

CR-2011治疗复发/难治性多发性骨髓瘤IIT

一、项目介绍

- **试验分期：** IIT期
- **适应症：** 复发/难治性多发性骨髓瘤
- **试验名称：** CR-2011在复发/难治性多发性骨髓瘤的安全性和耐受性、初步有效性的临床研究
- **报名材料：**
 1. M蛋白检查；
 2. 既往治疗方案；
 3. 末次出入院记录；
 4. 最近一次血项报告；
 5. CT报告。

二、治疗方案

- **试验药组：** CR-2011
- **对照药组：** 无
- **药物介绍：** 体内CART；CR-2011的活性成分是一种靶向CD8+ T细胞的脂质纳米颗粒（LNP），其内部包裹了编码BCMA嵌合抗原受体（CAR）的mRNA。本产品通过静脉输注后，其LNP表面修饰的CD8抗体特异识别CD8+ T细胞后，将编码CAR分子的mRNA靶向递送至CD8+ T细胞内，直接在体内生成靶向BCMA的CAR-T细胞，进而特异性地识别和清除表达BCMA的肿瘤细胞
- **用药介绍：**

分组	剂量Dose (mg/Kg)	频次
○ A组	0.02 mg/Kg	D1, D8, D15, 共3次
○ B组	0.06 mg/Kg	D1, D8, D15, 共3次
○ C组	0.12 mg/Kg	D1, D8, D15, 共3次
○ D组	TBD	D1, D8, D15, 共3次

三、入排标准

简要入排

- ✓ 根据2014年IMWG多发性骨髓瘤诊断标准细胞学或组织活检确诊为症状性多发性骨髓瘤，且经流式细胞术或骨髓病理学及免疫组织化学检查证实 BCMA 靶抗原表达阳性。
- ✓ 至少接受过3种治疗药物（包括免疫调节药物或蛋白酶体抑制剂和抗CD38药物）
- ✗ 非活动性多发性骨髓瘤，MGUS（意义未明的单克隆丙种球蛋白病）或冒烟型骨髓瘤；原发性淀粉样变性、华氏巨球蛋白血症、POEMS综合征、筛选时患有浆细胞白血病

完整入选标准

1. 年龄 ≥ 18 岁，性别不限；
2. 根据2014年IMWG多发性骨髓瘤诊断标准细胞学或组织活检确诊为症状性多发性骨髓瘤，且经流式细胞术或骨髓病理学及免疫组织化学检查证实 BCMA 靶抗原表达阳性。
3. 筛选时存在可测量疾病，由中心实验室评估，定义为以下任何一项：
 - IgG型骨髓瘤：血清M蛋白水平 $\geq 10\text{g/L}$ 或尿M蛋白水平 $\geq 200\text{ mg/24小时}$ ；
 - IgA、IgD、IgM或IgE型骨髓瘤：血清M蛋白水平 $\geq 5\text{g/L}$ 或尿M蛋白水平 $\geq 200\text{ mg/24小时}$ ；
 - 血清或尿液中无可测量疾病的轻链型骨髓瘤：血清游离轻链 $\geq 100\text{mg/L}$ 和血清游离轻链比值异常；
4. 复发/难治多发性骨髓瘤：既往至少接受过3种治疗药物（包括免疫调节药物或蛋白酶体抑制剂和抗CD38药物），和/或研究者结合受试者情况综合判断其接受充分的标准治疗方案后进展的患者，先前暴露可能来自不同的单一治疗或联合治疗方案。
5. ECOG 0-1分；
6. 骨髓功能检查结果（筛选时或筛选前 2 个月内）满足以下标准：
 - 血红蛋白 $\geq 60\text{g/L}$ （筛选前 1 周内未接受红细胞输注），允许使用重组人促红细胞生成素。
 - 中性粒细胞绝对计数（ANC） $\geq 500/\mu\text{L}$ （筛选前1周内未使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF），或筛选前 2 周内未使用聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子）；
 - 血小板计数 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ ；
 - 淋巴细胞计数 $\geq 500/\mu\text{L}$ ；
 - CD3阳性 T 细胞绝对计数 $\geq 150/\mu\text{L}$ ；
7. 筛选时具有适当的器官功能，需符合以下标准：

- $AST \leq 3$ 倍ULN; $ALT \leq 3$ 倍ULN; 因肿瘤浸润造成的肝功能异常可接受 $AST \leq 5$ 倍ULN; $ALT \leq 5$ 倍ULN;
 - 总血清胆红素 ≤ 2 倍ULN, 除非合并有Gilbert 综合征; 总胆红素 ≤ 3 倍ULN且直接胆红素 ≤ 1.5 倍ULN的Gilbert 综合征患者可以纳入;
 - 血清肌酐 ≤ 1.5 倍ULN, 或者肌酐清除率 ≥ 60 mL/min (Cockcroft and Gault 公式) ;
 - 具备最低水平肺储备, 定义为 ≤ 1 级呼吸困难且非吸氧状态的血氧饱和度 $>90\%$;
 - $INR \leq 1.5$ 倍ULN, 且活APTT ≤ 1.5 倍ULN;
8. 筛选期心功能必须符合以下标准:
- 左心室射血分数 (LVEF) $\geq 40\%$ (经超声心动图或多门控采集扫描 (MUGA) 测定) ;
 - 未检测到具有临床意义的心包积液;
 - 未检测到具有临床意义的心电图 (ECG) 异常;
9. 育龄期女性妊娠试验须为阴性; 男女患者均需同意在治疗期间及随后的 1 年内使用有效的避孕措施;
10. 预期生存超过 3个月;
1. 自愿签署知情同意书。

完整排除标准

凡是出现下列情况之一者不能入选本试验:

1. 非活动性多发性骨髓瘤, MGUS (意义未明的单克隆丙种球蛋白病) 或冒烟型骨髓瘤;
2. 既往或现在患有以下疾病者: 包括原发性淀粉样变性、华氏巨球蛋白血症、POEMS综合征、筛选时患有浆细胞白血病, 定义为浆细胞 $> 2.0 \times 10^9/L$;
3. 筛选期间接受过其他抗癌治疗 (主要由研究者判定) :
 - 在 5 个半衰期内接受过靶向治疗、表观遗传治疗、其他临床研究药物治疗, 或涉及有创研究医疗器械的治疗;
 - 在 1 周内接受过免疫/非免疫导向的全身治疗;
 - 在 1 周内接受过细胞毒性治疗;
 - 在 2 周内接受过蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂治疗;
 - 在 4 周内接受过放射治疗 (若放射野覆盖骨髓储备的比例 $\leq 5\%$, 则无论放射治疗结束日期如何, 受试者均符合入组条件) ;

4. 原发难治MM患者：在一线治疗中发生疾病进展，且治疗中未达到微小缓解(MR)及MR以上的疗效；
5. 存在临床症状的中枢神经系统受累；
6. 在筛选前3年内患有除多发性骨髓瘤外的其他恶性肿瘤史（除外已治愈且3年内复发风险极低的恶性肿瘤）；
7. 患者自愿撤回知情同意书；
8. 研究者判断患者退出研究更为有利，或者在研究者看来，存在的医疗病史或精神状病史或实验室异常可能增加与参加研究或研究药物给药相关的风险，或可能干扰结果的解释；
9. 乙型肝炎表面抗原（HBsAg）阳性或乙型肝炎核心抗体（HBcAb）阳性，且输注前6个月内检测到外周血乙型肝炎病毒（HBV）DNA滴度高于正常范围；丙型肝炎病毒（HCV）抗体阳性，且外周血HCV RNA滴度检测高于正常范围；人类免疫缺陷病毒（HIV）抗体阳性；梅毒检测阳性的患者；
0. 其他妨碍参与试验的任何未控制的活动期疾病；
1. 已知间质性肺炎病史或高度怀疑有间质性肺炎的患者；或存在肺部异常，可能会对试验期间可疑的药物相关肺毒性的检测或处理造成干扰的患者；
2. 有不易控制的精神病病史者；
3. 研究者认为不宜参加本试验者；
4. 因器官移植后等长期使用免疫抑制剂者，吸入糖皮质激素治疗除外；
5. 已知对CR-2011或其任何制剂成分有严重过敏反应；
6. 已知对托珠单抗有严重过敏反应；
7. 不适合建立静脉通路的患者；
8. 在入组前30天或30天内，发生不稳定肺栓塞、深静脉栓塞或其他重大动脉/静脉血栓栓塞事件。如果接受抗凝治疗，在入组前，受试者的治疗剂量必须达到稳定；
9. 已怀孕或哺乳的受试者，或在治疗期间或治疗结束后1年内计划妊娠的受试者；在治疗期间与治疗结束1年内，育龄女性受试者不愿意接受高效避孕措施（根据机构标准）的受试者。育龄期女性受试者需提供治疗前48小时内血清或尿液试验的检查结果；
0. 在入组前14天或者14天内，存在需要全身治疗的活动性感染或不可控感染（简单泌尿道感染或上呼吸道感染除外）；
1. 身患疾病影响签署书面知情同意书或遵守研究程序的受试者；或不愿或不能遵守研究要求的受试者。

四、研究中心

-  北京市 - 北京市
 - 状态: [已启动]
 - 医院: 中国医学科学院肿瘤医院
 - PI: 李宁 (廊坊院区)
 - 招募范围: 院外