

登记号	CTR20202322	试验状态	进行中
申请人名称	宁波圣健生物医药科技有限公司		

一、题目和背景信息

登记号	CTR20202322
相关登记号	CTR20180650
药物名称	注射用 CX13-608 曾用名:
药物类型	化学药物
临床申请受理号	企业选择不公示
适应症	复发或难治性多发性骨髓瘤
试验专业题目	评估 CX13-608 用于复发或难治性多发性骨髓瘤受试者的开放标签的单臂 II 期临床研究
试验通俗题目	评估 CX13-608 用于复发或难治性多发性骨髓瘤受试者的开放标签的单臂 II 期临床研究
方案是否为联合用药	否

二、申请人信息

申请人名称	宁波圣健生物医药科技有限公司
-------	----------------

三、临床试验信息

1、试验目的	
主要目的：在既往曾接受烷化剂或蒽环类药物、硼替佐米和免疫调节剂（IMiD）治疗、在 2 种或以上治疗后发生复发并且对最近接受的治疗表现为难治的多发性骨髓瘤受试者中评价 CX13-608 治疗后的总体缓解率（ORR）。总体缓解率（ORR）定义是：严格意义的完全缓解（sCR）、完全缓解（CR）、非常好的部分缓解（VGPR）或部分缓解（PR）的受试者比例。将使用独立审查委员会（IRC）根据多发性骨髓瘤国际统一标准（IMWG? URC）评估的最佳总体缓解确定 ORR。次要目的：1) 基于研究者评估的每个周期 CX13-608 治疗的 ORR；2) 评估临床获益率（CBR，定义为最佳总体缓解为微小缓解[MR]或更佳的受试者比例）；3) 评估缓解持续时间（DOR）；4) 评估临床获益持续时间（DCB）；5) 评估无进展生存期（PFS）；6) 评估总生存期（OS）；7) 评估至缓解时间（TTR）；8) 描述 CX13-608 的药代动力学（PK）特征。	
2、试验设计	
试验分类	安全性和有效性
试验分期	II 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. 年龄在 18~75 周岁（包括边界值），性别不限； 2. 临床确诊的多发性骨髓瘤患者

	3. 血清中骨髓瘤病变蛋白达可测定水平，即血清 M 蛋白 ≥ 1 g/dL 或尿 M 蛋白 ≥ 200 mg/24 h，或血清游离轻链 ≥ 100 mg/L；对于血清和尿 M 蛋白检测不到的受试者，SFLC >100 mg/L（涉及轻链）且 κ/γ 比值异常；
	4. 受试者必须对至少 1 种既往治疗方案表现为有效（即达到微小缓解[MR]或更佳）；
	5. 对最近一次接受治疗的表现为难治。难治性疾病定义为缓解 $\leq 25\%$ ，或在治疗期间或末次治疗后 60 天内发生疾病进展；
	6. 受试者必须接受过 ≥ 2 种既往治疗方案。诱导治疗和干细胞移植，将视为 1 种治疗方案；
	7. 受试者既往曾接受过硼替佐米和 IMiD 治疗；
	8. 受试者既往曾接受过烷化剂或蒽环类药物、单药或联合其他骨髓瘤的治疗（包括作为干细胞移植前的预处理方案的一部分的高剂量美法仑）；
	9. 筛查前 2 周内没有进行过放疗、化疗或免疫治疗者；
	10. 预期寿命长于 3 个月；
	11. 东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分 0-2；
	12. 中性粒细胞绝对计数（ANC） $\geq 1000/\text{mm}^3$ 、血红蛋白 ≥ 8.0 g/dL 且血小板计数 $\geq 50000/\text{mm}^3$ 。在获得筛选血小板计数前至少 1 周内受试者不应接受血小板输注，筛选 ANC 前 1 周内不应接受粒细胞集落刺激因子（G-CSF）或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF），筛选 ANC 前 2 周内不应接受聚乙二醇 GCSF，允许根据机构指导原则使用红细胞生成刺激因子和红细胞（RBC）输注；但是在获得筛选血红蛋白前 7 日内不应进行 RBC 输注；
	13. 器官的功能水平必须符合下列要求： a) 骨髓储备：基线的白细胞计数 $>2.0 \times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细胞绝对计数（ANC） $>1.0 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板 $>50 \times 10^9/\text{L}$ ，血红蛋白 >8 g/dL； b) 凝血功能：凝血酶原时间（PT）和活化部分凝血活酶时间（APPT） ≤ 2 倍正常值上限（ULN）； c) 肝脏功能：总胆红素、丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST） $\leq 2 \times \text{ULN}$ ，碱性磷酸酶 ≤ 250 IU/L； d) 肾脏：计算得的或测得的肌酐清除率（CrCl） ≥ 30 mL/min。计算得的 CrCl 应使用广泛接受的公式（即 Cockcroft-Gault 公式）进行：（ $[140 - \text{Age}] \times \text{体重}[\text{kg}] / [72 \times \text{肌酐} \text{mg/dL}]$ ）；如果受试者为女性，结果乘以 0.85（应用标准的 Cockcroft-Gault 公式）； e) 心脏：左室射血分数（LVEF） $\geq 40\%$ ；心电图基本正常，QT 间期（QTcF）男性 ≤ 450 ms，女性 ≤ 470 ms（经 Fridericia 公式计算校正后）。二维超声心动图（ECHO）是首选的评价方法；如果 ECHO 不可行，核素门控心脏显影（MUGA）法也可接受；
	14. 有生育能力的合格患者（男性和女性）必须同意在试验期间和末次用药后至少 12 周内使用可靠的避孕方法（激素或屏障法或禁欲）；育龄期的女性患者在入选前 7 天内的血或尿妊娠试验必须为阴性； a) 育龄女性（FCBP）受试者必须在首剂 CX13-608 给药前 7 天血清妊娠试验为阴性，且同意在 CX13-608 治疗期间和 CX13-608 给药后 30 日内使用有效的避孕方法（如果根据地方指

	导原则，也可能更频繁地进行妊娠试验)； b) 本方案定义 FCBP 为满足以下条件的性成熟女性：1) 未曾接受子宫切除术、双侧卵巢切除术或双侧输卵管切除术，或 2) 尚未自然绝经至少连续 24 个月（即在过去连续 24 个月中任何时间曾有月经来潮）如果与 FCBP 存在性生活，男性受试者必须在研究期间和末剂 CX13-608 给药后 90 天内使用有效的屏障避孕方法。在治疗期间和末剂 CX13-608 给药后 90 天内男性受试者不能捐精。伴侣已怀孕的男性受试者必须禁欲或在阴道性交时使用避孕套； 15. 根据国家、地方或机构指导原则，受试者须在试验前对本研究知情同意，并签署知情同意书。
排除标准	1. 华氏巨球蛋白血症或免疫球蛋白 M (IgM) 多发性骨髓瘤； 2. 对于所有既往治疗方案未能确定达到至少 MR 的受试者； 3. 患有非分泌型多发性骨髓瘤的受试者，定义为血清中 M 蛋白 $\leq 1 \text{ g/dL}$，尿液中 M 蛋白 $\leq 200 \text{ mg/24 hr}$，且 SFLC $\leq 100 \text{ mg/L}$（涉及轻链）； 4. 首次给药前 2 周内接受了糖皮质激素治疗（泼尼松 $>10 \text{ mg/day}$ 或等效）； 5. POEMS 综合征（多发性神经病、脏器肿大、内分泌障碍、单克隆蛋白和皮肤病变）； 6. 浆细胞性白血病（根据标准分型循环浆细胞 $>2.0 \times 10^9/\text{L}$）； 7. 首次给药前 2 周内接受了已批准的或试验性抗癌药物治疗，包括类固醇治疗； 8. 首次给药前 4 周内接受了放疗或免疫治疗，或首次给药前 1 周内接受了局部放疗； 9. 在首次给药前 3 周内或 5 个药物半衰期内（以较长的时间为准）参与治疗性临床研究； 10. 既往曾接受卡非佐米治疗； 11. 在首次给药前 3 周内接受了重大手术； 12. 在首次给药前 6 个月内有显著的活动性心脏疾病者，包括以下情况：需手术治疗的心绞痛、心肌梗塞；在首次给药前 6 个月内发生充血性心力衰竭（纽约心脏病协会 III 级至 IV 级）、1 年内曾发生过急性心肌梗死、不稳定心绞痛或变异性心绞痛；有症状的心肌缺血、传导异常、传统干预控制不佳或心肌梗死、合并肺动脉高压综合症； 13. 抗高血压治疗后仍控制不佳的高血压（即收缩压 $>140 \text{ mmHg}$，舒张压 $>90 \text{ mmHg}$）； 14. 未来 3 个月内计划进行干细胞移植者； 15. 首次给药前 2 周内发生需要全身性抗生素、抗病毒或抗真菌药物治疗的急性活动性感染； 16. 已知 HIV 血清学阳性、丙型肝炎病毒感染和/或乙型肝炎病毒感染（存在乙型肝炎表面抗原或核心抗体但接受乙型肝炎抗病毒治疗且有反应的患者除外，即这些患者允许参与本研究）； 17. 既往 3 年内有非血液系统恶性肿瘤，以下肿瘤疾病除外：皮肤基底细胞癌、宫颈原位癌、乳腺原位癌、皮肤鳞状上皮细胞癌经

	治疗已经得到控制者、Gleason 评分≤6 且前列腺特异性抗原稳定的前列腺癌；			
	18. 存在治疗相关骨髓增生异常综合征的受试者；			
	19. 已知或疑似存在淀粉样变性的受试者；			
	20. 需要胸腔穿刺术的胸腔积液的受试者，或需要腹腔穿刺术的腹水的受试者，将根据研究者判断；			
	21. 受试者既往有明确的精神障碍史；			
	22. 受试者有药物滥用史或吸毒史；			
	23. 基线评价时存在显著神经病变（3 级、4 级或 2 级伴疼痛）；			
	24. 方案要求的补液禁忌的受试者，如由于原先存在的肺、心脏或肾功能无法耐受静脉给药者；			
	25. 妊娠或哺乳期妇女；临床显著医学疾病已怀孕或正在哺乳，或计划在治疗期间和终止 CX13-608 治疗后 30 天内怀孕的女性受试者可能会影响治疗的严重精神病或医学疾病；			
	26. 育龄妇女及有生育能力的男性在接受研究药物期间及研究结束后 3 个月不能采取有效并且充分的双重避孕措施者；			
	27. 研究者认为患者存在其他可能影响研究结果、干扰其参加整个研究过程的因素，包括曾经或现有的身体状况、治疗或实验室检查异常等；或者研究者认为参加该研究不能使患者获得最大的利益；或者研究者判断患者因任何原因不适合参与本研究和任何可能会影响方案依从性或受试者提供知情同意。			
4、试验分组				
试验药	序号	名称	用法	
	1.	中文通用名：注射用 CX13-608： 英文通用名：CX13-608 for Injection 商品名称：NA	剂型：注射剂 规格：20mg 用法用量：每个为期 28 天的周期中，于第 1、2、5、8、9、12、15、16、和 19 日接受 CX13-608，IV 给药，剂量为 18 mg/m ² ，每周的第 1 和 2 天接受低剂量的地塞米松口服给药。由研究者决定给药时间，在每周固定。 用药时程：多次给药，4 周为 1 个给药周期，每周给药 3 天（如周一、周二、周五），共 3 周，第 4 周休息。	
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	总体缓解率（IRC 评估的 ORR）	第 2 个周期开始每个周期第 1 天评估，直至疾病进展、受试者撤回进一步参	有效性指标

			与的知情同意、失访、死亡或研究关闭，以先发生者为准。	
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	总体缓解率（研究者评估的 ORR）	第 2 个周期开始每个周期第 1 天评估，直至疾病进展、受试者撤回进一步参与的知情同意、失访、死亡或研究关闭，以先发生者为准。	有效性指标
	2	临床获益率（CBR）	第 2 个周期开始每个周期第 1 天评估，直至疾病进展、受试者撤回进一步参与的知情同意、失访、死亡或研究关闭，以先发生者为准。	有效性指标
	3	缓解持续时间（DOR）	第 2 个周期开始每个周期第 1 天评估，直至疾病进展、受试者撤回进一步参与的知情同意、失访、死亡或研究关闭，以先发生者为准。	有效性指标
	4	临床获益持续时间（DCB）	第 2 个周期开始每个周期第 1 天评估，直至疾病进展、受试者撤回进一步参与的知情同意、失访、死亡或研究关闭，以先发生者为准。	有效性指标
	5	无进展生存期（PFS）	第 2 个周期开始每个周期第 1 天评估，直至疾病进展、受试者撤回进一步参与的知情同意、失访、死亡或研究关闭，以先发生者为准。	有效性指标
	6	总生存期（OS）	第 2 个周期开始每个周期第 1 天评估，直至疾病进展、受试者撤回进一步参与的知情同意、失访、死亡或研究关闭，以先发生者为准。	有效性指标
	7	至缓解时间（TTR）	第 2 个周期开始每个周期第 1 天评估，直至疾病进展、受试者撤回进一步参	有效性指标

			与的知情同意、失访、死亡或研究关闭，以先发生者为准。	
	8	药代动力学（PK） 参数：T1/2、AUC、Cmax、Tmax、CL、Vz	第1周期第1天、第5天、第19天	有效性指标+安全性指标
6、数据安全监查委员会（DMC）	无			
7、是否购买保险	有			

四、研究者信息

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	中国医学科学院血液病医院	邱录贵	中国	天津市 -天津市
2	上海交通大学医学院附属仁济医院	侯建	中国	上海市 -上海市
3	浙江大学医学院附属第一医院	蔡真	中国	浙江省 -杭州市
4	北京大学第三医院	景红梅	中国	北京市 -北京市
5	天津市肿瘤医院	王亚非	中国	天津市 -天津市
6	江苏省人民医院	屈晓燕	中国	江苏省 -南京市
7	中山大学肿瘤防治中心	夏忠军	中国	广东省 -广州市
8	河南省肿瘤医院	房佰俊	中国	河南省 -郑州市
9	南昌大学第一附属医院	李菲	中国	江西省 -南昌市
10	徐州医科大学附属医院	李振宇	中国	江苏省 -徐州市