

登记号	CTR20221007	试验状态	进行中
申请人名称	江苏恒瑞医药股份有限公司		

一、题目和背景信息

登记号	CTR20221007
相关登记号	
药物名称	HRS-3738 片 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	复发难治的非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤
试验专业题目	HRS-3738 在复发难治的非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤患者中的 I 期临床试验
试验通俗题目	HRS-3738 在复发难治的非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤患者中的 I 期临床试验
方案是否为联合用药	否

二、申请人信息

申请人名称	江苏恒瑞医药股份有限公司
-------	--------------

三、临床试验信息

1、试验目的	
主要目的评估 HRS-3738 在复发难治的非霍奇金淋巴瘤（NHL）和多发性骨髓瘤（MM）患者中的最大耐受剂量（MTD）并确定 II 期临床研究推荐剂量（RP2D）	
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)至无上限(最大年龄)
性别	男+女
健康受试者	无
入选标准	1. 根据 IMWG 的标准，诊断为活动性多发性骨髓瘤；或根据 2016 版 WHO 淋巴瘤病理分类，病理组织形态学和免疫组化确诊的非霍奇金淋巴瘤； 2. 末次治疗后疾病复发或者末次治疗后未达缓解； 3. 具有可测量病灶； 4. 预计生存期至少 3 个月； 5. 年龄≥18 岁； 6. 美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分为 0-1； 7. 重要器官的功能符合下列要求： a) 骨髓功能需满足： i. 中性粒细胞计数≥ $1.0 \times 10^9/L$ （检查前 1 周内未接受集落刺激因子治疗，2 周内未使用培非格司亭）； ii. 血红蛋白

	≥80g/L (NHL 受试者检查前 1 周内未输注红细胞, 骨髓瘤患者不强制要求); iii. 血小板≥75×10⁹/L (检查前 1 周内未输注血小板或使用血小板生成素等药物, MM 受试者骨髓浆细胞≥50%者放宽至 50×10⁹/L)。 b) 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) ≤3×ULN; 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) ≤3×ULN; 血清总胆红素 (TBIL) ≤1.5×ULN (除外 Gilbert 综合征, 总胆红素≤3.0×ULN); 检查前 2 周内未使用保肝降酶药物; c) 肾功能: 肌酐清除率 (Creatinine Clearance Rate, CrCl) ≥60ml/minute (Cockcroft/Gault 公式, MM 受试者肾脏受累者放宽至≥45ml/minute); d) 凝血功能: 国际标准化比率 (International Normalized Ratio, INR) ≤1.5×ULN, 活化部分凝血活酶时间 (Activated Partial Thromboplastin Time, APTT) ≤1.5×ULN。 8. 女性受试者及伴侣为育龄期女性的男性受试者需要在研究治疗期间和末次用药后 3 个月内, 完全禁欲或采取高效避孕措施; 育龄期女性受试者在研究入组前的 7 天内血清 HCG 检查阴性, 且未处于哺乳期。 9. 自愿加入本研究, 签署知情同意书, 依从性好, 配合随访。 10. MM 受试者: a) 既往接受过至少一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节剂和一种 CD38 单抗治疗 (允许经研究者判断不合适进行 CD38 单抗治疗或因经济原因无法接受 CD38 单抗治疗的受试者入组); b) Part 2 接受联合地塞米松+硼替佐米治疗的受试者要求既往接受过≥1 线且不超过 3 线系统性抗肿瘤治疗, 且既往治疗必须包含一种免疫调节剂。
排除标准	1. 淀粉样变、浆细胞白血病 2. 校正血清钙>3.4mmol/L (13.5mg/dl) 3. 肿瘤浸润中枢神经系统 4. 用药前 14 天内需要透析或血浆置换 5. 既往治疗引起的不良事件未恢复至≤CTCAE 1 级 (2 级外周神经病变, 脱发和/或激素替代治疗可控的甲状腺功能减退或胰岛素控制良好的 I 型糖尿病除外) 6. 正在参加其他临床研究 7. 首次用药前 28 天内接受过任何抗肿瘤治疗 (包含化学疗法, 试验药物, 免疫疗法, 生物疗法以及手术和/或肿瘤栓塞) 或首次用药时间在抗肿瘤药物的五个半衰期内, 以时间较短的为准。MM 在首次用药前 28 天内使用激素量≤160mg 地塞米松或等效者可以入组 8. 首次用药前 14 天内接受过放疗 9. 受试者在研究期间可能会接受其他全身抗肿瘤治疗 10. 在签署知情同意前 28 天内接受过大型手术, 或计划在研究期间接受大型手术 11. 有严重的心血管疾病, 如纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 2 级以上心力衰竭、不稳定型心绞痛、需要药物干预的心律失常、签署知情同意前 3 个月内发生的心肌梗死

或脑出血或脑梗塞，和/或左室射血分数<math>\leq 50\%				
12. 存在乙肝、丙肝或 HIV 感染，包括： a) HBsAg 阳性，且 HBV DNA 拷贝数大于所在研究中心正常值上限； b) Anti-HCV 阳性，且 HCV-RNA 拷贝数大于所在研究中心正常值上限； c) 已知 HIV 阳性病史或已知的获得性免疫缺陷综合征（Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS）				
13. 首次给药前 2 周内 有活动性感染，需要进行药物治疗，或发热>38.5 度（除外肿瘤热）				
14. 存在影响研究药物吸收的因素，包括但不限于吞咽困难、活动性胃肠道炎症性疾病、慢性腹泻、胃肠道憩室病、胃（部分）切除手术史、胃束带术或类似手术史等。如无药物相互作用可能，允许入组接受质子泵抑制剂治疗的胃食管反流病者				
15. 对 HRS-3738 制剂成分过敏				
16. 妊娠、哺乳期或计划怀孕的妇女				
17. 经研究者判断，患者有其他可能导致本研究被迫中途终止的因素，如，不依从方案、其他的严重疾病（含精神疾病）需要合并治疗，有严重的实验室检查异常，伴有家庭或社会等因素，会影响到受试者的安全，或资料及样品的收集				
4、试验分组				
试验药	序号	名称	用法	
	1.	中文通用名： HRS-3738 片： 英文通用名： HRS-3738 tablets 商品名称：NA	剂型：片剂 规格：0.25mg/片、1 mg/片、2.5mg/片 用法用量：剂量递增部分预设 7 个剂量组：0.25、1、3、6、9、12 以及 15 mg，适应症拓展阶段计划选取 2 到 3 个剂量水平。 单次给药剂量递增阶段和剂量拓展阶段单次给药后观察 72h，随后开始连续给药。适应症拓展阶段受试者将直接接受连续给药。连续给药每个周期第 1 至 21 天给药，第 22 至 28 天停药 7 天。 用药时程：直至受试者出组	
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	MTD 和 RP2D	剂量递增和剂量拓展阶段首次用药至末次访视	有效性指标+安全性指标
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	安全性终点：不良事件、严重不良事件、主要实验	首次用药至末次访视	安全性指标

		室检查指标较基线的变化		
	2	疗效终点：客观缓解率（ORR）、最佳总体疗效（BOR）、至缓解时间（TTR）、缓解持续时间（DoR）、无进展生存期（PFS）、总生存（OS）	首次用药至末次访视	有效性指标
	3	HRS-3738 和主要代谢产物的药代动力学参数。	首次用药至末次访视	有效性指标
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	浙江大学医学院附属第一医院	金洁	中国	浙江省 -杭州市
2	中国医科大学附属盛京医院	杨威	中国	辽宁省 -沈阳市
3	河南省肿瘤医院	房佰俊	中国	河南省 -郑州市
4	山西省肿瘤医院	苏丽萍	中国	山西省 -太原市
5	山东省立医院	王欣	中国	山东省 -济南市
6	江苏省人民医院	屈晓燕	中国	江苏省 -南京市
7	天津市肿瘤医院	王亚非	中国	天津市 -天津市
8	上海交通大学医学院附属仁济医院	侯健	中国	上海市 -上海市
9	中山大学附属肿瘤医院	张阳、王 华	中国	广东省 -广州市
10	广西医科大学第一附属医院	罗军	中国	广西壮族自治区 -南宁市
11	南昌大学第二附属医院	汪清铭、 李剑	中国	江西省 -南昌市
12	福建医科大学附属第一医院	陈君敏	中国	福建省 -福州市
13	河北医科大学第四医院	刘海生、 王明霞	中国	河北省 -石家庄 市
14	华中科技大学同济医学院附属同济医院	李春蕊	中国	湖北省 -武汉市
15	华中科技大学同济医学院附属协和医院	孙春艳	中国	湖北省 -武汉市

16	西安交通大学第一附属医院	贺鹏程	中国	陕西省 -西安市
17	上海市同济医院	张文君	中国	上海市 -上海市
18	遵义医科大学附属医院	任明强、 朱昭琼	中国	贵州省 -遵义市
19	中国医学科学院血液病医院	安刚	中国	天津市 -天津市
20	西南医科大学附属医院	李晓明、 彭清	中国	四川省 -泸州市
21	南方医科大学南方医院	魏永强、 许重远	中国	广东省 -广州市
22	中南大学湘雅二医院	彭宏凌、 方平飞	中国	湖南省 -长沙市
23	郑州大学第一附属医院	马杰	中国	河南省 -郑州市
24	山东第一医科大学附属肿瘤医院	李娟、马 骥	中国	山东省 -济南市
25	宁波大学附属第一医院	欧阳桂 芳	中国	浙江省 -宁波市
26	四川省人民医院	黄晓兵	中国	四川省 -成都市
27	南方医科大学珠江医院	贺艳杰	中国	广东省 -广州市
28	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院	赵丽娜	中国	黑龙江省 -哈尔 滨市
29	广西医科大学附属肿瘤医院	谭晓虹	中国	广西壮族自治区 -南宁市
30	福建医科大学附属协和医院	刘庭波	中国	福建省 -福州市
31	重庆医科大学附属第二医院	余娴、邓 建川	中国	重庆市 -重庆市
32	山西医科大学第二医院	郑转珍	中国	山西省 -太原市
33	江西省人民医院	程洪波	中国	江西省 -南昌市
34	安徽医科大学第一附属医院	刘沁华	中国	安徽省 -合肥市
35	南京鼓楼医院	陈兵	中国	江苏省 -南京市
36	河北大学附属医院	薛华	中国	河北省 -保定市
37	西安交通大学第二附属医院	赵万红、 郭卉	中国	陕西省 -西安市