

登记号	CTR20241350	试验状态	进行中
申请人联系人	梁哲昭	首次公示信息日期	2024-04-28
申请人名称	广州百吉生物制药有限公司		

一、题目和背景信息

登记号	CTR20241350
相关登记号	
药物名称	BST02 注射液 曾用名:
药物类型	生物制品
临床申请受理号	CXSL2300756
适应症	晚期肝癌
试验专业题目	BST02 注射液治疗晚期肝癌的安全性、耐受性和有效性的 I 期剂量递增和剂量扩展研究
试验通俗题目	BST02 注射液治疗晚期肝癌的安全性、耐受性和有效性的 I 期剂量递增和剂量扩展研究
试验方案编号	BIOSG-BST02-01
方案最新版本号	V1.3
版本日期	2024-07-05
方案是否为联合用药	否

二、申请人信息

申请人名称	广州百吉生物制药有限公司		
联系人姓名	梁哲昭	联系人座机	020-66311128
联系人手机号	18520190902	联系人 Email	zhezhaol.liang@biosg.com
联系人邮政地址	广东省-广州市- 广东省广州市黄埔区中新广州知识城创研街 6 号 B 座 1	联系人邮编	510000

三、临床试验信息

1、试验目的	
主要目的：评估 BST02 注射液治疗晚期肝癌受试者的安全性和耐受性。次要目的：评估 BST02 注射液治疗晚期肝癌受试者的初步有效性；评估 BST02 注射液的药代动力学（Pharmacokinetics, PK）特征。探索性目的：探索 BST02 注射液的药效动力学（Pharmacodynamics, PD）特征。	
2、试验设计	
试验分类	安全性和有效性
试验分期	I 期
设计类型	单臂试验
随机化	非随机化
盲法	开放
试验范围	国内试验
3、受试者信息	
年龄	18 岁(最小年龄)至 75 岁(最大年龄)

性别	男+女
健康受试者	无
入选标准	1. 年龄为 18-75 岁（含临界值）； 2. 组织学或细胞学确诊的晚期肝癌患者（包括肝细胞癌和肝内胆管癌），肝细胞癌按照巴塞罗那肝癌分级标准（Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC）分期为 C 期或不适于接受局部治疗/局部治疗进展的 B 期；肝内胆管癌根据 AJCC 2017 年第 8 版 TNM 分期诊断为不可切除、复发或转移性 IV 期； 3. 经指南推荐至少一线系统治疗（阿替利珠单抗+贝伐单抗、信迪利单抗+贝伐单抗类似物；多纳非尼、仑伐替尼、索拉非尼；FOLF0X4；吉西他滨联合顺铂等）后无效或失败，包括疾病进展或无法耐受，且无有效治疗手段患者； 4. 至少有一个 28 天内未接受过放射治疗或其他局部治疗的手术可切除肿瘤病灶，用于制备 BST02 细胞； 5. 取样后至少有一个符合 mRECIST 标准定义的可测量病灶（对基线存在肝内病灶的受试者），或至少有一个符合 RECIST 1.1 标准定义的可测量病灶（对基线无肝内病灶的受试者）。如靶病灶为肝内病灶要求动脉期强化显影，此类患者如因任何原因无法执行增强影像检查将不可纳入筛选； 6. 美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）评分≤1 分； 7. 肝硬化状态 Child-Pugh 评分≤7 分； 8. 预期生存时间≥3 个月； 9. 在筛选期（TIL 取样前 14 天内）进行的评估中，有充分的器官和骨髓功能，定义如下： 血常规：中性粒细胞计数（Absolute Neutrophil Count, ANC）$\geq 1.5 \times 10^9/L$，血小板计数（blood platelet, PLT）$\geq 90 \times 10^9/L$，血红蛋白（Hemoglobin, HGB）≥ 80 g/L（14 日内无输血或促红细胞生成素治疗）； 肝功能：丙氨酸氨基转移酶（Alanine Aminotransferase, ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（Aspartate Aminotransferase, AST）水平$\leq 5 \times$ 正常值上限（ULN）；血清总胆红素（Total Bilirubin, TBil）$\leq 1.5 \times$ULN；若确诊 Gilbert 综合征：TBil$\leq 3 \times$ULN； 凝血功能：活化部分凝血活酶时间（Activated partial thromboplastin time , APTT）$\leq 1.5 \times$ULN，同时国际标准化比值（International Normalized Ratio , INR）、凝血酶原时间（Prothrombin Time, PT）$\leq 1.5 \times$ULN； 肾功能：血清肌酐（Serum Creatinine, Cr）$\leq 1.5 \times$ULN 或肌酐清除率（Creatinine Clearance, Ccr）≥ 60 mL/min（Cockcroft-Gault 公式）； 心功能检查：超声心动图检查左室射血分数（Left Ventricular Ejection Fractions , LVEF）$\geq 50\%$；无需要治疗的心律失常，Fridericia 法校正的 QT 间期（Fridericia QT correction formulas , QTcF）≤ 470 ms（QTcF 采用 Fridericia 公式计算，即 $QTcF = QT / (RR^{0.33})$，RR 为标准化心率值，RR=60/心率；若首次检查异常，可间隔至少 5 分钟，复测 2 次，取综合结果/平均值判断合格性）； 肺功能：

	FEV1 占预计值的百分比 (FEV1%) $\geq 60\%$;
	10. 在 TIL 取样前, 既往治疗引起的不良反应已经恢复到常见不良事件评价标准 (CTCAE) 5.0 $\leq$ 1 级 (脱发、2 级或以下外周神经毒性等研究者判断无安全风险的毒性除外);
	11. 从签署知情同意书至 BST02 细胞回输后 6 月内同意采取有效的避孕措施 (受试者必须为非药物措施避孕);
	12. 充分理解本试验并自愿签署知情同意书者, 而且能够遵守方案规定的访视及相关程序。
排除标准	1. 妊娠期或哺乳期妇女;
	2. 既往有严重过敏史、对试验药物包括但不限于环磷酰胺、氟达拉滨、IL-2、BST02 注射液组成成分 (包括庆大霉素) 等过敏的受试者;
	3. 既往或目前存在肝性脑病; 已知其他经治疗未有效控制的或未经治疗的中枢神经系统转移的患者; 接受过治疗且症状稳定、在预处理之前 ≥ 4 周停止糖皮质激素和抗惊厥药物治疗的情况除外;
	4. 目前存在有临床意义的腹水, 定义为: 体格检查腹水体征阳性或需要采用干预治疗控制的腹水 (仅影像学显示有腹水而不需干预者可纳入);
	5. 脏被肿瘤占据比例 $\geq 50\%$, 或者吲哚氰绿 15min 滞留率 (ICG-R15) $\geq 30\%$;
	6. 器官移植、有造血干细胞移植史;
	7. 其他严重的可能限制受试者参加此试验的疾病, 包括但不限于: 药物控制不良的高血压 (服药后安静状态下收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 100 mmHg); 控制不良的糖尿病: 经规范使用胰岛素治疗后, 空腹血糖水平仍高于 11.1mmol/L; 不稳定的心脑血管疾病: 未控制的充血性心力衰竭、近 6 个月内出现心肌梗塞或不稳定型心律失常或不稳定性心绞痛、经皮冠状动脉介入治疗、急性冠脉综合征、冠状动脉旁路移植术; 脑血管意外、短暂性脑缺血发作、脑栓塞、深静脉血栓等; 控制不良的呼吸系统疾病: 肺栓塞、慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病等; 活动性的、研究期间需要全身性治疗的自身免疫性疾病: 在近 2 年之内不需要系统治疗的湿疹、白癜风、银屑病、脱发或格雷夫氏病, 预期不会复发的其他自身免疫性疾病, 以及仅需要胰岛素替代治疗的 I 型糖尿病受试者可以入组; 有需要全身治疗的活动性感染或活动性结核感染; 精神疾病, 轻度的抑郁等情况除外;
	8. HIV 阳性, 或梅毒螺旋体抗体阳性; 对患有活动性乙型或丙型肝炎的患者, 建议在整个研究期间按照我国现行乙肝或丙肝防治指南相关推荐, 规范进行抗病毒治疗。活动性乙型肝炎定义为: 乙肝核心抗体 (HBcAb) 或乙肝表面抗原 (HBsAg) 阳性, 同时 HBV-DNA > 2000 IU/ml。活动性丙型肝炎定义为 HCV RNA 高于检测下限;
	9. 在 TIL 取样前 4 周内使用过任何免疫抑制药物, 如皮质类固醇等, 或经研究者判断存在需要在试验期间使用免疫抑制药物的合并疾病。但允许使用生理剂量的糖皮质激素 (即不超过 15mg/天

泼尼松或等效剂量的其他糖皮质激素），允许吸入、鼻内、局部或预防造影剂过敏使用皮质类固醇；				
10. 预处理前 4 周内接受过抗 PD-1/PD-L1 单克隆抗体治疗，进行过针对肝癌的外科手术（除外 BST02 采样手术）、介入治疗、放疗、消融等局部治疗或全身系统性治疗（包括参与其他临床试验药物治疗者；代谢 5 个半衰期小于 4 周的药物，以短者为准）；或预处理前 1 周内接受过胸腺肽、干扰素等免疫治疗或任何用于控制肿瘤的中草药或中成药；				
11. 在筛选前 3 个月内接种过活疫苗或计划在试验期间接种活疫苗者；				
12. 筛选前 4 周内接受过重大手术（≥3 级手术），或需要在试验期间接受择期手术者（TIL 取样手术除外）；				
13. 预处理前有手术并发症或伤口延迟愈合，且经研究者判断将增加清淋、TIL 治疗、IL-2 治疗、或者感染风险的患者；				
14. 在筛选前 5 年内诊断为合并其他原发性恶性肿瘤，不包括经过根治的皮肤基底细胞癌、皮肤鳞状细胞癌和/或经过根治切除的原位癌；				
15. 预处理前 6 个月接受过细胞治疗产品；				
16. 已知有酗酒、吸毒或药物滥用等情况，以及其他研究者认为不适宜参加本试验者。				
4、试验分组				
试验药	序号	名称	用法	
	1.	中文通用名：BST02 注射液： 英文通用名：NA 商品名称：NA	剂型：注射剂 规格：67mL/袋 用法用量：静脉输注； 5.0×10 ⁹ 个 TIL 细胞； 2.0×10 ¹⁰ 个 TIL 细胞； 用药时程：单次给药； 输液时间：30 分钟（±10 分钟）/袋	
对照药	序号	名称	用法	
5、终点指标				
主要终点指标及评价时间	序号	指标	评价时间	终点指标选择
	1	各剂量组受试者输注 BST02 注射液后出现的不良事件（Adverse Event，AE）以及严重不良事件（Severe Adverse Event，SAE）发生情况和发生率（%）；	DLT 观察期，D0、D1、D2、D3、D4、D5、D7、D14、D21、D28、	安全性指标
	2	最大耐受剂量（Maximum Tolerated Dose，MTD）和剂量限制性毒性（Dose-Limiting	DLT 观察期，D0、D1、D2、D3、D4、D5、D7、D14、D21、D28、	安全性指标

		Toxicity, DLT) 。		
次要终点指标及评价时间	序号	指标	评价时间	终点指标选择
	1	根据疗效评估标准评估的客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、至缓解时间（TTR）、缓解持续时间（DOR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）；	输注后 6 个月之内，每 6 周（±7 天）进行一次疗效评估	有效性指标
	2	BST02 注射液的 PK 检测指标，包括基于 TCR 基因测序方法分析外周血 BST02 细胞计数。	基线期、回输前评估期、TIL 回输之后第 2 天、4 天、7 天、14 天、28 天、84 天、168 天进行一次	有效性指标
6、数据安全监查委员会（DMC）	无			
7、是否购买保险	无			

四、研究者信息

1、主要研究者信息				
姓名	张耀军		学位	医学博士
职称	主任医师		电话	13719433968
Email	zhangyuj@sysucc.org.cn		邮政地址	广东省-广州市-越秀区 东风东路 651 号
邮编	510000		单位名称	中山大学肿瘤防治中心
2、各参加机构信息				
序号	机构名称	（主要）研究者	国家或地区	省（州）-城市
1	中山大学肿瘤防治中心	张耀军	中国	广东省 -广州市

五、伦理委员会信息

序号	名称	审查结论	批准日期/审查日期
1	中山大学肿瘤防治中心伦理委员会	同意	2024-04-07
2	中山大学肿瘤防治中心伦理委员会	同意	2024-05-08
3	中山大学肿瘤防治中心伦理委员会	同意	2024-07-17

六、试验状态

1、试验状态
进行中（招募中）

2、试验人数		
目标入组人数		国内：12 人；
已入组人数		国内：登记人暂未填写该信息；
实际入组总人数		国内：登记人暂未填写该信息；
3、受试者招募及试验完成日期		
第一例受试者签署知情同意书日期		国内：2024-07-05；
第一例受试者入组日期		国内：登记人暂未填写该信息；
试验完成日期		国内：登记人暂未填写该信息；
七、临床试验结果摘要		
序号	版本号	版本日期