



## 谈谈在肿瘤药物临床试验中如何设计联合用药（之二）

施海坤<sup>1\*</sup> Ray Lee<sup>2</sup> 黑永疆<sup>3</sup>

<sup>1</sup>杭州瑞臻医药有限公司首席医学官

<sup>2</sup>美国Teclison Limited首席医学官

<sup>3</sup>智康弘义联席首席执行官

上一期小结：上一期，我们以 Nivolumab+Ipilimumab 联合用药治疗二线肝细胞癌（HCC Checkmate 040）为例，讨论学习了如何在临床试验中设计两种已经上市药物的联合用药方案。关于两种已经上市药物的联合应用，一般来说存在以下三种情况：(1) 两种药物均已经获得药监机构批准的临床试验适应症；(2) 两种药物中，只有一种药物均获得药监机构批准的临床试验适应症，另一种药物没有获得药监机构批准的临床试验适应症；(3) 两种药物均没有获得药监机构批准的临床试验适应症。我们讨论的 Nivolumab+Ipilimumab 联合用药治疗二线 HCC（Checkmate 040）临床试验范例开始于 2015 年 11 月份，在设计 Nivolumab+Ipilimumab 联合用药治疗二线 HCC 时（Nov, 2015），Nivolumab 和 Ipilimumab 已经分别在 2014 和 2011 获 FDA 批准用于晚期黑色素瘤的治疗，但是两者都没有获批用于治疗肝细胞癌，只是在早期的临床试验中观察到了 Nivolumab 对肝癌的有效性约为 15% 的 ORR，而 Ipilimumab 尚没有开展针对肝癌的临床试验，其效果是未知的，这个范例属于第三种类型。一般来说两种已经上市药物的联合应用在做临床试验时，由于已经获知了两个药物单独使用的安全剂量，我们是设计一个简单的剂量递增试验来探索最佳联合剂量的，也可以根据已知两个单药的安全性数据来设计几种组合就可以了。Nivolumab+Ipilimumab 联合用药治疗二线 HCC 采用了第二种方式，由于 HCC 没有标准的二线治疗方案，因此就设计了一个单臂临床试验。在同一试验中有一个臂为先期开始入组病人的 Nivolumab 治疗组可以作为析因和对照。

这一期，我们将讨论学习在临床试验中，如何设计一种已经上市的药物和一种还没有上市的药物的联合用药方案。已经上市的药物存在以下两种情况：1. 已经上市的药物已经获得药监机构批准的临床试验适应症。2. 已经上市的药物没有获得药监机构批

准的临床试验适应症。还没有上市的药物存在以下两种情况：1. 没有获得药物的安全性数据，也就是说还没有开展人体的临床试验。2. 已经完成了早期的 I/II 期临床试验，已经获得药物的初步安全性数据。

由于抗肿瘤的免疫治疗近几年来取得了巨大的进步，以 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫节点抑制剂已经在很多适应症上显示出有效性和安全性，

DOI: 10.14218/MRP.2023.007SS

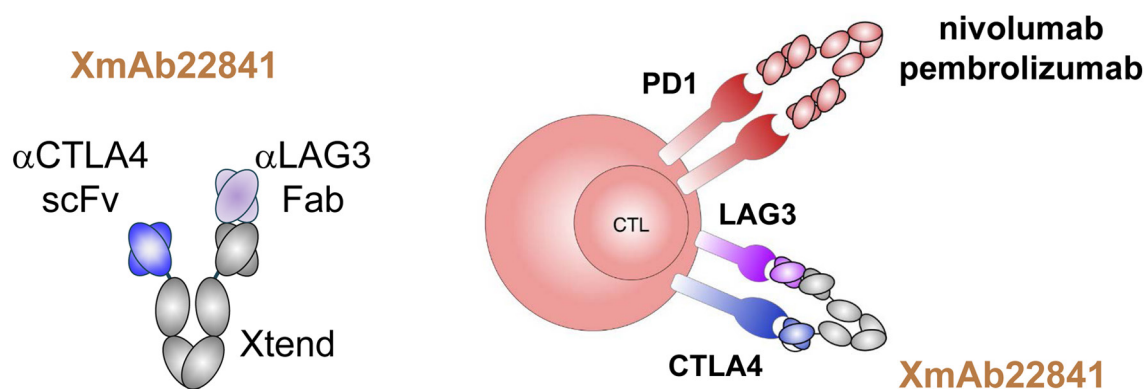
通讯作者：施海坤 Email: shk@raygene.cn

PD-1/PD-L1 抑制剂已经成为肿瘤重要治疗方法的基石。以 PD-1/PD-L1 免疫节点抑制剂为基础治疗的两种或三种药物联合治疗已经在肝癌、胃癌、非小细胞肺癌、乳腺癌和恶性黑色素瘤等显示出远好于没有免疫节点抑制剂联合用药的疗效，目前临床研发的单靶点抗体、双靶点抗体 / 双靶点融合蛋白等与免疫节点抑制剂 PD-1/PDL-1 联合应用已经成为开发新药物的重要策略之一。这里，我们讨论已经获批上市的 Keytruda 和第一次进入临床试验 IND (XmAb@22841) 的联合开发策略和一期临床试验方案。一种是已经获得药监机构批准的用于多种临床适应症的药物，一种是尚未获得安全性数据的药物，也就是说还没有开展过临床试验的新型 IND 联合应用的案例。

Keytruda 是美国 MERCK 公司研发的一种 PD-1 单克隆抗体抑制剂，在 2014 年 9 月获得 FDA 批准上市用于治疗第一个适应症晚期恶性黑色素瘤后，

截至 2022 年 1 月，Keytruda 在很多适应症中开展了单药和联合用药的临床试验，且在很多适应症的末线治疗试验中，Keytruda 的单药治疗平均可以达到 5-20% 的 ORR 结果，延长了晚期肿瘤的生存期和提升了生存质量的有效性结果。考虑到这是从末线治疗的临床试验获得的结果，理论上其在同样适应症上的一线，或二线也有可能获得类似的临床效果，这也是化疗、靶向治疗、单靶点抗体、双靶点抗体等与免疫节点抑制剂联合应用治疗的重要理论基础。

XmAb@22841 是美国 Xencor Inc 研发的一种双特异性抗体，可同时结合免疫检查点受体 CTLA-4 和 LAG-3 两个靶点，XmAb@22841 可以分别与 CTLA-4 和 LAG-3 的细胞外蛋白部分紧密结合，结合后的细胞抗体复合物具有较长的半衰期和良好的稳定性，其结果是保持体内大量的肿瘤特异性 T 杀伤细胞数量增多，存活时间更长，间接增加人体杀伤肿瘤细胞的能力。



Xencor Inc 与美国 MERCK 公司合作，于 2019 年设计开展了 I 期临床试验 “A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors (DUET-4)”<sup>[1]</sup>。这是一款 242 人的 I 期临床试验 (NCT03849469)，这个 I 期临床试验包括两个队列的剂量爬坡试验，一个是 XmAB@22841 单药剂量 3+3 爬坡，另一个是 XmAB@22841+Keytruda 联合用药的剂量 3+3 爬坡试验，两个队列先后完成之后，均计划要在选定的最佳剂量上，开展后期扩展队列试验

(expansion cohort)。Xencor Inc 希望 XmAB@22841 单药或在和 Keytruda 联合应用的情况下，能针对肿瘤免疫治疗产生单药效应或协同效应并能在某一个适应症上扩展队列试验中获得满意的效果，并且能够快速获得上市许可。

这里，我们将以 Keytruda+XmAB@22841 联合应用治疗肿瘤的临床试验为例，来仔细分析一下试验设计，看看公司的设计思路是怎样的，进一步学习如何设计双靶点抗体 / 双靶点融合蛋白等和 PD-1/PD-L1 抑制剂联合治疗肿瘤的 I 期临床试验。

## 【临床研究】

### 1. Keytruda与XmAB@22841双抗联合用药的可能性

PD-1 是表达存在于肿瘤特异杀伤性 T 细胞膜表面的一个受体蛋白，可以和肿瘤细胞膜表面的配体 PD-L1/PD-L2 蛋白结合，可以抑制肿瘤特异杀伤性 T 细胞的活性。如果能阻断 PD-1 和 PD-L1/PD-L2 的结合，就会直接减少或去除 PD-L1/PD-L2 对肿瘤特异杀伤性 T 细胞活性的抑制，可以恢复或增加肿瘤特异杀伤性 T 细胞的数量，可以间接或直接导致更多的肿瘤细胞被杀死，降低肿瘤细胞的逃逸机会，达到对肿瘤的治疗作用。这是一个对肿瘤细胞对 T 肿瘤特异性杀伤细胞在数量上的调节作用的去除过程，是一个恢复人体免疫系统对肿瘤细胞杀伤能力的一个过程。

CTLA-4 也是存在于肿瘤特异杀伤性 T 细胞和调节性 T 细胞 (Treg) 膜表面的一个蛋白，可以与 CD28 竞争性和抗原传递 (APC) 细胞表面的 CD80/CD86 蛋白结合，这种竞争性的结合直接阻止了 CD80/CD86 与 T 细胞共刺激受体 CD28 的结合，同时也激活 CTLA-4 下游的抑制性信号传递系统，从而对肿瘤特异杀伤性 T 细胞的功能产生抑制作用。如果能阻断 CTLA-4 和 CD86 蛋白的结合，就会直接增加 CD28 与 CD80/CD86 的结合，就会直接增加肿瘤特异杀伤性 T 细胞的活性功能，直接或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。这是 APC 对肿瘤特异杀伤性 T 细胞活性功能增强的调节作用。在肿瘤的微环境中，Treg 细胞也表达高水平的 CTLA-4 蛋白，因此抗 CTLA-4 抗体可能是通过由巨噬细胞介导的抗体依赖性细胞介导的吞噬作用 (Antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP) 或由 NK 细胞介导的抗体依赖的细胞毒性 (Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 来选择性的清除这些 Treg 细胞，这也是其抗肿瘤免疫效果另一个重要原因。

LAG-3 是一种存在于活化后的 T 细胞、NK 细胞、B 细胞，和树突细胞表面的一个蛋白受体，LAG3

可通过和 B 细胞、巨噬细胞表面的 MHC II 分子结合，激活 LAG3 下游的信号传递系统，对肿瘤特异杀伤性 T 细胞的功能产生抑制作用，最终降低肿瘤特异杀伤性 T 细胞的绝对活性。同时，Treg 表面的 LAG3 和 MHC II 的结合，可以增强 T 细胞 (Treg) 的抑制活性，继而降低肿瘤特异杀伤性 T 细胞的活性。利用治疗性抗体抑制 LAG3，可解除 Treg 对肿瘤杀伤 T 细胞的抑制，直接增强机体免疫 T 细胞的杀肿瘤作用。如果能阻断 LAG3 和 MHCII 蛋白的结合，就会直接或间接减少肿瘤特异杀伤性 T 细胞的功能被抑制的问题，就会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。这是 APC 对肿瘤特异杀伤性 T 细胞活性的直接调节作用和通过 Treg 的间接调节作用。

理论上阻断 PD-1 和 PD-L1/PD-L2 免疫节点信号系统可以恢复或增加肿瘤特异杀伤性 T 细胞的数量，阻断 CTLA-4 和 LAG3 免疫节点信号系统也可以增加肿瘤特异杀伤性 T 细胞的活性功能和肿瘤特异杀伤性 T 细胞的数量，两者的联合应用在理论上具有协同效应，可以极大地增强个体的免疫系统对肿瘤的杀伤作用。在临床前研究中，在细胞水平和动物实验水平上，已经证实 CTLA-4 抑制剂、PD-1 抑制剂和 LAG3 抑制剂通过三条不同的途径来增强个体的免疫功能。临床试验已经观察到 CTLA-4 抑制剂和 PD-1/PD-L1 抑制剂联合应用，及 PD-1/PD-L1 抑制剂和 LAG-3 抑制剂联合应用的协同作用的有效性<sup>[2-4]</sup>。动物模型试验已经证实 LAG3 抑制剂+CTLA-4 抑制剂联合应用及 LAG3 抑制剂+CTLA-4 抑制剂+PD-1/PD-L1 抑制剂联合应用可以增加肿瘤特异杀伤性 T 细胞的协同效果，可以达到对肿瘤的治疗效果，且 LAG3 抑制剂+CTLA-4 抑制剂+PD-1/PD-L1 抑制剂联合应用的效果要远好于 LAG3 抑制剂+CTLA-4 抑制剂联合应用<sup>[5]</sup>。因此我们可以大胆假设，也有理由相信假设，Keytruda+XmAB@22841 在理论上和实践中联合用药的可能性是存在的。由于 XmAB@22841 是一个全新的药物，其安全性是未知的，因此有必要开展一

个剂量爬坡试验来确定单药和联合用药的最佳剂量组合。

## 2. Keytruda与XmAB@22841双抗联合用药的风险评估

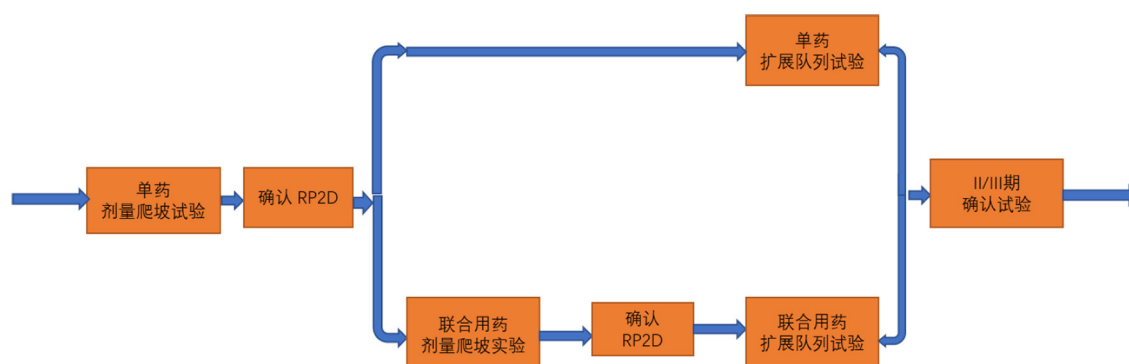
Keytruda+CTLA-4 单抗抑制剂 +LAG3 单抗抑制剂三者联合应用的主要风险在于对临床试验副作用的监控和处理上。在对 Keytruda/CTLA-4 单抗抑制剂 / LAG3 单抗抑制剂的副作用进行全面地综合评估分析, 考虑 Keytruda 和 CTLA-4 抑制剂两者单独的临床应用中都有较大的与免疫系统相关的临床副作用, 且两者的副作用有很大的重叠性。这个重叠性, 有可能会在联合用药治疗肿瘤过程中, 在病人身上引起更多、更严重的免疫相关临床副作用, 最后可能会导致临床试验的结果向风险大于获益方向倾斜, 导致临床试验失败。如果我们能够对三个靶点联合抑制剂的用药方案进行具体的优化设计, 则仍有可能克服副作用的叠加效应, 找到一个合适的最佳配比方案, 最终使病人的获益大于风险。LAG3 是一个新型的免疫节点抑制剂, 其在人体的副作用尚不明确, 从 LAG3 抑制剂和 PD1 抑制剂联合一线治疗黑色素瘤的 III 期临床试验文献报告来看<sup>[6]</sup>, 没有发现特殊的免疫相关的和其它非免疫相关的副作用, 两者的联合应用有很好的安全性, 这也为三者的联合应用的安全性提供了成功的可能。我们在临床试

验设计时, 尤其是进行联合应用的剂量和时程设计时, 保证病人的安全性为主要考量。

本试验的初步策略是首先尽可能地选择 XmAB@22841 低剂量为起始剂量, 尽量选择小剂量递增爬坡。一者可以尽量多收集联合用药的副作用, 二者可以观察联合用药的有效性。

## 3. 临床试验计划总体构想

本临床试验的初衷是要联合 Keytruda 和 XmAB@22841 双抗来共同治疗肿瘤。开展 Keytruda+XmAB@22841 的剂量爬坡是不可避免的初始步骤, 关于如何开展联合用药的临床试验设计, FDA 和 NMPA 分别于 2013 年和 2020 年 12 月发布了指南, 指南要求在开展联合用药的临床试验前, 为了确保入组联合用药试验病人的安全性, 应该要有两个联合应用单药的 RP2D 的信息, 也就是说要有两个单药初步的药品安全性信息。以本文讨论的 Keytruda+XmAB@22841 联合应用治疗肿瘤的临床试验为例, 按照指南要求, 首先我们需要开展 XmAB@22841 单臂的剂量爬坡试验, 确定 XmAB@22841 的最佳剂量 RP2D 后, 在联合用药试验设计中, 选择固定剂量的 Keytruda 与低于 XmAB@22841 的 RP2D 一半的剂量或更低的剂量为起始剂量开展联合用药的剂量爬坡试验。其研发过程先后的逻辑关系可以简单理解为下面的图示。



## 【临床研究】

本试验的后期研发构想是先后序贯开展单药和联合用药的剂量爬坡试验，然后参照 I 期剂量爬坡试验中的有效性结果来选择合适的适应症开展后期的扩展队列和 II/III 期临床试验。

如果 XmAB@22841 单药和 Keytruda+XmAB@22841 联合应用的爬坡试验均没能发现明显有效性信号，也许需要放弃产品的开发，这对 CMO 决定 go 还是 No go 是一个真正的挑战。尤其是当一家较小的 Biotech 只有一个产品时，停止就意味着公司倒闭的来临。这个时候，也可能需要考虑如何选择一个具有潜力的适应证，开展一个 II 期联合用药的临床试验进一步尝试可能的有效性，这样的成功案例也是有的。

### 4. I 期临床试验设计

根据临床试验研发计划，一期临床试验包括先单药和后联合用药的一期设计：

1. **单药**：开展一个单药的剂量爬坡 I 期临床试验，确定最佳安全剂量后再开展单药的单臂，也可能需要选择一个具有潜力的适应证，开展一个 II 期临床试验进一步尝试可能的有效性扩展队列或 II/III 期临床试验。临床适应症可以有多种选择。如果单药爬坡没有观察到有效性信号，应该慎重考虑下一步的研发计划，也许需要放弃 XmAB@22841 单药治疗肿瘤的研发；
2. **联合用药**：开展一个 Keytruda 的固定剂量 + 递增剂量的 XmAB@22841 联合用药的爬坡试验，需要根据单药爬坡中产品的安全性和有效性的信号，尽量选择较小且接近 XmAB@22841 的 RP2D 单药 50% 的剂量作为起始剂量，且小步剂量递增，确定联合用药的最佳安全剂量后，然后再开展联合用药的扩展队列或 II/III 期临床试验。临床适应症可以从单药剂量爬坡试验中观察到有效性信号中进行选择。如果联合用药没有观察到有效性信号，应该慎重选择适应症并考虑下一步的研发计划，这是决定 go 还是

No go 的关键时刻。适应症的选择是成功的关键，也可能需要选择一个具有潜力的适应证，开展一个 II 期对照临床试验进一步尝试可能的有效性；

3. **I 期剂量爬坡试验**：可以采用常规的单臂，3+3，也可以进行加速滴定式的 I 期临床试验设计，两者的区别在于前者较慢，后者较快，但是后者在获得有效性和安全性数据方面要少于前者。考虑到三个免疫节点抑制剂的联合应用，可能会有副作用被联合放大的问题，从病人的安全性考量，选择 3+3 或其他 model-based 爬坡方式为好，比如 BOIN 设计。爬坡还应具体考虑单药的安全性和 AE 情况，总体而言，考虑到三个免疫节点抑制剂，且 CTLA-4 的副作用较大，以较小剂量、小幅度的形式开展较为合适，这样可以更好地寻找有效性的信号和收集更多的安全性数据。

### 5. 适应人群的选择

#### (a) XmAB@22841 单药临床 I 期爬坡试验

由于 XmAB@22841 是一个全新的 IND，可以拮抗两个免疫靶点 CTLA4 和 LAG3，尽管临床前期实验已经证实其对肿瘤的有效性，但是我们并不确定 XmAB@22841 是否在人体上有同样的疗效。因此，我们选择的病人首先必须是所有标准治疗方法均失败的末线肿瘤病人，只有这类病人方能接受全新的 IND 的试验性单药治疗。本试验在设计时，就选择所有标准治疗方法均失败的末线肿瘤病人，同时病人不可以接受过免疫节点抑制剂 LAG 3 和 CTLA-4 单药或联合治疗史，同时病人也不可以接受过免疫节点抑制剂 PD-1/PD-L1/ PD-2 治疗史。选择没有接受过 PD-1/PD-L1/ PD-L2 抗体抑制剂治疗的病人，是为了最大可能放大有效性的信号，减少 PD-1/PD-L1/ PD-L2 抗体抑制剂通路对肿瘤特异杀伤性 T 细胞活性的直接或间接影响。

## (b) XmAB@22841与Keytruda联合用药的临床I期爬坡试验

Keytruda 已经获得 FDA 批准，其单药和联合应用已经用于很多临床适应证 I 线，II 线和末线的治疗，在设计 XmAB@22841 与 Keytruda 联合用药时，可以根据试验目的，选择不同的适应症人群：

- **第一种情况：**如果 PD-1/PD-L1 抑制剂已经被 FDA 认定为选定适应症肿瘤的标准治疗，可以选择 PD-1/PD-L1 抑制剂 Naïve 病人，这个入组人群实际上是非末线肿瘤的病人，在获得联合用药的安全性结果的同时可以初步判断有效性试验结果（与传统的 PD-1/PD-L1 单抗抑制剂治疗结果相比较）。选择这个试验人群的缺点是：这种试验效果的有效性来源是不确定的，不能确定其有效性是 XmAB@22841 单药还是 XmAB@22841 与 Keytruda 联合用药导致的；在 II/III 后期研发中，需要与 Keytruda 进行双盲实验来进行析因确认治疗效果。本试验选择这个试验人群；
- **第二种情况：**所有已知的标准治疗方法失败的病人，且没有接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂，爬坡试验如果获得有效性结果，这个有效性的结果大概率是肯定的。选择这个试验人群的缺点是：试验效果的有效性来源仍然不确定，不能确定其有效性是 XmAB@22841 单药，还是 Keytruda 单药，还是 XmAB@22841 与 Keytruda 联合用药导致的，需要在 II/III 后期研发与 XmAB@22841 或 Keytruda 单药进行析因试验来进行治疗效果的确认。本试验选择这个试验人群。

本试验 XmAB@22841 与 Keytruda 联合用药的入组病人有二组：第一组选择 PD-1/PD-L1 抑制剂已经成为适应症治疗标准的 PD-1/PD-L1 抑制剂 Naïve 非末线肿瘤病人；第二组为所有已知的标准治疗方法失败的病人（且末线治疗不可以是 PD-1/PD-L1/PD-L2 抑制剂治疗的病人）。

## 6. 适应症的选择

1. 理论上讲，由于本试验选择的病人为末线病人，因此所有肿瘤适应症均可以选择。但是具体在设计临床试验时，要考虑药物后期的临床开发策略来选择适应症。本试验选择的适应症有三种情况，包括：1. PD-1/PD-L1 单抗抑制剂治疗完全无效的末线适应症，2. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗失败的末线治疗人群，3. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗有效的非末线的治疗人群。不同适应症的选择决定了后期研发策略的不同；
2. 如果选择 PD-1/PD-L1 单抗抑制剂完全无效或失败的适应症，不管是单药还是联合用药，其单臂试验会得出相对可靠的有效性试验结果，比如晚期结肠癌合并肝转移 MSS 病人和晚期胰腺导管癌，临床实践已经获知 PD-1/PD-L1 单抗抑制剂是完全无效的，如果单药能够在末线病人身上确认有效性，药物的成功是大概率事件，后期的临床试验仅需要做一个单臂的确认试验，就可以获得药监局批准上市。如果联合用药试验能够在末线病人身上也确认有效性，药物的成功也是大概率事件，不过后期需要做一个析因的 Keytruda 对照试验来确认有效性的来源为单药还是双药。不管结果如何，试验都已经成功了。本试验单药和联合用药均没有选择这个人群；
3. 对于 PD-1/PD-L1 抑制剂为标准治疗方案且治疗失败的末线病人，可以选择 PD-1/PD-L1 单抗抑制剂 Naïve 的病人，采用联合用药试验方案，如果能够在病人身上确认有效性，药物的成功是可能的，后期需要做一个析因的与 Keytruda 对照试验来确认有效性的来源为单药还是双药。单药不能选择此类病人开展临床试验。本试验的联合用药选择这个试验人群，单药没有选择这个人群；
4. 对于 PD-1/PD-L1 抑制剂没有成为标准治疗方案且治疗失败的末线病人，可以选择 PD-1/PD-

## 【临床研究】

L1 单抗抑制剂 Naive 的病人，采用单药或联合用药试验方案。如果能够病人在身上确认有效性：1. 如果单药能够在末线病人身上确认有效性，药物的成功是大概率事件，后期的临床试验仅需要做一个单臂的确认试验，就大概率可以获得药监局批准上市。2. 如果联合用药试验能够在末线病人身上也确认有效性，药物的成功也是大概率事件，不过后期需要做一个析因的 Keytruda 对照试验来确认有效性的来源为单药还是双药。不管结果如何，试验都已经成功了。本试验单药和联合用药均没有选择这个人群。

### 7. I 期临床试验剂量和时程的选择

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，病人无法获益。但如果设计太激进，则可能会放大副作用，病人的用药风险增加。由于 XmAB@22841 是一个全新的 IND，可以拮抗 CTLA4 和 LAG3 两个免疫学靶点，CTLA4 本身可以引起较为严重的、免疫相关的副作用，而 LAG3 的药物安全性尚不完全得知，因此我们必须首先要确立 XmAB@22841 的安全性——单剂量爬坡试验可以确定 XmAB@22841 的安全剂量。在进行 I 期联合用药的剂量爬坡试验时，根据单药的安全性和 AE 情况，可以考虑应以小剂量、小幅度增加剂量的形式开展（这里暂不讨论如何确认临床试验的起始剂量）。

- Keytruda 已经获得药监机构批准上市，其药物的安全性和有效性已经被证明，总体来说，不需要确认其临床上的有效剂量，直接采用药监机构批准的剂量开展联合用药 I 期临床试验即可。Keytruda 的用药剂量为 200 mg Q3W，或 400 mg Q6W；
- XmAB@22841 剂量的选择，Xencor Inc 在披露的信息中，没有对临床试验爬坡剂量进

行详细描述，预估起始剂量将会很低，给药频率为第一个周期给药一次，观察 8 周，同时观测 PK 的半衰期，后续周期的给药频率将根据第一个周期的结果来确定；

- 根据联合用药的设计原则，预估联合用药剂量爬坡试验阶段的设计剂量将会以低于单药最佳剂量的 50% 左右为起始剂量，给药频率将最终以单药的 PK 结果来决定；
- 治疗周期分为每 56 天一个治疗周期 / 疗程。第一个疗程接受一次 XmAB@22841 治疗，主要是考虑 XmAB@22841 在临床前期的半衰期可以达到 10 天以上，出于安全的考量（大多数一期设计是 21-28 天 / 疗程）。第二周期以后的剂量，将根据 XmAB@22841 在人体的半衰期而决定。

### 8. 如果 I 期爬坡试验观察到了单药 XmAB@22841 或联合用药的有效性信号

- 如果 I 期的爬坡试验中，在某些适应症上观察到了单药 XmAB@22841 的有效性信号，而且我们对单药的有效性有信心，可以考虑只开发单药治疗方法。设计 3-4 个单臂，单队列，单一适应症，每个队列 34 例病人即可，病人选择为 PD-1/PD-L1 单抗抑制剂无效或治疗失败的末线治疗人群，在大多数的末线治疗失败的实体瘤适应症上，比如末线治疗失败的晚期结肠癌病人，晚期胰腺癌病人，如果能够达到 15-20% 以上的 ORR，DOR 达到 0.6-1 年以上，mOS 达到 10-12 个月以上，应该可以申请 BTA 和 AP；
- 如果 I 期的爬坡试验中，在某些适应症上观察到了 XmAB@22841+Keytruda 联合用药的有效性信号，难以确认有效性是 XmAB@22841 单药的效果，还是联合用药的效果。这种情况下，则可以考虑在这个适应症上开展 XmAB@22841 或 Keytruda 和

XmAB@22841+Keytruda 联合治疗策略的双臂扩展性试验或 II 期对照试验，初步确认是单药的效果还是联合用药的效果。

## 9. 如果 I 期爬坡试验没有观察到单药 XmAB@22841 或联合用药的有效性信号

- 如果 I 期的爬坡试验中，在所有的适应症上没有观察到 XmAB@22841 单药和 XmAB@22841+Keytruda 联合用药的有效性信号，仅有肿瘤 SD，由于爬坡试验中每个适应症的患者例数较少，难以得出确切的结果，不能完全排除单药或联合用药的有效性，则建议暂时停止单药的研发，集中精力开展联合用药的研发，慎重选择适应症开展后期单臂的探索性试验。

## 10. Xenco Inc 进行试验设计的关键点

- 为了加快试验进度，尽快早期获得单药和联合

用药的安全性和有效性数据，首先设计开展了 XmAb@22841 单药的剂量爬坡试验，病人为所有的晚期末线肿瘤病人，且病人不能有接受免疫抑制剂的治疗史；

- 在确认 XmAb@22841 的 RP2D 后，设计开展了 Keytruda+XmAb@22841 剂量爬坡试验，入组病人扩展为所有的晚期没接受过免疫抑制剂的末线肿瘤病人，或选择 Keytruda 已经成为治疗适应症的 Keytruda Naive 的非末线治疗的病人；
- 然后在两个剂量爬坡的后期，又分别设计了附加扩展队列试验来验证有效性，预估大约 3-4 个扩展队列；
- 如果单药爬坡试验可以在某一个适应症上得到很好的有效性信号，那么就可以集中精力开发单药适应症。如果联合用药爬坡试验可以在某一个适应症上得到很好的有效性信号，即可以在第二部分开展一个双臂的扩展队列试验，进一步证实联合应用的有效性的来源，以联合用药的形式申请上市。

试验用药	爬坡试验	扩展队列试验
XmAb@22841	起始剂量可以设计低一些（主要为了病人的安全），给药频率为第一个周期给药一次，观察 8 周，同时观测 PK 的半衰期，后续给药频率将根据第一个周期的半衰期结果来确定。其主要原因，早期的临床前研究表明 XmAb@22841 的半衰期较长，可以达到 10 天以上。	（1）如果有效性的信号强大：可以准备进行单臂扩展试验，确认有效性，成功几率相对高；（2）如果有效性的信号无：放弃单药开发，可以考虑开发联合用药。
XmAb@22841+Keytruda	根据联合用药的设计原则，我们预估联合用药剂量爬坡试验阶段的设计剂量为将会以单药最佳剂量为主，出于安全的考量，我们倾向与采用 RP2D 的 50% 左右为起始剂量，给药频率将以单药的 PK 结果来决定。	如果有效性的信号强大：可以开展进一步的试验：（1）选择 PD-1/PD-L1 单抗抑制剂无效的适应症，单臂，30-50 例病人即可；（2）选择 PD-1/PD-L1 单抗抑制剂失败的适应症，需要双臂 XmAb@22841，和 XmAb@22841+Keytruda，每个臂需要 30-40 例病人。如果有效性的信号无：可以考虑停止开发联合用药或也可能需要选择一个具有潜力的适应证，开展一个 II 期临床试验进一步尝试可能的有效性。但这是一个很难的选择，失败几率是很高的。



## 【临床研究】

### 总结

联合开发用药治疗肿瘤，最困难的是，如果在 I 期临床试验中没有发现明显的有效性信号，如何做出进一步开发的计划。如果资金状况许可，可以尽可能最大可能探索更多的临床适应症。

如果笔者来做这个试验，会做如下调整：

1. 适应症的选择。考虑到本试验的三个靶点均为免疫靶点，可以集中选择几种具有潜力的适应症，应以全部 PD-1/PDL-1 抑制剂治疗安全但没有效果或治疗失败的人群作为首选。比如，MSS 晚期结肠癌或晚期胰腺导管癌，如果能在 I 期爬坡试验发现任何有效性的信号，其后期的试验成功几率都是很大的。另外一定要选择 Nivo+Ipi 治疗失败的恶性黑色素瘤入组，尽管这个人群的数量有限，但已经没有好的治疗方法了。不管是单药还是联合用药，一旦发现有效性信号，其后期的试验成功几率都是很大的；
2. 剂量的选择。为了增加有效性的信号，在联合用药的爬坡试验中，可以考虑增加联合用药剂量爬坡试验的队列，减少剂量之间的差别，比如增加队列在 5mg-7.5 mg-10 mg, 12.5 mg-15 mg per/kg 剂量组的病人，一方面可以确认安全性的数据，另外可以增加发现有效性信号的机会；
3. 如果两个队列的爬坡试验均没有发现有效性信号，这将是个人大问题，可以暂时放弃，根据将来的科学发展，进一步寻求开发的机会。

对一种已经上市的药物和一种还没有上市的药物的联合疗法 I 临床试验的设计，一般遵循如下路径：

- 已经上市的药物的剂量已经确认，不需要改变在联合用药中的剂量；
- 没有上市的药物，尤其是没有确定最佳剂量的 IND，需要进行剂量爬坡确认最佳剂量；
- 适应症的选择以末线治疗为主，且要慎重选择，适应症的选择是有技术含量的；
- 扩展性试验，可以开展单臂或双臂的临床试验，具体情况具体分析；

- 可以是一线，二线也可以是末线治疗，具体情况具体分析；
- 剂量和用药时程的决定。本试验选择了 56 天为一个疗程，主要原因是 XmAb@22841 临床前研究表明其代谢缓慢，半衰期可以达到 10 天以上。

希望这篇文章能够对临床试验感兴趣的专业人士有一定的帮助。在后续的文章中，还将具体介绍如何设计两种还没有上市的药物的联合用药的临床研究。

### 写在最后

XmAb@22841 的近期临床进展情况：

1. 2022 年 5 月，由于 I 期临床试验观察到过多的严重过敏反应，Xencor Inc 已经停止了 XmAb@22841 的临床研发工作；
2. 2023 年 1 月，UCSD 启动了一项研究者发起的临床试验，探索 XmAb@22841+XmAb@23104 联合治疗晚期黑色素瘤的 I/II 期临床试验<sup>[7]</sup>（XmAb23104，同时拮抗 PD-1 和 ICOS 的双特异性抗体）。

### 参考文献

- [1] A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w\_ Pembrolizumab in Subjects w\_ Selected Advanced Solid Tumors. (ClinicalTrials.gov).
- [2] Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (Pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)\_ Long-term results from CheckMate 040. Journal of Clinical Oncology. Meeting Abstract | 2021 Gastrointestinal Cancers Symposium.
- [3] TACTI-002 Poster ESMO2020\_HNSCC\_. ESMO, 2020, presentation Number: 927P.
- [4] TACTI-002 Poster ESMO2020\_NSCLC\_ ESMO, 2020, presentation Number: 1266P.
- [5] 2018-sitc-poster-tme-activators.
- [6] Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, et al. Castillo GutiérrezERelatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med 2022;386:24-34.
- [7] XmAb23104 (PD1 X ICOS) and XmAb22841 (CTLA-4 X LAG3) in Treating Melanoma Prior Immune Checkpoint Inhibitor Therapy, ClinicalTrials.gov.