

nn 登记号	CTR20260125	试验状态	进行中
申请人名称	华兰基因工程（河南）有限公司/华兰基因工程有限公司		

一、题目和背景信息

登记号	CTR20260125
相关登记号	
药物名称	重组抗 BCMA 和 CD3 双特异性抗体注射液 曾用名:
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	复发或难治性多发性骨髓瘤
试验专业题目	一项评估 HL17 在复发或难治性多发性骨髓瘤受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和初步有效性的 I 期、开放标签、多中心研究
试验通俗题目	重组抗 BCMA 和 CD3 双特异性抗体注射液 I 期临床研究
试验方案编号	HL17-I-01
方案是否为联合用药	否

二、申请人信息

申请人名称	华兰基因工程（河南）有限公司 华兰基因工程有限公司
-------	------------------------------

三、临床试验信息

1、试验目的	
主要目的：● 评估 HL17 在复发或难治性多发性骨髓瘤患者中的安全性和耐受性 次要目的：● 评估 HL17 在复发或难治性多发性骨髓瘤患者中的初步抗肿瘤活性 ● 评估 HL17 在复发或难治性多发性骨髓瘤患者中的药代动力学（PK）特征 ● 评估 HL17 在复发或难治性多发性骨髓瘤患者中的免疫原性 ● 探索 HL17 在复发或难治性多发性骨髓瘤患者中的生物标志物	
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 75 岁(最大年龄)
性别	男+女
健康受试者	无
入选标准	1. 签署知情同意书时，年龄≥18 周岁的男性或女性，对于本研究第 1 部分，需年龄 ≤ 75 周岁。愿意并能遵守研究规定的访视、治疗计划、实验室检查和其他研究程序的要求； 2. 根据 2016 年 IMWG 标准定义的组织学或细胞学确诊的复发或难治性多发性骨髓瘤，并且： a. 进行过自体干细胞移植后复发或不适宜自体干细胞移植； b. 既往接受过至少一种蛋白酶体抑

	制剂（PI）、一种免疫调节剂（IMiD）和一种抗 CD38 单克隆抗体治疗，且未接受过 T 细胞重定向治疗（如 CAR-T 或双特异性抗体）；注：i. 复发性骨髓瘤：复发性骨髓瘤是指患者先前接受过骨髓瘤治疗，达到 MR 及以上疗效后出现疾病进展，需要进行挽救治疗，但不属于难治性骨髓瘤；ii. 难治性骨髓瘤：难治性骨髓瘤是指治疗期间未获得微小缓解（MR）或出现疾病进展（PD），或末次治疗后 60 天内出现疾病进展的骨髓瘤。
	3. 美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分为 0-1
	4. 剂量扩展阶段的患者符合以下至少一项可测量的疾病指标：a. 血清 M-蛋白 ≥ 5 g/L b. 尿 M-蛋白 ≥ 200 mg/24h c. 血清游离轻链（FLC）检测：受累 FLC 水平 ≥ 100 mg/L 且血清游离轻链比异常（ ≤ 0.26 或 >1.65 ）
	5. 具备良好的器官功能，包括：a. 血常规：中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.0 \times 10^9$ /L、血红蛋白 ≥ 70 g/L 以及血小板计数 $\geq 50 \times 10^9$ /L。b. 肝功能：天冬氨酸氨基转移酶（AST）和丙氨酸氨基转移酶（ALT）均 $\leq 2.5 \times$ 正常值上限（ULN）且总胆红素（TBIL） $\leq 1.5 \times$ ULN；c. 肾功能：根据 Cockcroft-Gault 公式估计的肌酐清除率 ≥ 30 mL/min；d. 超声心动图：左室射血分数（LVEF） $\geq 50\%$ ；
	6. 有潜在生育能力的男性和女性受试者必须同意在研究期间、研究治疗完成时以及 HL17 末次给药后至少 3 个月使用高效避孕措施或避免性交。男性受试者必须同意告知其女性伴侣正在参加可能导致出生缺陷的临床试验。被视为高效的避孕方法详见 14.8。
	7. 从筛选期开始，在整个研究给药期间，以及研究药物末次给药后至少 3 个月，男性受试者不得冷冻或捐献精子，女性受试者不得捐献卵子或回收卵子供自己使用。
	8. 预期生存时间超过 3 个月。
排除标准	1. 有严重或未得到良好控制的过敏性疾病史、有严重药物过敏史或已知对大分子蛋白质制剂或 HL17 的任何成分过敏。 2. 先前接受或目前正在接受以下抗肿瘤药物或研究药物的受试者将被排除在外：a. HL17 首次给药前的任何时候，接受过靶向 BCMA 的治疗（如 BCMA-ADC 等），或 T 细胞重定向治疗（如靶向 BCMA、CD20、CD19 等双抗），或嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）细胞治疗；b. HL17 首次给药前 3 个月内接种癌症疫苗；c. HL17 首次给药前 4 周内接种活疫苗；d. HL17 首次给药前以下时间内接受过抗肿瘤治疗：给药前 3 周或 5 个半衰期（以较短时间为准）内接受过靶向治疗、表观遗传学治疗、在研药物、中药或在研侵入性仪器治疗；给药前 3 周接受过细胞毒药物治疗；给药前 14 天内接受过蛋白酶体抑制剂（PI）治疗；给药前 7 天内接受过免疫调节剂（IMiD）治疗； 3. 患有淀粉样变性、浆细胞白血病、华氏巨球蛋白血症（WM）、POEMS 综合征或孤立性浆细胞瘤，或根据 IMWG 标准定义的冒烟型 MM。

	4. 干细胞移植：既往任何时间接受过同种异体造血干细胞移植；在研究药物首次给药前 12 周内接受过自体干细胞移植。
	5. 在 HL17 首次给药前 28 天内进行过重大手术，或根据研究者评估，尚未从既往手术中恢复的受试者。
	6. 在本研究筛选前，既往抗肿瘤治疗所引起的任何治疗相关毒性未恢复至基线水平或 ≤ 1 级（正在接受稳定剂量的激素替代疗法的 2 级内分泌病、任何级别的脱发、2 级周围神经病除外）。
	7. 合并用药或治疗： a. 用于癌症治疗的任何同期化疗、放疗、免疫治疗、生物治疗或中药治疗。同时使用稳定剂量的激素治疗非癌症相关疾病是可以接受的（例如，使用胰岛素治疗糖尿病，以及激素替代疗法）。允许对孤立的非靶病灶进行局部姑息治疗； b. HL17 首次给药 1 周内，输注红细胞或血小板、使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）或粒细胞单核细胞集落刺激因子（GM-CSF）； c. HL17 首次给药前 2 周内接受皮质类固醇（平均 ≥ 10 mg/天泼尼松当量）或其他免疫抑制药物的治疗。不包括鼻喷雾剂、吸入剂、外用皮质类固醇或生理剂量的全身性皮质类固醇。
	8. 患有可能影响治疗疗效和安全性评价的伴随疾病： a. ≥ 3 级周围感觉或运动神经病变；吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barre syndrome, GBS) 或 GBS 变体病史或任何 ≥ 3 级周围运动性多发性神经病史 b. 已知的中枢神经系统受累或有脑膜受累的临床表现； c. 任何活动性，未控制的细菌、真菌或病毒感染，例如 HBV、HCV、COVID-19、HIV 等。已知的获得性免疫缺陷综合征（AIDS）相关疾病或需要抗病毒治疗的已知 HIV 疾病，活动性乙型肝炎（定义为 HBs 抗原阳性或 HBcAb 阳性，且乙型肝炎病毒 DNA 检测阳性结果高于检测下限）或活动性丙型肝炎（定义为丙型肝炎抗体阳性结果和定量（HCV）RNA 结果高于检测下限）。活动性感染必须至少在入组 14 天前痊愈； d. 自身免疫性疾病，包括但不限于炎症性肠病、自身免疫性肝炎、脱髓鞘病变、广泛性皮炎、免疫相关性间质性肺炎，或需要抗甲状腺药物控制的 Grave's 病（白癜风、或需激素替代疗法的甲状腺功能减退症、过去 2 年内仅需胰岛素替代治疗而不需要其它系统性治疗的 I 型糖尿病受试者允许入组）；
	9. 患有可能影响治疗疗效和安全性评价的伴随疾病： e. 心血管功能受损或有临床意义的心血管疾病，指在受试者入组前 6 个月内有以下任一疾病： ? 急性心肌梗死或急性冠脉综合征（例如，不稳定型心绞痛、冠状动脉旁路搭桥术、冠状动脉血管成形术与支架植入术）、症状性心包积液； ? 严重未控制的心律失常（如未受控制的房颤或未受控制的阵发性室上性心动过速、室性心动过速发作）； ? 血栓栓塞或脑血管事件（如短暂性脑缺血发作、脑血管意外、深静脉血栓 [除非与中心静脉通路并发症有关] 或肺栓塞）； ? QT 间期延长综合征（或在筛选时，三次平均 QTcF > 470 ms）； ? 纽约心脏病学会心功能分级 ≥ 3 级的症状性充血性心力衰竭； f. 未良好控制的高血压患者，定义：高血压患者在适当的降压治疗下，平均收缩压 (SBP) ≥ 160 mmHg 或平均舒

张压 (DBP) ≥100 mmHg； g. 由肺部疾病引起的临床上严重的肺部损害，或需要持续支持性吸氧，包括但不限于任何潜在的肺疾病（如严重哮喘，严重慢性阻塞性肺疾病[COPD]、限制性肺疾病、胸腔积液等），以及任何自身免疫性、结缔组织或炎性疾病伴肺受累（例如：类风湿关节炎，Sjögren’s 综合征，结节病等），或既往肺切除手术； h. 知情同意前 6 个月内发生导致自理能力受限的脊髓压迫症，或预计近期会发生上述情况； i. 接受过器官移植； j. 原发性免疫缺陷病史； k. 研究者认为会影响受试者的安全、获得知情同意或遵守研究程序的任何疾病。 10. 具有其他未治愈的恶性疾病史：有其他恶性肿瘤病史（已治愈非黑色素瘤皮肤原位癌、浅表膀胱癌、已治愈性切除的宫颈原位癌和通过主动监测管理的局限性前列腺癌除外）。 11. 妊娠或哺乳期女性。				
4、试验分组				
试验药	序号	名称	用法	
	1.	中文通用名：重组抗 BCMA 和 CD3 双特异性抗体注射液： 英文通用名：HL17 商品名称：NA	剂型：注射液 规格：50mg/5ml/瓶 用法用量：根据受试者体重计算给药剂量：0.1-1000 μg/kg。 用药时程：整个受试者诱导治疗期与维持治疗期，每周或每两周给药一次，最多 24 个周期。	
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	不良事件发生率，包括出现剂量限制性毒性 (DLT) 的受试者比例（依据 CTCAE 5.0 版分级，其中细胞因子释放综合征 CRS 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征 ICANS 采用 ASTCT 共识）	从首次给药开始至第 2 周期给药前或首次给药后 29 天,以先发生者为准。	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），是指依据 IMWG 标准评定为严格意义上的完全缓解（sCR）、完全缓解（CR）、非常好的部分缓解 (VGPR) 或部分缓解（PR）的受试者比例	整个试验期间	有效性指标
	2	临床获益率（CBR），是指	整个试验期间	有效性指标

		依据 IMWG 标准评定为微小缓解（MR）及更好的缓解的受试者比例		
	3	缓解持续时间，是指从首次记录的客观缓解日（PR 或更好地缓解）至首次记录的疾病进展日或受试者死亡的时间	整个试验期间	有效性指标
	4	至缓解时间，是指从首次给药日到首次记录的缓解（PR 或更好的缓解）日	第一周期至终止治疗	有效性指标
	5	微小残留病灶阴性的受试者比例	整个试验期间	有效性指标
	6	无进展生存期，是指首次给予研究用药至疾病进展或死亡的时间	整个试验期间	有效性指标
	7	总生存期，是指从第一天给药至死亡的时间	整个试验期间	有效性指标
	8	HL17 的人体药-时曲线以及主要药代动力学参数	第一周期至终止治疗	有效性指标
	9	抗药抗体（ADA）发生率	第一周期至终止治疗	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	北大医疗鲁中医院	胡晓萍	中国	山东省 -淄博市
2	北大医疗鲁中医院	张晓玉	中国	山东省 -淄博市