



谈谈在临床试验中如何设计联合用药 (系列之一)

施海坤

杭州瑞臻医药有限公司

在临床实践过程中应用联合用药方案对疾病进行治疗，已经成为临床医生的杀手锏，尤其是在肿瘤病人的治疗中，两种药物、三种药物、甚至四种不同的药物进行联合应用已经很广泛。截至 2020 年 11 月，clinicaltrials.gov 上登记的肿瘤联合试验共计超过 5000 项，其中，我国的临床试验占总数的近 30%。如何在临床试验中对联合用药进行设计已经越来越重要，且越来越具有挑战性。

联合用药在临床实践中有其存在的必要性，联合用药不是单纯的将两种或三种药物联合使用即可。

从临床需求而言，理想的联合用药可以提高临床疗效，降低药品毒性，延缓或避免抗药性的产生，如 Tarceva 和 Gemcitabine 联合治疗胰腺癌，Nivolumab+Ipilimumab 治疗 NSCLC 和 HCC，及 Amoxicillin 和 clavulanate 联合应用抗感染。但是不合理的联合用药，也会降低药物的疗效，增加药物发生副作用的机会，比如两种抗生素联用，头孢类药物与氨基糖苷类联合应用就导致两种药物互相灭活而降低药物的疗效且增加联合用药的副作用。临床上最常见的两种药物联合用药有以下几种方式：

1. 两种药物，均已经获准上市；
2. 两种药物，一种已经获准上市，一种尚未获得批准上市；

3. 两种药物，均未获准上市。

美国 FDA 在 2013 年发布了如何在临床试验中设计联合用药的指导原则^[1]，中国国家药监局药审中心 (NMPA) 在 2020 年 12 月，针对肿瘤治疗，也发布了开展联合用药的临床试验指导原则^[2]。联合方案的设计也样式多多：如化疗+靶向药、靶向药+靶向药、靶向药+抗血管药物、靶向联合微环境治疗、免疫治疗+化疗、免疫治疗+免疫治疗、免疫治疗+抗血管药物等。今天我们以 Nivolumab + Ipilimumab 联合用药治疗二线 HCC (Checkmate 040) 为例，对临床试验中的如何设计联合用药进行讨论学习，来理解 FDA 和 NMPA 的指导原则，以利于未来对联合用药临床试验进行设计。

联合用药是一个系统工程，要通盘考虑两者的作用机制、药代动力学、药物毒理学、药物之间的相互作用和药物副作用等，要对病人的获益和风险进行有效的评估。只有在病人的获益性大于风险时才可以考虑联合用药的可能，才能开展临床试验来验证前期的评估结果。作为一名临床试验研究的主导者，在考虑如何设计联合用药的临床试验时，要回答下面的问题：

1. 在作用机制上，两者是否具有联合使用的可能性或合理性？
2. 在药代动力学方面，两者是否有相互发生作用的可能性？如果有，是否会影响成药性？

DOI: 10.14218/MRP.2021.010SS
通讯作者：施海坤 Email: shk@raygene.cn

3. 临床试验应该首选什么样的适应症?
4. 临床试验的用药人群的选择, 应选择一线, 二线还是末线治疗的病人?
5. 临床试验中联合用药方案如何确定?
6. 药物研发的远景方案如何建立?

在理论上确认两种药物是否具有联合的可能性是首要问题, 只有确认了可以联合, 才能在技术上讨论两种药物是否具有联合的可操作性。在讨论科学理论上两种药物是否具有联合的可能性时, 我们要遵循下面的几个原则:

1. 两种药物的作用机制不能是一样的或者类似的, 比如 Avastin 不太可能和 Sorafenib 联合应用就是一个典型例子。要尽量选择不同作用机制的药物进行联合应用。
2. 两种药物在人体内不能发生药物之间的直接或间接的相互作用, 并由此导致药物疗效的下降或药物副作用的增强, 最后导致获益远小于风险。比如头孢类药物与氨基糖苷类联合应用就导致药物互相灭活而降低药物的疗效。
3. 两种药物在人体内发生副作用不能出现太大的累加效应, 并因此导致药物的副作用被放大, 进而导致最终获益远小于风险, 从而使药物的成药性变成不可能。比如靶向药和化疗药的结合可能就会放大临床中的副作用, 导致获益小于风险直接导致试验失败, 紫杉醇与吉非替尼联合用来治疗 NSCLC 的失败就是一个典型案例。

下面我们就以 Nivolumab +Ipilimumab 治疗二线 HCC (Checkmate 040) 为例^[3], 讨论临床试验中如何设计两种已经上市的药物联合用药方案。

联合用药的可能性评估

PD-1 是表达存在于 T 细胞膜表面的一个蛋白, 可以和肿瘤细胞表面的 PD-L1/PD-L2 蛋白结合, 激活 T 细胞表面蛋白 PD-1 下游的信号传递系统, 最终降低 T 细胞杀伤肿瘤细胞的效果。如果能阻断 PD-1 和 PD-L1/PD-L2 的结合, 就会阻断 PD-1 下游的信

号传导, 直接提高 T 细胞杀伤肿瘤细胞的功能, 间接导致更多的肿瘤细胞被杀死, 降低肿瘤的逃逸机会, 达到对肿瘤的治疗作用。CTLA-4 也有类似的机制, CTLA-4 是存在于 T 细胞表面的一个蛋白, 可以和 APC 细胞表面的 CD86 蛋白结合, 激活 T 细胞表面蛋白 CTLA-4 下游的信号传递系统。如果能阻断 CTLA-4 和 CD86 蛋白的结合, 也可以达到对肿瘤的治疗作用。细胞水平和动物实验已经证实 CTLA-4 抑制剂和 PD-1 抑制剂是通过抑制不同的 T 细胞失活的两条途径, 以增加 T 细胞杀伤肿瘤细胞的效应, 达到对肿瘤的治疗效果。理论上, 两者的联合应用, 应该具有协同增加治疗效果的可能性。在临床前, 临床试验和临床实践中, 我们都已经观察到 CTLA-4 和 PD-1 通路阻断对肿瘤的治疗作用, 包括肝细胞癌。因此我们可以大胆假设, Nivolumab 和 Ipilimumab 在理论上和实践中联合用药的可能性是存在的。

风险评估

在对 Ipilimumab 和 Nivolumab 的副作用进行全面的综合分析的基础上, 两者的临床应用中都有较大的与免疫系统相关的临床副作用, 且两者的副作用有很大的重叠性, 这个重叠性, 有可能会在联合用药治疗肿瘤过程中, 在病人身上会引起更多、更严重的临床副作用, 最后可能会导致临床试验的结果向风险大于获益方向倾斜, 最终导致临床试验失败。但是如果我们能够对两种药物的联合用药方案进行具体的优化设计, 则仍有可能找到一个合适的方案, 克服副作用的叠加效应, 最终使病人的获益大于风险。

适应症的选择

首先适应症要尽可能选择一个已经被 FDA 批准的 Nivolumab 的适应症, 另外我们还要考虑是否能在这个适应症上充分体现联合用药的协同效应, 是否能在较短的时间完成临床试验, 未来是否有较大的适应症病人群体等问题。肝癌基本符合上

【临床研究】

表1. Nivolumab + Ipilimumab 的联合剂量给药计划

分组	Nivo 用药频率	Ipi 用药频率	用药 周期	后续治疗
A组	1mg/kg 每3周1次	3mg/kg 每3周1次	连续 4周	Nivo 240mg/两周
B组	3mg/kg 每3周1次	1mg/kg 每3周1次	连续 4周	Nivo 240mg/两周
C组	3mg/kg 每2周	1mg/kg 每6周	连续 用药	连续用药

述的所有条件，FDA 已经批准 Nivolumab 有条件治疗 Sorafenib 失败的肝癌病人，Ipilimumab 只是被 FDA 批准了对恶性黑色素瘤单一适应症的治疗，因此只要我们证实在肝癌适应症上，Nivolumab + Ipilimumab 好于 Nivolumab 单药，且病人有良好的耐受性，就基本可以获得 FDA 的批准了。

试验设计

I: 选择一线治疗肝癌，需要与 SOC/ 索拉菲尼作头对头（设计试验时，TECENTRIQ + AVASTIN 还没有获得 FDA/NMPA 批准用于一线的 HCC 治疗），但两组试验，一个口服，一个静脉，难以进行双盲，另外，Ipilimumab 的疗效不确定，FDA 可能会要求增加第三个接受单药治疗组（Nivolumab），最后可能需要三组病人，由于疗效不确定，病人的数目难以预估，数量可能会很大，周期可能会较长，可能需要 3-5 年或更长的时间，因此操作性差，若非万不得已，还是不要以一线治疗为目标。另外一个选择是先去证实 Nivolumab+Ipilimumab 对二线 HCC 的治疗效果后，回头以 II 期试验的用药方案来开展一线 HCC 的 III 期临床试验，这样可能就不需要增加第三个单药治疗组。BMS 就是采用先二线，后一线的开发策略，目前 BMS 这个正在开展 Nivolumab + Ipilimumab 与 Sorafenib 的随机对照 III 期试验就是在确认二线 HCC 的治疗效果后，采用了二线 HCC 确认的给药计划，并重新修订优化了 III 期试验的早期设计，病人数量也从 1084 人减少到 650 人。

II: 选择二线治疗肝癌要合理得多，虽然

Nivolumab 已经获批有条件的二线治疗肝癌，其有效性已经确立，但是尚没有真正成为二线的 SOC 治疗，也就是说，选择同样的病人入组，只要证明 Ipilimumab 和 Nivolumab 联合应用，有效性明显好于单药治疗的结果就可以了，FDA 也可能会要求两组病人来进行试验，Nivolumab + Ipilimumab 对照 Nivolumab 两个病例组的数据就会支持药物申请有条件上市。

III: 选择二线治疗肝癌，是否可以选择不单臂临床试验，Nivolumab 虽然已经获批有条件的二线治疗肝癌，但还不是一个 SOC，但是其有效性已经确立（后来 BMS 撤回了该适应症），如果选择同样的病人入组进行单臂试验，证实 Nivolumab + Ipilimumab 联合能够达到更好的 ORR、DOR 或 mOS，FDA 应该可以接受单臂试验结果，给予快速有条件的批准上市，答案是肯定的。BMS 最后选择了单臂临床试验（在同一个试验中也有 Sorafenib 和 Nivolumab 的单药组病人）。

剂量的选择

- Nivolumab 单药治疗晚期肝癌 II 线，用药为 240 mg，每两周一次。
- Ipilimumab 单药治疗黑色素瘤，没有肝癌适应症，用药 3 mg，每 3 周一次，使用 4 次后，1 mg，每 12 周一次。

实事求是的说，剂量选择是临床试验设计者面临的极有挑战性的问题，如果设计太多的从低到高的不同剂量组合，可能会产生很多组合，且可能大多数的组合不会对病人有治疗效果，但如果设计太激进，则可能会产生放大的副作用，病人的风险增加。我们看看 BMS 的剂量给药计划。

BMS 公司在最初考虑设计 Nivolumab + Ipilimumab 的联合剂量时，做了一个面面俱到的剂量给药计划。BMS 考虑的出发点是，一定要达到一个目标，最后结果需要有一个联合治疗方案有显著的治疗效果以申请有条件上市。考虑 Nivolumab 对肝癌的疗效已确认，就决定以 Nivolumab 的治疗为主要治疗

框架，辅以不同剂量的 Ipilimumab，为了减少副作用，设计了两组高低搭配的临床试验 A 和 B，由于担心 Ipilimumab 可能会有奇效，就设计了第三组以 Nivolumab 的治疗为主要治疗框架加上长期使用小剂量 Ipilimumab 的治疗组 C。

A: 最小有效 Nivolumab 剂量 + 最大有效 Ipilimumab 剂量，Nivolumab 来进行长期维持治疗。

B: 最大有效 Nivolumab 剂量 + 最小有效 Ipilimumab 剂量，Nivolumab 来进行长期维持治疗。

C: 最大有效 Nivolumab 剂量 + 最小有效 Ipilimumab 剂量，Ipilimumab 长期维持治疗。

实验结果也是有些出乎意外的，结果显示，A 组高剂量的 Ipilimumab 和低剂量的 Nivolumab 联合应用的治疗效果有显著的协同作用，明显好于 B 组和 C 组，A 组的 mOS 达到 23 个月，这个结果远好于单药 Nivolumab 的 16.5 个月。同时也观察到低剂量的 Ipilimumab 短期和长期的联合应用对 Nivolumab 的单药治疗效果没有显示出显著的协同作用，且可能还有反向作用。这个结果 (Checkmate 040) 直接导致 FDA 于 2020 年 3 月批准了 Ipilimumab+Nivolumab 治疗二线 HCC 的有条件上市。同时，这个试验也提示我们，Ipilimumab 在联合用药中可能需要较高剂量方能显示协同效果，其机理有待于需要不断地探索。2021 年 2 月 Merck 报告了 Keytruda + Ipilimumab 一线治疗 NSCLC 的三期临床试验没有达到预期终点 (Keynote-598)，其联合用药中的 Ipilimumab 的剂量就是 1 mg/kg 小剂量，与 C 组用药方案类似，原因可能是 Ipilimumab 的剂量没有达到协同效应的剂量。现在回头来看，如果针对 HCC 的最初的设计激进一些，可能选择最大有效 Nivolumab 剂量 + 最大有效 Ipilimumab 剂量，Nivolumab 来进行长期维持治疗，可能会是一个好的选择，累加的副作用也有可能是病人可耐受的。

值得一提的是，Ipilimumab+Nivolumab 治疗二线 HCC 面临的下一个问题是，由于存在两种 HCC 的一线标准治疗方法，且没有标准的二线疗法，BMS 将会面临极大的困难去设计一个确证性的三期临床试验。

总结

1. 目前肝癌的一线标准治疗有两种，A：Sorafenib 或 lenvatinib，B: Atezolizumab + Bevacizumab，如果想建立新的一线疗法，考虑 T+A 的 mOS 效果太好，没有人愿意去做 T+A 的头对头试验，因此，就只能与 Sorafenib 进行头对头的试验，截至 2021 年 3 月，clinicaltrials.gov 上登记的联合治疗晚期肝癌的一线治疗 III 期与 Sorafenib 的对照试验共有 7 个。
2. 目前肝癌的二线标准治疗尚没有标准治疗，没有可比的对照组，而且，一线治疗失败的病人，可能会去接受 T+A 或 Sorafenib 的治疗，这样就使安慰剂做对照组成为不可能。如果想建立新的二线疗法，单药可能仅需单臂临床试验即可，但要证明 ORR、DOR、和 mOS 接近或好于 PD-1 抑制剂单药的效果，才有可能获得批准。如果是双药联合，则较比复杂，我们将在后续的讨论中再详细说明。截至 2021 年 3 月，clinicaltrials.gov 上没有登记联合治疗晚期肝癌的二线治疗的 III 期试验。

希望对 Ipilimumab 和 Nivolumab 联合用药治疗肝癌的临床试验的回顾和总结，能对未来的联合用药的设计有所启示。以后我们还会讨论一种上市 + 一种没有上市，及两种均未获准上市的药物在临床试验中的联合用药的问题。

参考文献

- [1] Codevelopment of two or more new investigational drugs for use in combination. 2013. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
- [2] 《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》，2020，<http://www.cde.org.cn/news>.
- [3] Yau T, Kang Y-K, Kim T-Y, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, *et al.* Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):4012.