

登记号	CTR20242452	试验状态	进行中
申请人名称	AbbVie Inc./艾伯维医药贸易（上海）有限公司/AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG		

一、题目和背景信息

登记号	CTR20242452
相关登记号	
药物名称	ABBV-383 输注用溶液 曾用名:
药物类型	生物制品
临床申请受理号	JXSL2400007
适应症	多发性骨髓瘤
试验专业题目	一项在复发或难治性多发性骨髓瘤受试者中比较 Etentamig 与现有标准治疗的 III 期、多中心、随机、开放性研究（3L+RRMM 单药治疗研究）
试验通俗题目	在复发性或难治性多发性骨髓瘤成人受试者中评估静脉（IV）输注 Etentamig/ABBV-383 单药疗法相对于标准可用疗法的活性的研究
试验方案编号	M22-574
方案是否为联合用药	否

二、申请人信息

申请人名称	AbbVie Inc. 艾伯维医药贸易（上海）有限公司 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
-------	--

三、临床试验信息

1、试验目的	
评估 ABBV-383 单药疗法在既往至少接受过 2 线治疗（包括接受过蛋白酶体抑制剂 [PI]、免疫调节酰亚胺 [IMiD] 和抗 CD38 单克隆抗体 [mAb] 治疗）的复发性/难治性（R/R）多发性骨髓瘤（MM）成人受试者中的疗效、安全性和耐受性。	
2、试验设计	
试验分类	安全性和有效性
试验分期	III 期
设计类型	平行分组
随机化	随机化
盲法	开放
试验范围	国际多中心试验
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. 受试者在开始任何筛选程序或研究专有程序之前，必须自愿签署知情同意书并注明日期（知情同意书应已经由独立伦理委员会（IEC）/独立评审委员会（IRC）批准）。

	2. 根据研究者选择的当地标准治疗，受试者必须接受其中一种预先指定的标准可用疗法（SAT）的治疗。
	3. 入组研究者所选试验 SAT 组的受试者必须进行登记，并且必须符合风险评估和缓解策略（REMS）计划或同等计划（如适用）的所有当地要求。
	4. 受试者必须同意采集新鲜的治疗前骨髓肿瘤穿刺和活检样本，或有在首次给药前 12 周内采集的足够存档骨髓肿瘤组织，且无干预性治疗（应采集骨髓芯针活检样本，除非机构指南不建议）。
	5. 愿意并能够遵守本研究方案中规定的程序。
	6. 受试者不得受到人身自由限制，必须自愿并能够提供知情同意（例如，接受法律保护措施 [例如，在监护/监管下] 或无法表达其同意的成人，以及接受精神病治疗的选定成人）。研究者应酌情判断。
	7. 成人 ≥ 18 岁。
	8. 美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分 ≤ 2 。
	9. 研究药物首次给药前 2 周内的实验室检查值需符合以下标准： - 中性粒细胞绝对计数（ANC） $\geq 1,000/\text{mm}^3$ ；血小板： $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ；血红蛋白 $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ 。允许在评估前提供输血和/或生长因子支持，但中性粒细胞、血小板和血红蛋白必须在筛选前输血和/或生长因子给药后至少 72 小时内保持稳定，受试者才符合资格； - 天门冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移酶（ALT） $\leq 3 \times$ 正常值上限（ULN）； - 总胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN（对于有吉尔伯特综合征记录的受试者，胆红素必须 $\leq 3.0 \times$ ULN）； - 按照肾脏病膳食改良（MDRD）公式估算的肾小球滤过率（eGFR） $\geq 30 \text{ mL/分钟}$ ； - 白蛋白校正血清钙为 $\leq 14.0 \text{ mg/dL}$ 。
	10. 在受试者末次治疗期间或之后诊断为复发性和/或难治性多发性骨髓瘤（MM）： - 复发定义为既往接受过治疗的骨髓瘤出现进展并需要开始挽救治疗； - 难治性定义为在末次治疗期间无应答（未能达到最小应答）或在末次治疗后 60 天内进展的疾病； - 接受嵌合抗原受体-T（CAR-T）细胞疗法作为其最后一线治疗的受试者必须在入组前记录有疾病进展（PD）。
	11. 受试者必须在随机分配前 28 天内患有可测量的疾病，且至少存在以下 1 项： - 血清 M 蛋白 $\geq 0.5 \text{ g/dL}$ ($\geq 5 \text{ g/L}$)； - 尿 M 蛋白 $\geq 200 \text{ mg/24 小时}$ ； - 对于无可测量血清或尿 M 蛋白的受试者，则血清游离轻链（FLC） $\geq 100 \text{ mg/L}$ (10 mg/dL)（受累轻链）且血清 κ/λ 比值异常。
	12. 受试者必须至少接受过 2 线治疗，包括接受过蛋白酶体抑制剂（PI）、免疫调节亚胺（IMiD）和抗 CD38 单克隆抗体（mAb）。
	13. 如果抗逆转录病毒药物标准临床测定（HAART）检测不到 HIV 病毒载量，且根据研究者的判断能够耐受研究治疗，则允许已知有人类免疫缺陷病毒（HIV）的受试者参加研究。- 注：除非当地指南或机构标准要求，否则筛选时不需要进行 HIV 检测。
	14. 根据批准的处方信息、既往 MM 治疗史和机构指南，受试者必

	须有资格接受研究者所选的 SAT。 15. 对有生育潜力的女性受试者进行妊娠试验： - 受试者在筛选访视时的血清妊娠试验结果必须为阴性，以及在研究药物首次给药前基线时尿妊娠试验结果必须为阴性。 - 如果受试者在筛选时的血清妊娠试验结果不明确，则不得存在临床怀疑妊娠的情况或导致不明确结果的其他病理学原因，且必须在 ≥ 3 天后进行血清妊娠试验，以证实结果非阳性（除非当地要求禁止检测）。 - 基线尿妊娠试验结果不明确或不确定的受试者必须进行血清妊娠试验。出现此类情况时，如果血清妊娠试验结果为阳性，则受试者不得入组本研究。 16. 从研究第 1 天至研究药物末次给药后至少 90 天期间，有生育能力的女性受试者必须采取至少 1 种方案规定的节育方法。无生育能力的女性受试者无需采取避孕措施。 17. 从研究第 1 天至研究药物末次给药后 90 天未怀孕或哺乳且不考虑怀孕、捐献卵子或哺乳的女性受试者。 18. 随机分配至研究者所择 SAT 组的受试者应遵循当地（或适用）批准的标签、药品说明书、产品特性概要（SmPC）和/或机构指南（如适用）中提供的避孕指南。 19. 受试者必须能够在首次研究药物给药前 5 个半衰期或 30 天（以较短者为准）安全地停止任何禁用药物。在为了满足研究资格而停用任何禁用药物之前，受试者必须同意参与研究。
排除标准	1. 重大心血管或心包疾病史，包括无法控制的心绞痛、心律失常、首次给药前 6 个月内近期心肌梗死、纽约心脏协会确定的 ≥ 3 级充血性心力衰竭。 2. 过去 6 个月内存在会对受试者参与研究产生不利影响的临床显著疾病史，包括但不限于：神经系统、精神、内分泌系统、代谢系统、免疫系统、心血管系统、肺脏或肝脏疾病。 3. 过去 3 年内任何恶性肿瘤病史，但以下情况除外： - 已充分治疗的宫颈原位癌或乳腺原位癌； - 皮肤的基底细胞癌或皮肤的局限性鳞状细胞癌； - 前列腺癌 Gleason 6 级或更低，且接受或停止治疗后前列腺特异性抗原（PSA）水平稳定； - 无疾病确诊证据的既往恶性肿瘤，且已通过手术切除（或用其他方式治疗），具有治愈意向，在研究期间不太可能影响生存。 4. 已接受 B 细胞成熟抗原（BCMA）靶向治疗。 5. 已知的 MM 中枢神经系统受累。 6. 过去 6 个月内，有具有临床意义（根据研究者的判断）的药物或酒精滥用史。 7. 对研究药物的成分（或其辅料）或衍生物有已知的过敏、超敏反应或不耐受。 8. 根据筛选血液检测，有活动性乙型肝炎（乙肝表面抗体 [HbsAg] 阳性）感染的证据。 - 感染已消退（HbsAg 阴性，但乙型肝炎核心 [HBc] 抗体或乙型肝炎表面 [HBs] 抗体阳性）的受试者必须使用乙型肝炎病毒（HBV）脱氧核糖核酸（DNA）实时聚合酶链反应（PCR）进行筛选。将排除 PCR 阳性的患者。？例外情况：

	血清学结果提示接种过乙型肝炎病毒 (HBV) 疫苗 (抗 HBs 阳性作为唯一的血清学标志物) 且已知既往曾接种过 HBV 疫苗的受试者不需要通过聚合酶链反应 (PCR) 检测 HBV 脱氧核糖核酸 (DNA)。 – 仅限日本研究中心: 在研究中心入组的受试者将接受乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 检测, 如果为阴性, 则必须接受乙型肝炎核心抗体 (HBcAb) 和乙型肝炎表面抗体 (HBsAb) 检测。HBsAg 阴性、HBsAb 或 HBcAb 阳性且 HBV DNA ≤ 20 IU/mL 的病例, 应接受免疫抑制治疗或化疗患者 HBV 再激活预防指南所述进行监测。
	9. 根据筛选血液检查, 有活动性丙型肝炎感染的证据。 – 受试者的丙型肝炎血清反应可能未呈阳性, 除非出现持续病毒学应答, 即完成抗病毒治疗后至少 12 周出现病毒血症。
	10. 存在已知的活动性严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染。如果受试者有提示 SARS-CoV-2 感染的体征/症状, 则受试者的分子学 (例如 PCR 检测结果必须为阴性, 或 2 次抗原检测结果必须为阴性 (至少间隔 24 小时))。注: SARS CoV-2 诊断试验应按照当地要求/建议进行。 – 不符合 SARS-CoV-2 感染合格标准的受试者必须判断为筛选失败, 只有在符合 SARS-CoV-2 感染病毒清除标准后才能重新筛选: 在无症状患者中在首次阳性检测结果后至少 10 天, 或在恢复后至少 10 天, 定义为在不使用退热药的情况下发热消退, 且症状改善。
	11. 有以下任何情况: – 非分泌性 MM; – 活动性浆细胞白血病, 即根据标准分类法, 外周白细胞达到 20% 或循环浆细胞 $> 2.0 \times 10^9/L$; – 华氏巨球蛋白血症; – 轻链型淀粉样变; – 多发性神经病、器官肿大、内分泌病、单克隆浆细胞异常、皮肤变化 (POEMS) 综合征 (多发性神经病、器官肿大、内分泌病、单克隆蛋白和皮肤变化); – 首次给药或计划参与研究前 4 周内接受过大手术; 或 – 研究药物首次给药前 14 天内急性感染, 需要接受治疗 (抗细菌、抗真菌或抗病毒药物)。
	12. 在研究药物首次给药前 30 天或药物的 5 个半衰期内 (以时间较长者为准) 接受过任何试验用药品治疗的受试者。
	13. 受试者在研究药物首次给药前 12 周内接受过外周自体干细胞移植 (SCT), 或在研究药物首次给药前 1 年内接受过同种异体 SCT。
	14. 受试者在研究治疗首次给药前 30 天内或抗癌药物的 5 个半衰期内接受过任何抗癌治疗 (包括放疗、化疗、生物制剂、细胞治疗和/或类固醇 [剂量 > 20 mg 地塞米松或等效药物]) 或接受过重大外科手术, 以较短者为准。 – 允许使用低剂量皮质类固醇 (≤ 10 mg 的泼尼松或等效药物)。此外, 根据研究者的判断, 可根据临床指征短期使用更高剂量皮质类固醇 (> 10 mg 的泼尼松或等效药物) 治疗多发性骨髓瘤治疗以外的适应症。
	15. 受试者在研究药物首次给药前 4 周内接种过任何活疫苗, 或预期在参加研究期间 (包括研究药物末次给药后至少 4 周内) 需要接种活疫苗。

	16. 如果受试者已接受卡非佐米、埃罗妥珠单抗和塞利尼索治疗，则不符合资格。		
	17. 如果受试者既往接受过卡非佐米治疗，则受试者不符合接受卡非佐米 + 地塞米松（Kd）治疗的资格。		
	18. 如果受试者有以下情况，则没有资格接受塞利尼索 + 硼替佐米 + 地塞米松（SVd）： - 受试者既往接受过塞利尼索治疗； - 允许受试者既往接受过 PI 治疗，前提是如果其达到 ≥ 部分缓解（PR）且距上次蛋白酶体抑制剂（PI）已过去 > 6 个月，且无因 ≥ 3 级毒性导致的停药史。		
	19. 如果受试者有以下情况，则没有资格接受塞利尼索 + 硼替佐米 + 地塞米松（SVd）： - 受试者既往接受过塞利尼索治疗； - 允许受试者既往接受过 PI 治疗，前提是如果其达到 ≥ 部分缓解（PR）且距上次蛋白酶体抑制剂（PI）已过去 > 6 个月，且无因 ≥ 3 级毒性导致的停药史。		
4、试验分组			
试验药	序号	名称	用法
	1.	中文通用名： ABBV-383： 英文通用名： ABBV-383 商品名称：NA	剂型：静脉（IV）输注 规格：每瓶 20 mg 用法用量：2 mg/mL，10 mL 瓶装 用药时程：每 4 周一次
对照药	序号	名称	用法
	1.	中文通用名：卡非佐米 英文通用名： Carfilzomib 商品名称：NA	剂型：注射剂 规格：NA 用法用量：静脉输注 用药时程：受试者将根据当地（或适用）批准的标签、包装说明书、产品特性摘要和/或机构指南（如适用），进行标准治疗给药。
	2.	中文通用名：地塞米松 英文通用名： Dexamethasone 商品名称：NA	剂型：片剂 规格：NA 用法用量：口服 用药时程：受试者将根据当地（或适用）批准的标签、包装说明书、产品特性摘要和/或机构指南（如适用），进行标准治疗给药。
	3.	中文通用名：硼替佐米 英文通用名： Bortezomib 商品名称：NA	剂型：注射用粉末 规格：3.5 mg 用法用量：注射给药, 每四周一次 用药时程：受试者将根据当地（或适用）批准的标签、包装说明书、产品特性摘要和/或机构指南（如适用），进行标准治疗给药。
	4.	中文通用名：塞利尼	剂型：片剂

		索 英文通用名： Selinexor 商品名称：NA	规格：20mg 用法用量：口服给药, 每四周一次 用药时程：受试者将根据当地（或适用）批准的标签、包装说明书、产品特性摘要和/或机构指南（如适用），进行标准治疗给药。	
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	PFS 定义为从随机分配之日期到确认疾病进展 (PD)（由独立评审委员会 (IRC) 根据国际骨髓瘤工作组 (IMWG)（2016 年）缓解标准确定）日期，或死亡日期的持续时间，以先发生者为准。	长达约 5 年	有效性指标
	2	≥ VGPR 率定义为在开始新的骨髓瘤治疗前，达到 VGPR 或更好情况(由 IRC 根据 IMWG（2016 年）缓解标准确定）的受试者比例。	长达约 5 年	有效性指标
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	ORR 定义为达到经确认的部分缓解 (PR) + VGPR + 完全缓解 (CR) + 严格完全缓解 (sCR) 或根据 IRC 评估的受试者百分比。	长达约 5 年	有效性指标
	2	≥ CR 定义为达到经确认的 CR + sCR 或根据 IRC 评估的受试者百分比。	长达约 5 年	有效性指标
	3	≥ CR 的 MRD 阴性，定义为达到 CR 或更好情况（由 IRC 根据 IMWG（2016 年）缓解标准评估确定）。	长达约 5 年	有效性指标
	4	OS 定义为从随机分配日期到受试者死亡日期的持续时间。	长达约 5 年	有效性指标
	5	EORTC QLQ-MY20 的疾病症状维度问卷包含 6 项	最长 6 个月	有效性指标

		内容，用于评估受试者的身体功能，评分越高表示症状水平越高。		
	6	EORTC QLQ-C30 的身体功能维度问卷包含 5 项内容，用于评估受试者的身体功能，评分越高表示功能越差。	最长 6 个月	有效性指标
	7	TTR 定义为从首次给药日期到最佳总体缓解达到 CR 或 PR（“应答者”）的日期的时间（月）（由 IRC 根据 IMWG 标准评估确定）。	长达约 5 年	有效性指标
	8	DOR 定义为从满足缓解标准之日到 IRC 确定疾病进展之日的天数。	长达约 5 年	有效性指标
	9	TTP 定义为从首次给药的日期到 IRC 确定的最早的疾病进展日期的天数。	长达约 5 年	有效性指标
	10	EFS 定义为从随机分配到 IRC 确定的不良事件或死亡的时间，以先发生者为准。	长达约 5 年	有效性指标
	11	PROMIS 疲劳 SF7a 简表包含 7 项内容，用于评估过去 7 天疲劳的影响和体验。对于每项内容，使用 5 分评定量表测量频率，分数越高表示影响越大。	最长约 6 个月	有效性指标
	12	PRO-CTCAE 是患者报告结局测量系统，旨在评估癌症临床试验中受试者的毒性症状。	最长约 6 个月	有效性指标
	13	EORTC QLQ-C30 评估参与临床试验的癌症患者的健康相关生存质量。	最长约 6 个月	有效性指标
	14	EQ-5D-5L 是一种用于测量健康相关生存质量的标准化、非疾病特异性工具。	最长约 6 个月	有效性指标
	15	自我报告测量 PGIS 反映了受试者对过去 7 天内淋巴瘤症状的看法。PGIS	最长约 6 个月	有效性指标

		是一个 5 分量表,描述了受试者的总体严重程度评定。		
	16	SRE 定义为发生以下任何脊髓压迫、病理性骨折、骨手术或骨放疗事件。	长达约 5 年	有效性指标
	17	TTNT 定义为从随机分配到首次记录的后续抗淋巴瘤治疗给药的时间。	长达约 5 年	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	南昌大学第一附属医院	李菲	中国	江西省 -南昌市
2	上海同济医院	李萍	中国	上海市 -上海市
3	中山大学附属肿瘤医院	夏忠军	中国	广东省 -广州市
4	河南省肿瘤医院	房佰俊	中国	河南省 -郑州市
5	苏州大学附属第一医院	傅琤琤	中国	江苏省 -苏州市
6	中国医科大学附属第一医院	颜晓菁	中国	辽宁省 -沈阳市
7	华中科技大学同济医学院附属协和医院	胡豫	中国	湖北省 -武汉市
8	温州医科大学附属第一医院	江松福	中国	浙江省 -温州市
9	福建医科大学附属协和医院	郑志宏	中国	福建省 -福州市
10	东南大学附属中大医院	王飞	中国	江苏省 -南京市
11	天津医科大学总医院	付蓉	中国	天津市 -天津市
12	浙江大学医学院附属邵逸夫医院	张瑾	中国	浙江省 -杭州市
13	浙江大学医学院附属第一医院	蔡真	中国	浙江省 -杭州市
14	河南省人民医院	朱尊民	中国	河南省 -郑州市
15	中国医学科学院北京协和医院	庄俊玲	中国	北京市 -北京市
16	西安交通大学第二附属医院	王剑利	中国	陕西省 -西安市
17	中国医学科学院血液病医院	邓书会	中国	天津市 -天津市
18	Falu Lasarett	Max Flogegard	Sweden	Dalarnas län -Falun
19	Anjo Kosei Hospital	Masashi Sawa	Japan	Aichi -Anjo
20	Constantiaberg Haematology	Danie Dirk	South	Western Cape

		Joubert Kotze	Africa	-Cape Town
21	Roskilde Sygehus	Bo Amdi Jensen	Denmark	Sjælland -Roskilde
22	Fundacao Champalimaud	Manuel Neves	Portugal	Lisboa -Lisbon
23	Hospital de Leon	Fernando Escalante Barrigon	Spain	Leon -LEON
24	Nagoya City University Hospital	Shinsuke Iida	Japan	Aichi -Nagoya
25	Taichung Veterans General Hospital	Chieh-Lin Teng	中国台湾	Taichung -Taichung
26	Semmelweis Egyetem	Gergely Varga	Hungary	Budapest -Budapest
27	Uddevalla sjukhus	Dorota Knut-Bojanowska	Sweden	Vastra Gotlands lan -UDDEVALLA
28	Liverpool Hospital	Adam Bryant	Australia	New South Wales -LIVERPOOL
29	Universitätsklinikum Freiburg	Monika Engelhardt	Germany	Baden-Wuerttemberg -Freiburg
30	Universitätsklinikum Krems	Klaus Podar	Austria	Krems an der Donau -Krems an der Donau
31	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Katja Weisel	Germany	Hamburg -Hamburg
32	Klinik Ottakring	Martin Schreder	Austria	Wien -Vienna
33	Kyushu University Hospital	Yoshikane Kikushige	Japan	Fukuoka -Fukuoka
34	Osaka University Hospital	Tomoaki Ueda	Japan	Osaka -Suita-shi
35	Chugoku Central Hospital	Taiga Kuroi	Japan	Hiroshima -Fukuyama
36	NHS Lothian	Neill Storrar	United Kingdom	Edinburgh -Edinburgh
37	Addenbrooke's Hospital	Faisal Basheer	United Kingdom	Cambridgeshire -Cambridge
38	Odense University Hospital	Charlotte	Denmark	Syddanmark

		Toftmann Hansen	rk	-Odense
39	Sygehus Lillebalt, Vejle	Katrine Fladeland Iversen	Denma rk	Syddanmark -Vejle
40	Fakultni nemocnice Brno	Ludek Pour Ph.D.	Czech ia	Brno -Brno
41	Fakultni Nemocnice Ostrava	Jana Mihalyova	Czech ia	Ostrava -Ostrava
42	Hospital General Universitario Gregorio Ma	Cristina Encinas	Spain	Madrid -Madrid
43	Gunma University Hospital	Hiroshi Handa	Japan	Gunma -Maebashi-shi
44	Saitama Cancer Center	Yasunobu Sekiguchi	Japan	Saitama -Kitaadachi-gun
45	CH Henri Duffaut	Thierry Takam	Franc e	Vaucluse -Avignon CEDEX 9
46	Miyagi Cancer Center	Yoriko Harazaki	Japan	Miyagi -Natori
47	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	Monika Szarejko	Polan d	Pomorskie -Gdansk
48	Naha City Hospital	Junnosuke Uchihara	Japan	Okinawa -Naha
49	Monash Medical Centre	Michael Low	Austr alia	Victoria -Clayton
50	Chiba University Hospital	Emiko Sakaida	Japan	Chiba -Chiba-shi
51	Haemalife Inc.	Michael Peter Cass	South Afric a	Western Cape -KUILSRIVIER
52	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