

登记号	CTR20241210	试验状态	进行中
申请人名称	和记黄埔医药（上海）有限公司		

一、题目和背景信息

登记号	CTR20241210
相关登记号	
药物名称	HMPL-506 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	伴 MLL 重排和/或 NPM1 突变的复发/难治急性白血病；复发/难治多发性骨髓瘤（MM），伴有 NUP214 或 NUP98 融合等基因变异的急性髓系白血病
试验专业题目	评价 HMPL-506 在血液系统恶性肿瘤中的安全性、药代动力学和疗效的多中心、开放 I 期临床研究
试验通俗题目	HMPL-506 在血液系统恶性肿瘤中的 I 期研究
方案是否为联合用药	否

二、申请人信息

申请人名称	和记黄埔医药（上海）有限公司
-------	----------------

三、临床试验信息

1、试验目的	
剂量递增阶段：-评价 HMPL-506 在伴 MLL 重排和/或 NPM1 突变的复发/难治急性白血病患者中的安全性和耐受性。 -确定 HMPL-506 在伴 MLL 重排和/或 NPM1 突变的复发/难治急性白血病患者中的最大耐受剂量（MTD）和/或 II 期临床研究推荐剂量（RP2D）。 剂量扩展阶段： 评价 HMPL-506 在伴 MLL 重排和/或 NPM1 突变的复发/难治急性白血病患者中的安全性和疗效。	
2、试验设计	
试验分类	其他其他说明:安全性和有效性、药代动力学/药效动力学试验
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. 对本研究已充分了解并自愿签署知情同意书
	2. 年龄≥18 岁
	3.1) 剂量递增阶段：伴有 MLL 重排和/或 NPM1 突变的复发/难治，经 AML 或 ALL 患者（2022 WHO 髓系肿瘤和急性白血病分类标准确诊； 2) 剂量扩展阶段：以下三个队列，每个队列入组约 10~20 例 伴 MLL 重排和/或 NPM1 突变的复发/难治 AML；伴 MLL 重排的复发/难治 ALL ；复发/难治多发性骨髓瘤（MM，不需要进行生

	物标志物检测可筛选入组），伴有 NUP214 或 NUP98 融合等基因变异的 AML
	4. ECOG PS 评分 0-2 分
	5. 同意在治疗前及治疗过程中进行骨髓穿刺抽吸和/或活检
	6. 有生育能力的女性患者必须同意从筛选至停止研究治疗后 30 天内使用高效的避孕方法，同时男性伴侣必须戴避孕套。更多信息详见附录 11（有生育能力的女性（WOCBP）以及可接受和不可接受的避孕方法的定义）。并同意在此期间不以生殖为目的捐献卵子（或卵母细胞）；
	7. 性伴侣为有生育能力女性的男性患者必须同意在研究期间至研究药物停用 30 天内，性交时须使用避孕套。患者应当避免在研究期间至研究药物停用 30 天内捐献或冷冻精子。
排除标准	1. 既往接受过 Menin 抑制剂治疗且出现治疗中进展的患者
	2. 有明确的活动性中枢神经系统（CNS）白血病
	3. 血清总胆红素高于正常值参考范围上限的 1.5 倍，但不包括以下患者： Gilbert 疾病患者，并且丙氨酸氨基转移酶（ALT）及天门冬氨酸氨基转移酶（AST）正常，血清总胆红素不高于正常值参考范围上限的 3 倍
	4. 肝脏无白血病侵犯时，ALT 或 AST 高于正常值参考范围上限的 2.5 倍；白血病侵犯肝脏时，ALT 或 AST 高于正常值参考范围上限的 5 倍（后一条件不适用于剂量递增阶段）
	5. 肾小球滤过率或依据 Cockcroft-Gault 公式估算的肌酐清除率 $\leq 50 \text{ mL/min}$ ； $(140 - \text{年龄}) \times (\text{体重 kg}) \times (\text{男性 } 1, \text{女性 } 0.85) / 72 \times (\text{血清肌酐 mg/dL})$
	6. 国际标准化比（INR）高于正常值参考范围上限的 1.5 倍或部分活化凝血酶原时间（aPTT）高于正常值参考范围上限的 1.5 倍，正在接受抗凝治疗的患者不适用；
	7. 已知有显著临床意义的肝病病史，包括病毒性或其它肝炎：乙型肝炎患者（HBsAg 或 HBcAb 阳性），若 HBV DNA 的 PCR 检测结果为阴性则可入组，并且需要每周期进行 HBV DNA 检测；丙型肝炎患者，若 HCV RNA 的 PCR 检测结果为阴性则可入组；
	8. 已知人类免疫缺陷病毒（HIV）感染
	9. 妊娠（用药前妊娠检测阳性）或正处于哺乳期的女性
	10. 首次研究药物给药前 6 个月内有中风或颅内出血史
	11. 近 5 年内患有其他原发性恶性肿瘤的患者，下列接受过根治性治疗的非侵袭性肿瘤除外：皮肤基底细胞癌，皮肤鳞状细胞癌，宫颈原位癌，乳腺原位癌
	12. 符合下列任一条心脏功能相关标准：各种有临床意义的心律异常或传导异常，需要临床干预；遗传性长 QT 间期综合症或 $QTcF > 470 \text{ msec}$ ；入组前 6 个月内诊断出的心肌梗死、重度或不稳定心绞痛、冠状动脉搭桥手术、重大血栓栓塞事件（如肺栓塞、脑血管意外等），美国纽约心脏病学会（NYHA）分级为 III 级以上（含 III 级）的充血性心力衰竭，炎性心血管疾病（如心包炎、心肌炎、心内膜炎等）左室射血分数（LVEF） $\leq 50\%$ ，未控制

的高血压，即收缩压>140 mmHg 或舒张压>90 mmHg 筛选期三次心电图平均心率>100 次/分 13. 研究治疗开始前 2 周内接受过系统性抗肿瘤治疗或放疗：对于 CAR-T 治疗需洗脱 4 周；允许在入组前及 HMPL-506 治疗中使用羟基脲控制外周血白细胞，或经研究者评估需要使用白细胞分离术；对于急性淋巴细胞白血病患者，当使用羟基脲控制外周血白细胞效果不佳时，可增加糖皮质激素，按照泼尼松≤1mg/kg/d 的剂量或等效糖皮质激素口服或静脉使用，使用时长≤2 周 使用羟基脲和皮质类固醇激素糖皮质激素预防 DS 除外 预防性鞘内注射化疗药物（阿糖胞苷、地塞米松和甲氨蝶呤）预防中枢白血病除外 14. 研究治疗开始前 60 天内接受过 HSCT，或需要接受 HSCT 后的免疫抑制治疗，或伴有需要药物控制的移植物抗宿主病（GVHD）的患者； 使用固定口服剂量（≤10mg/d 泼尼松或等效糖皮质激素）和/或局部外用的糖皮质激素治疗皮肤 GVHD 的患者，可以入组 进入筛选前患者必须停用治疗 GVHD 的药物、全身免疫抑制剂、钙调磷酸酶抑制剂≥4 周，且维持临床稳定状态 15. 研究治疗开始前 1 周内接受过有明确抗肿瘤活性中草药/中草药活性成分的治疗； 16. 研究治疗开始前 2 周内（贯叶连翘或时间依赖性 CYP3A4 抑制剂为 3 周）或 5 个半衰期内（以更长的时间为准）服用过 CYP3A4 的强诱导剂或强抑制剂； 17. 本研究治疗开始距既往参加过其它药物临床试验的最后一次用小分子药少于 2 周或大分子药物（如抗体类药物）少于 4 周； 18. 距首次研究用药 4 周内进行过重大手术； 19. 既往抗肿瘤治疗的毒性反应尚未恢复到≤1 级水平（脱发除外）； 20. 未受控制的需要住院或静脉抗生素治疗的活动性感染（定义为尽管接受了适当的抗感染和/或其他治疗，但与感染相关症状/体征持续存在且未见改善）；或筛选期间出现不明原因的发热>38.5℃（需排除活动性感染发热且研究者判断是肿瘤热方可入组）；若因为中性粒细胞减少且研究者认为需要接受静脉抗生素预防性用药时，可入组 21. 无法口服药物，既往手术史或严重的胃肠道疾病如吞咽困难、活动性胃溃疡等，研究者认为可能影响研究药物的吸收； 22. 研究者判断的患者参加本临床研究的依从性不足； 23. 任何其它疾病，或严重精神疾病（如癫痫类、痴呆、酒精或药物滥用、精神状态改变），或代谢异常，体格检查异常或有显著临床意义的实验室检查异常，根据研究者判断，有理由怀疑患者具有不适合使用研究药物的某种疾病或状态，或者将会影响研究结果的解读，或者使患者处于高风险的情况。			
4、试验分组			
试验药	序号	名称	用法
	1.	中文通用名： HMPL-506 片：	剂型：片剂 规格：25mg/片，30 片/瓶

		英文通用名： HMPL-506 Tablets 商品名称：NA	用法用量：初步拟定的剂量依次为 50 mg QD、100 mg QD，连续口服。 用药时程：HMPL-506 采用先导剂量+治疗剂量给药方式，先服用先导剂量一周，再以治疗剂量持续治疗。 以 28 天为一个治疗周期的 HMPL-506 连续口服治疗（第 1 至第 28 天），直至疾病进展/复发（但经研究者评估仍可从研究药物治疗中获益的患者除外）、死亡、不能耐受的毒性反应、接受其它抗肿瘤治疗（包括 HSCT）、研究者判断患者不再从治疗中有临床获益、患者退出、失访或研究结束（以先出现者为准）
	2.	中文通用名： HMPL-506 片： 英文通用名： HMPL-506 Tablets 商品名称：NA	剂型：片剂 规格：100mg/片，30 片/瓶 用法用量：初步拟定的剂量依次为 200 mg QD、300 mg QD、400 mg QD，连续口服。 用药时程：HMPL-506 采用先导剂量+治疗剂量给药方式，先服用先导剂量一周，再以治疗剂量持续治疗。 以 28 天为一个治疗周期的 HMPL-506 连续口服治疗（第 1 至第 28 天），直至疾病进展/复发（但经研究者评估仍可从研究药物治疗中获益的患者除外）、死亡、不能耐受的毒性反应、接受其它抗肿瘤治疗（包括 HSCT）、研究者判断患者不再从治疗中有临床获益、患者退出、失访或研究结束（以先出现者为准）
	3.	中文通用名： HMPL-506 片： 英文通用名： HMPL-506 Tablets 商品名称：NA	剂型：片剂 规格：25mg/片，30 片/瓶 用法用量：采用先导剂量+治疗剂量给药方式，先导剂量初步设定为 25mg QD，初步设定的递增梯度包括： a. QD: 50, 100, 150, 200, 300, 400mg 等； b. BID : 25, 50, 75, 100, 150, 200mg 等；或参考经 SRC 决议的递增梯度。 用药时程：以 28 天为一个治疗周期的 HMPL-506 连续口服治疗（第 1 至

			第 28 天)，直至疾病进展/复发（但经研究者评估仍可从研究药物治疗中获益的患者除外）、死亡、不能耐受的毒性反应、接受其它抗肿瘤治疗（包括 HSCT）、研究者判断患者不再从治疗中有临床获益、患者退出、失访或研究结束（以先出现者为准）
	4.	中文通用名： HMPL-506 片： 英文通用名： HMPL-506 Tablets 商品名称：NA	剂型：片剂 规格：100mg/片，30 片/瓶 用法用量：采用先导剂量+治疗剂量给药方式，先导剂量初步设定为 25mg QD，初步设定的递增梯度包括： a. QD: 50, 100, 150, 200, 300, 400mg 等； b. BID : 25, 50, 75, 100, 150, 200mg 等；或参考经 SRC 决议的递增梯度。 用药时程：以 28 天为一个治疗周期的 HMPL-506 连续口服治疗（第 1 至第 28 天），直至疾病进展/复发（但经但经研究者评估仍可从研究药物治疗中获益的患者除外）、死亡、不能耐受的毒性反应、接受其它抗肿瘤治疗（包括 HSCT）、研究者判断患者不再从治疗中有临床获益、患者退出、失访或研究结束（以先出现者为准）
	5.	中文通用名： HMPL-506 片： 英文通用名： HMPL-506 Tablets 商品名称：NA	剂型：片剂 规格：25mg/片，30 片/瓶 用法用量：采用先导剂量+治疗剂量给药方式，先导剂量初步设定为 25mg QD，初步设定的递增梯度包括： a. QD: 50, 100, 150, 200, 300, 400mg 等； b. BID : 25, 50, 75, 100, 150, 200mg 等；或参考经 SRC 决议的递增梯度。 用药时程：以 28 天为一个治疗周期的 HMPL-506 连续口服治疗（第 1 至第 28 天），直至疾病进展/复发（但经研究者评估仍可从研究药物治疗中获益的患者除外）、死亡、不能耐受的毒性反应、接受其它抗肿瘤治疗（包括 HSCT）、研究者判断患者不再从治疗中有临床获益、患者

			退出、失访或研究结束（以先出现者为准）	
	6.	中文通用名： HMPL-506 片： 英文通用名： HMPL-506 Tablets 商品名称：NA	剂型：片剂 规格：25mg/片，30 片/瓶 用法用量：采用先导剂量+治疗剂量给药方式，先导剂量初步设定为 25mg QD，初步设定的递增梯度包括： a. QD:50, 100, 150, 200, 300, 400mg 等； b. BID :25, 50, 75, 100, 150, 200mg 等；或参考经 SRC 决议的递增梯度。 用药时程：以 28 天为一个治疗周期的 HMPL-506 连续口服治疗（第 1 至第 28 天），直至疾病进展/复发（但经研究者评估仍可从研究药物治疗中获益的患者除外）、死亡、不能耐受的毒性反应、接受其它抗肿瘤治疗（包括 HSCT）、研究者判断患者不再从治疗中有临床获益、患者退出、失访或研究结束（以先出现者为准）	
	7.	中文通用名： HMPL-506 片： 英文通用名： HMPL-506 Tablets 商品名称：NA	剂型：片剂 规格：25mg/片，30 片/瓶 用法用量：采用先导剂量+治疗剂量给药方式，先导剂量初步设定为 25mg QD，初步设定的递增梯度包括： a. QD:50, 100, 150, 200, 300, 400mg 等； b. BID :25, 50, 75, 100, 150, 200mg 等；或参考经 SRC 决议的递增梯度。 用药时程：以 28 天为一个治疗周期的 HMPL-506 连续口服治疗（第 1 至第 28 天），直至疾病进展/复发（但经研究者评估仍可从研究药物治疗中获益的患者除外）、死亡、不能耐受的毒性反应、接受其它抗肿瘤治疗（包括 HSCT）、研究者判断患者不再从治疗中有临床获益、患者退出、失访或研究结束（以先出现者为准）	
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/RP2D	试验期间（剂量递增阶段）	安全性指标
	2	NCI CTCAE V5.0 评价的 DLT 和 SAE 的发生率，及其和研究药物的相关性	试验期间	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	疗效评价指标包括完全缓解率、血液学部分恢复的完全缓解率，复合完全缓解，客观缓解率，无事件生存期、无复发生存期、总生存期及输血依赖转换比例。	试验期间	有效性指标
	2	NCI CTCAE V5.0 评价的各类不良事件的发生率及其和研究药物的相关性	试验期间	安全性指标
	3	安全相关的实验室检查及生命体征参数变化及其和研究药物的相关性	试验期间	安全性指标
	4	导致用药中断、下调、或治疗终止的不良事件发生率	试验期间	安全性指标
	5	12 导联心电图的改变（例如，QTcF 的变化）	试验期间	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	王建祥	中国	天津市 -天津市
2	中国医学科学院血液病医院	魏辉、孙明媛	中国	天津市 -天津市
3	南方医科大学南方医院	张钰、许重远	中国	广东省 -广州市
4	山东大学齐鲁医院	纪春岩	中国	山东省 -济南市
5	中国医科大学附属盛京医院	杨威	中国	辽宁省 -沈阳市
6	浙江大学医学院附属第一医院	金洁	中国	浙江省 -杭州市

7	河南省肿瘤医院	魏旭东	中国	河南省 -郑州市
8	中南大学湘雅医院	徐雅靖	中国	湖南省 -长沙市
9	安徽省立医院	朱小玉	中国	安徽省 -合肥市
10	重庆医科大学附属第一医院	刘林	中国	重庆市 -重庆市
11	江苏省人民医院	朱雨	中国	江苏省 -南京市
12	天津市人民医院	赵邢力	中国	天津市 -天津市
13	华中科技大学同济医学院附属协和医院	张敏	中国	湖北省 -武汉市
14	苏州大学第一附属医院	陈苏宁	中国	江苏省 -苏州市