

登记号	CTR20241633	试验状态	进行中
申请人名称	成都曠灵生物医药科技有限公司		

一、题目和背景信息

登记号	CTR20241633
相关登记号	
药物名称	注射用甲磺酸普依司他 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	注射用甲磺酸普依司他联合泊马度胺胶囊、低剂量地塞米松治疗复发或难治性多发性骨髓瘤患者的有效性和安全性的开放、平行对照、多中心 Ib/IIa 期临床研究
试验通俗题目	甲磺酸普依司他联合泊马度胺胶囊、低剂量地塞米松治疗复发或难治性多发性骨髓瘤患者
试验方案编号	ZLPM-002-1.0
方案是否为联合用药	是

二、申请人信息

申请人名称	成都曠灵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 Ib 期 确定注射用甲磺酸普依司他联合固定剂量泊马度胺胶囊、地塞米松在复发或难治性的多发性骨髓瘤（RRMM）患者中的最大耐受剂量（MTD），IIa 期推荐剂量（RP2D）。 IIa 期 进一步评价 RP2D 剂量注射用甲磺酸普依司他联合固定剂量泊马度胺胶囊、地塞米松在复发或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）患者中的初步有效性。 次要目的 Ib 期 1. 评价注射用甲磺酸普依司他联合固定剂量泊马度胺胶囊、地塞米松在治疗复发或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）患者中的安全性和耐受性； 2. 评价注射用甲磺酸普依司他联合固定剂量泊马度胺胶囊、地塞米松后在复发或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）患者中的药代动力学指标和药效学指标； 3. 观察注射用甲磺酸普依司他联合固定剂量泊马度胺胶囊、地塞米松在复发或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）患者中的疗效。 IIa 期 1. 评价注射用甲磺酸普依司他联合固定剂量泊马度胺胶囊、地塞米松在复发或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）患者中的安全性和耐受性。 2. 评估注射用甲磺酸普依司他联合固定剂量泊马度胺胶囊、地塞米松在复发或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）患者中的群体药代动力学特征。	
2、试验设计	
试验分类	安全性和有效性
试验分期	其它 Ib/IIa
设计类型	平行分组
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. 参考《中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022 年修订）》诊断标准诊断为多发性骨髓瘤（MM） 2. 既往接受过至少一线系统性抗骨髓瘤治疗（需包括来那度胺和蛋白酶体抑制剂，骨髓瘤治疗线的计数见附录 4），且符合复发或难治定义者；？ 复发定义：既往治疗方案疗效评价达 MR 或更好，距末次治疗至少 60 天后出现的疾病进展（治疗后 1 年以上复发者除外）；？ 难治定义：既往治疗过程中进展或末次治疗后 60 天内进展；或既往至少经 2 个疗程治疗仍未达 MR 及以上；或治疗不耐受 3. 年龄 18-75 周岁，男女不限，如为育龄期受试者应进行有效的避孕措施，须同意遵守所有的避孕要求： 1）有生育能力的女性必须同意并遵守方案规定的避孕措施：从使用本品治疗前 4 周开始，治疗期间、剂量暂停期间和治疗终止后 4 周内需同时采取两种可靠的避孕方法（一种高效避孕方法-输卵管结扎、宫内避孕器、激素（避孕丸，针、贴剂、阴道环或埋植剂）或伴侣输精管结扎，另外一种有效避孕方法-男性的橡胶或合成避孕套、隔膜或宫颈帽）。除非因子宫切除，否则即使有不孕不育史也需要进行有效避孕； 2）有生育能力的男性从使用本品治疗前 4 周开始，治疗期间、剂量暂停期间和治疗终止后 4 周内与有生育能力的女性性接触时必须一直使用橡胶或合成避孕套，即便他们成功进行输精管结扎； 4. 具有可测量的 M 蛋白的多发性骨髓瘤受试者，即有下列 3 项测定中的至少一项： 1）血清 M 蛋白$\geq 0.5\text{g/dL}$（5g/L）； 2）尿 M 蛋白$\geq 200\text{mg/24h}$； 3）血清游离轻链测定：在血清游离轻链比率异常的情况下（小于 0.26 或大于 1.65），受累游离轻链水平$\geq 10\text{mg/dL}$（100mg/L）； 5. 血液学满足以下条件： 1）ANC$\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$（7 天内未使用粒细胞集落刺激因子），当骨髓中浆细胞$\geq 50\%$时，中性粒细胞计数不做具体要求； 2）PLT$\geq 75 \times 10^9/\text{L}$（7 天内未进行血小板输注或使用促血小板生成素），当骨髓中浆细胞$\geq 50\%$时，血小板$\geq 50 \times 10^9/\text{L}$即可入选； 3）血红蛋白$\geq 80\text{g/L}$（7 天内未进行红细胞悬液输注或使用红细胞生成剂） 6. 肝肾功能检查满足以下条件： 1）TBIL$\leq 1.5 \times \text{ULN}$； 2）ALT、AST 均$\leq 2.5 \times \text{ULN}$； 3）无透析治疗作用下，肾小球滤过率（GFR）$\geq 30\text{mL/min/1.73m}^2$（Cockcroft-Gault 公式）； 7. 能够接受并可以使用抗血栓药物，如低分子肝素钠、肝素、华法林或阿司匹林等； 8. ECOG（附录 2）评分 0-2 级，预计生存期≥ 12 周； 9. 受试者自愿加入本研究，并签署知情同意书。
排除标准	1. 1. 既往使用过组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂（西达本胺除外）、抗体偶联降解剂（DAC）、HSP90 抑制剂或丙戊酸进

	行抗肿瘤治疗者；或根据研究者判断，不能耐受 HDAC 抑制剂、泊马度胺、沙利度胺、来那度胺等同类型药物治疗者（如既往用药期间出现 ≥ 3 级皮疹、严重的难治性骨髓抑制等）；
2. 2.	既往接受标准剂量泊马度胺治疗后疾病进展者；
3. 3.	对本试验所涉及试验药物中所含成分发生过过敏反应者；
4. 4.	诊断为不分泌型 MM（指完全不分泌的受试者或虽有少量游离轻链但受累轻链小于 100mg/L）、或合并淀粉样变性的 MM，或原发性或治疗过程中出现浆细胞性白血病患者；
5. 5.	伴有活动性新发血栓或无法接受抗血栓治疗者；
6. 6.	筛选前 5 年内患有其他恶性肿瘤，已治疗痊愈的原位癌（如宫颈、乳腺、膀胱等）、皮肤基底细胞癌、皮肤鳞状上皮细胞癌或早期前列腺癌（临床分期为 T1a 或 T1b）除外；
7. 7.	合并中枢神经系统疾病并需要进行治疗者；
8. 8.	周围神经病变 ≥ 3 级者；
9. 9.	合并疾病需长期使用免疫抑制剂或类固醇类药物治疗者；
10. 10.	合并活动性传染病者，包括以下情况： 1) 乙型肝炎表面抗原（HbsAg）或乙型肝炎核心抗体（HbcAb）阳性，且 HBV-DNA 定量高于正常值上限； 2) 丙型肝炎病毒抗体（HCV-Ab）阳性，且 HCV RNA 定量高于正常值上限； 3) 人类免疫缺陷病毒抗体（HIV-Ab）或抗梅毒螺旋体抗体（TP-Ab）阳性者
11. 11.	受试者具有下列任一项： 1) 按 NYHA 分级（附录 1）标准，心功能不全 ≥ 3 级； 2) 6 个月内发生过心肌梗塞； 3) 6 个月内控制不佳的心绞痛，包括变异型心绞痛； 4) 有临床意义的心律失常； 5) 心电图 QTcF >450 ms（男性）、QTcF >470 ms（女性）（Fridericia 公式）； 6) 超声心动图提示左室射血分数 $< 50\%$ ；
12. 12.	首次给药前 2 周合并严重的感染性疾病，需全身静脉抗生素治疗者
13. 13.	12 个月内接受过异基因造血干细胞移植者，或者异基因造血干细胞移植 12 个月以上有活动性移植物抗宿主反应疾病（GVHD）或 GVHD 需要接受免疫抑制治疗者；
14. 14.	首次给药前 4 周内参加过其他临床试验者；
15. 15.	首次给药前 2 周内接受过其他抗肿瘤治疗者（包括中药抗肿瘤治疗，但 2 周内累计剂量 < 210 mg 的泼尼松及其等效剂量的类固醇激素除外）；
16. 16.	既往抗肿瘤治疗的毒性反应未恢复至 1 级或以下者（脱发、乏力及入选标准第 6 条限定的内容除外）；
17. 17.	首次给药前 4 周内接受重大外科治疗且未完全恢复者
18. 18.	已怀孕的妇女或正在哺乳期的妇女；
19. 19.	研究者认为有不适合参加试验的其他因素者（如不受控制的活动性高血压、不受控制的活动性糖尿病、依从性差、药物滥用等）。
4、试验分组	

试验药	序号	名称	用法	
	1.	中文通用名：注射用甲磺酸普依司他： 英文通用名：Purinostat Mesylate for Injection 商品名称：无	剂型：注射剂 规格：20 mg/瓶 用法用量：静脉输注，每个周期的第 1、4、8、11 天给药，3 周（21 天）为一周期方案/静脉输注，每个周期的第 1、4、15、18 天给药，4 周（28 天）为一周期方案 用药时程：21 天/28 天	
	2.	中文通用名：泊马度胺胶囊： 英文通用名：Pomalidomide capsules 商品名称：NA	剂型：胶囊剂 规格：1mg、4mg 用法用量：口服，4mg/次，每天 1 次，连续服用 14 天停 7 天，3 周（21 天）为一周期方案/口服，4mg/次，每天 1 次，连续服用 21 天停 7 天，4 周（28 天）为一周期方案； 用药时程：21 天/28 天	
	3.	中文通用名：醋酸地塞米松片： 英文通用名：Dexamethasone acetate 商品名称：NA	剂型：片剂 规格：0.75mg 用法用量：口服，20mg/天，在每个用药周期的第 1、2、8 和 9 天，3 周（21 天）为一周期方案/口服，20mg/天，在每个用药周期的第 1、2、8、9、15 和 16 天，4 周（28 天）为一周期方案 用药时程：21 天/28 天	
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	剂量限制性毒性（DLT）	D21/D28	安全性指标
	2	最大耐受剂量（MTD）；	D21/D28	安全性指标
	3	AE 的发生频率、类型和严重程度，安全性评价结果（如体格检查、实验室检查、生命体征和 ECG）的变化。	D21/D28	安全性指标
	4	客观缓解率（ORR）（IRC 依据 IMWG 标准评估）：定义为达到严格意义的完全缓解（sCR）+完全缓解（CR）+非常好的部分缓解（VGPR）+部分缓解（PR）的受试者比例；	D21/D28	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	客观缓解率（ORR）（研究者依据 IMWG 标准评估）；	D21/D28	有效性指标
	2	完全缓解率（CRR），定义为 sCR+CR 的受试者比例；	D21/D28	有效性指标
	3	疗效持续时间（DOR），定义为首次缓解（PR 及以上）至疾病进展或死亡的持续时间；	D21/D28	有效性指标
	4	至缓解时间（TTR），定义为首次给药至出现 PR 及以上的时间	D21/D28	有效性指标
	5	无进展生存期（PFS），定义为首次给药至疾病进展或死亡的时间	D21/D28	有效性指标
	6	总生存期（OS），定义为首次给药至因各种原因导致死亡的时间	D21/D28	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

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	四川大学华西医院	牛挺	中国	四川省 -成都市
2	北京大学人民医院	路瑾	中国	北京市 -北京市
3	北京大学人民医院	路瑾	中国	北京市 -北京市
4	河南省肿瘤医院	房佰俊	中国	河南省 -郑州市
5	浙江大学医学院附属第一医院	蔡真	中国	浙江省 -杭州市
6	中山大学肿瘤防治中心	夏忠军	中国	广东省 -广州市
7	滨州医学院附属医院	高娜	中国	山东省 -滨州市
8	宜昌市中心人民医院	王燕燕/蔡惠丽	中国	湖北省 -宜昌市
9	华北理工大学附属医院	闫振宇	中国	河北省 -唐山市
10	宜宾市第二人民医院	黄世华	中国	四川省 -宜宾市
11	承德医学院附属医院	张志华	中国	河北省 -承德市
12	梅州市人民医院	罗华山、古银芳	中国	广东省 -梅州市