

登记号	CTR20241570	试验状态	进行中
申请人名称	益科思特（北京）医药科技发展有限公司		

一、题目和背景信息

登记号	CTR20241570
相关登记号	
药物名称	注射用 YKST02 曾用名:无
药物类型	生物制品
临床申请受理号	企业选择不公示
适应症	复发/难治性多发性骨髓瘤
试验专业题目	评价 YKST02 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的安全性、耐受性、药代动力学特征和初步抗肿瘤疗效的多中心、开放性、I 期临床研究
试验通俗题目	评价 YKST02 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的安全性、耐受性、药代动力学特征和初步抗肿瘤疗效的多中心、开放性、I 期临床研究
试验方案编号	YKST02-I-01
方案是否为联合用药	否

二、申请人信息

申请人名称	益科思特（北京）医药科技发展有限公司
-------	--------------------

三、临床试验信息

1、试验目的	
剂量递增阶段 (1)主要目的： 评价 YKST02 在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中的安全性和耐受性。(2)次要目的： 1)评价 YKST02 在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中的药代动力学特征； 2)评价 YKST02 在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中的免疫原性； 3)初步探索 YKST02 在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中的抗肿瘤活性。(3)探索性目的： 探索 YKST02 的药效动力学特征及生物标志物。 剂量扩展阶段 (1)主要目的： 评价 YKST02 选定剂量下在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中的安全性、耐受性和初步抗肿瘤疗效[ORR (sCR+CR+VGPR+PR)]。(2)次要目的： 1)评价 YKST02 选定剂量下在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中的 PK 特征； 2)进一步评价 YKST02 在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中的免疫原性。(3)探索性目的： 探索 YKST02 的药效学特征及生物标志物。	
2、试验设计	
试验分类	安全性
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. 患者或法定代理人理解并自愿签署知情同意书(ICF), 有意愿和能力完成方案要求的定期访视、治疗计划、实验室检查及其他试验过程;
	2. 签署 ICF 时年龄 ≥ 18 周岁且 ≤ 75 周岁的男性或女性患者;
	3. 根据 IMWG 诊断标准, 诊断为多发性骨髓瘤的患者;
	4. 受试者必须既往接受过 ≥ 2 线治疗, 且既往治疗需包含 Pis、IMiDs 和 CD38 抗体;
	5. 筛选时存在可测量病灶, 定义为以下任何一条或多条: 血清 M 蛋白 $\geq 0.5\text{g/dL}$ 尿 M 蛋白水平 $\geq 200\text{mg}/24$ 小时 血清游离轻链 (FLC): 血清 FLC 比值异常(< 0.26 或 > 1.65), 且受累 FLC $\geq 10\text{mg/dL}$
	6. ECOG 体能状态评分为 0-1;
	7. 预期生存期 ≥ 12 周;
	8. 既往治疗引起的不良反应在筛选前恢复至 NCICTCAEv5.0 标准 1 级及以下(脱发除外);
	9. 有足够的血液学和器官功能, 按下述实验室检查结果定义, 这些检查结果应在首次给予研究药物前 7 天内获得: 血常规(实验室检测前 7 天内未使用过粒细胞集落刺激因子、未输注红细胞等支持治疗; 允许使用重组人促红细胞生成素): 血红蛋白 (Hb) $\geq 7.0\text{g/dL}$ 血小板 (PLT): 在浆细胞占骨髓有核比例 $< 50\%$ 的受试者中, 血小板计数 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$; 其余类型者血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$; 中性粒细胞绝对值 (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 淋巴细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 肝功能: 总胆红素 (TBIL) $\leq 2.0 \times$ 正常值上限 (ULN); (先天性 Gilbert 综合征患者, 需满足直接胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN) 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) $\leq 3.0 \times$ ULN; 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) $\leq 3.0 \times$ ULN; 白蛋白 $\geq 2.8\text{g/dL}$ 肾功能: 肌酐清除率 (Ccr) 或肾小球滤过率 (GFR) $\geq 30\text{ml/min}$ (根据 Cockcroft-Gault 公式计算) 凝血功能: 活化部分凝血活酶时 (APTT) $\leq 1.5 \times$ ULN 国际标准化比值 (INR) $\leq 1.5 \times$ ULN 凝血酶时间 (PT) $\leq 1.5 \times$ ULN 钙离子: 校正血清钙离子浓度 $\leq 3.5\text{mmol/L}$ (使用白蛋白校正公式)
	10. 育龄期女性受试者的血清妊娠检查结果为阴性并同意在研究药物使用期间以及研究药物末次用药后 3 个月内采用有效避孕措施(如激素或屏障法或禁欲等)。本方案中育龄期女性定义为性成熟女性: 1) 未经历子宫切除术或双侧卵巢切除术, 2) 自然停经未连续 12 个月(癌症治疗后闭经不排除有生育能力)(即, 在之前连续的 12 个月内的任何时间出现过月经)。
	11. 男性必须同意在研究药物使用期间和研究药物末次用药后 3 个月内使用有效节育措施(如屏障法或禁欲等), 且不捐献精子。
排除标准	1. 患有浆细胞白血病(按照标准分类, 浆细胞 $> 2.0 \times 10^9/\text{L}$)、华氏巨球蛋白血症、POEMS(多发性神经病变、器官肿大、内分泌病变、单克隆蛋白病和皮肤病变)或原发性轻链型淀粉样变;
	2. 符合下述任何一项者: 1) 首次给予研究药物前 2 周内或 5 个半衰期内接受过小分子靶向抗肿瘤药物治疗(以较长者为准); 2)

	首次给予研究药物前 2 周内接受过大分子靶向抗肿瘤治疗和抗肿瘤免疫治疗； 3) 首次给予研究药物前 2 周内接受过化疗； 4) 首次给予研究药物前 2 周内或已知的试验性药物的 5 个半衰期（以较短者为准）内，作为受试者接受过其他试验性药物； 5) 首次给予研究药物前 4 周内接受过根治性/广泛性放疗，2 周内接受过局部姑息性放疗，且既往放疗引起的急性毒性反应未恢复至≤1 级； 6) 首次给予研究药物前 12 周内进行过自体干细胞移植； 7) 既往接受过器官移植或首次给予研究药物前 6 个月内异体干细胞移植； 8) 既往曾接受过任何 BCMA 靶向治疗； 9) 既往接受过任何 BCMA 靶向的 CAR-T 方案治疗；
	3. 首次给予研究药物前 2 周内任何活动性急性移植物抗宿主病 (GvHD)，2-4 级(根据 Glucksberg 标准)或需要全身治疗的活动性慢性 GvHD。
	4. 研究开始前 5 年内患有除多发性骨髓瘤以外的骨髓异常增生综合征或恶性肿瘤史，但是已经明显治愈或至少 5 年连续无疾病的局部癌症除外，如基底或鳞状细胞皮肤癌、浅表性膀胱癌、原位前列腺癌、宫颈原位癌或乳腺原位癌；
	5. 具有临床症状的中枢神经系统 (CNS) 转移或脑膜转移，或有其他证据表明受试者 CNS 转移或脑膜转移灶尚未控制，经研究者判断不适合入组；
	6. a) 有以下病史或当前患有相关 CNS 疾病：癫痫、癫痫发作、麻痹、失语、中风、严重脑损伤、小脑疾病、器质性脑综合征、精神病等 CNS； b) 脑部 MRI 结果表明存在炎症病变和/或血管炎的证据；
	7. 具有心血管风险病史或证据者，包括如下： 1) 首次给予研究药物前 6 个月内发生急性冠状动脉综合征(包括心肌梗塞和不稳定型心绞痛)； 2) 首次给予研究药物前 6 个月内进行冠状动脉血管成形术或植入支架； 3) 临床显著的不稳定的心律失常(例如心房颤动)，但是首次给予研究药物前心房颤动已控制>30 天者允许入组； 4) 首次给予研究药物前 6 个月内纽约心脏协会 (NYHA) 标准定义的 III 级或更高级别的充血性心力衰竭； ECHO 记录的心脏瓣膜形态异常(≥2 级)，注：1 级心脏瓣膜形态异常的受试者(如轻度反流/狭窄)允许入组，但具有中度瓣膜增厚的受试者禁止入组； 5) 左心室射血分数 (LVEF)？研究中心下限值，如果研究中心不存在下限值，则 LVEF？ 50%； 6) 使用 Fridericia 公式校正的 QT 间期 (QTcF) ≥470msec (女性) 或 ≥450msec (男性)； 7) 植入性除颤器； 8) 抗高血压治疗后血压仍控制不佳(即收缩压 ≥160mmHg 和/或舒张压 ≥100mmHg)；
	8. 已知对单抗药物或外源性人免疫球蛋白过敏；
	9. 首次给予研究药物前 4 周内进行过外科大手术或发生严重创伤或试验期间预计进行重大手术(外科大手术的定义参照 2009 年 5 月 1 日施行的《医疗技术临床应用管理办法》中规定的 3 级和 4 级手术)，且在首次给予研究药物前，所有手术或重大外伤相关的 AE 尚未得到恢复(恢复至 CTCAEv5.0 ≤1 级或基线水平)；

	10. 首次给予研究药物前 4 周内定期使用系统性皮质类固醇药物，或预期需要超过强的松 20mg/天或同等剂量的皮质类固醇，或在首次给予研究药物前 4 周内进行任何其他免疫抑制治疗；			
	11. 病毒学检查：乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性和/或乙型肝炎核心抗体(HBcAb)阳性，且乙型肝炎病毒(HBV)脱氧核糖核酸(DNA)定量>检测单位 ULN；丙肝抗体(HCV-Ab)阳性且丙型肝炎病毒-RNA(HCV-RNA)定量>检测单位 ULN；抗人类免疫缺陷病毒抗体(Anti-HIV)阳性。符合上述任何一项者；			
	12. 患有需要全身治疗(口服或静脉注射)的活动性感染，尚未痊愈，局部治疗除外；			
	13. 未控制的胸腔积液、心包积液，或腹水需要反复引流(一月一次或更频繁)；			
	14. 哺乳或妊娠期女性患者；			
	15. 患有已知的可能影响试验依从性的精神疾病障碍或依从性差者；			
	16. 首次给予研究药物前 4 周内接种过任何减毒活疫苗或活疫苗者；			
	17. 经研究者判断存在其它严重的系统性疾病或实验室检查异常或其他原因而不适合参加本临床试验的患者。			
4、试验分组				
试验药	序号	名称	用法	
	1.	中文通用名：注射用 YKST02： 英文通用名：YKST02 for Injection 商品名称：无	剂型：注射用冻干制剂 规格：4. 0mg/瓶 用法用量：给药方式为静脉给药，给药剂量为 1~1600 μ g/kg。 用药时程：前 24 周内每周一次(QW)，25-36 周为每 2 周一次(Q2W)，37-52 周为每 3 周一次(Q3W)。	
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	剂量递增阶段： 安全性：评估 YKST02 的安全性和耐受性：DLT 的发生频率和性质以及所有的 AE、SAE、体格检查、生命体征、实验室检查、ECOG 评分、12 导联心电图、ECHO 等。	签署知情同意之后至确认结束治疗后 28 天；DLT 评估期为首次给药后 21 天内(即第 1 周期)。	安全性指标
	2	剂量扩展阶段 1) 安全性：所有的 AE、SAE、体格检查、生命体征、实验室检查、ECOG 评分、12 导联 ECG、超声心动图等。 2)	签署知情同意之后至确认结束治疗后 28 天	有效性指标+安全性指标

		疗效：IMWG 标准定义的 ORR (sCR+CR+VGPR+PR)。		
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	剂量递增阶段： 1)PK 特性； 2)免疫原性； 3)疗效：IMWG 标准定义的 ORR (sCR+CR+VGPR+PR)、PFS、DOR、OS、MRD 阴性率等。	签署知情同意之后至确认结束治疗后 28 天	有效性指标
	2	剂量扩展阶段： 1)疗效：PFS、OS、DOR、MRD 阴性率等； 2)PK 特性； 3)免疫原性。	签署知情同意之后至确认结束治疗后 28 天	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	首都医科大学附属北京朝阳医院	陈文明	中国	北京市 -北京市
2	浙江大学医学院附属第一医院	金洁; 赵青威	中国	浙江省 -杭州市
3	中山大学肿瘤防治中心	夏忠军	中国	广东省 -广州市
4	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院	刘爱春	中国	黑龙江省 -哈尔滨市
5	首都医科大学附属北京积水潭医院	鲍立	中国	北京市 -北京市
6	大连大学附属中山医院	方美云; 李响	中国	辽宁省 -大连市
7	河南省肿瘤医院	房佰俊	中国	河南省 -郑州市
8	山东省肿瘤医院	邢立杰; 党琦	中国	山东省 -济南市
9	南方医科大学顺德医院	邓兰	中国	广东省 -佛山市
10	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
11	中山大学孙逸仙	肖洁	中国	广东省 -广州市

	纪念医院			
12	山西省肿瘤医院	苏丽萍	中国	山西省 -太原市
13	昆明医科大学第 二附属医院	周泽平	中国	云南省 -昆明市