以能够让阿斯利康向相关药政监管部门递交完整、准确的财务证明或公开声明。研究者负责提供研究期间直至研究完成后 1 年的财务信息。

### A 3 知情同意流程

- 对于既往无 HER2 突变检测结果的受试者，必须签署预筛选 ICF，以采集 HER2 突变检测样本，用于中心实验室检测。
- 研究者或其代表将向受试者或其合法授权代表解释研究的性质，并回答与本研究有关的所有问题。
- 应告知受试者可自愿选择是否参与研究，有权拒绝参与且研究期间可以因任何原因在任何时间撤回知情同意书。受试者或其合法授权代表需要签署一份知情同意声明，该声明符合 21 美国联邦法规 50、当地法规、ICH 指导原则、健康保险流通与责任法案要求（若适用）以及 IRB/IEC 或研究中心的规定。
- 病历中必须包括受试者入选研究前已签署知情同意书的声明，并记录签署日期。授权获取知情同意的人员也必须在 ICF 上签字。
- 在参与研究期间，受试者必须重新签署最新版本的 ICF。
- 必须向受试者或其合法授权代表提供一份 ICF 副本。

接受重新筛选的受试者需要签署新的 ICF

如果受试者拒绝参与本研究任何自愿的探索性遗传研究部分，受试者不会受到任何处罚或遭受任何利益损失，并且将不会从研究其他部分排除。

如果受试者配偶在研究干预药物给药期间或末次给药后 4 个月内怀孕，则要求该配偶签署“针对研究受试者妊娠配偶的成人研究知情同意书”，并提供相应的妊娠信息。

ICF 将包含一个说明并记录采集和使用的任何强制性和/或可选人体生物样本的单独章节。研究者或授权指定人员将向每名受试者解释将对样本进行分析的目的以及任何将来可能的用途。将告知受试者可以随时拒绝参与任何可选样本的采集或拒绝将样本用于将来用途，并可以在样本存储期间随时撤回其同意书，且不需要任何理由。

### A 4 数据保护

- 阿斯利康将为各受试者分配唯一标识符。传送至阿斯利康的所有受试者记录或数据集仅含有标识符，不包括受试者姓名或任何识别受试者的信息。
- 必须告知受试者，阿斯利康将根据当地数据保护法律使用研究相关的个人数据。还必须在知情同意书中向受试者解释其数据的公开和使用水平。
- 必须告知受试者，其病历可能由临床质量保证稽查员或阿斯利康指定的其他授权人员、相应的 IRB/IEC 成员和药政监管部门的检查员进行检查。

如果未事先说明，生物标志物是否具有临床意义未知，则阿斯利康不会向受试者、其家属、任何保险公司、任何雇主、研究者、全科医生或任何其他第三方提供生物标志物评估结果，除非法律要求；然而，阿斯利康可能与研究合作伙伴共享数据和生物样本，例如第一三共。

除 CSP 中所述目的之外，受试者的样本不会用于其他任何目的。

## A 5 委员会结构

阿斯利康代表与患者安全性部门磋商，持续密切监测所有阿斯利康临床研究的安全性。解决发现的问题；例如可能涉及 CSP 修订和研究者信件的情况。

## A 6 临床研究数据传播

获得可用的研究结果总结后，可登录网站 <http://astrazenecaclinicaltrials.com> 和 <http://www.clinicaltrials.gov>，了解临床研究详情。根据研究实施国家的法规，临床研究和/或研究结果总结也可通过其他网站获得。

## A 7 数据质量保证

- 所有研究相关的受试者数据均记录在 eCRF 中，通过电子方式传输至阿斯利康或指定人员的数据除外（例如，实验室数据）。研究者负责通过在 eCRF 上进行手写或电子签名核实数据录入准确、正确。
- 研究者必须保存可支持录入 eCRF 的信息的准确文件（原始数据）。
- 研究者必须同意进行研究相关监查、稽查、IRB/IEC 审查和主管机构检查，并提供对原始数据文件的直接访问权限。
- 在综合质量风险管理计划和监查计划等阿斯利康内部文件中提供了描述策略（例如，运营部和质量部基于风险的举措，如风险管理和规避策略，以及基于风险的分析监查）、方法、责任和要求的监查详细内容，包括处理非依从性问题和监查技术（中心、远程或现场监查）。
- 阿斯利康或指定人员负责本研究的数据管理，包括数据的质量核查。
- 阿斯利康对委派给其他个人的活动负责（例如 CRO）。
- 研究监查员将进行持续原始数据验证，以确认由授权的中心工作人员输入到 eCRF 中的数据准确、完整、可从源文件中查证；受试者的安全性和权利受到保护；研究按照现行批准的 CSP 和任何其他研究协议、ICH GCP 和所有适用的监管要求实施。
- 对于本研究执行相关的记录和文件（包括签署的 ICF），研究者将在研究结束后保存 15 年（根据 CSP 中的规定），除非当地法规或机构政策要求保留更长时间。未

得到阿斯利康书面同意的情况下，保留期内不能毁坏任何记录。未得到阿斯利康书面同意的情况下，不得将任何记录传送至其他位置或机构。

## A 8 源文件

- 源文件提供受试者参与研究的证据，并证明所收集数据的完整性。源文件在研究者所在的研究中心归档。
- eCRF 中报告的和 eCRF 中录入的转录自源文件的数据必须保证与源文件一致，若出现偏差，必须进行解释。研究者可能需要索取既往病历或者转移记录，具体视研究而定。同样也必须获得当前的病历。
- 源文件是指临床发现、观察结果或临床研究中重建和评价研究所需的其他活动的原始记录和原始记录认证副本中的所有信息。原始数据包含于源文件（原始记录或认证副本）中。
- 所有影像扫描的电子版将作为源文件保存。
- 非中心实验室 HER2 检测结果的电子版将作为源文件保存。

## A 9 研究开始与终止和研究中心启动与关闭

研究开始日期是指临床研究开放招募受试者的日期。

首次招募行动是可招募潜在受试者的第一个研究中心开放/激活日期，并成为研究开始日期。

阿斯利康指定人员有权根据阿斯利康自行判断，随时因任何原因关闭研究中心或终止研究。在研究完成后将关闭研究中心。在所有必要文件和研究材料均得以采集且研究中心关闭访视已进行的情况下认为研究中心已关闭。

如果存在合理原因，并在计划终止前已充分告知，研究者可随时启动研究中心关闭程序。

阿斯利康或研究者提前关闭研究中心的原因可能包括但不限于：

- 研究者未能遵守 CSP、IRB/IEC 或当地卫生管理部门的要求、阿斯利康规程或 GCP 指导原则。
- 研究者招募的受试者数量不足。
- 停止研究干预治疗的进一步开发。

如果研究提前终止或暂停，按照适用的药政监管要求的规定，阿斯利康应立即将终止或暂停的原因告知研究者、IEC/IRB、药政监管部门和研究中使用的任何 CRO。研究者应立即通知受试者，并确保受试者获得适当的治疗和/或随访。

来自关闭的研究中心的受试者可转至其他研究中心继续该研究。

## A 10 出版政策

- 本研究的结果可以文献发表或在科学会议上报告。如果属于可预测情况，研究者需承诺在投稿前向阿斯利康递交所有草稿或摘要。这有助于阿斯利康保护所有权信息并提供意见。
- 阿斯利康将按照规定发表研究结果。依照标准的编辑规定与道德操守，阿斯利康通常会支持多中心研究以整体而非以单个中心数据的形式发表。在这种情况下，通过双方协商指定协调研究者。
- 署名将由共同协商决定，并符合国际医学期刊编辑委员会的署名要求。

## 附录B 不良事件：定义和记录、评价、随访和报告的程序

### B 1 不良事件的定义

AE 是指受试者或临床研究受试者接受一种研究干预治疗后发生的任何不利医学事件（所评价恶性肿瘤的进展除外），且事件与此治疗之间无需存在因果关系。因此，AE 可以是暂时与某一种药物使用存在关联的任何不利或非预期体征（如异常实验室检查结果）、症状（如恶心、胸痛）或疾病，无论其是否与该研究干预治疗有关。

使用术语 AE 的目的是纳入严重和非严重 AE，且可纳入既存医学状况恶化。AE 可能发生在任何时间，包括导入期或洗脱期，甚至未给予研究干预治疗期间。

### B 2 严重不良事件定义

SAE 是指研究期间（即，导入期、治疗期、洗脱期和随访期）发生的符合以下一项或多项标准的 AE：

- 导致死亡。
- 立即危及生命。
- 需要患者住院治疗或者延长住院的时间。
- 导致永久或显著的残疾或功能丧失。
- 先天性异常或出生缺陷。
- 是一种可能危害受试者或可能需要药物治疗以预防上述结果之一的重要医学事件。

研究期间报告的**恶性肿瘤** AE 通常评估为**严重** AE。如果不适用其他严重性标准，则应采用“重要医学事件”标准。但是，在某些情况下，应根据单个事件进行医学判断，以阐明恶性肿瘤事件应评估并报告为**非-严重** AE。例如，如果将肿瘤纳入作为病史且研究期间所出现进展，但进展未改变恶性肿瘤的治疗和/或预后，则 AE 可能不满足被评估为严重 AE 的属性，但是将恶性肿瘤进展报告为 AE 这一情况有效，并且应照此进行。此外，某些类型的恶性肿瘤（在不需要住院的常规治疗后未远端扩散）可能被评估为非严重 AE；实例包括 1 期基底细胞癌和通过锥形活检切除的 1A1 期宫颈癌。

上述说明仅适用于质询的恶性肿瘤事件是新的恶性肿瘤（即，判断标准为该恶性肿瘤不是入组研究时的恶性肿瘤，没有正在接受研究中的研究干预治疗，不是研究中新发生的恶性肿瘤或现有肿瘤转移进展）。作为正常（即便罕见）进展的一部分，发生转化的恶性肿瘤（如，B 细胞慢性淋巴细胞白血病 Richter 转化为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤）不应被视为新的恶性肿瘤。



## 危及生命

“危及生命”是指当 AE 发生时受试者有立即死亡的风险，或怀疑使用或继续使用该药品会导致受试者死亡。“危及生命”并不是指 AE 以更严重形式发生时可能导致死亡（例如，未发生肝衰竭而缓解的肝炎）。

## 住院治疗

在门诊急诊室治疗的疾病本身不属于 SAE，尽管导致此症的病因可能是严重 AE（如支气管痉挛、喉水肿）。如果疾病在受试者入组研究之前已经存在，在研究期间未发生非预期的恶化，则对于研究前或研究期间计划的住院和/或外科手术不视为 AE。

## 重大医学事件或医学治疗

在重大医学事件可能不会立即危及生命或导致死亡、住院治疗、残疾或丧失行动能力，但可能危害受试者或可能需要药物治疗以预防出现上述严重定义中的一种或多种结果的情况下，应进行医学和科学判断，确定该病例是否为严重 AE。通常认为上述事件为严重事件。

仅凭停止可疑药物并不意味着该事件为重要医疗事件；须经过医学判断。

- 严重度尚不需要插管但需要氢化可的松 IV 注射治疗的血管性水肿。
- 扑热息痛（对乙酰氨基酚）用药过量所致的肝脏毒性，需要接受 N-乙酰半胱氨酸治疗。
- 因过敏性支气管痉挛在急救室或家中进行强化治疗。
- 未导致住院治疗的血液恶质病（例如，需要输血的中性粒细胞减少症或贫血等）或惊厥。
- 发生药物依赖或药物滥用。

## 严重度评定量表：

对于指定 CTCAE 分级的所有事件，将采用最新修订版（5.0 版）NCI CTCAE 分级标准。对于未指定 CTCAE 分级的事件，应采用 CTCAE 标准中的建议，即将轻度、中度和重度事件转换为 CTCAE 分级。CTCAE 版本的副本可从癌症治疗评价项目网站（<http://ctep.cancer.gov>）下载。应明确描述 CTCAE 的适用版本。

- 轻度（出现体征或症状，但是可以耐受）。
- 中度（不适的程度足以干扰正常活动）。
- 重度（丧失行动能力，无法进行正常活动）。

区分严重和重度 AE 尤为重要。重度是一种强度的度量，而严重则由附录 B 2 中的标准定义。重度 AE 不一定被视为严重 AE。例如，持续数小时的恶心可能被认为是重度恶心，但并非 SAE，除非它符合附录 B 2 中所示的标准。另一方面，仅导致有限程度的残疾的中风可被视为轻度中风，但当其满足附录 B 2 中所示的标准时即可能是 SAE。

### B 3 因果关系问题解读指南

在评估因果关系过程中，决定 AE 与药物之间是否存在“合理可能性”时，应考虑以下因素。

- 时间进程。疑似药物暴露。受试者实际是否接受了疑似药物的治疗？AE 的发生是否与可疑药物给药之间存在合理的时间关系？
- 与药物已知特征的一致性。该例 AE 是否与对可疑药物（药理毒理）或相同药理学分类药物的既有信息一致？或者，是否可以从药理学特性来预测不良事件的发生？
- 去激发经历。在停用可疑药物或降低可疑药物剂量后，AE 是否缓解或改善？
- 无其他病因。无法通过另一种病因（如，原发疾病、其他药物、其他宿主或环境因素）合理解释 AE。
- 再激发治疗。如果在停药后再次使用可疑药物，AE 是否会再次出现？阿斯利康一般不推荐或不支持再次给药。
- 实验室检查。某项具体的实验室检查（如果实施）已证实此类因果关系。

在难以确定的情况下，可以考虑其他因素，例如：

- 这是否为已知的用药过量表现？
- 是否存在已知的作用机制？

如果在审查相关数据后，有证据表明个体病例的因果关系存在“合理可能性”，则将因果关系评定为“相关”。在一般情况下，因果关系为“合理可能性”是指有事实（证据）或参数提示因果关系。

根据信息量足够支持合理判断的现有数据基础上进行因果关系评估。若没有可用事实或数据表明存在因果关系，则将事件评估为“无关”。

对于因有效性缺乏而引起所研究疾病加重的情况，认为其因果关系不存在合理可能性。

## B 4 用药错误

出于本临床研究目的，用药错误是指阿斯利康研究干预治疗过程中对受试者造成危害或可能对受试者造成危害的一种非故意用药失败或错误。用药错误不是指药物缺乏疗效，而是在研究中心工作人员或受试者管理药物时出现的人为过失或流程不当。

用药错误包括以下几种错误情况：

- 已发生。
- 在受试者接受药物前发现并阻止的用药错误。
- 未发生用药错误，但该情况被认为可能导致错误。

临床研究中报告的用药错误事件示例：

- 药品名称混淆。
- 发放错误（如，药物配备不当，即使实际上未给予受试者）
- 并未按说明给药，如，给药途径或给药部位错误。
- 未按说明服药，例如，应作为固体片服用的片剂在水中溶解。
- 未按照使用说明贮藏药物，例如，应在室温下贮藏却置于冰箱中。
- 接受药物的受试者错误（排除 IRT 错误）。
- 给予受试者错误的药物（排除 IRT 错误）。

在临床研究中无需报告为用药错误的事件示例：

- 与 IRT 有关或 IRT 所致的错误-包括导致上述事件之一的错误，否则该事件则为用药错误。
- 受试者意外漏服药物，例如，忘记服药。
- 意外用药过量（将被收集为用药过量）。
- 受试者未归还未用的药物或空包装。
- 与开放性研究中的基础和急救药物、或标准治疗用药（即使是阿斯利康产品）相关的错误。

用药错误不视为 AE，但 AE 可能系用药错误所致。

## 附录C 人体生物样本的处理

### C 1 保管链

对于所有样本而言，全面的保管链应贯穿样本的整个生命周期。

各中心的研究者应保持收集自受试者的生物样本贮藏于研究中心期间具有全面可追溯性，直至样本被运输或处理（适当时），并记录研究中心样本相关的处理信息。

贮藏和使用期间，样本接收者应对样本进行完整追溯，直到完成使用、处理或直到进一步运输，并保存关于样本接收以及运输或处理的记录。

阿斯利康或委托代表通过内部流程、研究中心的监查、稽查或流程检查和外部实验室供应商的合同要求监管整个生命周期。

保存供日后使用的样本均将贮藏在阿斯利康指定的生物样本库或其他样本存档机构，并由相应的阿斯利康团队在样本生命周期剩余部分进行追踪。

若需要，阿斯利康将确保根据当地法规或在保留期限结束时（以较早时间为准），将剩余的生物样本返还研究中心。

### C 2 撤回捐献生物样本的知情同意书

若受试者特别撤回关于后续使用捐献生物样本的知情同意书，则处理/销毁/返还该样本，并记录所采取的措施。如果已经分析了样本，阿斯利康没有销毁这项研究结果的义务。在撤回程序中受试者将被告知可以选择不参与捐献生物样本的后续使用。如果受试者决定终止，则捐献样本将被处置。如果受试者撤回同意书但未选择终止捐献样本的后续使用，则将按照 CSP 使用样本。

在撤回生物样本的知情同意书后，应根据知情同意书中概述的撤回程序考虑是否继续参与研究。

研究者：

- 确保立即向阿斯利康或代表强调受试者已撤回关于使用捐献样本的知情同意书。
- 确保立即识别、处理（若适当）在研究中心贮藏的该受试者的相关人体生物样本，并记录所采取的措施。
- 确保通知受试者和阿斯利康样本的处理情况。

阿斯利康确保立即将撤回知情同意书告知存有该样本的机构并确保对样本进行适当处理或返还，记录所采取的措施并通知研究中心。

### C 3 国际航空运输协会（IATA）6.2 指南文件

#### 生物危害样本的标签和运输

国际航空运输协会（<https://www.iata.org/whatwedo/cargo/dgr/Pages/download.aspx>）将传染性物质分为 3 类：A 类、B 类或豁免物质。

**A 类传染性物质**系指在发生暴露时，可导致健康的人或动物永久性残疾、危及生命或致死性疾病的传染性物质。

**A 类病原体**包括埃博拉、拉沙热病毒等。符合这些导致人类或人类和动物均发生疾病的标准的传染性物质必须划为 UN 2814。仅在动物中引起疾病的传染性物质必须划为 UN 2900。

**B 类传染性物质**是指不符合 A 类标准的传染性物质。B 类病原体包括甲、丙、丁、戊型肝炎病毒等。为各病原体指定以下 UN 编号和正确运输名称：

- UN 3373-生物物质，B 类。
- 按照 UN3373 和 IATA 650 操作指南进行包装。

**豁免类**—不含传染性物质的物质或在人类或动物中不太可能引起疾病的物质不受上述法规制约，除非其符合纳入另一类的标准。

- 根据 IATA 法规，临床研究样本归入 B 类或豁免类。
- 临床研究样本通常在常温下采用符合 IATA 650 要求的包装进行包装和运输。（<https://www.iata.org/whatwedo/cargo/dgr/Documents/DGR-60-EN-PI650.pdf>）。
- 对于用干冰保存运输的生物样本，需要额外提供干冰内容物的危险品质量标准。

## 附录D 可选基因组计划样本

### D 1 DNA 使用/分析

- 阿斯利康计划收集和贮藏遗传研究用 DNA，用于探索遗传变异如何影响临床参数、疾病风险和预后以及药物反应。遗传研究可能有助于更好地理解疾病，更好地诊断疾病或使医疗出现其他改善，也可能发现新的诊断、治疗方法或用药。因此，在当地法规和 IRB/IEC 允许时，将采集签署知情同意书受试者的血样用于 DNA 分析。
- 本项可选的遗传研究可能涉及对受试者 DNA 结构（即，整个基因组）的分析。
- 遗传分析结果可在单独的研究总结中报告。
- 阿斯利康将在安全的存储空间储存 DNA 样本，采取充分的措施保护机密性。
- T-DXd 研究期间对样本进行保留，留存时间自研究结束之日（根据 CSP 中的规定）起不超过 15 年或不超过当地法规要求的期限。

### D 2 基因学研究计划和程序

#### 遗传研究人群选择

- 询问所有受试者是否愿意参与该遗传研究。参与研究完全出于自愿，若受试者拒绝参与，不会受到任何处罚或利益损失。受试者不会从主研究的任何部分中剔除。

#### 入选标准

入选该遗传研究的受试者必须满足 CSP 正文中的所有入选标准，并提供有关基因组计划采样和分析的知情同意书。

#### 排除标准

- 该遗传研究的排除标准包括主研究中规定的任何一项排除标准或以下任何一项：
  - 既往接受过同种异体骨髓移植。
  - 采集遗传样本的前 120 天内，输注非去白细胞血液或血液成分。
  - 基因组计划不会收集健康志愿者和儿科受试者样本。

#### 撤回遗传研究知情同意书

受试者可随时退出该遗传研究，不影响参与主研究其他部分的决定。自愿退出研究不会对后续治疗产生影响。退出研究程序请见主要 CSP 的第 7.2 节。

## 遗传研究样本采集

首次给药访视时，在给药前采集用于该遗传研究的受试者血样。尽管 DNA 稳定，但更加倾向于使用早期采集的血样，可避免因剔除因 AE 退出研究的受试者引起的偏倚。如果因任何原因未在首次给药访视时采样，则可在末次研究访视前的任何研究访视时采集。研究期间对每名受试者仅采集一次遗传样本。

## DNA 样本的编码与贮藏

- 遗传分析样本的编码和贮藏流程是受试者信息保密工作的重要环节。研究结束后，样本可最多储存 15 年（根据 CSP 中的规定），然后进行销毁。DNA 属于有限资源，会在分析过程中用尽。将贮藏并使用样本直至无法再进行进一步分析或已达到最大贮藏时间。
- 在 DNA 提取前或提取时，为样本分配额外第二个编码，取代样本管上的信息。此后，将仅采用第二个唯一编号识别该样本。由阿斯利康遗传学实验室或指定机构，采用该编号辨别样本和相关数据。将不会向任何人员（阿斯利康雇员或进行相关 DNA 工作的指定机构）提供可识别个人身份的具体信息。
- 将维持受试者入组/随机化编码和第二个编号间的联系，并保存在阿斯利康或指定机构设有访问权限的安全环境中。该联系将用于识别用于分析的相关 DNA 样本，有助于建立基因型结果与临床数据之间的联系，允许进行药政监管稽查，并在撤回知情同意时允许追踪样本进行销毁。

## 伦理学和药政监管要求

本研究（包括该遗传研究部分）的伦理学和药政监管要求原则请见附录 A。

## 知情同意

本研究的遗传研究部分为可选研究，受试者可以仅参加主研究中除遗传研究外的其他部分研究。参与本研究遗传部分的受试者必须在主研究的知情同意书和研究基因组计划部分附件上签字，并注明日期。已经签字并注明日期的知情同意书的复印件须由受试者保存，原件在研究中心存档。主要研究者负责确保自愿签署知情同意书，并且告知受试者可随时退出本研究的遗传研究部分。

## 受试者数据保护

- 除非法律允许，否则阿斯利康不会将个人基因型结果提供给受试者、任何保险公司、任何雇主、其家庭成员和/或全科医师。
- 需特别注意保密，防止遗传数据与受试者身份产生关联。但是，一些特殊情况下，某些个人可同时看到受试者的遗传数据和个人标识符。例如，出现医学突发事件时，

阿斯利康研究医生或研究者可知晓受试者的身份信息，并且可查看其遗传数据。药政监管部门可能会要求查看相关文件，但受试者的医疗信息和遗传档案在本质上仍独立保存。

## 数据管理

- 本研究生成的所有遗传学数据均将在阿斯利康和/或指定样本分析机构的安全系统中进行保存。
- 阿斯利康及其指定机构可与医院、学术机构或医疗保险公司等其他研究者共享该遗传研究的汇总结果（如与患有某种疾病的人群间的遗传差异）。这可通过将结果放在科学数据库中来完成，在数据库中可结合这些结果与相似研究结果，以了解更多有关健康和疾病的信息。研究者只能将该信息用于健康相关研究目的。研究者可访问汇总结果，但不能访问个体受试者数据或任何个人标识符。
- 主研究的部分或所有临床数据库可在临床数据库以外、适合且安全的环境下与遗传数据进行合并。



## 附录E 肝脏生化指标升高及海氏法则评价所需采取的措施

### E 1 概述

本附录介绍了为确定并准备报告 PHL 病例和 HL 病例需遵守的流程。而不是为了在肝生化指标升高管理中提供全面指导。

本研究期间，研究者将对肝生化指标的升高保持警惕。研究者负责在研究期间的任何时间点确定受试者是否符合 PHL 标准。

实验室数据的所有来源均适用于确定 PHL 和 HL 事件；来源包括计划研究访视和其他访视时采集的样本，其他访视包含中心和所有当地实验室的评价结果，即使不是在研究访视时收集到的评价结果；例如，中心实验室评价 ALT 升高和/或当地实验室评价 TBL 升高至满足 PHL 标准。

研究者还将审查 AE 数据（例如，可能表明肝生化指标升高的 AE），以确定可能的 PHL 事件。

研究者与阿斯利康临床项目代表共同参与符合 PHL 标准病例的审查与评估，以是否符合 HL 法则标准达成一致意见。对于出现的肝生化指标升高，如果除研究干预治疗引起药物诱导的肝损伤外无其他原因，则认为其符合海氏法则标准。

研究者负责按照标准安全性报告流程，根据审查和评估结果，记录有关 PHL/HL 病例的数据，并报告 SAE 和 AE。

所有受试者将在研究干预末次给药后 40 天（+ 7 天）接受安全性评估随访。

### E 2 定义

#### PHL

研究期间开始研究干预治疗后的任意时间点天门冬氨酸氨基转移酶或  $ALT \geq 3 \times ULN$ ，且  $TBL > 2 \times ULN$ ，不考虑 ALP 的升高情况。

#### HL

天门冬氨酸氨基转移酶或  $ALT \geq 3 \times ULN$  且  $TBL > 2 \times ULN$ ，这些酶的升高除了研究干预治疗导致之外，未发现其它可以解释的原因（如 ALP 升高表明有胆汁淤积、病毒性肝炎、其他药物所致）。

对于 PHL 和 HL 病例，转氨酶升高一定是在 TBL 升高之前或同时升高（即在同一天），但是，对转氨酶和 TBL 升高无具体的时间范围限制。

### E 3 潜在海氏法则病例的识别

为识别 PHL 病例，很重要的一点是对符合以下单个指标或综合指标的所有受试者的实验室数据进行全面审查：

- $ALT \geq 3 \times ULN$ .
- $AST \geq 3 \times ULN$ .
- $TBL > 2 \times 1ULN$ .

一般情况下，本研究在当地实验室实施。如果研究中心使用外包实验室，则应执行适当的程序。

#### 使用外包实验室

当受试者符合任何 PHL 识别标准时（不管是单个还是综合标准），外包实验室将立即向研究者发出警报。

研究者还将对所有当地实验室符合 PHL 识别标准的报告保持警惕，这种情况下，研究者将：

- 通知阿斯利康代表。
- 请求外包实验室立即重复试验（重新抽血）。
- 采用当地实验室原始检查结果完成适当的计划外实验室 eCRF 模块。

当外包或当地实验室结果符合识别标准时，研究者将立即：

- 通过审核所有既往访视的实验室检查报告（包括中心和当地实验室结果），确定受试者是否符合 PHL 标准（有关定义请见第 E 2 节）。

#### 使用当地实验室

研究者将立即审查每份新的实验室报告，如果符合识别标准，则将：

- 通知阿斯利康代表。
- 通过审查所有既往访视的实验室检查报告，确定受试者是否符合 PHL 标准（有关定义请见本附录中的第 E 2 节“定义”）。
- 及时将实验室数据输入实验室 eCRF 中。

## E 4 随访期

### E 4.1 不符合潜在海氏法则标准

如果受试者不符合 PHL 标准，则研究者将：

- 告知阿斯利康代表该受试者不符合 PHL 标准。
- 根据 CSP 中提供的指南对后续实验室结果进行随访。

### E 4.2 符合潜在海氏法则标准

如果受试者确实符合 PHL 标准，则研究者将：

- 在研究干预治疗开始前的所有研究访视中，确定是否符合 PHL 标准（请见第 E 6 节）。
- 通知阿斯利康代表，阿斯利康代表将告知中心研究小组。
- 在符合 PHL 标准的 1 天内，研究者将该病例报告为 PHL SAE；按照 CSP 中 SAE 报告流程，严重标准为“重大医学事件”，因果关系评估为“是/相关”。
- 对于在开始研究干预治疗前符合 PHL 标准的受试者，研究者无需递交 PHL SAE，除非受试者病情出现显著变化<sup>#</sup>。
- 研究医生与研究者联系，向其提供指导原则，讨论并商定研究受试者的随访（包括任何进一步的实验室检查）和连续数据审查的方法。
- 此次联系之后，研究者将：
  - 监测受试者，直到肝生化参数和相应的临床体征及症状恢复至正常或基线水平，或直到医学指征提示。按要求填写随访 SAE 表。
  - 与研究医生讨论，研究该事件的病因，并且进行诊断检查。如果在外包实验室进行，还包括决定使用哪种 HL 实验室检测试剂盒。
  - 信息可用时，填写 3 项肝脏 eCRF 模块。

<sup>#</sup>受试者病情“显著”变化是指任何受试者肝生化指标参数（ALT、AST 或 TBL）单项或多项形式发生具有临床意义的变化，或相关临床症状发生具有临床意义变化。由研究者自行决定受试者病情是否存在显著变化，当出现任何不确定因素时，可咨询研究医师。

## E 5 潜在海氏法则病例的审查和评估

符合 PHL 标准的所有病例应遵循本节介绍的内容。

在初始检出生化异常后，研究医生应尽快联系研究者，以便审查现有数据，并就是否为可符合由研究干预治疗导致的除药物诱导的肝损伤以外的 PHL 标准提供替代解释而达成一致，以确保及时进行分析，并在符合 PHL 标准当日起 15 个日历日内向卫生管理部门报告。阿斯利康全球临床研究负责人（或同等职级人员）和全球安全性医生也将与其他合适的相关专家一同参与此次审查。

根据审查和评估结果，研究者将遵循以下操作指南。

如果对 ALT、AST 和/或 TBL 升高另有公认的其他解释，则需要先确定可替代解释是否为 AE，如是，之后确定该 AE 是否符合 SAE 标准：

- 如果替代解释不是 AE，则将替代解释记录在相应的 eCRF 中。
- 如果替代解释为 AE/SAE，则根据阿斯利康标准流程，按照新信息（重新评估的事件术语；因果关系和严重性标准）相应更新既往递交的 PHL SAE 和 AE eCRF。

如果一致认为除了研究干预治疗之外，没有其他原因可以解释 ALT、AST 和/或 TBL 升高：

- 根据阿斯利康标准操作步骤发送更新版 SAE（报告术语“海氏法则”）。
  - 若无其它可适用的严重事件标准，则使用“重大医学”严重事件标准。
  - 由于无任何关于 HL 病例的替代解释，因果关系应评价为“相关”。

如果因不可抗力导致获得必要信息延迟超过 15 个日历日，从而无法评估病例是否符合 HL 标准，则假定该事件无替代解释，直至可以做出肯定决策时进行评估：

- 为报告 SAE，按照 CSP 流程提供既往递交的 PHL SAE 的更多更新内容（报告术语现为“海氏法则病例”），以确保因果关系评估结果为与研究干预治疗相关并且严重性标准具有医学意义。
- 继续进行随访，并按照商定的计划进行评价。获得必要补充信息后，立即重复进行审核和评估，确定病例是否仍然符合 HL 标准。根据审查结果并遵照 CSP SAE 报告流程更新既往递交的 PHL SAE 报告，如果确定肝生化指标升高存在替代解释，则修改报告术语。

## E 6 研究干预治疗开始之前和之后符合潜在海氏法则时需要采取的措施

本章节仅适用于研究干预治疗开始前研究访视时曾符合 PHL 标准且当前符合研究治疗期间 PHL 标准的肝脏转移受试者。

符合 PHL 标准的受试者第一次研究干预治疗时，研究者将确定，与上一次符合 PHL 标准的访视相比，受试者的病情是否有**显著变化**。

- 若无显著变化，则不要求采取措施。
- 若有显著变化，则通知阿斯利康代表，再由该代表通知中心研究小组，然后按照第 E 4.2 节进行后续步骤。

## E 7 潜在海氏法则重复发作时需采取的措施

对于研究干预治疗期间符合 PHL 标准且在既往研究干预治疗访视时已经符合 PHL 标准的受试者，本小节适用。

PHL 重复发生，要求随访、审核和评估，具体取决于既往发生该事件时，所确认可替代原因的性质。

研究者应确定之前发生的符合 PHL 标准的原因并回答以下问题：

既往符合 PHL 标准的其他原因是否是所研究疾病，例如慢性或进展性恶性肿瘤疾病、重度感染或肝脏疾病或如本附录第 E 6 节所述，开始研究干预治疗前和首次研究干预治疗访视时，受试者是否满足 PHL 标准？

如果回答为**否**：则按照第 E 4.2 节所述流程将 PHL 报告为 SAE。

如果回答为**是**：确定受试者病情与之前符合 PHL 标准相比是否存在显著变化。

- 若无显著变化，则不要求采取措施。
- 若出现显著变化，则按照第 E 4.2 节所述流程将 PHL 报告为 SAE。

E 8            实验室检查

中心实验室海氏法则实验室试剂盒

其他标准生化检查和凝血检测	GGT LDH PT INR
病毒性肝炎	IgM 抗 HAV IgM 和 IgG 抗 HBc
	HBsAg HBV DNA IgM 和 IgG 抗-HCV HCV RNA IgM 抗 HEV HEV RNA
其他病毒感染	IgM 和 IgG 抗 CMV IgM 和 IgG 抗 HSV IgM 和 IgG 抗 EBV
酒精性肝炎	碳水化合物缺乏性转铁蛋白 <sup>b</sup>
自身免疫性肝炎	抗核抗体 抗肝/肾微粒体抗体 抗平滑肌抗体
代谢性疾病	α-1 抗胰蛋白酶 血浆铜蓝蛋白 铁 铁蛋白 转铁蛋白 <sup>a</sup> 转铁蛋白饱和度

<sup>a</sup> 碳水化合物缺乏性转铁蛋白和转铁蛋白在中国尚不可用。研究小组应相应修改该列表。

CMV = 巨细胞病毒；DNA = 脱氧核糖核酸；EBV = EB 病毒；GGT = γ-谷氨酰转移酶；HAV = 甲型肝炎病毒；HBc = 乙型肝炎核心抗原；HBsAg = 乙型肝炎表面抗原；HCV = 丙型肝炎病毒；HEV = 戊型肝炎病毒；HSV = 单纯疱疹病毒；IgG = 免疫球蛋白 G；IgM = 免疫球蛋白 M；INR = 国际标准化比例；LDH = 乳酸脱氢酶；PT = 凝血酶原时间；RNA = 核糖核酸。

## E 9 参考文献

### **Aithal et al 2011**

Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther 2011;89(6):806-15.

### **FDA Guidance 2009**

Food and Drug Administration. Guidance for industry: Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. July 2009. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCM174090.pdf>. Accessed 08 October 2019.

**附录F 根据 RECIST 1.1 标准（实体瘤疗效评价标准）评价客观肿瘤缓解指南**

应按照第 1.3.2 节的时间计划表进行扫描。所有随机化受试者必须定期进行随访扫描，直到研究者根据 RECIST 1.1 定义评估的放射学进展（如果临床上可行，额外加一次随访扫描[4 周后]）：从随机化之日起 54 周 Q6W(±1 周)，之后从第 63 周开始 Q9W(±1 周)。如出现 CNS-PD，继续接受研究干预治疗的受试者应遵循治疗中数据收集时间表，包括 RECIST 1.1 肿瘤评估，直至第二次进展（CNS 或机体；如果临床上可行，额外加一次随访扫描[4 周后]）。

**概述**

本附录详细介绍了 RECIST 1.1 指南的实施情况（Eisenhauer et al 2009）。研究者评估将采用本附录中所述的 RECIST 1.1 指南。

**RECIST 1.1 的成像模式和采集规范**

可用于 TL、NTL 和 NL 肿瘤评估的成像模式总结，请见表 17。

**表 17 肿瘤评估的成像模式总结**

靶病灶	非靶病灶	新病灶
CT MRI	CT MRI 胸部 X 线检查	CT MRI 普通 X 线平片 胸部 X 线检查 骨扫描（闪烁扫描法） <sup>18</sup> F-氟-脱氧葡萄糖-PET/CT

CT，计算机断层扫描；MRI，磁共振成像；PET，正电子发射断层成像。

**计算机断层扫描（CT）和磁共振成像（MRI）**

采用 IV 造影剂的 CT 是首选成像方式（尽管采用 IV 造影剂的 MRI 也符合要求，但如果禁用 CT，则其为首选成像方式），以获得用于肿瘤评估（即，用于测量 TL、评估 NTL 和鉴别 NL）的重现性解剖图像。整个研究期间，各受试者必须始终采用相同的正确成像模式、成像采集参数（如扫描覆盖范围，成像序列等）、成像设备、肿瘤评估者（如放射科医师）和肿瘤评估方法（如，RECIST 1.1）。如果可能，建议使用相同的扫描仪进行连续扫描。应尽可能地依照图像采集/肿瘤评估时间计划表进行评估（参见表 1），且无论给药是否出现任何延迟或是否错过成像访视，均必须遵循研究中的成像计划。如果已实施计划外评估（例如，研究疾病进展临床体征/症状）且受试者未出现疾病进展，则在下次计划成像访视时应尽量进行后续扫描采集。



由于 CT 本身具有快速采集功能（几秒内），因此选择其作为成像模式。如可能，身体扫描应采用屏气扫描技术。由于 MRI 可导致显著的运动伪影（如心脏、大血管、呼吸），因此推荐胸部 CT，而不是 MRI。MRI 具有出色的对比度、空间和时间分辨率；但是，MRI 中涉及很多图像采集参数，其会极大影响图像质量、病灶显示和测量。此外，是否具有 MRI 设备在全球各个国家的情况也有很大差异。随访时采用的检查方法应与基线时采用的方法相同，并且应采用相同脉冲序列测量/评估病灶。一般情况下，当地肿瘤影像学诊断参数可用于扫描采集。有关对所有扫描仪、身体部位和疾病规定具体的 MRI 脉冲序列参数，已经超出了本附录的范围。

最佳肿瘤评价最重要的 CT 和 MRI 成像采集参数为扫描覆盖范围、造影剂给药、层厚和重建间隔。

**a.扫描覆盖范围：**大多数实体瘤的最佳扫描覆盖范围为胸部-腹部-盆腔。覆盖范围应包括已知评价疾病容易转移的所有部位，以及基于各受试者体征和症状可能受累的其他研究部位。对于在基线时未扫描、但是在后来发现的病灶，将被认为是表示 PD 的 NL，所以，应仔细考虑基线时和后续随访时间点的影像学覆盖范围。这样不仅对肿瘤测量结果、而且对新病灶的鉴别均能保持更好的一致性。

用于评估基线和随访访视时的肿瘤负荷（TL 和/或 NTL）而需进行成像检查的解剖区域因研究而异，并且上述时间点可参见表 1。实例如下：

- 胸部-腹部（包括整个肝脏和双侧肾上腺）-盆腔的 IV 对比增强 CT。
- 胸部 CT 平扫和腹部（包括整个肝脏和双侧肾上腺）-盆腔 IV 对比增强 CT。
- 头颈部 IV 对比增强 CT 或 MRI。
- 用或不用 IV 造影剂的脑部 MRI（首选，除非禁忌使用），或脑部对比增强 CT。

对于胸部-腹部-盆腔成像，可采用按照首选项降序排列的以下扫描选项，而当受试者对 IV 造影剂敏感或肾功能受损时，可考虑采用其他选项（2 至 4）：

- 1 采用 IV CT 造影剂的胸部-腹部-盆腔 CT（最优选）。
- 2 如果于研究期间任何时间在医学上禁用 CT IV 造影剂（碘造影剂），则选择未采用 IV 造影剂的胸部 CT + 采用 IV MRI 造影剂的腹部-盆腔 MRI。
- 3 如果在医学上禁用 IV CT 和 MRI 造影剂或受试者肾功能受损，则选择未采用 IV 造影剂的胸部-腹部-盆腔 CT。
- 4 如果在研究期间的任意时间无法进行 CT 扫描，则选择采用 IV MRI 造影剂的胸部-腹部-盆腔 MRI。

**b.静脉内（IV）注射造影剂给药：**实体瘤转移灶的最佳显影和测量要求静脉注射造影剂给药（剂量和速率）以及扫描时间保持一致。对于任何受试者，应给予充足剂量体积的造影剂，以便得到最佳效果的肿瘤病灶成像，并在随后的检查中采用相同方法。建议口服造影剂，以便帮助显影和区分腹部和盆腔病灶中的结构。

**c.层厚和重建间隔：**建议将 CT 或 MRI 扫描获取/重建为具有≤5 mm 切片厚度（所关注的全部解剖区域）的连续图像（无间隙），以进行最佳病灶测量。只有在特殊情况下，个别医院可实施医学上可接受的、层厚>5 mm 的扫描。这种情况下，基线时可测量病灶的最小尺寸应为基线扫描层厚的两倍。

对于 CT 扫描，评估应包含设定的所有组织窗，特别是在胸部扫描中，应包括肺部和软组织窗。在整个研究的病灶重复检查中，应在相同的组织窗测量 TL。

### **胸部 X 线检查**

TL 的评估不采用胸部 X 线检查。然而，胸部 X 线可以用来评估 NTL，还可用于鉴别 NL。但是，目前首选使用高分辨率的模式（如 CT）来确认 NL 的存在情况。

### **普通 X 线平片**

普通 X 线平片可用作鉴别是否出现新骨病灶的评估方法。

### **同位素骨扫描**

基线时基于同位素骨扫描识别并通过 CT、MRI 或胸部 X 线检查确定的骨病灶应记录为 NTL，并采用与基线评估相同的方法进行随访（CT、MRI 或胸部 X 线检查）。

骨同位素扫描可在随访访视时作为鉴别新骨病灶的评价方法。如果在骨扫描中出现了在先前骨扫描中未出现的阳性热点，则可记录为 NL；然而，对于在骨扫描中观察到新的可疑热点，在无法通过相同解剖区域的相关成像（CT、MRI 或 X 光检查）进行验证时，则不应是该时间点 PD 评估的唯一触发因素。

### **<sup>18</sup>F-氟-脱氧葡萄糖-PET/CT**

RECIST 1.1 评估可以采用 <sup>18</sup>F-氟-脱氧葡萄糖 PET/CT 扫描作为识别新肝外病灶（但不是肝内病灶）的方法，算法具体如下：如果 <sup>18</sup>F-氟-脱氧葡萄糖摄取<sup>1</sup>呈阳性，但基线或先前 <sup>18</sup>F-氟-脱氧葡萄糖-PET 扫描时未出现或与在接近 <sup>18</sup>F-氟-脱氧葡萄糖-PET 扫描时间采集的配套 CT/MRI 上显示的 NL 位置相对应，则记录为 NL。如果不是日常或连续

---

1 观测到摄取值（例如，标准摄取值）大于周围组织或肝脏的摄取值 2 倍时，报告 <sup>18</sup>F-氟-脱氧葡萄糖-PET 扫描病灶呈阳性。

实施上述检查方法，则 PET/CT 中的 PET 检查结果会引入额外数据，导致研究者的判断产生偏倚。因此，如果无基线或既往  $^{18}\text{F}$ -氟-脱氧葡萄糖-PET 扫描可用于比较，且 NL 无伴随 CT/MRI 扫描证据，则应按照常规成像计划继续随访 CT/MRI 评估，以验证 NL 的明确存在。

目前，在解剖学疗效的评估中，低剂量或衰减校正 CT 段的组合  $^{18}\text{F}$ -氟-脱氧葡萄糖-PET/CT 扫描使用非常有限，因此，在通过 RECIST 1.1 测量肿瘤时，建议上述方法不应取代造影剂增强 CT 扫描的专用诊断方法。特殊情况下，如果一个研究中心记录的 CT 结果是作为 PET/CT 检查的一部分，与专门诊断 CT 扫描结果具有完全相同的诊断质量（IV 注射造影剂），则 PET/CT 中的 CT 结果可用作 RECIST 1.1 肿瘤评估。但是，不建议采用上述检查方法，因为如果不是日常或连续实施上述检查方法，则 CT 中的 PET 检查结果会引入额外（PET）数据，导致研究者的判断产生偏倚。

## **超声**

超声检查不会用于肿瘤 RECIST 1.1 评估，因为该采集方法不具有重现性（取决于操作员），且采用主观解释，可能无法提供肿瘤尺寸的准确评估。通过超声鉴别的肿瘤将需要通过相关 CT 或 MRI 解剖扫描进行评价。

## **其他肿瘤评估**

### **临床检查**

皮肤/表面病灶的临床检查（目视检查或触诊）不用于 RECIST 1.1 评估。临床检查识别的肿瘤需通过相关 CT 或 MRI 解剖扫描进行评估。

### **内窥镜检查 and 腹腔镜检查**

肿瘤评估时将不采用内窥镜检查 and 腹腔镜检查结果，因为两种方法尚未在肿瘤评估背景下验证。

### **组织学和细胞学**

根据 RECIST 1.1 标准评估肿瘤缓解时将不采用肿瘤活检样本上的组织学或肿瘤标志物方法。

研究期间肿瘤形成的积液（如腹水、心包积液和胸腔积液）如出现或恶化，则按照 RECIST 1.1 的肿瘤缓解评估中将不使用该细胞学检查结果。

此外，如果影像学检查中仍出现积液，则 CR（所有其他疾病消失/恢复正常）的总体评估结果将变更为 PR。

## 基线时肿瘤病灶的可测量性

### 基线时 RECIST 1.1 可测量病灶

基线时经 IV 对比增强 CT 或 MRI 准确测量的长径 $\geq 10$  mm（非淋巴结病灶）或短轴<sup>2</sup>直径 $\geq 15$  mm（淋巴结病灶）的肿瘤病灶，且适合准确重复测量。关于肝内肝细胞癌病灶和肝门部淋巴结的可测量性的内容，请参见下文的其他 RECIST 1.1 指南。

### 基线时不可测量病灶

- 实际不可测量病灶包括以下情况：
  - 骨病灶（软组织成分请见以下例外情况）。
  - 软脑膜疾病。
  - 腹水、胸腔积液或心包积液。
  - 炎症性乳腺疾病。
  - 皮肤或肺部淋巴管受累。
- 所有其他病灶，包括小病灶（基线时长径 $< 10$  mm 或短轴直径 $\geq 10$  mm $\sim < 15$  mm 的病理性淋巴结）。<sup>3</sup>
- 既往放疗病灶。
- 脑转移。

### 基线时有关病灶测量性的特殊考虑要点

- 骨病灶：
  - 认为骨扫描，PET 扫描或普通 X 线平片不是测量骨病灶的适当成像技术；但是，这些技术可用于确认骨病灶的存在或消失。
  - 带有可识别软组织的溶骨性病灶或溶骨-增生混合病灶，如果软组织满足可测量定义，则该类病灶可作为可测量病灶。
  - 认为增生病灶不可测量。
- 囊性病灶代表囊性转移如从影像角度确定符合可测量标准，则可认为是可测量病灶，但如果同一受试者出现的非囊性病灶，非囊性病灶应定为 TL。

### 基线时 RECIST 1.1 TL 选择

基线时，在所有受累病灶中，将最多 5 个可测量病灶、每器官最多 2 个病灶（包括将淋巴结统一视为一个器官）确定为 TL。靶病灶确定应基于病灶尺寸（非淋巴结病灶

<sup>2</sup> 短轴指与淋巴结长轴垂直的最长轴。

<sup>3</sup> 短轴直径 $< 10$  mm 的淋巴结视为非病理性病灶，无需记录或作为 NTL 跟踪。

的最大直径或淋巴结病灶的短轴直径），另外，靶病灶本身还应当能够重现重复测量结果。部分情况下，最大的靶病灶可能不适用于重复测量，在这种情形下，应选择能够进行重复测量的次大病灶。

任何部位（局部/区域和远处）的淋巴结均共同视为单个器官，最多 2 个淋巴结为 TL。双侧器官（例如肾上腺）、分段器官（例如肝脏）或多叶器官（例如肺）均可视为单个器官。

应记录各 TL 的位置和部位以及非淋巴结病灶的最长轴直径（或淋巴结的短轴直径）。所有记录均以毫米为单位。基线时，计算所有 TL 的直径总和，作为基线直径总和进行报告。随访访视时，计算所有 TL 的直径总和，作为随访直径总和进行报告。

#### 基线时 TL 评估的特殊病例

- 对于测量到 2 或 3 个尺寸的 TL，通常报告长径。对于有 2 或 3 个可测量尺寸层面的病理性淋巴结，总是报告短轴直径。
- 当淋巴结融合且在团块中不再可分离时，长径的矢量用于测量融合团块最大短轴直径的垂直矢量。融合非淋巴结病灶应与通过最长轴直径评估相似。
- 用于新被选择作为筛选活检的肿瘤病灶不宜选择为 TL，除非成像活检已完成，且至少有大约 2 周的恢复时间。
- 如果使用的 CT/MRI 扫描层厚 > 5 mm，基线时可测量病灶的最小尺寸应为基线扫描层厚度的 2 倍。
- 如果病灶完全消失，直径应记录为 0 mm。如果后续扫描中在相同部位出现病灶，则记录为 NL。

#### 基线时 RECIST 1.1 NTL 选择

基线时，所有其他病灶（包括不可测量病灶和未记录为 TL 的剩余可测量病灶）均应确定为 NTL。不需要测量上述病灶，但整个随访中应注意观察各病灶是否存在。

#### 评估肿瘤缓解和进展

##### 随访时的 RECIST 1.1 TL 评估

本节定义了用于确定 RECIST 1.1 定义的 TL 的客观肿瘤访视缓解的标准。以前在基线时确定的每个 TL 的成像模式、位置和扫描日期，在随访访视时记录非淋巴结病灶的长轴直径或淋巴结病灶的短轴直径。所有记录均以毫米为单位。各随访访视时所有 TL 的直径总和与基线直径总和（对于缓解或 SD）比较，或与最小既往（最低值）直径总和（对于疾病进展）比较。

随访时 TL 评估的特殊病例

- 如果病灶完全消失，直径应记录为 0 mm。如果后续扫描中在相同部位出现病灶，则记录为 NL。
- 如果 TL 分为 2 部分或 2 部分以上，则应记录上述部分的直径总和。
- 如果 2 个或 2 个以上 TL 融合，则其中一个病灶的直径记录为合并病灶直径总和，另一个（其他）病灶的直径记录为 0 mm。如果融合 TL 为非淋巴结病灶，则记录融合病灶的长轴直径。如果病理性淋巴结在团块内融合且不再单独分离，则应使用融合块的长径矢量确定最大短轴直径的垂线矢量。
- 如果认为存在 TL，但模糊，并且太小而无法测量，则记录为默认值 5 mm。如果可准确测量，则应记录，即使直径小于 5 mm。
- 如果由于 TL 太大而无法准确测量，则提供该病灶大小的预估值。
- 对于当前成像访视和所有后续访视，如果研究期间对 TL 进行了干预（例如根治性放疗、栓塞、手术、肝动脉化疗栓塞术等），则仍应尽可能提供 TL 的尺寸，并将干预措施记录在 RECIST 1.1 eCRF 中。如果 TL 完全切除（外科手术）或消失，则长径应记录为 0 mm。

表 18                      RECIST 1.1 靶病灶评价

CR	基线后所有靶病灶（TL）消失。所有定为 TL 的病理性淋巴结的短轴直径必须减小<10 mm。
PR	TL 的直径总和相对基线时至少减小 30%，以直径的基线总和为参考。
SD	既未足以缩减至直径总和符合 PR 又未足以增大至符合 PD。
PD	以先前的直径总和最小值（最低值）为参考值，TL 直径总和至少增加 20%。如果在研究中基线总和最小，则将其包括在内。除了相对增加的 20%，总和绝对增加应不小于最低值 5 mm。
NE	仅适用于随访时 TL 未评价或 NE（该解剖学部位未扫描）或在该访视中进行了病灶干预的情况。注：如果直径总和符合 PD 标准，则 TL 缓解的 NE 改为 PD。
不适用	仅指在基线时不存在 TL。

CR，完全缓解；NE，不可评价；PD，疾病进展；PR，部分缓解；SD，疾病稳定；TL，靶病灶。

随访时的 RECIST 1.1 NTL 评估

未记录为 TL 的所有其它病灶（或疾病部位），基线时应定为 NTL。无需对这些病灶进行测量，但应在此后的访视中对这些病灶的状态进行随访。各次访视时，由研究者记录 NTL 缓解的总体评估结果。

根据 NTL，为了达到“明显进展”，非靶疾病大幅恶化的总体水平（即使 TL 出现 SD 或 PR）必须达到根据整体肿瘤负荷明显增加而确定为 NTL 明显进展的地步。1 个或多个 NTL 的大小出现适量“增加”通常不足以达到明显进展状态。因此，不考虑靶病灶 SD 或 PD 而仅仅根据非靶病灶确定总体进展将是极其罕见。

**表 19                      RECIST 1.1 非靶病灶评价**

CR	基线后所有 NTL 消失。所有淋巴结尺寸必须属于非病理性（短轴<10 mm）。
非 CR/非 PD	1 个或多个 NTL 持续存在。
PD	目前的 NTL 出现明确进展。明确的疾病进展可能仅因为 1 个病灶或多个病灶发生重大进展所致。任何情况下，进展必须具有临床意义，作为医师考虑变更（或停止）治疗的依据。
NE	仅限在本次访视时 1 个或多个 NTL 未评估时，并且研究者认为这些病灶不能提供可评价的总体 NTL 评估。 注：对于基线时无 TL 的受试者，本项仅适用于在本次访视时任何 NTL 均未评估并且不符合进展标准的情况。
不适用	仅在基线时不存在 NTL 时才具有相关性。

CR，完全缓解；NE，不可评价；NTL，非靶病灶；PD，疾病进展；TL，靶病灶。

**随访时的 RECIST 1.1 NL 鉴别**

eCRF 中记录的详细内容还包括成像模式、扫描日期和任何 NL 的位置。出现一个或更多 NL 评估为疾病进展。发现的 NL 应明确：即，不是因扫描技术差异、成像模式变化或除肿瘤以外的结果所致。如果 NL 不明确，例如尺寸较小，则应继续治疗和肿瘤评估，直至随访访视时既往（预先存在）NL 被评估为明确病灶，随后应采用 NL 首次出现时的首次扫描日期宣布进展日期。

在随访评估时，若在基线未扫描的解剖位置发现病灶，则视作 NL，并表示 PD。

**随访时的 RECIST 1.1 总体访视缓解评估**

在 TL、NTL 和 NL 综合评估情况下进行总体访视缓解率的推导采用表 20 中的算法。

**表 20**                      **RECIST 1.1 总体访视缓解**

靶病灶	非靶病灶	新病灶	总体访视缓解
CR	CR	无	CR
CR	NA	无	CR
NA	CR	无	CR
CR	非 CR/非 PD	无	PR
CR	NE	无	PR
PR	非 PD 或 NE 或 NA	无	PR
SD	非 PD 或 NE 或 NA	无	SD
NA	非 CR/非 PD	无	SD（非 CR/非 PD）
NE	非 PD 或 NE	无	NE
NA	NE	无	NE
NA	NA	无	NED
PD	任何	有或无	PD
任何	PD	有或无	PD
任何	任何	有	PD

如果基线时仅存在 NTL（无 TL），则总体缓解为非 CR/非 PD。

注：如果影像学检查中仍出现腹水，则 CR（所有其他疾病消失/恢复正常）的总体评估结果将变更为 PR。

CR，完全缓解；NA，不适用（仅当基线时无 TL 或基线时无 NTL 时相关）；NE，不可评价；NED，无疾病证据（仅当基线时既无靶病灶也无非靶病灶时相关）；NTL，非靶病灶；PD：疾病进展；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；TL：靶病灶。

根据基线时肿瘤疾病的程度，可能出现以下总体访视缓解：

- 对于存在 TL（基线时）的受试者：CR、PR、SD、PD 或 NE。
- 对于仅存在 NTL（基线时）的受试者：CR、非 CR/非 PD、PD 或 NE。
- 对于基线时无疾病的受试者：无疾病证据（可作为 eCRF 中选项）、PD 或 NE。

### 评价 RECIST 1.1 定义的进展后扫描

在 RECIST 1.1 定义的影像学进展（根据研究者评估）后至少 4 周要求进行随访扫描，不超过下次常规计划成像访视。随访扫描为研究者提供了受试者管理和进一步治疗决策的额外信息。



## 中心影像

将持续采集图像（包括计划外访视扫描），并将其发送给阿斯利康指定的 iCRO，以进行质量控制、存储和 BICR。所有原始扫描的数字副本应作为源文件保存在研究中心。强烈建议将电子影像从研究中心处转移至 iCRO。由阿斯利康自行判定执行 BICR 影像。上述独立审查的结果将不会发送给研究者，研究者肿瘤评估的结果也不会与中心审查人共享。

受试者管理将部分基于研究者实施的肿瘤评估结果。BICR 的更多详细内容记录于独立审查章程。

## 参考文献

### **Eisenhauer et al 2009**

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228-47.

## 附录G BICR 采用 RANO-BM 标准确定的缓解评估指南

### 概述

BICR 根据 RANO-BM 标准确定的评估将采用本附录中介绍的 RANO-BM 指南（Lin et al 2015）。

### 靶病灶和非靶病灶的缓解评估

#### 靶病灶：

- CR：所有 CNS 靶病灶消失至少持续 4 周；无新病灶，未使用皮质类固醇，受试者临床稳定或改善。
- PR：以基线长径总和作为参考值，CNS TL 长径总和至少减少 30%，持续至少 4 周；无新病灶；稳定至减少皮质类固醇剂量；临床稳定或改善。
- PD：以研究期间最小长径总和作为参考值，CNS TL 长径总和至少增加 20%（若基线总和为研究最小值，则包括基线总和在内）。除了相对增加 20%之外，至少 1 个病灶绝对值必须增加 5 mm 或以上才能视为进展。
- SD：以研究期间测量的最小长径总和为参考值，既未缩减至足以符合 PR 标准又未增加至足以符合 PD 标准。

#### 非靶病灶：

在方案规定的各时间点，应对非靶病灶进行定性评估。

- CR：需要以下所有内容：所有增强 CNS NTL 消失，无新的 CNS 病灶。
- 非 CR 或非 PD：持续存在一个或多个非靶 CNS NTL。
- PD：满足以下任何一项：现有增强 CNS NTL、NL（免疫治疗期间除外）明确进展或现有肿瘤相关非增强(T2/FLAIR) CNS 病灶明确进展。在基于免疫治疗的情况下，仅新病灶可能不构成 PD。

CNS 转移缓解标准总结

表 21 总结了 RANO-BM 的缓解标准。

表 21 RANO-BM 建议的 CNS 转移缓解标准总结

	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展
TL	无	长径之和相对基线减少≥30%	长径之和相对基线减少<30%，但相对于最低点增加<20%	长径之和相对最低点增加≥20% <sup>a</sup>
NTL	无	稳定或改善	稳定或改善	明确的疾病进展 <sup>a</sup>
NLb	无	无	无	有 <sup>a</sup>
皮质类固醇	无	稳定或下降	稳定或下降	不适用 <sup>c</sup>
临床状态	稳定或改善	稳定或改善	稳定或改善	恶化 <sup>a</sup>
缓解要求	全部	全部	全部	任何 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> 满足该标准时表示疾病进展。

<sup>b</sup> 新病灶是指既往扫描中未出现且在至少 2 个投照体位中可见的病灶。如果新病灶不明确，例如尺寸很小，则可考虑继续治疗，并在随访评价中确定是否确实为新病灶。如果重复扫描结果确定存在新病灶，则应采用最初显示新病灶的扫描日期作为疾病进展日期。对于以免疫疗法为基础的方法，不能仅凭新病灶确定疾病进展。

<sup>c</sup> 如未出现持续性临床恶化，在确定疾病进展时不能仅考虑皮质类固醇剂量增加。

NL，新病灶；NTL，非靶病灶；PD，疾病进展；PR，部分缓解；SD，疾病稳定；TL，靶病灶。

皮质类固醇的使用

在没有与肿瘤相关的临床恶化的情况下，单独增加皮质类固醇剂量不应作为进展的唯一决定因素。影像学结果稳定且因肿瘤相关临床恶化以外的原因增加皮质类固醇剂量的受试者不符合 SD 或 PD 条件。应密切观察这些受试者，如果他们的皮质类固醇剂量可以减少至基线水平，则将其视为 SD，但如果与肿瘤相关的进一步临床恶化变得明显，则将其视为临床进展。临床恶化的定义由主治医生自行决定。对于开始使用或增加皮质类固醇剂量但认为无临床或影像学进展的受试者，在使用皮质类固醇期间进行的扫描应记录为“不可评价”，无论影像学测量结果如何。

临床状态

临床恶化由主治医生确定。本研究建议使用 KPS。神经系统临床恶化定义为 KPS 评分从 100 或 90 分降至 70 分或以下，80 分或以下者最少降低 20 分，或从基线任何分数下降至 50 分或以下，至少持续 7 天。除非该功能损害与合并症、治疗相关事件或皮质类固醇使用变化有关（Lin et al 2015）。

表 22                      Karnofsky 体能状态量表定义、评分（%）和标准

能够进行正常的活动和工作；无需特别护理。	100	正常，无任何主诉；无疾病证据。
	90	能进行正常活动，出现轻微的疾病体征或症状。
	80	能尽量进行正常活动；出现某些疾病体征或症状。
无法工作；生活起居能自理，能满足大多自身需求；需要不同程度的援助。	70	可自理；但无法进行正常活动或积极开展工作。
	60	需偶尔协助，但能够满足大多自身需求。
	50	需大量协助和频繁的医疗护理。
无法自理；需要机构或医院护理；疾病可能迅速进展。	40	残疾，需特殊护理和协助。
	30	严重残疾；提示需住院治疗（尽管未濒临死亡）。
	20	病重；需住院治疗；需要积极的支持性治疗
	10	病危；致死性过程进展迅速。
	0	死亡。

中心影像

将持续采集图像（包括计划外访视扫描），并将其发送给阿斯利康指定的 iCRO，以进行质量控制、存储和 BICR。所有原始扫描的数字副本应作为源文件保存在研究中心。强烈建议将电子影像从研究中心处转移至 iCRO。由阿斯利康自行判定执行 BICR 影像。上述独立审查的结果将不会发送给研究者，研究者肿瘤评估的结果也不会与中心审查人共享。

受试者管理将部分基于研究者实施的肿瘤评估结果。BICR 的更多详细内容记录于独立审查章程。

Lin et al 2015

Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. Lancet Oncol. 2015;16(6):e270-8.

## 附录H 避孕要求

本研究的避孕要求如下。

### H 1 女性受试者

不具有生育能力的女性是指已进行手术绝育（即，双侧输卵管切除术、双侧卵巢切除术或全子宫切除术）或绝经后的女性。

如果女性在无其他医疗原因的情况下已经停经 12 个月，则认为是绝经后女性：

未完全禁欲（即，在研究干预治疗相关的整个风险期间避免异性性交）且计划与未绝育的男性伴侣进行活跃性生活的具有生育能力的女性，必须使用至少一种高效的避孕方法（表 23）。在进入研究前至少 3 个月内，受试者应始终采用其选择的避孕方法，并在给药治疗整个持续时间和药物洗脱期间（研究干预治疗末次给药 7 个月后）继续采用此方法。

与未绝育男性伴侣性生活活跃且具有生育能力的女性受试者，必须从筛选开始使用至少 1 种高效避孕方法，并且必须同意在 T-DXd 末次给药后 7 个月内以及其他研究干预药物的相关药品说明书中指定的时间范围内继续使用此类预防措施。

具有生育能力的女性的未绝育男性伴侣在整个研究期间必须使用男性避孕套加杀精剂（杀精剂未获批使用的国家仅使用避孕套）。与负责医师讨论以上时间后是否停止避孕。不可采取定期禁欲、安全期避孕和体外射精避孕方法。完全禁欲是可接受的方法，前提是这是受试者的日常生活方式。需要根据临床研究的持续时间评估禁欲的可靠性。

自筛选期至整个研究干预治疗期间以及研究药物末次给药后 7 个月内，女性不得捐献卵子或取出卵子自用。在此期间，女性受试者应避免哺乳。

### H 2 女性伴侣有生育能力的男性受试者

未绝育的男性受试者（包括通过除双侧睾丸切除术以外的其他方法（如，输精管切除术）进行绝育的男性）若有意与具有生育能力的女性伴侣发生性行为，则从筛选期至整个研究持续时间以及药物洗脱期（T-DXd 末次给药后 4 个月以及其他研究干预药物的相关药品说明书中指定的时间范围内），必须使用一种可接受的避孕方法，如男性避孕套加杀精剂（杀精剂未获批使用的国家仅使用避孕套），以防止其伴侣妊娠。

在研究期间和药物清洗期间不进行性行为是一种可接受的做法。需根据临床研究持续时间、受试者偏好和日常生活方式，评价禁欲的可靠性。不可采取定期禁欲、安

全期避孕和体外射精避孕方法。在此期间，男性受试者应避免捐精或存精。如需保留精子，则应考虑在入选本研究前进行。

接受输精管切除术的男性被视为可生育，在临床研究期间仍应按上文所述使用含杀精剂的男性避孕套。

即使女性伴侣怀孕，如果担忧精液中的药物会损害胎儿发育，男性受试者在临床研究期间仍应按上文所述使用含杀精剂的避孕套（获批）。

男性受试者的女性伴侣（具有生育能力）在此期间必须采取高效避孕措施（表 23）。

H 3            高效避孕方法

高效避孕方法，定义为持续正确使用时失败率较低（即，低于 1%/年）的避孕方法，请见表 23。需注意的是，某些避孕方法不是高效避孕法（如，有或无杀精剂的男性或女性避孕套；有或无杀精剂的女性子宫帽、避孕膜或避孕海绵；不含铜的宫内节育器；排卵抑制作用不是主要作用方式的仅含孕激素的激素避孕药[Cerazette/去氧孕烯除外，该药物是高效避孕药]；和三联复方口服避孕药）。

SoC 组中的受试者：遵循相关说明书中避孕相关说明、此类预防措施时限和 SoC（顺铂或卡铂、培美曲塞和帕博利珠单抗）组药物的任何其他限制。

表 23                    高效避孕方法（<1%失败率）

非激素方法	激素方法
<ul style="list-style-type: none"> <li>完全避免异性性行为（根据临床研究持续时间以及受试者偏好和日常生活方式进行评价）</li> <li>性伴侣行输精管切除术（伴侣是试验受试者的唯一性伴侣，并且输精管切除伴侣已接受手术成功的医学评估）</li> <li>双侧输卵管结扎</li> <li>宫内节育器（附带的线圈为铜圈）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>可抑制排卵的联合（含雌激素和孕激素）激素避孕法<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>口服避孕药</li> <li>阴道内给药</li> <li>透皮给药</li> </ul> </li> <li>可抑制排卵的仅含孕激素的激素避孕药<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>口服避孕药</li> <li>注射剂</li> <li>植入剂</li> </ul> </li> <li>宫内激素缓释避孕系统（IUS）</li> </ul>

<sup>a</sup> 激素方法可能容易与研究药物发生相互作用，这可能会降低避孕方法的效果。

## 附录I 患者自报结局

### I 1 CANTAB 组合检查

#### 反应时间（RTI）：精神运动速度持续时间：约 3 min

RTI 提供了运动和心理反应速度的测定，以及运动时间、反应时间和反应准确性的测量。在此 5 选择项反应时间测试中，受试者将看到屏幕顶部的 5 个圆圈，以及屏幕底部的按钮。每项试验中，受试者必须按住屏幕底部的按钮，直至上方 5 个圆圈中的一个圆圈闪烁黄色。闪烁后，受试者必须松开手指并尽快触摸刚刚闪烁的圆圈。语音说明介绍了任务并解释了任务应如何完成。告知受试者“速度和准确性都很重要，因此尽可能快地进行，同时尽量避免出错”，并且“您只需要使用惯用手的食指：请勿使用双手”。然后将要求患者练习按住屏幕底部的按钮，并再次告知他们应按住该按钮，直至上方圆圈中的一个圆圈闪烁黄色。然后以随机顺序向受试者展示 10 项实践试验，屏幕顶部 5 个位置各 2 项。受试者完成 10 项培训问题后，语音说明介绍任务的评估阶段，在此期间将以随机顺序向患者提供 30 项试验，屏幕顶部 5 个位置各 6 项。



#### 配对联结式学习（PAL）：视觉情景

#### 记忆持续时间：约 8 min

配对联结式学习（PAL）评估视觉记忆和新学习，是准确评估情景记忆的灵敏工具。屏幕上显示方框，并以随机顺序逐一打开，以显示隐藏在其中的图案。然后，图案显示在屏幕中间，一次一个，受试者必须触摸图案最初所在的方框。随着测试的进行，困难程度升级，因为需要记住的图案数量逐渐增加。语音说明介绍了任务并解释了任务应如何完成。向受试者解释为“其中一些方框将逐一打开，以显示一些图案。您的任务是记住每个图案的位置”。然后将向受试者展示一个训练问题，其中 6 个方框出现在屏幕上，方框中仅包含 2 个图案。受试者完成培训问题后，语音说明介绍任务的评估阶段，在此期间将向受试者介绍需要完成的 4 个不同难度的问题。在完成第一个问题期间，屏幕上将显示 6 个方框，但其中仅包含 2 个图案，下一次试验将包含 4 个图案，再下一次试验将包含 6 个图案，在最终试验期间，方框和图案的数量将增加到 8 个。如果受试者未完成任何评估的问题，方框将再次打开，以显示图案位置。如果受试者在 4 次尝试后未能完成任何评估的试验，任务将终止。



## 空间工作记忆（SWM）：工作记忆

持续时间：约 4 min

空间工作记忆（SWM）需要保留和处理视觉空间信息。该测试具有显著的执行功能需求，并包含策略以及错误测量。在此任务中，受试者必须搜索隐藏在方框中的标记。受试者必须触摸一个方框才能打开方框以显示黄色标记或空方框。受试者发现黄色标记后，必须触摸屏幕右侧的轮廓，以便“保存”。然后，受试者必须继续在方框中搜索，直到找到所有标记。语音说明介绍了任务并解释了任务应如何完成。告知受试者“标记不会在同一方框中出现两次，因此如果您已经在一个方框发现标记，请勿返回同一个方框”。然后将要求受试者完成 2 项实践试验，每项试验包含 3 个方框/标记。如果受试者返回到已经找到标记的方框，他们会被提醒“标记不会在同一方框中出现两次，因此如果您已经在一个方框发现标记，请勿返回同一个方框”。





## I 2 MDASI-BT（改良）

根据需要提供。

## I 3 神经肿瘤学神经系统评估

评分评估是基于临床评价期间进行的直接观察和测试，而非基于历史信息或报告的症状。请在每个维度下勾选 1 个答案。如果未进行该维度的测试，请勾选“未评估”。如果由于已有疾病、合并症和/或合并用药导致无法对给定维度进行准确评分，请勾选“不可评价”。

患者标识符：\_\_\_\_\_

评估日期（年/月/日）：\_\_\_\_\_

研究时间点（即基线、第 1 周期第 1 天等）：\_\_\_\_\_

评估执行人（打印姓名）：\_\_\_\_\_

### 维度

### 关键考虑事项

#### 步态

- 0 ☐ 正常  
1 ☐ 异常，但可在无帮助情况下行走  
2 ☐ 异常，需要帮助（陪伴、手杖、助行器等）  
3 ☐ 无法行走  
☐ 未评估  
☐ 不可评价

- 理想情况下，行走至少评估 10 步

#### 力量

- 0 ☐ 正常  
1 ☐ 存在移动，但抵抗阻力的力量降低  
2 ☐ 存在移动，但不能抵抗阻力  
3 ☐ 无移动  
☐ 未评估  
☐ 不可评价

- 各肢体分别进行测试
- 建议评估近端（膝关节或肘关节上方）和远端（膝关节或肘关节下方）主要肌肉群
- 评分应反映表现最差的部位
- 一个主要肌肉群/肢体的基线功能水平为 3 级的患者可基于其他主要肌肉群/肢体的评估进行评分

#### 共济失调（上肢）

- 0 ☐ 能够用手指触摸鼻子，无困难  
1 ☐ 能够用手指触摸鼻子，但较困难  
2 ☐ 无法用手指触摸鼻子  
☐ 未评估  
☐ 不可评价

- 如果力量受损，则不可评估
- 通过步态维度评估躯干/下肢
- 对脑干和小脑肿瘤患者尤其重要
- 基于至少 3 次尝试的最佳反应进行评分

#### 感觉

- 0 ☐ 正常  
1 ☐ 感觉模式减弱但有意识  
2 ☐ 感觉模式无意识  
☐ 未评估  
☐ 不可评价

- 建议单独评价主要身体部位（面部、四肢和躯干）
- 评分应反映表现最差的部位
- 感觉模式包括但不限于轻触、针刺、温度和本体感觉
- 一个主要身体部位的基线功能水平为 2 级的患者可基于其他主要身体部位的评估进行评分

评分评估是基于临床评价期间进行的直接观察和测试，而非基于历史信息或报告的症状。请在每个维度下勾选 1 个答案。如果未进行该维度的测试，请勾选“未评估”。如果由于已有疾病、合并症和/或合并用药导致无法对给定维度进行准确评分，请勾选“不可评价”。

#### 视野

- 0 ☐ 正常  
1 ☐ 不一致或不明确的部分偏盲 (≥象限盲)  
2 ☐ 一致或明确的部分偏盲 (≥象限盲)  
  
3 ☐ 完全性偏盲  
☐ 未评估  
☐ 不可评价

- 需要配戴矫正镜的患者应在配戴矫正镜时进行评估
- 应对每只眼睛进行评估，评分应反映表现最差的眼睛

#### 面部力量

- 0 ☐ 正常  
1 ☐ 轻度/中度无力  
2 ☐ 重度面部无力  
☐ 未评估  
☐ 不可评价

- 对脑干肿瘤尤其重要
- 无力包括鼻唇沟变平、微笑不对称和抬眉困难

#### 语言

- 0 ☐ 正常  
1 ☐ 异常，但容易将意义传达给检查者  
2 ☐ 异常，向检查者传达意义时有困难  
3 ☐ 异常。如果是口头表达，无法将意义传达给检查者。或非言语（哑巴/全面性失语症）  
☐ 未评估  
☐ 不可评价

- 基于口头演讲进行评估。不应包括非语言暗示或写作。
- **1 级：**包括唤词困难；很少有语言错误/新语症/单词替换；但能够组成句子（完整/断句）
- **2 级：**包括无法组成句子（每个短语/句子 < 4 个单词）；单词输出有限；言语流利但“空洞”。

#### 意识水平

- 0 ☐ 正常  
1 ☐ 瞌睡（容易唤醒）  
2 ☐ 嗜睡（难以唤醒）  
3 ☐ 无法唤醒/昏迷  
☐ 未评估  
☐ 不可评价

- 无

#### 行为

- 0 ☐ 正常  
1 ☐ 轻度/中度变化  
2 ☐ 重度变化  
☐ 未评估  
☐ 不可评价

- 对额叶肿瘤尤其重要
- 变化包括但不限于情感淡漠、抑制解除和意识模糊
- 对于显著变化，考虑亚临床惊厥发作

## 附录J 合并用药

### J 1 关于与合并用药的潜在相互作用指南

不应鼓励使用任何天然/草药产品或其他“民间疗法”，但须在 eCRF 中记录这些产品的使用情况，以及所有维生素、营养补充剂和所有其他合并用药的使用情况。

#### 致 QT 间期延长的药物

本节所列药物信息由亚利桑那治疗教育和研究中心（ArizonaCert）网站（<https://www.crediblemeds.org/>）提供。该网站根据诱发 TdP 的风险对药物进行分类。

在筛选期间，应对照 ArizonaCert 网站检查受试者目前使用的药物（处方和非处方药物）。另外，研究干预治疗期间预期使用的药物应对照 ArizonaCert 网站进行检查。

#### 已知存在尖端扭转型室速（TdP）风险的药物

以下药物可延长 QT 间期，且即使按照建议使用，也明显与已知的 TdP 风险相关。

#### 研究干预治疗前

根据表 24 提供的指南，在研究干预治疗开始给药前**必须**终止上述药物。

#### 研究干预治疗期间

建议上述药物不得与研究干预治疗药物合并用药，并在终止研究干预治疗药物后 2 周内不得使用；但是，如果认为因受试者治疗必须将这些药物与研究干预治疗药物合并用药，则建议密切监测 ECG 和电解质。

**药物列表可能并不详尽，并且随着新信息的获取，可能会发生变化。因此，建议研究者搜索网站，以获得最新信息。**

表 24 已知存在尖端扭转型室速风险的药物

药物名称	开始研究干预治疗前的停药期 <sup>b</sup>
阿那格雷、环丙沙星、克拉霉素、可卡因、氟哌利多、红霉素、左氧氟沙星、昂丹司琼、盐酸罂粟碱、普鲁卡因胺、舒必利、舒托必利、特非那定、特利加压素	2 天
西洛他唑、西沙必利、丙吡胺、多非利特、多潘立酮、氟卡尼、加替沙星、格帕沙星、伊布利特、莫西沙星、奥沙利铂、丙泊酚、奎尼丁、罗红霉素、七氟烷、索他洛尔、司帕沙星、硫利达嗪	7 天
阿奇霉素、苧普地尔、西酞普兰、氯丙嗪、决奈达隆、依地普仑、氟康唑、卤泛群、氟哌啶醇、左美丙嗪、左舒必利、美索达嗪	14 天

药物名称	开始研究干预治疗前的停药期 <sup>b</sup>
多奈哌齐、特罗地林	3 周
Levomethadyl、美沙酮、匹莫齐特	4 周
三氧化二砷 <sup>a</sup> 、伊波加因	6 周
喷他咪	8 周
阿司咪唑、普罗布考、凡德他尼	4 个月
胺碘酮、氯喹	1 年

<sup>a</sup> 尚未研究三氧化二砷的 PK 预估值。

<sup>b</sup> 检查 ArizonaCert 网站上该药物列表的最新更新信息，以确保准确性。

PK = 药代动力学。

## 其他尖端扭转型室速风险类别

尽管存在其他排除和限制，但如果认为延长 QT 间期或可能增加 TdP 风险（来自其他 TdP 风险类别）的药物是受试者治疗所必需的，且受试者在治疗中情况已稳定，则接受此类药物的受试者可以入选。建议密切监测 ECG 和电解质。

具有平均静息校正后的 QT 间期>470 ms（根据筛选期三次 ECG 检查结果）、其它用药导致 QT 间期延长以致需要终止该用药的病史、任何目前已知可延长 QT 间期并导致 TdP 的合并用药、先天性长 QT 综合征、长 QT 综合征家族史，或 40 岁以下的一级亲属发生原因不明的猝死的受试者从本研究中排除。

## 不考虑尖端扭转型室速风险类别的指南

研究干预治疗期间和终止研究干预治疗后 2 周期间，如果受试者必须合并使用已知可延长校正后的 QT 间期的药物（**不考虑 TdP 风险类别**），则建议密切监测 ECG 和电解质。

## J 2 接受 Trastuzumab Deruxtecan 的受试者限制、禁用和允许的合并用药/治疗

限制、禁用和允许的合并用药/治疗请见表 25、表 26 和表 27。研究干预治疗相关毒性管理剂量调整指南也请参阅第 6.6 节。须指导 T-DXd 组受试者在未事先咨询研究者的情况下，不得服用任何药物，包括非处方药。SoC 组（铂类药物联合培美曲塞+帕博利珠单抗）受试者必须遵循相关说明书中的警告、注意事项和禁忌信息。

**表 25 限制用药/治疗**

药物/药物/治疗分类	用法（包括允许的持续时间限制和允许的特殊情况）
烟草制品、电子烟和蒸汽电子烟。	强烈劝阻（但未禁止）患者使用烟草制品、电子烟和蒸汽电子烟。 上述产品的任何既往或当前使用情况均应记录于 eCRF 中。
造血生长因子。	根据研究者的临床判断可用于预防或治疗。
营养保健品、研究者未开具的药物以及替代/补充治疗。	不鼓励同时使用，但不禁止使用。
预防或支持治疗研究药物引起的 AE。	根据研究者的判断和机构指导原则。
激素疗法。	仅适用于非癌症相关病症（如 HRT）
皮质类固醇和/或双磷酸盐类。	用于治疗骨转移和治疗特定的药物不良反应（参见 TMG 文件）

AE：不良事件；eCRF：电子病例报告表；HRT，激素替代疗法；TMG，毒性管理指南。

除研究中正在研究的药物（例如 SoC、对照药物或联合治疗）外，在研究期间禁止使用表 26 中所列药物。如果受试者在研究期间接受过以下任何一种药物，必须告知阿斯利康。

**表 26 禁用药物/治疗**

禁用药物/药物/治疗分类	用法
氯喹或羟氯喹。	研究干预治疗期间不得同时接受氯喹或羟氯喹治疗。如果必须使用氯喹或羟氯喹治疗 COVID-19，则须中断研究干预治疗。如果已使用氯喹或羟氯喹，则在重新开始研究干预之前需要至少 14 天的洗脱期（更多详情见附录 K）。
用于癌症治疗的任何同步化疗、抗癌研究干预治疗或生物制品、放疗（咨询阿斯利康研究医生后进行的胸部以外区域姑息放射疗法除外）或激素治疗。	在受试者接受研究干预治疗时禁止同时给予。允许合并使用激素治疗非癌症相关病症（如，治疗糖尿病的胰岛素和 HRT）。

禁用药物/药物/治疗分类	用法
免疫抑制药物，包括皮质类固醇。	<p>当受试者服用免疫抑制药物时，不得使用 T-DXd，包括皮质类固醇，但以下情况除外：</p> <p>短期病程（&lt; 2 周）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>低至中等剂量</li> <li>短效制剂长期、隔日治疗；维持生理剂量（替代疗法）</li> <li>局部给药（皮肤或眼睛）、气雾剂给药，或关节内、滑囊或肌腱注射给药。</li> </ul> <p>允许使用皮质类固醇预防或治疗对放射影像造影剂的超敏反应。</p> <p>在与阿斯利康研究医生讨论后，允许针对不同适应症进行短期类固醇治疗（例如，慢性阻塞性肺疾病、辐射、恶心等）。</p> <p>患有慢性支气管肺疾病需要间歇使用支气管扩张剂（如沙丁胺醇）的受试者可以参与研究。</p> <p>为控制研究干预治疗相关 AE，可使用免疫抑制药物，造影剂过敏的受试者也可使用。</p> <p>免疫抑制药物还包括甲氨蝶呤、硫唑嘌呤和肿瘤坏死因子-<math>\alpha</math> 阻滞剂等药物。</p>
可能干扰研究结果解读的草药和天然疗法。	除非经阿斯利康同意，否则不得同时给药
减毒活疫苗。	<p>如已分配治疗，受试者在研究期间以及研究干预治疗末次给药后 30 天内不得接种活疫苗。排除在 T-DXd 首次给药前 30 天内接受减毒活疫苗的受试者。</p>

AE，不良事件；COVID-19，2019-nCoV 冠状病毒；HRT，激素替代疗法；IO，免疫治疗；T-DXd，trastuzumab deruxtecan。

表 27                      辅助药物/治疗

辅助药物/药物/治疗分类	用法
预防性止吐药。	建议受试者在 T-DXd 输注前和后续日期接受预防性止吐药。根据处方信息或机构指南，应考虑使用止吐药，如 5-HT3 受体拮抗剂或 NK1 受体拮抗剂和/或类固醇激素（如地塞米松）。
为了提供充分的不良事件治疗，被认为有必要采用的合并用药或治疗（例如，对乙酰氨基酚或苯海拉明），但不包括上述被确定为“禁用”的药物。	按照研究者处方给药，不包括被确定为“禁用”的药物（见表 26）。
最佳支持性治疗（包括抗生素、营养支持、纠正代谢紊乱、优化症状控制和疼痛处理[包括姑息放射疗法等]），不包括上述被确定为“禁用”的药物。	必要时，应对所有受试者使用，不包括被确定为“禁用”的药物（见表 26）。
用于治疗骨转移和治疗特定药物不良反应的皮质类固醇和/或双磷酸盐类（参见 TMG 文件）。	允许使用
灭活病毒疫苗，如流感疫苗。	允许使用。
其他医学疾病治疗所需的辅助药物。	按照要求使用，不包括表 26 列为“禁用”的药物。

AE，不良事件；NK1，神经激肽 1；T-DXd，trastuzumab deruxtecan；TMG，毒性管理指南；5-HT3，5-羟色胺 3。



## 附录K COVID-19 相关说明

### K 1 COVID-19 相关合格性标准、合并用药、Trastuzumab Deruxtecan 剂量调整和药代动力学采样内容

重度急性呼吸综合征冠状病毒 2/COVID-19 的出现给受试者带来了潜在的安全性风险。现已在本研究中实施了多项风险规避因素相关措施。值得注意的是，合格性标准将排除感染 COVID-19 的受试者（见 CSP 第 5.2 节）。

此外，随着 COVID-19 爆发，用于治疗重度症状性受试者（或者甚至用于预防性治疗）的氯喹和羟氯喹的使用量有可能增加。体外结果显示，氯喹和羟氯喹可显著影响溶酶体（溶酶体是参与 T-DXd 运输和负载释放的关键细胞内区室）的 pH 值。由于尚不清楚氯喹/羟氯喹是否可能影响 T-DXd 的安全性和有效性，故为符合本临床研究标准，必须在 T-DXd 首次给药前 14 天完成氯喹和羟氯喹治疗（见 CSP 第 5.2 节）。在研究干预治疗期间，氯喹和羟氯喹被视为禁用的合并用药。但是，如果必须使用氯喹或羟氯喹治疗 COVID-19，则须中断研究干预治疗。使用氯喹或羟氯喹治疗 COVID-19 后，在重新开始研究干预治疗之前需要至少 14 天的洗脱期。

最后，由于 T-DXd 和 COVID-19 对肺部具有潜在的重叠影响，故阿斯利康还在本附录中提供了针对正在接受 T-DXd 治疗且同时确诊或疑似感染 COVID-19 受试者的剂量调整及管理计划。通过采取这些措施，认为入选本研究的受试者的预期潜在获益大于潜在风险。

#### 入选标准

新增以下入选标准（参见第 5.1 节）：

- 随机化/入组前经历过充分的治疗洗脱期，定义为：
  - 氯喹/羟氯喹：≥14 天

#### 既往用药和合并用药

除第 6.5 节之外，以下内容也与 COVID-19 受试者相关：

研究干预治疗期间不得同时接受氯喹或羟氯喹治疗。如果必须使用氯喹或羟氯喹治疗 COVID-19，则须中断研究干预治疗。如果已使用氯喹或羟氯喹，则在重新开始研究干预治疗之前需要至少 14 天的洗脱期。

## 药代动力学采样

除表 1 中规定的 PK 样本外，治疗期间接受氯喹或羟氯喹的 T-DXd 组受试者应在以下时间点进行 T-DXd PK 血样采集：

- 氯喹/羟氯喹开始治疗当日，任何氯喹/羟氯喹给药之前。
- 第 3 天或第 4 天氯喹/羟氯喹给药前。
- 氯喹/羟氯喹治疗期最后一天。
- 重新开始 T-DXd 治疗当天给药前（如果重新开始 T-DXd 治疗）。

在采集上述 PK 血样后，如果重新开始 T-DXd 治疗，则按表 1 所述继续进行常规 T-DXd PK 血样采集。

## 剂量调整标准

所有确诊或疑似的 COVID-19 感染事件必须记录于 eCRF 中。剂量调整将基于最严重的 CTCAE 分级。必须将所有给药中断或剂量调整记录于 AE 及给药 eCRF 中。请采用 CTCAE v5.0 一般分级标准评价 COVID-19。

### 疑似或确诊 COVID-19 病例的剂量调整标准

除了第 6.6 节之外，以下内容也与 COVID-19 受试者相关：

所有确诊或疑似的 COVID-19 感染事件必须记录于 eCRF 中。剂量调整将基于最严重的 CTCAE 分级。必须将所有给药中断或剂量调整记录于 AE 及给药 eCRF 中。请采用 CTCAE v5.0 一般分级标准评价 COVID-19。

### 疑似或确诊 COVID-19 病例的剂量调整标准

如果疑似感染 COVID-19，请按照当地指南延迟 T-DXd 给药并剔除 COVID-19 病例。

- 如果剔除 COVID-19 病例，请遵照 CSP 执行。
- 如果评价后确诊为 COVID-19 病例或视为疑似诊断病例，请按照当地指南治疗 COVID-19，直至 COVID-19 恢复（无体征/症状，至少具有 1 个逆转录 PCR 阴性检测结果<sup>4</sup>，并且胸部 CT 结果几乎完全或完全缓解）。随后进行以下剂量调整：
  - 如果为 1 级，则以相同剂量重新开始 T-DXd 治疗

---

<sup>4</sup>无法进行 PCR 检测，则除了满足胸部 CT 成像要求外，受试者在至少 2 周内不得出现任何体征/症状。

- 如果为 2 级：
  - o 如果胸部 CT 结果完全缓解，则保持相同剂量。
  - o 如果胸部 CT 结果几乎完全缓解，则减少 1 个剂量水平。
- 如果为 3 级：
  - o 如果胸部 CT 结果完全缓解，则减少 1 个剂量水平。
  - o 永久停止研究干预治疗。
- 如果为 4 级，则终止研究干预治疗。

在重新开始 T-DXd 治疗后密切监测体征/症状，最初在第一周内每 3 天进行一次电话随访，然后每周进行一次电话随访，总计 6 周。

- 除上述建议外，研究者可根据受试者的病情并在与研究医生或指定人员讨论后考虑调整研究药物的剂量。
- 如果事件疑似为药物相关 ILD/非感染性肺炎，则按照方案 ILD/非感染性肺炎治疗指南进行管理。

## K 2 COVID-19 的获益风险考虑事项

COVID-19 的出现给受试者带来了潜在的安全性风险。现已在本研究中实施了多项风险规避因素相关措施。值得注意的是，合格标准将排除 COVID-19 感染受试者（见 CSP 第 5.2 节）。

此外，随着 COVID-19 爆发，用于治疗重度症状性受试者（或者甚至用于预防性治疗）的氯喹和羟氯喹的使用量有可能增加。体外结果显示，氯喹和羟氯喹可显著影响溶酶体（溶酶体是参与 T-DXd 运输和负载药物释放的关键细胞内区室）的 pH 值。由于尚不清楚氯喹/羟氯喹是否可能影响 T-DXd 的安全性和有效性，故为符合本临床试验标准，必须在 T-DXd 首次给药前至少 14 天完成氯喹和羟氯喹治疗（见 CSP 第 5.1 节）。在研究干预治疗期间，氯喹和羟氯喹被视为禁用的合并用药。但是，如果必须使用氯喹或羟氯喹治疗 COVID-19，则须中断研究干预治疗。使用氯喹或羟氯喹治疗 COVID-19 后，在重新开始研究干预治疗之前需要至少 14 天的洗脱期。

最后，由于 T-DXd 和 COVID-19 对肺部具有潜在的重叠影响，故阿斯利康还在本附录中提供了针对正在接受 T-DXd 治疗且同时确诊或疑似感染 COVID-19 受试者的剂量调整及管理计划。

通过采取这些措施，认为入选本研究的受试者的预期潜在获益大于潜在风险。

## 附录L 由于内战、自然灾害或公共卫生危机导致研究中断的风险规避相关变化

**注：**只有在因任何一种或多种内战、自然灾害或公共卫生危机导致的研究中断期间（例如，隔离期间以及由此导致的研究中心关闭、区域旅行限制以及研究中心人员或研究受试者感染 COVID-19 或出现类似的大流行病感染时的考虑因素）才会进行以下变更，期间受试者可能不愿意或可能无法前往研究中心进行研究访视。只有在当地/地区指南允许并且得到阿斯利康同意的情况下，才可以实施这些变更。

### 研究中断期间研究受试者的再次同意

在研究中断期间，受试者可能无法在研究中心完成研究访视和评估，并且可能需要以替代方法进行访视和评估，例如远程访视。对于进行访视和评估的替代方法，应获得再次同意，并应在进行第 1.3 节描述的程序之前获得。应检查并遵守当地和区域法规和/或关于研究受试者重新同意的指导原则。如果当地和区域指导原则允许，可采用口头形式进行再次同意（注意，如果口头再次同意，应在受试者下次与研究中心联系时签署 ICF）。应避免仅为获得再次同意而访问研究中心。

### 重新筛选受试者以重新确认研究资格

对于因研究中断导致的筛选失败，可在既往筛选的受试者中进行额外的重新筛选。研究者应与指定的阿斯利康研究医师确认。

此外，在研究中断期间，确认受试者的合格性与入组研究或开始研究干预治疗给药之间可能存在延迟。如果该延迟超出了第 1.3 节中规定的筛选时间窗，则受试者需要重新筛选，以在开始研究程序之前重新确认合格性。除（第 5.4 节）中详述的内容外，这将提供另一个机会重新筛选受试者。必须使用与受试者相同的随机化编号进行（第 6.3 节）中详述的程序，以确认合格性。

### 代替现场访视的家庭或远程访视（如适用）

研究中心的合格 HCP 或 TPV 服务人员可根据当地 SOP（如适用）访问受试者家庭或其他外部场所。将提供供应品，以便进行安全高效访视。预期合格 HCP 将根据 CSP 收集信息。

### 远程医疗访视代替现场访视（如适用）

在本附录以及相关的《内战、自然灾害或公共卫生危机风险规避研究指导手册》中，术语“远程医疗访视”是指使用包括电话、虚拟或视频访问以及移动健康设备在内的远程联系技术与受试者进行的访视。

在出现内战、自然灾害或公共卫生危机期间，如果当地/地区指南允许，远程医疗访视可替换现场访视。可通过与受试者进行远程医疗联系报告和记录 AE 和合并用药情况。

### **合格 HCP 或 TPV 服务人员进行居家或远程研究干预治疗药物给药**

来自研究中心的合格 HCP 或 TPV 服务人员可根据 CSP 和《内战、自然灾害或公共卫生危机风险规避研究指导手册》，并在当地 SOP 允许的情况下，在受试者家中或其他外部场所进行研究干预治疗给药（如适用）。将提供所有必要的供应品和给药说明以及研究干预治疗药物给药记录。可通过远程医疗或居家访视获得与访视相关的补充信息。

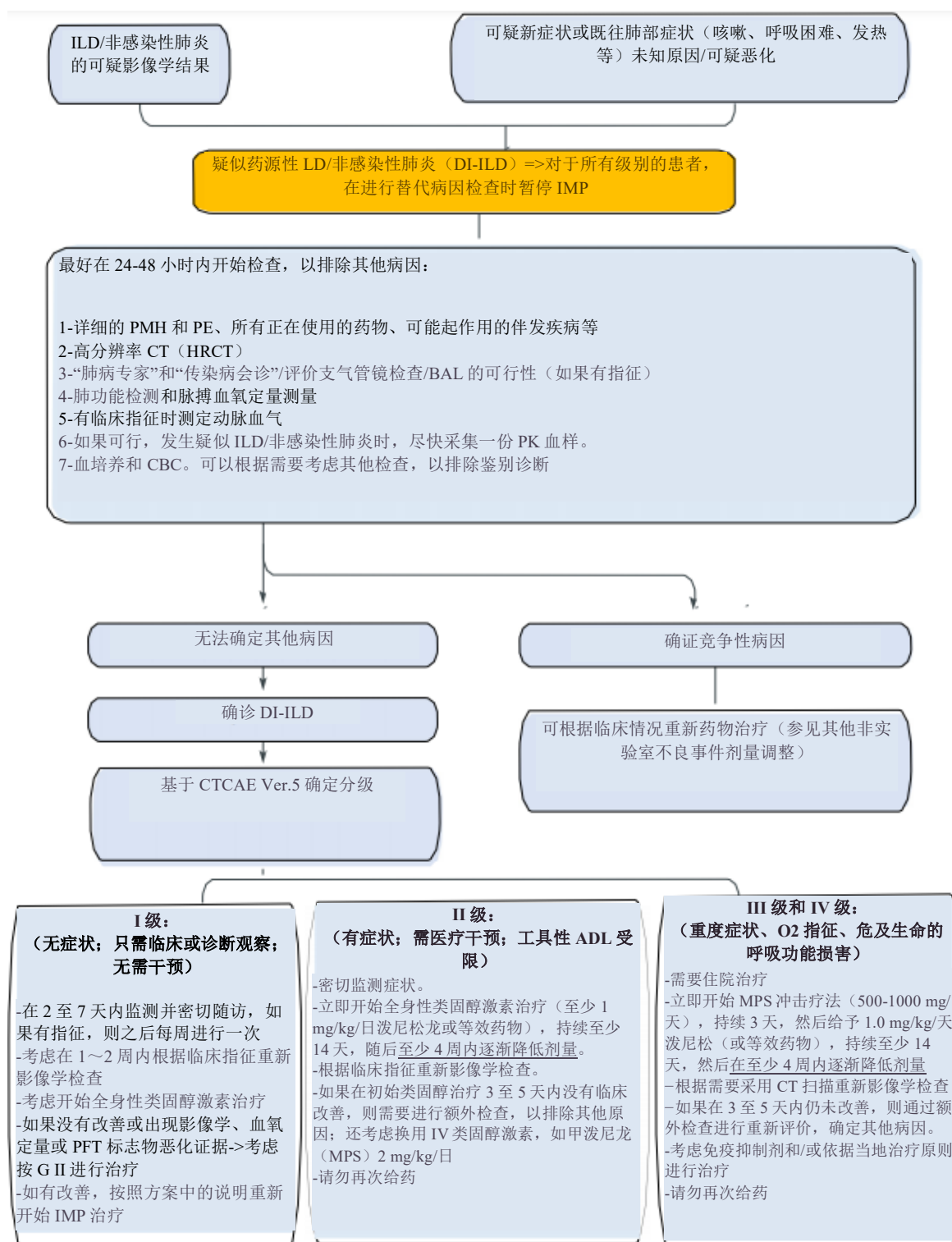
### **受试者或其看护者进行居家或远程研究干预治疗药物给药**

居家或外部场所研究干预治疗药物给药之前，研究者必须评估受试者或其看护者，以确定是否适合居家或外部场所研究干预治疗药物给药。一旦确定受试者或其护理者适合在家中或外部场所给药，其必须接受适当的培训。将提供所有必要的供应品和给药说明以及研究干预治疗药物给药记录。可通过远程医疗或居家/远程访视获得与访视相关的更多信息。

### **远程医疗或家庭/远程访视期间的数据采集**

远程医疗或家庭/远程访视期间收集的数据将由研究中心或 TPV 服务的合格 HCP 在源文件中或由受试者自己采集。

## 附录M 药物性间质性肺病/非感染性肺炎受试者管理指南



ADL, 日常生活活动; BAL, 支气管肺泡灌洗; CBC, 全血细胞计数; CT, 计算机断层扫描; CTCAE, 不良事件通用术语标准; DI, 药物诱导; G, 等级; HRCT, 高分辨率计算机断层扫描; ILD, 间质性肺病; IMP, 研究用药物; MPS, 甲泼尼龙; PE, 体格检查; PFT, 肺功能检测; PK, 药代动力学; PMH, 既往病史; r/o, 排除; Ver, 版本。

附录N 毒性管理指南

由于研究干预治疗的 TMG 可能在整个研究过程中更新，请确保您遵循的是最新版本。

如果医学上合适，允许调整 T-DXd 的剂量（中断、减量和/或终止）。另外，T-DXd 剂量调整指南请见第 6.6 节。T-DXd 中断、重新开始、剂量降低和/或终止的具体标准列于下表中（表 28），仅适用于研究者评估为与使用 T-DXd 有关的 TEAE。

如果 T-DXd 需要调整剂量和/或中断给药/暂停给药或停药，因为这些毒性不能通过上述指南来控制，应考虑与阿斯利康研究医生讨论。

剂量调整均应记录在案，并对采取的方法进行清晰的推理和记录。除第 6.5.1 节中禁止的药物之外，研究者可能会指定适当预防或支持治疗所必需的合并用药或治疗。应根据需要咨询适当的临床专家。根据 T-DXd TMG，不允许增加 T-DXd 的剂量。一旦 T-DXd 的剂量因毒性而降低，所有后续周期应在该较低剂量水平下给药，除非需要进一步降低剂量。如果降低 2 次剂量后毒性仍持续存在，受试者将退出研究干预治疗。

表 28 Trastuzumab deruxtecan 的毒性管理指南

CTCAE v5.0 最严重毒性分级（除另有规定外）	T-DXd 的管理指南
无毒性	维持剂量和时间计划表
输液相关反应	
1 级 （轻度一过性反应；无需输注中断；无需干预）	如果在给药期间观察到输液相关反应（如发热畏寒，伴有或不伴有恶心/呕吐、疼痛、头痛、头晕、呼吸困难和低血压），则输注速率应降低 50%，并应密切监测受试者。 如果未出现其他反应，可后续输注速率可恢复为初始计划速率。
2 级 （有治疗或输注中断指征，但对对症治疗（例如，抗组胺药、NSAIDs、麻醉药和静脉输液）迅速反应；≤24 小时内有预防性用药指征）	应中断 T-DXd 的给药并开始对症治疗（例如，抗组胺药、NSAIDs、麻醉药和静脉输液）。 如果事件缓解或改善至 1 级，可将输注速率降低 50%重新开始输注。 后续给药应以降低后的速率进行。
3 级或 4 级 （持久或危及生命的后果；需要紧急干预措施）	应立即永久终止 T-DXd 给药。 有紧急干预指征。应给予抗组胺药、类固醇激素、肾上腺素、支气管扩张剂、血管升压类药物、静脉输液疗法、吸氧等。



CTCAE v5.0 最严重毒性分级（除另有规定外）	T-DXd 的管理指南
<b>血液学毒性</b> （如果支持疗法失败[根据临床指征和当地治疗原则]，考虑额外 TMG，如下所示）任何 4 级血液学毒性，有明显的临床症状，接受治疗但 4 周内并未缓解，如果毒性消退，并与研究医生协商后，可重新开始 IMP 治疗。	
<b>中性粒细胞计数降低和/或白细胞计数降低</b>	
3 级	延迟给药，直至缓解至≤2 级，然后维持剂量。
4 级	延迟给药，直至缓解至≤2 级，降低 1 个剂量水平。
发热性中性粒细胞减少症 （ANC<1×10 <sup>9</sup> /L，发热>38.3°C，或体温持续≥38°C超过 1 小时）	延迟给药，直至缓解，降低 1 个剂量水平。
<b>淋巴细胞计数降低<sup>a</sup></b>	
1 级到 3 级 淋巴细胞减少症	无需剂量调整。
4 级 （< 0.2×10 <sup>9</sup> /L）	延迟给药，直至缓解至≤2 级： <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作之日起≤14 天内缓解，则维持剂量。</li> <li>如果在发作之日起&gt;14 天内缓解，则将剂量降低一个水平。</li> </ul>
<b>贫血</b>	
3 级 （Hb<8.0 g/dL）；需要输血	延迟给药，直至缓解至≤2 级，然后维持剂量。
4 级 危及生命的后果；需要采取紧急干预措施	延迟给药，直至缓解至≤2 级，然后将剂量降低 1 个水平。
<b>血小板计数降低</b>	
3 级 （血小板 <50 – 25×10 <sup>9</sup> /L）	延迟给药，直至缓解至≤1 级： <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作之日起≤7 天内缓解，则维持剂量。</li> <li>如果在发作之日起&gt;7 天内缓解，则将剂量降低一个水平。</li> </ul>
4 级 （血小板 < 25×10 <sup>9</sup> /L）	延迟给药，直至缓解至≤1 级，然后将剂量降低 1 个水平
<b>心脏毒性</b>	
症状性充血性心脏衰竭（CHF）	终止受试者的研究药物给药

CTCAE v5.0 最严重毒性分级（除另有规定外）	T-DXd 的管理指南
左心室射血分数（LVEF）降低 10%-20%（绝对值），但 LVEF > 45%	继续 T-DXd 治疗。
LVEF 为 40%至≤45%，并且较基线下降 < 10%（绝对值）	继续 T-DXd 治疗。 在 3 周内重复 LVEF 评估。
LVEF 为 40%至≤45%，并且较基线下降 10%-20%（绝对值）	中断 T-DXd 给药。 在 3 周内重复 LVEF 评估。 如果 LVEF 尚未恢复至距基线 10%（绝对值）以内，则终止受试者的研究干预治疗 如果 LVEF 恢复至较基线 10%以内，则重新开始研究药物治疗。
LVEF < 40%或较基线降低 > 20%（绝对值）	中断 T-DXd 给药。 在 3 周内重复 LVEF 评估。 如果确定 LVEF < 40%或较基线下降 > 20%，则终止受试者的研究干预治疗。
<b>心电图 QTc 间期延长</b>	
3 级 （平均 QTc > 500 ms 或较基线变化 > 60 ms）	延迟给药直至缓解至 ≤ 1 级（校正 QT ≤ 480 ms），确定受试者正在服用的另一种药物是否有责任且是否可以调整，或血清电解质是否有任何变化且可被纠正，然后如果归结为 T-DXd 给药所致，将剂量降低 1 个水平。
4 级 （尖端扭转型室速或阵发性室性心动过速或严重心律不齐的体征/症状）	终止受试者的研究干预治疗。
<b>肺毒性</b>	<u>疑似 ILD/非感染性肺炎的检查：</u> 如果受试者出现可能与 ILD/非感染性肺炎一致的影像学变化，或出现新发或恶化的肺部或其他相关体征/症状的急性发作（如呼吸困难、咳嗽或发热），则需要排除 ILD/非感染性肺炎。 评价应包括： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 高分辨率 CT。</li> <li>• 肺病专家会诊（根据临床指征进行传染病会诊）。</li> <li>• 血培养和 CBC。可根据需要考虑进行其他血液检查</li> <li>• 如果有临床指征且可行，考虑支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗。</li> <li>• 肺功能检测和 SpO<sub>2</sub>。</li> <li>• 如果有临床指征，进行动脉血气检查。</li> </ul>

CTCAE v5.0 最严重毒性分级（除另有规定外）	T-DXd 的管理指南
	<ul style="list-style-type: none"> <li>如可行，一旦出现疑似 ILD/非感染性肺炎，立即采集一份血样用于 PK 分析。</li> </ul> <p>根据需要可以考虑其他检查。</p> <p>如果证实 AE 具有治疗相关 ILD/非感染性肺炎以外的病因，请遵循“其他非实验室不良事件”剂量调整小节中概述的管理指南。</p> <p>如果无法确定 AE 的其他病因，并且可能与 T-DXd 有关，则遵循以下 ILD/非感染性肺炎管理指南。</p> <p>无论严重度或严重性如何，均对所有 ILD/非感染性肺炎事件进行随访，直至缓解。</p>
1 级	<p><u>管理：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 至 7 天内监测并密切随访，确定是否有临床症状发作，并进行 SpO<sub>2</sub>。</li> <li>考虑在 1-2 周内（或根据临床指征）进行随访影像学检查。</li> <li>考虑开始全身性类固醇激素治疗（例如，至少 0.5 mg/kg/日泼尼松龙或等效药物，直至改善，随后至少 4 周内逐渐降低剂量。</li> <li>如果开始皮质类固醇类治疗后诊断观察结果仍恶化，则遵循 2 级指南。*</li> </ul> <p><u>剂量调整：</u></p> <p>必须中断曲 T-DXd 给药。仅在事件完全缓解至 0 级时，才可重新开始 T-DXd 治疗：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作之日起≤28 天内缓解，则维持剂量。</li> <li>如果在发作之日起&gt;28 天内缓解，则将剂量降低一个水平。</li> </ul> <p>但是，如果在周期第 22 天后发生 1 级 ILD/非感染性肺炎事件，并且在末次输注后 49 天内未缓解，则应终止研究药物治疗。</p> <p>*如果受试者无症状，即使接受类固醇激素治疗，仍应将其视为 1 级。</p>
2 级	<u>剂量调整：</u>

CTCAE v5.0 最严重毒性分级（除另有规定外）	T-DXd 的管理指南
	<p>永久终止受试者的研究干预治疗。</p> <p><u>管理：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>立即开始全身性类固醇激素（例如，至少 1mg/kg/日泼尼松或等效药物）治疗，至少持续 14 天，随后在至少 4 周内<u>逐渐减量</u></li> <li>密切监测症状。</li> <li>根据临床指征重新影像学检查。</li> <li>如果在 5 天内临床或诊断性观察结果恶化或无改善， <ul style="list-style-type: none"> <li>重新进行额外检查，确定是否存在其他病因，如上所述。</li> <li>考虑增加类固醇激素剂量（例如，2 mg/kg/日泼尼松或等效药物），并可换用 IV 注射治疗（例如，甲泼尼龙）。</li> <li>根据临床指征升级护理。</li> </ul> </li> </ul>
3 级或 4 级	<p>剂量调整：</p> <p>永久终止受试者的研究干预治疗。</p> <p><u>管理：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>需要住院治疗。</li> <li>立即开始经验高剂量甲泼尼龙 IV 治疗（例如，500~1000 mg/日，持续 3 天），然后给予至少 1.0 mg/kg/日泼尼松（或等效药物）持续至少 14 天或直到临床症状和胸部 CT 结果显示完全缓解，然后在至少 4 周内<u>逐渐降低剂量</u>。</li> <li>根据临床指征重新影像学检查。</li> <li>如果在 3 至 5 天内仍然没有改善： <ul style="list-style-type: none"> <li>重新进行额外检查，确定是否存在其他病因，如上所述。</li> <li>考虑其他免疫抑制剂和/或按照当地治疗原则进行治疗。</li> </ul> </li> </ul>
<b>眼部</b>	
3 级	<p>延迟给药，直至缓解至≤1 级：</p> <p>如果在发作之日起≤7 天内缓解，则维持剂量。</p> <p>如果在发作之日起&gt;7 天内缓解，则将剂量降低一个水平。</p>
4 级	终止受试者的研究干预治疗。

CTCAE v5.0 最严重毒性分级（除另有规定外）	T-DXd 的管理指南
<b>血肌肝升高</b>	
3 级（ $>3.0-6.0 \times \text{ULN}$ ）	延迟给药，直至缓解至 $\leq 2$ 级或基线水平，然后将剂量降低一个水平。
4 级（ $> 6.0 \times \text{ULN}$ ）	终止受试者的研究干预治疗。
<b>肝脏毒性</b>	
<b>AST 或 ALT 并发血胆红素升高</b>	
AST/ALT $\geq 3.0 \times \text{ULN}$ ，同时 TBL $> 2.0 \times \text{ULN}$	<p>延迟研究药物给药，直至可排除药物诱导的肝损伤。</p> <p>如果排除药物诱导的肝损伤，则受试者应接受相应治疗，研究者与申办者讨论后可能会重新开始研究药物治疗。</p> <p>如果诊断检查不能排除药物诱导的肝损伤，则永久终止研究干预治疗。</p> <p>每周监测两次 AST/ALT 和 TBL，直至缓解或恢复至基线水平。</p>
<b>AST 或 ALT</b>	
2 级（如果基线值正常， $>3.0-5.0 \times \text{ULN}$ ；如果基线值异常， $>3.0-5.0 \times \text{基线值}$ ）	未针对 2 级 AST/ALT 采取措施。
3 级（如果基线值正常，则 $>5.0-20.0 \times \text{ULN}$ ；如果基线值异常，则 $>5.0-20.0 \times \text{基线值}$ ） 在没有肝脏转移的受试者和具有肝转移且基线水平 $\leq 3 \times \text{ULN}$ 的受试者中	<p>3 天内重复检查。如果基线值<math>\leq 3 \times \text{ULN}</math>，则延迟给药直至缓解至<math>\leq 1</math> 级，否则延迟给药直至缓解至<math>\leq \text{基线值}</math>，然后：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作之日起<math>\leq 7</math> 天内缓解，则维持剂量。</li> <li>如果在发作之日起<math>&gt; 7</math> 天内缓解，则将剂量降低一个水平。</li> </ul>
3 级：（如果基线值正常，则 $>8.0-20.0 \times \text{ULN}$ ；如果基线值异常，则 $>8.0-20.0 \times \text{基线值}$ ） 在有肝转移的受试者中，如果基线水平 $> 3 \times \text{ULN}$	<p>3 天内重复检查。延迟给药，直至缓解至<math>\leq \text{基线水平}</math>，然后：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作之日起<math>\leq 7</math> 天内缓解，则维持剂量。</li> <li>如果在发作之日起<math>&gt; 7</math> 天内缓解，则将剂量降低一个水平。</li> </ul>
4 级（如果基线值正常， $>10.0 \times \text{ULN}$ ；如果基线值异常， $>20.0 \times \text{基线值}$ ）	终止受试者的研究干预治疗。
<b>血胆红素升高</b>	

CTCAE v5.0 最严重毒性分级（除另有规定外）	T-DXd 的管理指南
2 级（如果基线值正常，则>1.5-3.0×ULN；如果基线值异常，则>1.5-3.0×基线值）	<p>如果基线时没有记录的 Gilbert 综合征或肝转移，延迟给药，直至缓解至≤1 级：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作之日起≤7 天内缓解，则维持剂量。</li> <li>如果在发作之日起&gt;7 天内缓解，则将剂量降低一个水平。</li> </ul> <p>如果在基线时有记录的 Gilbert 综合征或肝转移，则继续研究干预治疗。</p>
3 级（如果基线值正常，则>3.0-10.0×ULN；如果基线值异常，则>3.0-10.0×基线值）	<p>如果基线时没有记录的 Gilbert 综合征或肝转移，3 天内重复检查。延迟给药，直至缓解至≤1 级：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作日起≤7 天内缓解，则降低 1 个剂量水平。</li> <li>如果在发作日起&gt;7 天内缓解，则终止 T-DXd 治疗。</li> </ul> <p>如果基线时有记录的 Gilbert 综合征或肝转移，3 天内重复检查。延迟给药，直至缓解至≤2 级：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作日起≤7 天内缓解，则降低 1 个剂量水平</li> <li>如果在发作日起&gt;7 天内缓解，则终止 T-DXd 治疗</li> </ul>
4 级（如果基线值正常，>10.0×ULN；如果基线值异常，>10.0×基线值）	终止受试者的研究干预治疗。
<b>血 ALP 升高</b>	
<p>3 级（如果基线值正常，则&gt;5.0-20.0×ULN；如果基线值异常，则&gt;5.0-20.0×基线值）</p> <p>或</p> <p>4 级（如果基线值正常，&gt;20.0×ULN；如果基线值异常，&gt;20.0×基线值）</p>	除非研究者确定有临床意义或危及生命，否则不得进行调整。
<b>胃肠道</b>	
<b>恶心</b>	
3 级	<p>延迟给药，直至缓解至≤1 级</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作之日起≤7 天内缓解，则维持剂量。</li> <li>如果在发作之日起&gt;7 天内缓解，则将剂量降低一个水平。</li> </ul>
<b>腹泻/结肠炎</b>	
3 级	<p>延迟给药，直至缓解至≤1 级</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作之日起≤3 天内缓解，则维持剂量。</li> </ul>

CTCAE v5.0 最严重毒性分级（除另有规定外）	T-DXd 的管理指南
	<ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作之日起&gt;3 天内缓解，则将剂量降低一个水平。</li> </ul>
4 级	终止受试者的研究干预治疗。
<b>其他实验室 AE</b>	
3 级	延迟给药，直至缓解至≤1 级或基线水平： <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作之日起≤7 天内缓解，则维持剂量。</li> <li>如果在发作之日起&gt;7 天内缓解，则将剂量降低一个水平。</li> </ul>
4 级	终止受试者的研究干预治疗。
<b>其他非实验室 AE</b>	
3 级	延迟给药，直至缓解至≤1 级或基线水平： <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在发作之日起≤7 天内缓解，则维持剂量。</li> <li>如果在发作之日起&gt;7 天内缓解，则将剂量降低一个水平。</li> </ul>
4 级	终止受试者的研究干预治疗。

<sup>a</sup> 不会针对 1 级至 3 级淋巴细胞减少症调整剂量。

注：所有剂量调整均应基于最严重的既往毒性。

AE，不良事件；ALP，碱性磷酸酶；ALT，丙氨酸转氨酶；ANC，中性粒细胞绝对计数；AST，天门冬氨酸氨基转移酶；CBC，全血细胞计数；CHF，充血性心脏衰竭，CT，计算机断层扫描；CTCAE，不良事件通用术语标准；ECG，心电图；Hb，血红蛋白；ILD，间质性肺病；IMP，研究用药物；IV，静脉内；LVEF，左心室射血分数；NSAID，非甾体类抗炎药；PK，药代动力学；SpO<sub>2</sub>，脉搏血氧定量；TBL，总胆红素；T-DXd，Trastuzumab deruxtecan；TMG，毒性管理指南；ULN，正常值上限。

**附录O 可接受的非中心实验室进行 HER2 外显子 19 或 20 突变评估的要求**

**存档肿瘤组织样本分析**

- 美国：CLIA 实验室（强制要求）。
- 其他国家：当地有资格进行用于临床决策的分子检测的实验室。

**可接受的当地实验室血浆 ctDNA 检测**

- FoundationOne® Liquid CDx.
- Guardant 360 CDx®.
- Resolution ctDx Lung™.

注：不允许使用既往其他 ctDNA 检测得到的 HER2 外显子 19 或 20 突变结果。

**符合要求的 HER2 外显子 19 或 20 激活突变列表**

必须至少存在一种以下符合要求的 HER2 外显子 19 或 20 激活突变（请见表 29）。

**表 29 符合研究条件的 HER2 外显子 19 或 20 激活突变**

HER2突变	基因定位	SNV或InDel（插入缺失）
p.D769H	TKD-外显子19	SNV
p.D769N	TKD-外显子19	SNV
p.D769Y	TKD-外显子19	SNV
p.I767M/F	TKD-外显子19	SNV
p.L755_E757delinsS	TKD-外显子19	插入缺失
p.L755_T759delLRENT	TKD-外显子19	插入缺失
p.L755A	TKD-外显子19	SNV
p.L755M	TKD-外显子19	SNV
p.L755P	TKD-外显子19	SNV
p.L755S	TKD-外显子19	SNV
p.L755W	TKD-外显子19	SNV
p.I767M	TKD-外显子20	SNV
p.A775_G776insV	TKD-外显子20	插入缺失
p.A775_G776insYVMA (p.Y772_A775dup)	TKD-外显子20	插入缺失



HER2突变	基因定位	SNV或InDel（插入缺失）
p.A775_G776insTVMA (p.Y772_V773VMAT)	TKD-外显子20	插入缺失
p.G776_V777insL	TKD-外显子20	插入缺失
p.G776_V777insVC	TKD-外显子20	插入缺失
p.G776_V777insVGC (p.G778_S779CVG)	TKD-外显子20	插入缺失
p.G776>LC	TKD-外显子20	插入缺失
p.G776delinsVC（p.G776>VC）	TKD-外显子20	插入缺失
p.G776C	TKD-外显子20	SNV
p.G776S	TKD-外显子20	SNV
p.G776V	TKD-外显子20	SNV
p.G778dup (p.V777_G778insG)	TKD-外显子20	插入缺失
p.G778_P780dup（p.P780_Y781GSP、V777_G778insGSP）	TKD-外显子20	插入缺失
p.G778_S779insCPG (p.V777_G778insGCP)	TKD-外显子20	插入缺失
p.G778_S779insLPS	TKD-外显子20	插入缺失
p.S779_P780insVGS	TKD-外显子20	插入缺失
p.V777_G778insCG	TKD-外显子20	插入缺失
p.V777L	TKD-外显子20	SNV
p.V777M	TKD-外显子20	SNV
p.T798I	TKD-外显子20	SNV

HER2：人表皮生长因子受体 2。

## 附录P 缩略语

缩略语或专业术语	注释
5-HT3	5-羟色胺 3
ADA	抗药抗体
ADC	抗体偶联药物
AE	不良事件
AESI	特别关注的不良事件
Akt	PI3K/蛋白激酶 b
ALK	间变性淋巴瘤激酶
ALP	碱性磷酸酶
ALT	丙氨酸转氨酶
aPTT	活化部分凝血活酶
AST	天门冬氨酸氨基转移酶
AUC	血药浓度-时间曲线下面积
AUC <sub>0-21d</sub>	从时间 0 至第 21 天的血药浓度-时间曲线下面积
BICR	盲态独立中心审查委员会
BMFS	无脑转移生存期
BOR	最佳总体缓解率
CANTAB	剑桥自动化成套神经心理测试
CHF	充血性心脏衰竭
CHMP	人用药品委员会
CI	置信区间
CLIA	临床实验室改进修订案
C <sub>max</sub>	达峰浓度
CNS	中枢神经系统
CNS-PFS	中枢神经系统无进展生存期
CNS-PD	中枢神经系统疾病进展
COA	临床结果评估
COPD	慢性阻塞性肺疾病
COVID-19	2019-nCoV 冠状病毒
CR	完全缓解
CRF	病例报告表

缩略语或专业术语	注释
CRO	合同研究机构
CSP	临床研究方案
CSR	临床研究报告
CT	计算机断层扫描
CTCAE	不良事件常用术语标准
ctDNA	循环肿瘤 DNA
C <sub>trough</sub>	第 2 天的浓度
DAR	药物抗体比
DCO	数据截止日期
DLCO	一氧化碳弥散量
DNA	脱氧核糖核酸
DoR	缓解持续时间
ECG	心电图
ECHO	超声心动图
ECOG	美国东部肿瘤协作组
eCRF	电子病例报告表
EDC	电子数据采集
EGFR	表皮生长因子受体
EMA	欧洲药品管理局
EORTC	欧洲癌症研究和治疗组织
EOt	治疗结束
ePRO	电子版患者自报结局
EQ-5D-5L	欧洲五维五水平健康量表
EQ-VAS	EuroQoL-视觉模拟量表
EU	欧盟
Ex19del	外显子 19 缺失
FA	最终分析
FAS	全分析集
FDA	美国食品药品监督管理局
FEV1	第 1 秒用力呼气容积
FEV6	第 6 秒用力呼气容积

缩略语或专业术语	注释
FFPE	福尔马林固定石蜡包埋
FH-FMI CG	Flatiron Health 和 Foundation Medicine 联合开发的临床基因组数据库
FVC	用力肺活量
GCP	药品临床试验质量管理规范
Gd-DTPA	钆-二亚乙基三胺五乙酸
HCP	医疗专业人员
HCV	丙型肝炎病毒
HER	人表皮生长因子受体
HER2	人表皮生长因子受体 2（也称为 ERBB2）
HIV	人类免疫缺陷病毒
HL	海氏法则
HR	风险比
HRCT	高分辨率计算机断层扫描
HRQoL	健康相关生活质量
IA	期中分析
IASLC	国际肺癌研究学会
IATA	国际航空运输协会
IB	研究者手册
ICF	知情同意书
ICH	人用药品注册技术要求国际协调会
ICR	独立中心审查委员会
iCRO	成像合同研究组织
IDMC	独立数据监查委员会
IEC	独立伦理委员会
IL	术语词典
ILD	间质性肺病
IND	研究用新药
INR	国际标准化比例
IO	免疫治疗
IP	研究药物
IRB	机构审评委员会

缩略语或专业术语	注释
IRT	交互式应答技术
ITT	意向治疗
IV	静脉内
KM	Kaplan-Meier
KPS	Karnofsky 体能状态量表
LDH	乳酸脱氢酶
LVEF	左心室射血分数
mAb	单克隆抗体
MAPK	促分裂原活化蛋白激酶
MDASI-BT	MD 安德森脑肿瘤症状量表
MedDRA	监管活动医学词典
MRI	磁共振成像
MTP	多重检验程序
MUGA	多门控采集扫描
NANO	神经肿瘤学神经系统评估
NBLFS	新发无脑转移生存期
NCI	美国国家癌症研究所
NE	不可评价
NGS	下一代测序
NK1	神经激肽 1
NL	新病灶
NSCLC	非小细胞肺癌
NSCLC-SAQ	非小细胞肺癌症状评估问卷
NTL	非靶病灶
NTRK1	神经营养受体酪氨酸激酶 1
NYHA	纽约心脏病协会
ORR	客观缓解率
OS	总生存期
OS24	24 个月时的总生存期
PCR	聚合酶链反应
PD	疾病进展

缩略语或专业术语	注释
PD-1/PD-L1	程序性死亡受体 1/程序性细胞死亡配体 1
PEF	最大呼气量
PET	正电子发射断层成像
PFS	无进展生存期
PFS12	12 个月时存活且无疾病进展的受试者比例
PFS2	至第二次疾病进展或死亡的时间
PGIC	患者总体印象改变
PGIS	患者总体印象量表-严重程度
PGI-TT	患者总体印象量表-治疗耐受性
PHL	潜在海氏法则
PI3K3CA	磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 $\alpha$
PK	药代动力学
PR	部分缓解
PRO	患者自报结局
PRO-CTCAE	不良事件通用术语标准的患者自报结局版本
PS	体能状态
PTT	部分凝血活酶时间
Q3W	每 3 周一次
Q6W	每 6 周一次
QLQ-C30	30 项问题的生活质量核心问卷
QoL	生活质量
QRS	QRS 持续时间是从 QRS 波群起点到终点的时间间隔。
QTcF	采用 Fridericia 公式校正的 QT 间期
RANO	神经肿瘤疗效评估
RECIST 1.1	实体瘤疗效评价标准 1.1 版
RET	受体酪氨酸激酶原癌基因
RNA	核糖核酸
ROS1	受体酪氨酸激酶（由基因 ROS1 编码）
SAE	严重不良事件
SAF	安全性分析集
SAP	统计分析计划

缩略语或专业术语	注释
SD	疾病稳定
SmPC	产品特征总结
SoA	研究活动计划
SoC	标准治疗
SOP	标准操作规程
SpO <sub>2</sub>	脉搏血氧饱和度
TBL	总胆红素
T-DM1	trastuzumab emtansine
TdP	尖端扭转性室性心动过速
T-DXd	trastuzumab deruxtecan
TEAE	治疗中出现的不良事件
TFST	至首次后续治疗或死亡时间
TKI	酪氨酸激酶抑制剂
TL	靶病灶
TLC	肺总容量
TMB	肿瘤突变负荷
TMG	毒性管理指南
TPV	第三方供应商
TSST	至第二次后续治疗或死亡时间
TTSD	至持续恶化时间
UK	英国
ULN	正常值上限
VAS	视觉模拟量表
vs.	相比
w/v	重量体积比
WHO	世界卫生组织
WHODD	世界卫生组织药物词典
β-HCG	β-人绒毛膜促性腺激素

## 11 参考文献

### **Aaronson et al 1993**

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85(5):365-76.

### **American Cancer Society 2020**

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta: American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>. Accessed on: 08 July 2020.

### **Anagnostou et al 2020**

Anagnostou V, Niknafs N, Marrone K, Bruhm DC, White JR, Naidoo J, et al. Multimodal genomic features predict outcome of immune checkpoint blockade in non-small-cell lung cancer. Nat Cancer. 2020;1(1):99-111.

### **Archer et al 1995**

Archer SG, Eliopoulos A, Spandidos D, Barnes D, Ellis IO, Blamey RW, et al. Expression of ras p21, p53 and c-erbB-2 in advanced breast cancer and response to first-line hormonal therapy. Br J Cancer. 1995;72(5):1259-66.

### **Arcila et al 2012**

Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, Roy-Chowdhuri S, Lau C, Zaidinski M, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. Clin Cancer Res. 2012;18(18):4910-8.

### **Armstrong et al 2009**

Armstrong TS, Gning I, Mendoza TR, Weinberg JS, Gilbert MR, Tortorice ML, et al. Clinical utility of the MDASI-BT in patients with brain metastases. J Pain Symptom Manage. 2009;37(3):331-40.

### **Bailon et al 2012**

Bailon O, Chouahnia K, Augier A, Bouillet T, Billot S, Coman I, et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. Neuro Oncol. 2012;14(4):491-5.

### **Barlesi et al 2011**

Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Paillot D, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). Ann Oncol. 2011;22(11):2466-70.



### **Basch et al 2014**

Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). J Natl Cancer Inst. 2014;106(9):dju244.

### **Bergethon et al 2012**

Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol. 2012;30(8):863-70.

### **Borghaei et al 2015**

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2015;373(17):1627-39.

### **Bose et al 2013**

Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. Cancer Discov. 2013;3(2):224-37.

### **Brahmer et al 2015**

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2015;373(2):123-35.

### **Bray et al 2018**

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(6):394-424.

### **CDER 2018**

CDER. Qualification of Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ): A Patient-Reported Outcome Instrument. April 2018.

### **Chang et al 2018**

Chang MT, Bhattarai TS, Schram AM, Bielski CM, Donoghue MTA, Jonsson P, et al. Accelerating discovery of functional mutant alleles in cancer. Cancer Discov. 2018;8(2):174-83.

### **Chen et al 2014**

Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. Nat Rev Cancer. 2014;14(8):535-46.

### **Ciuleanu et al 2009**

Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374(9699):1432-40.

### **Cocco et al 2019**

Cocco E, Lopez S, Santin AD, Scaltriti M. Prevalence and role of HER2 mutations in cancer. *Pharmacol Ther*. 2019;199:188-96.

### **Couraud et al 2015**

Couraud S, Souquet PJ, Paris C, Do P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1403-14.

### **Davidson et al 2013**

Davidson MR, Gazdar AF, Clarke BE. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013;5 Suppl 5:S463-78.

### **Davis et al 2017**

Davis AA, Chae YK, Agte S, Pan A, Mohindra NA, Villafior VM, et al. Association of tumor mutational burden with smoking and mutation status in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 04];35(7 Suppl):24.

### **Dueck et al 2015**

Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1051-9.

### **Dziadziuszko et al 2019**

Dziadziuszko R, Smit EF, Dafni U, Wolf J, Wasag B, Biernat W, et al. Afatinib in NSCLC with HER2 mutations: results of the prospective, open-label phase II NICHE trial of European Thoracic Oncology Platform (ETOP). *J Thorac Oncol*. 2019;14(6):1086-94.

### **EMA 2017**

EMA/CHMP/205/95 Rev.5. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017.

### **Ettinger et al 2019**

Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 4. 2019. Available at: <https://cdn.yuazf.com/wp-content/uploads/2019/06/1560774745-2019061720322564.pdf>. Accessed on: 26 June 2020.

### **EuroQol 2019**

EuroQol Group. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument, Version 3.0, September 2019. Available from: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2021/01/EQ-5D-5LUserguide-08-0421.pdf>. Accessed 15 April 2021.

### **Fang et al 2019**

Fang W, Ma Y, Yin JC, Hong S, Zhou H, Wang A, et al. Comprehensive genomic profiling identifies novel genetic predictors of response to anti-PD-(L)1 therapies in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2019;25(16):5015-26.

### **FDA 2018**

FDA. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.

### **FDA 2020**

FDA. FDA Medication Guide for Opdivo (Nivolumab) Injection. 23 June 2020.

### **Gadgeel et al 2020**

Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Domine M, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2020;38(14):1505-17.

### **Gandhi et al 2018**

Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-92.

### **Goldberg et al 2020**

Goldberg S, Schalper KA, Gettinger SN, Mahajan A, Herbst RS, Chiang AC, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(5):655-63.

### **Gravalos and Jimeno 2008**

Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. Ann Oncol. 2008;19(9):1523-9.

### **Greulich et al 2012**

Greulich H, Kaplan B, Mertins P, Chen TH, Tanaka KE, Yun CH, et al. Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(36):14476-81.

### **Guisier et al 2020**

Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, Doubre H, Ricordel C, Ropert S, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):628-36.

### **Hay et al 2014**

Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB, Mitchell SA, Mendoza TR, Willis G, et al. Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Qual Life Res.* 2014;23(1):257-69.

### **Haybittle 1971**

Haybittle JL. Repeated assessments of results in clinical trials of cancer treatment. *Br. J. Radiol.* 1971;44(526):793-797.

### **Hellman et al 2019**

Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2020-31.

### **Heigener et al 2019**

Heigener DF, Kerr KM, Laing GM, Mok TSK, Moiseyenko FV, Reck M. Redefining treatment paradigms in first-line advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(16):4881-7.

### **Herbst et al 2016**

Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.

### **Hirsch et al 2017**

Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Jr., Wu YL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017;389(10066):299-311.

### **Howlader et al 2020**

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2019 SEER data submission, released 15 April 2020.

### **International Agency for Research on Cancer 2019**

International Agency for Research on Cancer. Lung Cancer Fact Sheet. The Global Cancer Observatory/Globocan. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Accessed on: 08 July 2020. 2019.

### **Kavuri et al 2015**

Kavuri SM, Jain N, Galimi F, Cottino F, Leto SM, Migliardi G, et al. HER2 activating mutations are targets for colorectal cancer treatment. *Cancer Discov*. 2015;5(8):832-41.

### **Kim et al 2017**

Kim JH, Kim HS, Kim BJ. Prognostic value of smoking status in non-small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(54):93149-55.

### **Kluetz et al 2018**

Kluetz PG, O'Connor DJ, Soltys K. Incorporating the patient experience into regulatory decision making in the USA, Europe, and Canada. *Lancet Oncol* 2018;19(5):e267-74.

### **Kris et al 2015**

Kris MG, Camidge DR, Giaccone G, Hida T, Li BT, O'Connell J, et al. Targeting HER2 aberrations as actionable drivers in lung cancers: phase II trial of the pan-HER tyrosine kinase inhibitor dacomitinib in patients with HER2-mutant or amplified tumors. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1421-7.

### **Lai et al 2018**

Lai W-CV, Feldman DL, Buonocore DJ, Brzostowski EB, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. PD-L1 expression, tumor mutation burden and response to immune checkpoint blockade in patients with HER2-mutant lung cancers. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 02];36(15 Suppl):9060.

### **Lai et al 2019**

Lai WV, Lebas L, Barnes TA, Milia J, Ni A, Gautschi O, et al. Afatinib in patients with metastatic or recurrent HER2-mutant lung cancers: a retrospective international multicentre study. *Eur J Cancer*. 2019 Mar;109:28-35.

### **Lan and DeMets 1983**

Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70:659-63.

### **Langer et al 2010**

Langer CJ, Besse B, Gualberto A, Brambilla E, Soria JC. The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(36):5311-20.

### **Li et al 2012**

Li C, Sun Y, Fang R, Han X, Luo X, Wang R, et al. Lung adenocarcinomas with HER2-activating mutations are associated with distinct clinical features and HER2/EGFR copy number gains. *J Thorac Oncol*. 2012;7(1):85-9.

**Li et al 2016**

Li BT, Ross DS, Aisner DL, Chaft JE, Hsu M, Kako SL, et al. HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3):414-9.

**Li et al 2018**

Li BT, Shen R, Buonocore D, Olah ZT, Ni A, Ginsberg MS, et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with her2-mutant lung cancers: results from a Phase II basket trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2532-7.

**Li et al 2020**

Li BT, Michelini F, Misale S, Cocco E, Baldino L, Cai Y, et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in ERBB2 amplified or mutant lung cancers. *Cancer Discov.* 2020;10(5):674-87.

**Liepa et al 2017**

Liepa A, Bushnell D, Atkinson T, Debusk K, McCarrier K, Martin M, et al. Evaluating the Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ): Preliminary Results from the Quantitative Pilot Study: *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(1):S666-667.

**Lindeman et al 2013**

Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(6):828-60.

**Mar et al 2015**

Mar N, Vredenburgh JJ, Wasser JS. Targeting HER2 in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;87(3):220-5.

**Mazieres et al 2013**

Mazieres J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):1997-2003.

**Mazieres et al 2019**

Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1321-8.

**McCarrier et al 2016**

McCarrier KP, Atkinson TM, DeBusk KP, Liepa AM, Scanlon M, Coons SJ. Patient-Reported Outcome Consortium, Non-Small Cell Lung Cancer Working Group. Qualitative Development

and Content Validity of the Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ), A Patient-reported Outcome Instrument. Clin Ther. 2016;38(4):794-810.

### **MDASI User Guide**

MDASI User Guide. Cleeland CS. The MD Anderson Symptom Inventory User Guide. Version 1. 2009 Nov 19 .

### **Miettinen and Nurminen 1985**

Miettinen O, Nurminen N. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.

### **Mo et al 2020**

Mo J, Hu X, Gu L, Chen B, Khadaroo PA, Shen Z, et al. Smokers or non-smokers: who benefits more from immune checkpoint inhibitors in treatment of malignancies? An up-to-date meta-analysis. World J Surg Oncol. 2020;18(1):15.

### **Nayak et al 2017**

Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. Neuro Oncol. 2017;19(5):625-35.

### **NCCN 2021**

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5. 2021. [cited 2021 Jun 30].

### **NSCLC-SAQ User Manual**

Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ).

### **Offin et al 2019**

Offin M, Feldman D, Ni A, Myers ML, Lai WV, Pentsova E, et al. Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. Cancer. 2019;125(24):4380-7.

### **Ogitani et al 2019**

Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N et al. DS-8201a, A novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. Clin Cancer Res. 2016;22(20):5097-108.

### **Okada et al 2020**

Okada N, Matsuoka R, Sakurada T, Goda M, Chuma M, Yagi K, et al. Risk factors of immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with lung cancer: a single-institution retrospective study. Sci Rep. 2020;10(1):13773.

### **Ordenez-Mena et al 2016**

Ordenez-Mena JM, Schottker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, Bueno-de-Mesquita B, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-analysis of individual patient data from cohorts of the CHANCES consortium. BMC medicine. 2016;1462.

### **Ou et al 2017**

Ou SI, Schrock AB, Bocharov EV, Klempner SJ, Haddad CK, Steinecker G, et al. HER2 transmembrane domain (TMD) mutations (V659/G660) that stabilize homo- and heterodimerization are rare oncogenic drivers in lung adenocarcinoma that respond to afatinib. J Thorac Oncol. 2017;12(3):446-57.

### **Ou et al 2019**

Ou S-HI, Madison R, Robichaux JP, Ross JS, Miller VA, Ali SM, et al. Characterization of 648 non-small cell lung cancer (NSCLC) cases with 28 unique HER2 exon 20 insertions. J Clin Oncol [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 26];37(15 Suppl): 9063.

### **Pabani and Butts 2018**

Pabani A, Butts CA. Current landscape of immunotherapy for the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. Curr Oncol. 2018;25(Suppl 1):S94-102.

### **Pan et al 2017**

Pan Y, Zheng D, Li Y, Cai X, Zheng Z, Jin Y, et al. Unique distribution of programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in East Asian non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2017;9(8):2579-86.

### **Patil et al 2020**

Patil T, Mushtaq R, Marsh S, Azelby C, Pujara M, Davies KD, et al. Clinicopathologic characteristics, treatment outcomes, and acquired resistance patterns of atypical EGFR mutations and HER2 alterations in Stage IV non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2020;21(3):e191-e204.

### **Peters et al 2018**

Peters S, Curioni-Fontecedro A, Nechushtan H, Shih J-H, Liao W-Y, Gautschi O, et al. Activity of Afatinib in Heavily Pretreated Patients With ERBB2 Mutation-Positive Advanced NSCLC: Findings From a Global Named Patient Use Program. J Thorac Oncol 2018; 13(12):1897-1905.

### **Peters et al 2019**

Peters S, Stahel R, Bubendorf L, Bonomi P, Villegas A, Kowalski DM et al. Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients with Previously Treated HER2-Overexpressing Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Efficacy, Safety, and Biomarkers. Clin Cancer Res. 2019;25(1):64-72.



### **Peto et al 1976**

Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design". Br. J. Cancer. 1976;34(6):585-612. doi:10.1038/bjc.1976.220. PMC 2025229. PMID 795448.

### **Pillai et al 2017**

Pillai RN, Behera M, Berry LD, Rossi MR, Kris MG, Johnson BE et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer. 2017;123(21):4099-105.

### **Ramalingam et al 2020**

Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.

### **Reck et al 2019**

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. J Clin Oncol. 2019;37(7):537-46.

### **Reck et al 2020**

Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15\_suppl):9501.

### **Rizvi et al 2015**

Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science. 2015;348(6230):124-8.

### **Robichaux et al 2019**

Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, Nilsson MB, Hu L, He J, et al. Pan-cancer landscape and analysis of ERBB2 mutations identifies poziotinib as a clinically active inhibitor and enhancer of T-DM1 activity. Cancer Cell. 2019;36(4):444-57.

### **Ross et al 2009**

Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. Oncologist. 2009;14(4):320-68.

### **Ross et al 2016**

Ross JS, Gay LM, Wang K, Ali SM, Chumsri S, Elvin JA, et al. Nonamplification ERBB2 genomic alterations in 5605 cases of recurrent and metastatic breast cancer: An emerging opportunity for anti-HER2 targeted therapies. *Cancer*. 2016;122(17):2654-62.

### **Singh et al 2020**

Singh V, Feldman R, Sukari A, Kim C, Mamdani H, Spira AI, et al. Characterization of ERBB2 alterations in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 26];38(15 Suppl):e21553. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.e21553](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e21553).

### **Sholl 2015**

Sholl LM. Biomarkers in lung adenocarcinoma: a decade of progress. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(4):469-80.

### **Smit et al 2020**

Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M, Felip E, Goto Y, Li BT, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 04];38(15 Suppl):9504.

### **Socinski et al 2020**

Socinski MA, Cornelissen R, Garassino MC, Clarke J, Tchekmedyian N, Molina J, et al. ZENITH20, a multinational, multi-cohort phase II study of poziotinib in NSCLC patients with EGFR or HER2 exon 20 insertion mutations.

### **Soria et al 2018**

Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.

### **Toh et al 2006**

Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2245-51.

### **Tomizawa et al 2011**

Tomizawa K, Suda K, Onozato R, Kosaka T, Endoh H, Sekido Y, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer*. 2011;74(1):139-44.

### **Topalian et al 2014**

Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1020-30.

### **Tsurutani et al 2020**

Tsurutani J, Iwata H, Krop I, Jänne PA, Doi T, Takahashi S, et al. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, Phase II study in multiple advanced solid tumors. *Cancer Discov.* 2020;10(5):688-701.

### **Udagawa et al 2019**

Udagawa H, Matsumoto S, Ohe Y, Satouchi M, Furuya N, Kim YH et al. Clinical outcome of non-small cell lung cancer with EGFR/HER2 exon 20 insertions identified in the LC-SCRUM-Japan. *IASLC 20th World Conference on Lung Cancer.* 2019; OA07.03

### **Wang et al 2006**

Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, Xiang B, Wu FY, Yang S, et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell.* 2006;10(1):25-38.

### **Wang et al 2018**

Wang Y, Zhang S, Wu F, Zhao J, Li X, Zhao C, et al. Outcomes of pemetrexed-based chemotherapies in HER2-mutant lung cancers. *BMC Cancer.* 2018;18(1):326.

### **Wei et al 2020**

Wei XW, Gao X, Zhang XC, Yang JJ, Chen ZH, Wu YL, et al. Mutational landscape and characteristics of ERBB2 in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2020;11(6): 1512-21.

### **Williams et al 1993**

Williams GW, Davis RL, Getson AJ, Gould AL, Hwang IK, Matthews H, et al. Monitoring of clinical trials and interim analyses from a drug sponsor's point of view. *Stat Med.* 1993;12(5-6):481-92.

### **Wu et al 2018**

Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Han J-Y, Katakami N, Kim HR, et al. CNS efficacy of osimertinib in patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: data from a randomized phase III trial (AURA3). *J Clin Oncol.* 2018;36(26):2702-9.

### **Xu et al 2020**

Xu F, Yang G, Xu H, Yang L, Qiu W, Wang Y. Treatment outcome and clinical characteristics of HER2 mutated advanced non-small cell lung cancer patients in China. *Thorac Cancer.* 2020;11(3):679-85.

### **Yamamoto et al 2014**

Yamamoto H, Higasa K, Sakaguchi M, Shien K, Soh J, Ichimura K, et al. Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(1):djt338.

**Zabransky et al 2015**

Zabransky DJ, Yankaskas CL, Cochran RL, Wong HY, Croessmann S, Chu D, et al. HER2 missense mutations have distinct effects on oncogenic signaling and migration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(45):E6205-14.

**Zhou et al 2020**

Zhou C, Li X, Wang Q, Gao G, Zhang Y, Chen J, et al. Pyrotinib in HER2-mutant advanced lung adenocarcinoma after platinum-based chemotherapy: a multicenter, open-label, single-arm, phase II study. J Clin Oncol. 2020;38(24):2753-61.

签字页

本文件为带有电子签名的电子记录文件，本页显示有电子签名

文件名称：d967sc00001-csp-v1		
文件标题：	D967SC00001第1版临床研究方案	
文件ID：	Doc ID-004532026	
版本号：	1.0最新批准	
服务器日期 (XXXX年XX月XX日HH:mm 'UTC'Z)	签字人	签字事由
2021年07月09日17:02 UTC	Amaya Gasco Hernandez	作者批准
2021年07月12日17:19 UTC	Amaya Gasco Hernandez	作者批准
2021年07月12日16:38 UTC	Ann Smith (RD)	资质人员批准
2021年07月12日14:05 UTC	David Eaton	管理人员批准

注：（1）文件详细内容保存在阿斯利康文件管理系统 ANGEL 中。