

KSVCBD注射液治疗CD19和/或BCMA表达阳性的B细胞恶性肿瘤

一、项目基本信息

项目	内容
试验名称	KSVCBD注射液治疗CD19和/或BCMA表达阳性的B细胞恶性肿瘤的安全性和有效性的早期探索性临床研究
注册编号	NCT07620314
研究中心	北京市·中国人民解放军总医院（301医院）生物治疗科
研究负责人（PI）	韩为东 主任医师
试验阶段	I 期（Phase 1）
研究设计	单臂、开放标签、早期探索性临床研究
计划入组	9例
研究周期	2026年7月 — 2028年12月
当前状态	正在入组（Enrolling）

二、研究背景与科学依据

2.1 疾病背景

B细胞非霍奇金淋巴瘤（B-NHL）是一组高度异质性的淋巴系统恶性肿瘤，包含多种病理亚型。复发或难治性（R/R）B-NHL患者经标准治疗（含利妥昔单抗和蒽环类药物）后预后较差，存在大量未满足的临床需求。

多发性骨髓瘤（MM）是第二常见的血液系统恶性肿瘤，以骨髓中浆细胞的克隆性增殖为特征。尽管蛋白酶体抑制剂（PI）、免疫调节剂（IMiD）和单克隆抗体等新型药物显著改善了患者生存，但几乎所

有患者最终均会复发，且每次复发后的治疗反应深度和持续时间呈递减趋势。三重难治性MM患者中位总生存期（OS）仅为9.3个月，五重难治性患者更降至5.6个月。

2.2 CAR-T治疗现状与挑战

靶向CD19的嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法已在B细胞恶性肿瘤中显示出卓越疗效，但单纯CD19靶点面临抗原逃逸导致的复发挑战。约39%~97%的B-NHL临床样本表达B细胞成熟抗原（BCMA），提示双靶点策略可能带来更持久的疗效。

现有体外（ex vivo）CAR-T产品需从患者体内提取T细胞，经体外基因改造和扩增后回输，制备周期长（通常2~3周）、成本高，且部分患者因疾病快速进展无法等待。此外，针对慢病毒载体或抗CD19单链抗体（scFv）的宿主免疫反应可能限制CAR-T细胞的持久性。

2.3 KSV CBD注射液产品特点

KSV CBD注射液是一种**体内（in vivo）CAR-T细胞治疗产品**，核心技术亮点如下：

- 第三代自失活慢病毒载体**：经结构改造，免疫原性低，可高效靶向T细胞
- 体内直接生成CAR-T细胞**：经静脉给药后，在患者体内直接将T细胞转化为同时表达CD19/BCMA双靶点的CAR-T细胞，**无需体外培养**
- 双靶点设计**：同时靶向CD19和BCMA，延缓抗原逃逸，覆盖更广的肿瘤细胞群体
- 支持多次回输**：同时靶向BCMA可清除产生抗慢病毒/抗CD19 scFv抗体的浆细胞，为重复给药提供可能

三、试验设计

3.1 研究设计概述

- 设计类型**：单臂、开放标签、早期探索性研究
- 主要目的**：评估KSV CBD注射液在目标人群中的安全性和初步疗效
- 剂量递增**：采用标准3+3剂量递增设计，探索安全性与初步疗效
- 给药方式**：单次静脉输注

3.2 治疗方案

项目	内容
试验药组	KSV CBD注射液，共3个剂量组
对照药组	无（单臂研究）

给药途径	单次静脉滴注
------	--------

剂量梯度设计：

剂量组	剂量（转导单位，TU）
DL1（起始剂量）	0.2×10^8 TU
DL2	0.6×10^8 TU
DL3（最高剂量）	2.0×10^8 TU

3.3 目标适应症

复发或难治性（R/R）B细胞非霍奇金淋巴瘤（B-NHL）和复发或难治性(R/R)多发性骨髓瘤（MM)

四、入选标准

4.1 基本要求

- 年龄18~75岁（含边界值），性别不限
- 自愿签署知情同意书，愿意并能够遵从所有计划访视、治疗、实验室检查及其他试验程序

4.2 疾病诊断标准

（一）B-NHL

组织学/细胞学确诊（按2016年WHO淋巴系肿瘤分类），包括：DLBCL（非特指型）、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤转化DLBCL（TFL）、高级别B细胞淋巴瘤（伴MYC及BCL2/BCL6重排）、高级别B细胞淋巴瘤（非特指型）、套细胞淋巴瘤（t(11;14)和/或cyclin D1过表达）、边缘区淋巴瘤（淋巴结/脾边缘区B细胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤）

复发或难治定义：

类型	定义
复发（Relapse）	含利妥昔单抗的标准治疗达PR或CR后，出现疾病进展（PD）
难治（Refractory）	① ≥4周期一线标准治疗（R-CHOP等）后最佳疗效为SD或PD；② ≥6周期一线治疗缓解后≤6个月内出现PD；③ 一线标准治疗最佳疗效为PD；④ ASCT后12个月内复发（须活检证实）或PD；且若接受过补救治疗，末次治疗最佳疗效为SD或PD

各亚型补充要求：

亚型	补充要求
TFL	须充分治疗FL在先，转化后至少接受一线TFL治疗，末线治疗后R/R
套细胞淋巴瘤	蒽环类/苯达莫司汀化疗 + 抗CD20治疗（CD20阴性除外） + BTK抑制剂
惰性淋巴瘤（1-3a级FL、边缘区淋巴瘤）	须至少 两线 既往治疗
其他B-NHL	抗CD20治疗（CD20阴性除外） + 含蒽环类化疗

研究者判断无法耐受标准治疗的患者，经评估后也可入组

(二) 多发性骨髓瘤（MM）

- 按IMWG 2014诊断标准确诊，筛选时处于复发或难治状态
- 既往接受**≥3线**MM治疗（含蛋白酶体抑制剂+免疫调节剂）
 - 诱导→移植→维持若未发生进展视为1线
 - 每线至少1个完整治疗周期（PD患者除外）
- 最近一次抗骨髓瘤治疗期间或**12个月内**出现疾病进展；或近6个月内PD且最近一线治疗无缓解

4.3 可测量病灶

B-NHL：淋巴结病灶长径 > 1.5 cm；结外病灶长径 > 1.0 cm（按2014 Lugano疗效评估标准）

MM（满足以下任一条件）：

- 血清单克隆副蛋白（M蛋白）≥ 1.0 g/dL
- 尿M蛋白 ≥ 200 mg/24小时
- 轻链型：血清游离轻链≥10 mg/dL且κ/λ比值异常

4.4 生物标志物要求

- 肿瘤组织**CD19和/或BCMA表达阳性**（由流式细胞术和/或组织病理学确认）
- 既往病理或流式已确诊CD19和/或BCMA阳性者，经研究者确认可接受
- 既往接受过抗CD19和/或抗BCMA治疗的患者，须进行**肿瘤活检**确认当前CD19和/或BCMA仍为阳性

4.5 既往治疗毒性恢复

既往治疗毒性已稳定恢复至**≤1级**（血液学毒性及临床无意义的毒性如脱发除外）

4.6 体能状态

- ECOG体能状态评分 ≤ 2分

4.7 器官功能标准

系统	标准
血常规	ANC ≥ 1.0 × 10 ⁹ /L； PLT ≥ 50 × 10 ⁹ /L； HGB ≥ 60 g/L（骨髓侵犯者除外）
淋巴细胞亚群	CD3 ⁺ T细胞计数 ≥ 200个/μL
凝血功能	INR ≤ 1.5 × ULN； APTT ≤ 1.5 × ULN
肝功能	AST/ALT ≤ 3 × ULN（肝转移者 ≤ 5 × ULN）； 总胆红素 ≤ 1.5 × ULN
肾功能	肌酐 ≤ 1.5 × ULN，或Cockcroft-Gault公式估算Ccr ≥ 60 mL/min
心脏功能	LVEF ≥ 50%，无心包积液，无有临床意义的心电图异常
肺功能	室内空气下SpO ₂ ≥ 92%，无有临床意义的胸腔积液

4.8 生育要求

- 有生育能力的受试者（及伴侣）在治疗期间及治疗后24个月内采用有效避孕措施，治疗期间不得捐献卵子/精子
- 育龄期女性筛选期**妊娠试验阴性**

五、排除标准

符合以下任何一项的受试者不能入组本研究：

5.1 基础健康状况

1. 预期生存期 < 3个月
2. 既往或同时患有**活动性恶性肿瘤**。以下情况除外：已治愈或至少3年无复发的宫颈原位癌、非侵袭性基底细胞或鳞状细胞皮肤癌、经过根治性治疗的局限性前列腺癌、根治术后的导管原位癌

5.2 造血干细胞移植

1. 既往接受过**异体造血干细胞移植（allo-HSCT）**；或KSVCBD注射液输注前**3个月内**接受过自体造血干细胞移植

5.3 浆细胞疾病亚型

- 1. 单纯髓外软组织浆细胞瘤
- 2. 患有浆细胞白血病、Waldenström巨球蛋白血症、POEMS综合征或原发性AL淀粉样变性

5.4 神经系统与心脏疾病

- 1. 既往有中枢神经系统疾病史或存在有临床意义的CNS功能障碍，如脑血管缺血/出血、痴呆、小脑疾病、癫痫、失语等
- 2. 筛选前12个月内发生过心肌梗死、心脏血管成形术/支架植入术、不稳定型心绞痛或其他有临床意义的的心脏疾病
- 3. 心房或心室淋巴瘤受累者
- 4. 存在中枢神经系统转移或有CNS转移症状

5.5 肿瘤相关紧急情况

- 1. 正在发生或预计会发生肿瘤相关紧急情况，需在签署ICF后6周内进行治疗（如肿瘤肿块效应、肿瘤溶解综合征等）
- 2. 接受的抗肿瘤治疗药物在计划KSVCBD注射液输注前仍处于5个半衰期内

5.6 用药洗脱期要求

- 1. 在指定时间内使用过以下任何药物或治疗：

药物/治疗类别	洗脱期要求
放疗（中枢神经系统受累的预防性治疗除外）	研究药物给药前8周
阿仑单抗	研究药物给药前6个月
氯法拉滨或克拉屈滨	研究药物给药前3个月
长效病毒逆转录酶抑制剂（如聚乙二醇干扰素）	研究药物给药前2周
短效病毒逆转录酶抑制剂（替诺福韦、恩替卡韦、短效干扰素等）	研究药物给药前1周
病毒整合酶抑制剂（卡博特韦、多替拉韦等）	禁用（不限时间）
单克隆抗体治疗	研究药物给药前3周
蛋白酶体抑制剂治疗	研究药物给药前2周
细胞毒性药物	研究药物给药前2周
免疫调节剂	研究药物给药前1周

5.7 感染

1. 存在未控制的**活动性细菌、真菌或病毒感染**，或研究者评估不适合参与研究的其他感染
2. **HIV抗体阳性**；梅毒螺旋体抗体阳性；**HBsAg阳性**或**HBcAb阳性**伴可检测到外周血**HBV DNA**；**HCV抗体阳性**伴可检测到**HCV RNA**。经研究者判断可通过药物预防或控制的感染除外

5.8 免疫与过敏

1. 已知患有需要系统性治疗的**活动性自身免疫性疾病**
2. 已知对研究药物或其任何成分存在**严重过敏**

5.9 生育

1. **妊娠或哺乳期妇女**
2. 入组前**6周内**接种过**活疫苗**

5.10 其他

1. 签署ICF前**3个月内**参与过其他干预性临床研究并接受活性试验药物，或在整个研究期间有意参与其他临床试验
 2. 有**抑郁症或自杀倾向**的精神疾病患者
 3. 存在其他任何可能影响研究药物安全性或疗效评估的医学状况
 4. 研究者认为存在不适合入选或影响受试者参与/完成研究的其他因素
-

六、试验流程

6.1 筛选期

- 签署知情同意书
- 确认疾病诊断、分期、复发/难治状态
- 确认CD19和/或BCMA表达阳性
- 完成实验室检查（血常规、生化、凝血、感染指标等）
- ECOG体能状态评估
- 影像学评估（CT/MRI/PET-CT）

6.2 基线评估

- 治疗前全面体检
- 器官功能再确认
- 妊娠试验（育龄期女性）

- 既往治疗毒性恢复确认

6.3 治疗期

- KSVCBD注射液**单次静脉输注**
- 给药后密切监测生命体征
- 安全性评估（CRS、ICANS及其他不良事件）

6.4 随访期

- 定期血液学检查
 - 影像学疗效评估
 - 长期安全性随访
 - 生存随访
-

七、评估标准

7.1 主要终点

- 安全性**：剂量限制性毒性（DLT）发生率、不良事件（AE）发生率与严重程度
- 初步疗效**：客观缓解率（ORR）、完全缓解率（CRR）

7.2 次要终点

- 无进展生存期（PFS）
 - 总生存期（OS）
 - 缓解持续时间（DOR）
 - 药代动力学（PK）与药效学（PD）特征
 - CAR-T细胞扩增与持久性
-

八、安全管理要点

8.1 已知风险

- 细胞因子释放综合征（CRS）**：最常见的不良事件，多数为1~2级，3级及以上需积极干预
- 免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）**：包括意识障碍、癫痫发作等，需密切监测
- 血液学毒性**：中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、贫血

- **感染**：免疫抑制状态下机会性感染风险增加
- **B细胞发育不良/低丙种球蛋白血症**：双靶点CAR-T对正常B细胞的持续清除
- **输液反应**：首次输注相关反应

8.2 监测与管理

- 给药后密切监测生命体征及神经精神状态
 - 建立CRS/ICANS分级管理体系
 - 备有托珠单抗（IL-6R抑制剂）及糖皮质激素等急救用药
 - 定期感染指标监测，必要时给予抗感染预防
-

九、伦理与监管

- 本研究已通过伦理委员会审批
 - 所有受试者须自愿签署知情同意书
 - 研究过程遵循GCP（药物临床试验质量管理规范）及赫尔辛基宣言原则
 - 研究信息可在ClinicalTrials.gov公开平台查询（NCT07620314）
-