·新药注册与审评技术·

# 抗肿瘤药物早期临床研究的新颖试验设计方法

李若冰[1],何　娟[2],言方荣[2],潘建红[1]
(1 国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022;2 中国药科大学国家天然药物重点实验室,生物统计与计算药学研究中心,南京 210009)

[摘要] 在抗肿瘤药物的早期研究中,新颖的临床试验设计方法得到广泛关注并在国内外实际药物研发中得以应用。本文分别在药物单剂量探索和多剂量探索中,介绍了基于算法、模型和模型辅助的3种设计方法,并分别介绍了这些方法的基本思想和统计方法,之后阐述其优劣性。新颖临床试验设计不仅可以减少研发成本和研究时间,也可以较早分辨药物是否有效,从而提高临床研究效率。

[关键词] 抗肿瘤药物;基于算法设计;基于模型设计;模型辅助设计
[中图分类号] R95;R969.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)24-2249-07

# Novel designs for early clinical trials of anticancer drugs

LI Ruo-bing[1], HE Juan[2], YAN Fang-rong[2], PAN Jian-hong[1]
(1 *Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*;
2 *State Key Laboratory of Natural Medicine, Research Center of Biostatistics and Computational Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing* 210009, *China*)

[**Abstract**] Novel designs for early clinical trials of anticancer drugs have received widespread attention and have been applied in drug development. This paper introduced three methods, i.e., algorithm-based designs, model-based designs and model-assisted designs, in single-dose exploration and multiple-dose exploration respectively. Their basic ideas and statistical methods were introduced and then their strengths and weaknesses were explained. These novel designs can not only reduce R&D costs and research time but also determine whether the medicine is effective in clinic earlier, thereby increasing the development efficiency.

[**Key words**] anticancer drugs; algorithm-based design; model-based design; model-assisted design

## 1　背景

药物临床研究是药物上市的关键证据,也是药物研发中最耗时耗财的阶段。为降低研发成本、减少研发时间,临床研究使用新颖试验设计已成为一个趋势。美国FDA于2018年发布了《关于药物和生物制品的适应性设计指导原则》等应用于创新试验的指导原则[1];人用药物注册技术要求国际协调会(ICH)也拟发布适应性设计相关指导原则。我国也于2020年发布了《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则》、《药物临床试验适应性设计指导原则》等一系列指导原则。这些指导原则提到在复杂试验决策目标和试验实施条件中,使用新颖的临床试验设计可以更好地达到预设目标,并能增加研究的普适性和药物疗效的理解程度。

由于药物临床研究的特殊性,当前新颖试验设计的实际应用主要集中在早期临床研究。尤其对于抗肿瘤药物的早期临床研究,由于其试验的复杂性,更需要新颖技术提高试验效率和解决复杂问题。目前已有很多提升试验效率和准确性的新颖试验设计[2-6]应用于最大耐受剂量(MTD)探索和初步临床疗效确定。但是由于当前新颖试验设计类型较多且复杂,其应用于实际研究尚存在一些问题[7-8],例如:方法流程难以理解、需要复杂的统计学模型、需

[作者简介] 李若冰,男,助理研究员,主要从事药品的技术审评工作。联系电话:(010)85243215,E-mail:lirb@cde.org.cn。

要严格的实施环境等。

目前剂量探索的试验设计类型主要分为3类[9-11]：基于算法的设计，包括经典的“3+3”设计等；基于模型的设计，包括连续重估法（CRM）设计等；以及近些年来提出的模型辅助设计，包括修正毒性概率区间设计（mTPI）和波音设计（BOIN）等。其中后2类为近年来发展的新颖试验设计。

## 2 单药剂量探索

### 2.1 基于算法的设计

此类设计是指一类经典和传统的设计，其通常设计简单，可根据预设的规则决定受试者使用剂量的增加或减少。基于算法的设计包括：传统“3+3”设计[12]及其变种设计，例如加速滴定设计（accelerated titration design）[13]、6滚动设计（rolling 6 design）[14]、有偏硬币设计（biased coin designs）[15]、群组上升和下降设计（group up-and-down designs）[16]、AB设计[17]等。本节主要介绍经典“3+3”设计和加速滴定设计。

**2.1.1** “3+3”设计 “3+3”设计是当前最为常用的剂量探索设计方法，也可认为是此类试验设计的金标准，众多新颖试验设计均会与“3+3”设计进行比较和评价。“3+3”设计的步骤如下。

步骤一：将3例受试者纳入剂量水平$j$进行试验。

步骤二：分为3种情况进行决策：① 若无受试者有剂量限制性毒性（DLT），则将剂量水平增加至$j+1$，并重复步骤一。② 若有1/3例受试者有DLT，则增加3例受试者剂量水平至$j$，并进入步骤三。③ 若有2/3例及以上受试者有DLT，则将剂量水平减少至$j-1$，或者决定剂量$j$为MTD。

步骤三：分为2种情况进行决策：① 若有2/6例受试者存在DLT，则将剂量水平增加至$j+1$，并重复步骤一。② 若有≥2/6例受试者存在DLT，则将剂量水平减少至$j-1$，并重复步骤一，或者决定剂量$j$为MTD。

“3+3”设计是当前剂量探索试验中使用频率最高的试验，其优点和应用也已在各书籍和综述中有详细描述，且也有各种针对其缺点的改进方法。“3+3”设计的缺点包括：受试者样本量较少，会导致试验精度较低；试验会使受试者有较大承受高于MTD治疗的风险，存在伦理风险等。

**2.1.2** 加速滴定设计 “3+3”设计通常会以较低剂量作为初始剂量，并以一定幅度递增。假设药物A的初始剂量为$j$，并以$m$的幅度增加，若药物A的MTD为$j+10m$，则意味当剂量爬坡到$j+8m$至$j+9m$时才可能发生DLT，那么纳入$j$至$j+8m$的21例受试者明显大大降低了试验效率。因此加速滴定试验就是为了尽快度过这一段时间，以提高试验效率。加速滴定设计的过程如下。

步骤一：将药物的临床毒性表现分为3个等级：轻度、中度和不可接受。

步骤二：将1例受试者纳入剂量$j$，若无临床毒性表现发生或发生1次中度毒性表现，则将1例新受试者纳入剂量$j+m$中。

步骤三：当发生重度毒性表现、DLT或者第2次中度毒性表现时，则将后续试验使用经典“3+3”试验。

为进一步增加早期试验效率，新受试者在步骤二中可按照2个剂量幅度递增。

加速滴定试验已经得到了实际应用，例如一项在晚期难治性恶性肿瘤患者中使用voruciclib（选择性Cyclin依赖性激酶抑制剂）的研究（NCT00840190）和一项apatorsen治疗浅表性膀胱癌的研究（NCT00959868）等。

### 2.2 基于模型的设计

基于模型的设计是一类新颖适应性设计，其通常使用统计学模型来描述剂量-毒性曲线，并以此指导剂量选择。这一类方法包括：CRM[18-19]及其变种设计，例如剂量过量控制的剂量递增方法（dose escalation with overdose control, EWOC）[20]、贝叶斯逻辑回归模型（Bayesian logistic regression model, BLRM）[21]；平均CRM的贝叶斯模型[22]；累积队列设计（cumulative cohort design, CCD）[23]等。

本节主要介绍CRM，EWOC和BLRM的模型假设和试验过程。

**2.2.1** CRM设计 CRM假设剂量-毒性曲线为一个参数模型。令$p_j$表示剂量$j$的实际DLT概率，$\Phi$表示目标DLT概率，例如假设$\Phi=0.2$或$0.3$。常用的模型是幂指数模型：

$$p_j = a_j^{\exp(\alpha)}, \text{ 其中 } j=1,\cdots,J \qquad \text{公式(1)}$$

其中$\alpha$为未知参数，$0<a_1<\cdots<a_j<1$是每个剂量的预测DLT概率，其初始概率通常由临床医生提出建议。CRM会通过累积所有剂量的DLT数据更新模型的估计，并将后续受试者安排至“最优”剂量，此“最优”剂量定义为拥有最接近目标DLT概率$\Phi$的剂量。CRM可以通过连续的新试验数据应用

于模型估计,并根据 $p_j$ 的估计值得出剂量增加和剂量减少的结论。根据 CRM 的特性,可能会存在跳过 MTD 剂量的情况,因此实际操作中,会通过设立规则以避免此情况。

CRM 在各个适应证中均有所应用。例如在局部进展性头颈癌中使用顺铂与 BMX-001 联合放疗的临床研究(NCT02990468);苯丁酸钠应用于Ⅰ型脊髓性肌萎缩儿童的临床研究(NCT00439218)等。

**2.2.2** EWOC 设计 EWOC 设计是一种优化后的 CRM 方法。EWOC 设计使用了一个二参数的逻辑回归模型以更拟合于剂量-毒性曲线,见下列公式:

$$\text{logit}(p_j) = \beta_0 + \beta_1 d_j \qquad \text{公式(2)}$$

其中 $\beta_0$ 和 $\beta_1$ 是未知的线性模型截距和斜率参数,$d_j$ 是剂量等级。与 CRM 相同,EWOC 方法也通过累计的试验设计更新模型参数。EWOC 改进之处在于定义了不同的“最优”剂量,以控制受试者使用过量剂量的风险。此“最优”剂量定义为,拥有比 MTD 更高的后验概率要等于或小于预设阈值概率 α 的最高剂量,即:

$$\Pr(d_j > \gamma \mid \text{data}) \leqslant \alpha \qquad \text{公式(3)}$$

其中 γ 为 MTD。EWOC 设计在一定程度上限制了受试者使用过量剂量的可能性,其在肿瘤适应证中也有一定的应用,例如 quizartinib 应用于复发或难治性急性髓系白血病受试者的开放Ⅰ期临床试验(NCT02675478);在晚期实体瘤成人患者中研究 binimetinib 与 alpelisib 联用的Ⅰb 期临床试验(NCT01449058);在使用地塞米松、卡非佐米和纳武利尤单抗治疗的复发/难治性多发性骨髓瘤患者中使用 Reolysin(野生型呼肠孤病毒)的剂量(NCT03605719)。

**2.2.3** 贝叶斯逻辑回归模型(BLRM) BLRM 设计与 EWOC 设计均为 CRM 的优化设计,且 BLRM 使用与 EWOC 设计相同的逻辑回归模型和计算方法,同时两者均设置了相似的规则以仿制剂量过量。

BLRM 方法的区别在于使用了不同的“最优”剂量定义。相较于单个剂量,BLRM 定义拥有 ϕ 概率 DLT 的($\delta_1$,$\delta_2$)区间内的任何一个剂量均可被接受为 MTD。例如假设目标 DLT 概率 ϕ = 0.3,定义(0.4,0.5)为剂量区间,则 BLRM 在此区间内的最高后验概率的剂量为最优剂量。同时,BLRM 与 EWOC 拥有相似的预防剂量过量控制方法。

BLRM 设计的应用实例包括:一项探索不同帕比司他[组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDAC)]剂量应用于晚期恶性血液肿瘤的Ⅰ A/Ⅱ期临床研究(NCT00621244);一项探索 Odomzo 应用于复发或难治性髓母细胞瘤的成年和儿童患者的Ⅰ/Ⅱ期临床研究(NCT01125800)。

### 2.3 模型辅助的设计

模型辅助设计是近些年提出的一类新型试验设计方法,其结合了基于算法和基于模型设计的特点,不仅拥有统计学模型同时拥有剂量决策规则。这一类方法包括 mTPI[24] 和变种 mTPI-2[25]、贝叶斯最优区间(Bayesian optimal interval,BOIN)设计[26-28]、键盘设计(Keyboard)[29] 等。

**2.3.1** mTPI 设计 不同于 CRM 考虑所有剂量的毒性概率,mTPI 只计算当前剂量下的毒性概率。mTPI 假定剂量 j 下发生 DLT 的人数服从二项分布,并利用每个区间相应的单位概率质量(unit probability mass, UPM)来决定下一剂量水平,其中 UPM 定义为相应区间的后验概率除以区间长度所得到的值。

mTPI 设计的步骤如下。

步骤一:预先设定 3 个区间:剂量不足区间(0,$\delta_1$)、适当剂量区间($\delta_1$,$\delta_2$)和过剂量区间($\delta_2$,1)。

令 3 个区间的 UMP 分别为:$\text{UPM1} = \Pr[p_j \in (0,\delta_1) \mid D_j]/\delta_1$,$\text{UPM2} = \Pr[p_j \in (\delta_1,\delta_2) \mid D_j]/(\delta_2 - \delta_1)$,$\text{UPM3} = \Pr[p_j \in (\delta_2,1) \mid D_j]/(1-\delta_2)$。

步骤二:基于剂量 $j$ 的累积毒性数据 $D_j$,计算相应 UPM:① 若 $\text{UPM1} = \max\{\text{UPM1},\text{UPM2},\text{UPM3}\}$,则将剂量升高至 $j+1$。② 若 $\text{UPM2} = \max\{\text{UPM1},\text{UPM2},\text{UPM3}\}$,则维持当前剂量 $j$。③ 若 $\text{UPM3} = \max\{\text{UPM1},\text{UPM2},\text{UPM3}\}$,则将剂量减少至 $j-1$。

步骤三:重复步骤二直到人数达到最大样本量,试验停止。计算后验毒性概率,将最接近目标值的剂量作为 MTD。

由于可以在试验开始前列出所有可能出现的结果并计算出相应的 UPM,所以剂量升降决策可以用表格的形式预先给出,使得 mTPI 易于实施。但是,mTPI 设计借助 UPM 来指导剂量增减具有缺乏解释性的缺点,并且有将过多患者暴露在过毒剂量下的风险。这是因为大多数Ⅰ期临床试验的目标毒性概率较小,这就导致第 3 个区间的区间长度较大,即使试验数据显示该剂量位于过剂量区间的可能性较大,根据 UPM 算法,在除以一个较大区间长度值之后,所得值也很有可能会小于其他区间相对应的 UPM 值,从而在过毒情况下做出剂量扩增或维持当前剂量的错误决策。

mTPI 设计的应用实例包括：一项探索将 PF-06747775 作为单一药物并与其他肿瘤治疗联合应用于表皮生长因子突变的晚期非小细胞肺癌Ⅰ/Ⅱ期临床研究（NCT02349633）；一项探索紫杉醇和 fostamatinib 联合用药安全性的Ⅰ期临床研究（NCT03246074）。

**2.3.2** Keyboard 设计　Keyboard 设计相较 mTPI 设计引入了“键”的概念，即在区间（0,1）划分了一系列与目标毒性区间（又称为“目标键”）等长的区间。有时靠近区间两侧的 DLT 值可能达不到足够的区间长度形成一个键，但这并不足以对剂量升降决策产生影响。根据在当前剂量 $j$ 收集到的试验数据 $D_j$，将拥有最大后验概率的区间定义为“最强键”（指真实 DLT 率最有可能位于的区间）。Keyboard 设计的步骤如下。

步骤一：将（0,1）区间划分为等长的“键”，以 $J_1,\cdots,J_K$ 表示。

步骤二：基于试验数据 $D_j$ 找出最强键，并按以下规则进行剂量增减：① 若最强键在目标键的左侧，就将剂量扩增到 $j+1$。② 若最强键就是目标键，就维持当前剂量 $j$。③ 若最强键在目标键的右侧，就将剂量减少至 $j-1$。

步骤三：重复步骤二直到人数达到最大样本量，再使用相同方法选择 MTD。

Keyboard 在 mTPI 的基础上加以改进，使得各个区间等长，避免了将过多患者分配到过毒剂量下的风险；且 Keyboard 提出了“键”的概念，较 UPM 更为直观易于理解。Keyboard 设计的应用实例包括：一项探索 ruxolitini 同 venetoclax 联合用药应用于急性髓系白血病的Ⅰ期临床研究（NCT03874052）。

**2.3.3** BOIN 设计　BOIN 设计的全称为贝叶斯最优区间设计。区间设计是在试验前事先设置一个目标毒性区间，通过比较当前剂量发生 DLT 的毒性概率与目标毒性区间的位置关系来做出剂量增减决策。在区间设计的基础上，BOIN 设计通过选择合理的区间边界值将做出错误剂量升降决策的概率最小化。BOIN 的最优化边界是在以下 3 个假设下实施的。

$H_1: P_j = \Phi; H_2: P_j = \Phi_1; H_3: P_j = \Phi_2$

其中，$\Phi$ 为合适 DLT 率，$\Phi_1$ 为远低于目标 DLT 率的 DLT 率（应做出剂量扩增决策，默认值为 $\Phi_1 = 0.6\Phi$），$\Phi_2$ 为远高于目标 DLT 率的 DLT 率（应做出剂量下降决策，默认值为 $\Phi_2 = 1.4\Phi$）。

最优剂量升降边界计算方法如下：

$$\lambda_e = \max\left\{0, \frac{\left(\log\left(\frac{1-\Phi_1}{1-\Phi}\right) + n_j^{-1}\log\left(\frac{\pi_{2j}}{\pi_{1j}}\right)\right)}{\log\left[\frac{\Phi(1-\Phi_1)}{\Phi_1(1-\Phi)}\right]}\right\}$$

公式（4）

$$\lambda_d = \min\left\{1, \frac{\log\left(\frac{1-\Phi}{1-\Phi_2}\right) + n_j^{-1}\log\left(\frac{\pi_{1j}}{\pi_{3j}}\right)}{\log\left[\frac{\Phi_2(1-\Phi)}{\Phi(1-\Phi)}\right]}\right\}$$

公式（5）

其中，$\pi_{kj} = \Pr(H_k)$ 是指剂量 $j$ 下假设 $H_k$ 为真的概率，若为无信息先验（即对 3 个假设没有偏好），就可以设 $\pi_{1j} = \pi_{2j} = \pi_{3j} = 1/3$，再代入 $\Phi_1, \Phi_2$ 的值，就可以得到对应剂量的一对 $\lambda_e, \lambda_d$。

BOIN 设计的步骤如下。

步骤一：设定剂量 $j$ 相对应的一对区间边界值 $\lambda_e, \lambda_d$。

步骤二：根据试验数据估计当前剂量 $j$ 的观测 DLT 率 $\hat{\pi}_j = y_j/n_j$：① 若 $\hat{\pi}_j \leqslant \lambda_e$，则上升至剂量水平 $j+1$。② 若 $\hat{\pi}_j \geqslant \lambda_d$，则下降至剂量水平 $j-1$。③ 若 $\lambda_e < \hat{\pi}_j < \lambda_d$，则维持当前剂量 $j$。

步骤三：重复步骤二直到人数达到最大样本量，再用相同方法选择 MTD。

与需要计算出后验分布的 mTPI 和 Keyboard 设计相比，BOIN 设计更为直观透明，只需要同固定的区间边界值比较做出剂量增减决策。BOIN 设计的应用实例包括：一项探索羟氯喹和 binimetinib 联合应用于转移性 *KRAS* 突变的胰腺癌Ⅰ期临床研究（NCT04132505）；一项探索 trametinib 和 everolimus 联合应用于复发性低级别胶质瘤的儿童和青年患者的临床研究（NCT04485559）。

## 3　联合用药剂量探索

### 3.1　联合用药剂量探索的挑战

对于联合用药的剂量探索，是目前工业界和学术界研究的重点。例如，免疫治疗药物与 EGFR/ERFR-TKI 抑制剂对于非小细胞肺癌有较好的临床效果[30-32]；美国国家综合癌症网络（NCCN）的乳腺癌临床指南[33]中建议，人表皮生长因子受体-2（HER-2）阳性患者的首选辅助治疗为多柔比星/环磷酰胺与紫杉醇联用曲妥珠单抗（可增加帕托珠单抗）。相较于单药的剂量探索，联合用药的剂量探索区域由一维空间上升至多维空间，这会在设计

阶段产生不同挑战。

以 2 种药物(A 和 B)的联合用药为例:假设药物 A 有 $m$ 个剂量,且 $A_1 < A_2 < \cdots < A_m$,药物 B 有 $n$ 个剂量,且 $B_1 < B_2 < \cdots < B_n$,则 $A_mB_n$ 表示联合用药中的剂量组合。令 A 与 B 的 DLT 概率与剂量呈线性正相关,则比较容易确定 $A_{m-1}B_{n-1}$ 的 DLT 概率要 $< A_mB_n$,但是若药物 A 与药物 B 的相互关系未知,则很难判断 $A_{m-1}B_{n+1}$ 和 $A_mB_n$ 的 DLT 概率谁大谁小。

此外,药物联合用药的另一个挑战在于可能存在多个剂量组合的选择。再以 2 种药物的联合用药为例,相较于单药存在一条 MTD-剂量曲线,联合用药存在一个 MTD-剂量曲面,即在确定 MTD 后,会存在一个由无数剂量组合的剂量曲面供选择。假设药物 A 与 B 的 MTD-剂量曲线的斜率相同且两者间无药物相互作用,则 $A_{m-\alpha}B_{n+\alpha}$ 与 $A_mB_n$ 的 DLT 概率相同,此时选择一种剂量组合还是多个剂量组合,是探索药物联合用药的另一难题。

### 3.2 基于模型的设计

基于模型的试验设计方法探索联合用药的剂量组合时,需要建立合适的模型表示剂量-毒性曲面。当研究目的在于探索单个还是多个 MTD 时,试验设计存在不同的方法。本文仅对探索单个 MTD 的试验设计进行讨论,对探索多个 MTD 的试验设计不进行讨论。

当前已经有多种基于模型的设计方法用于探索联合用药中的单个 MTD 探索,例如 Thall 等[34]提出有包含 6 个参数的贝叶斯模型;Yin 等[35-36]提出的基于潜列联表或者 Coupla 结构的贝叶斯模型;Braun 等[37]提出的一项贝叶斯分层模型。

不同试验方法的模型各不相同,但是其策略与单药剂量探索基本一致:① 建立模型用以描述剂量-毒性曲面。② 基于积累的数据,对模型参数进行估计并决策下一例纳入试验的受试者剂量。③ 根据设定的标准停止试验并选择 MTD。

不同方法间的主要区别在于描述剂量-毒性曲面的方法不同。本文主要介绍 2 种模型:Coupla 模型和 Logistic 回归模型。

Coupla 模型将联合用药剂量 $A_jB_k$ 的联合毒性概率 $p_{jk}$ 表述为:

$$p_{jk} = 1 - \{(1-p_j^{\alpha})^{-\gamma} + (1-q_k^{\beta})^{-\gamma} - 1\}^{-1/\gamma} \quad \text{公式(6)}$$

其中 α,β,γ 为未知的模型参数,$p_j$ 和 $q_k$ 分别表示药物 A 和 B 的毒性概率。在 Coupla 模型中,若仅需探索其中一种药物的剂量时,其便转换为了 CRM 的幂指数模型,因此这种方法可以看作是 CRM 方法的扩展。

Logistic 回归模型描述 $A_jB_k$ 毒性的公式可写为:

$$logit(p_{jk}) = \beta_0 + \beta_1 u_j + \beta_2 v_k + \beta_3 u_j v_k \quad \text{公式(7)}$$

其中 $\beta_0,\beta_1,\beta_2,\beta_3$ 是未知的模型参数,且 $\beta_1$,$\beta_2$ 均 $>0$;$u_j$ 和 $v_k$ 表示标准治疗的用药剂量,且 $u_j = \log(\frac{p_j}{1-p_j})$,$u_k = \log(\frac{p_k}{1-p_k})$。

以上 2 个模型的参数估计均可使用贝叶斯框架计算得到。

联合用药的剂量探索研究的实际步骤为:

步骤一:第一队列受试者使用最低剂量组合 $A_1B_1$。

步骤二:设置 $c_e$ 和 $c_d$ 分别表示剂量增加和减少的固定阈值概率。在目前受试者使用的剂量为 $A_jB_k$ 时,计算结果显示:

若 $\Pr(p_{jk} < \phi \mid D) > c_e$,则下一队列受试者的剂量从剂量组合 $\{A_{j+1}B_k, A_{j+1}B_{k-1}, A_{j-1}B_{k+1}, A_jB_{k+1}\}$ 中选择毒性概率相较于当前较大的剂量,若当前剂量为 $A_JB_K$,则保持不变;

若 $\Pr(p_{jk} < \phi \mid D) < c_d$,则下一队列受试者的剂量从剂量组合 $\{A_{j-1}B_k, A_{j-1}B_{k+1}, A_{j+1}B_{k-1}, A_jB_{k-1}\}$ 中选择毒性概率相较于当前较小的剂量,若当前剂量为 $A_1B_1$,则保持不变;若为其他情况,则下一队列受试者的剂量使用当前剂量。

步骤三:重复步骤二直至最大剂量,或者将毒性概率最接近于目标值的剂量作为 MTD。

### 3.3 模型辅助的设计

单药剂量探索模型辅助设计和模型辅助联合用药的主要区别在于,联合用药中的剂量增减可以从多个相邻剂量中选择。记 $\hat{\pi}_{jk} = y_{jk}/n_{jk}$ 为剂量组合 $(j,k)$ 下的观测毒性率,其中 $n_{jk}$ 和 $y_{jk}$ 分别表示在 $(j,k)$ 下的患者总数和经历毒性的患者数。定义递增剂量集为 $A_E = \{(j+1,k),(j,k+1)\}$,递减剂量集为 $A_D = \{(j-1,k),(j,k-1)\}$。我们主要介绍以下 2 种联合用药设计:BOIN 联合用药设计和 Keyboard 联合用药设计。

**3.3.1** BOIN 联合用药设计　BOIN 联合用药设计通过计算真实毒性率 $\pi_{jk}$ 落在区间 $(\lambda_e,\lambda_d)$ 内的后验概率来选择最合适的剂量进行剂量增减。步骤如下。

步骤一:用最低剂量组合(1,1)或预先指定的

起始剂量组合治疗第一组患者。

步骤二:假设当前剂量组合为$(j,k)$,为下一组患者分配剂量时:① 若 $\hat{\pi}_{jk} \leqq \lambda_e$,则升高剂量到 $A_E$ 中 $\Pr\{\pi_{j'k'} \in (\lambda_e, \lambda_d) \mid D\}$ 最大的组合,其中$(j',k') \in A_E$。② 若 $\hat{\pi}_{jk} \geqq \lambda_d$,则降低剂量到 $A_D$ 中 $\Pr\{\pi_{j'k'} \in (\lambda_e, \lambda_d) \mid D\}$ 最大的组合,其中$(j',k') \in A_D$。③ 若$\lambda_e < \hat{\pi}_{jk} < \lambda_d$,则维持当前剂量组合$(j,k)$。

步骤三:重复步骤一和步骤二直至达到最大样本量,选择毒性率估计值最接近目标毒性率的剂量组合作为 MTD。毒性率的估计使用矩阵形式的保序回归方法。

在剂量增减过程中,如果 $A_E$ 或 $A_D$ 中有 2 个组合的 $\Pr\{\pi_{j'k'} \in (\lambda_e, \lambda_d) \mid D\}$ 相等,则以相同的概率随机选择一个;如果 $A_E$ 或 $A_D$ 是空集(即当前剂量组合位于剂量矩阵的边界),则维持当前剂量组合。

**3.3.2** Keyboard 联合用药设计 Keyboard 联合用药设计采用与 BOIN 联合用药设计类似的策略,即通过计算真实毒性率 $\pi_{jk}$ 落在目标键 $I^*$ 内的后验概率来选择最合适的相邻剂量进行剂量增减。Keyboard 药物组合设计剂量探索算法如下。

步骤一:用最低剂量组合(1,1)或预先指定的起始剂量组合治疗第一组患者。

步骤二:假设当前剂量组合为$(j,k)$,观测数据 $D_{jk} = (n_{jk}, x_{jk})$,基于后验分布确定最强键,为下一组患者分配剂量:① 若最强键位于目标键左侧,升高剂量到 $A_E$ 中 $\Pr\{\pi_{j'k'} \in I^* \mid D\}$ 最大的组合,$(j',k') \in A_E$。② 若最强键位于目标键右侧,降低剂量到 $A_D$ 中 $\Pr\{\pi_{j'k'} \in I^* \mid D\}$ 最大的组合,$(j',k') \in A_D$。③ 若最强键就是目标键,维持当前剂量组合$(j,k)$。

步骤三:重复步骤一和步骤二直至达到最大样本量,选择毒性率估计值最接近目标毒性率的剂量组合作为 MTD。毒性率的估计使用矩阵形式的保序回归方法。

## 4 讨论

文中所述的 3 种类型设计方法均有各自的特点,也有明显的优点和缺点:基于算法的设计通常基于预设算法进行剂量转变,其易理解和易操作的过程和结果对于研究者和监管方较为友好,但是明显的缺点在于此类方法试验性能不佳和结果精度较低。基于模型的设计构建了剂量-毒性模型并可基于累积数据更新模型,因此此类设计有较好的性能,但是缺点在于结果和实施过程较难理解,例如实施过程中需要持续更新模型参数,而且其设计通常需要经验丰富的统计学家、临床专家和程序员共同合作来完成。模型辅助的设计是一种基于算法的设计和基于模型的设计之间的方法,其同样可以建立模型进行决策,并以计算结果为依据建立可视化的实施流程,因此此类方法有较好的性能和简单的操作方法,缺点在于此类方法背后的统计学方法需要更多的临床试验验证和支持。

早期临床研究的新颖临床设计不仅可以减少研发成本和研究时间,同时也可以较早分辨药物是否有效,从而提高临床研究的成功率。有研究表明,使用基于模型和模型辅助设计的研究,要比传统"3 +3"研究能显著提高后期Ⅱ,Ⅲ期临床研究的成功率[38]。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] FDA. Adaptive designs for clinical trials of drugs and biologics [EB/OL]. (2019 - 11 - 29) [2021 - 11 - 25]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry.

[2] SUMAN VJ, DUECK A, SARGENT DJ. Clinical trials of novel and targeted therapies: endpoints, trial design, and analysis[J]. *Cancer Invest*, 2008, 26(5):439 - 444.

[3] O'BRIEN C, CARTER L, COOK N, *et al*. Novel early phase clinical trial design in oncology[J]. *Pharm Med*, 2017, 31(5): 297 - 307.

[4] YUAN Y, NGUYEN HQ, THALL PF. Why conduct phase Ⅰ ~ Ⅱ trials? [M]//Bayesian designs for phase Ⅰ ~ Ⅱ clinical trials. Boca Raton: Taylor & Francis, 2016: Chapman and Hall/CRC, 2017: 1 - 28.

[5] YIN G. Clinical trial design: Bayesian and frequentist adaptive methods[M]. John Wiley & Sons, 2012.

[6] BERRY SM, CARLIN BP, LEE JJ, *et al*. Statistical approaches for clinical trials[M]//Bayesian adaptive methods for clinical trials. CRC Press, 2010: 19 - 36.

[7] CHEVRET S. Bayesian adaptive clinical trials: a dream for statisticians only? [J]. *Stat Med*, 2012, 31(11 - 12): 1002 - 1013.

[8] ROGATKO A, SCHOENECK D, JONAS W, *et al*. Translation of innovative designs into phase Ⅰ trials[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(31): 4982 - 4986.

[9] LE TOURNEAU C, LEE JJ, SIU LL. Dose escalation methods in phase Ⅰ cancer clinical trials[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(10): 708 - 720.

[10] ZHOU H, MURRAY TA, PAN H, *et al*. Comparative review of novel model-assisted designs for phase Ⅰ clinical trials[J]. *Stat Med*, 2018, 37(14): 2208 - 2222.

[11] ZHOU H, YUAN Y, NIE L. Accuracy, safety, and reliability of novel phase Ⅰ trial designs[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(18): 4357 - 4364.

[12] STORER BE. Design and analysis of phase Ⅰ clinical trials[J]. *Biometrics*, 1989,45(3): 925 - 937.

[13] SIMON R, RUBINSTEIN L, ARBUCK SG, *et al*. Accelerated titration designs for phase Ⅰ clinical trials in oncology[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(15): 1138 - 1147.

[14] SKOLNIK JM, BARRETT JS, JAYARAMAN B, *et al*. Shortening the timeline of pediatric phase Ⅰ trials: the rolling six design [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(2): 190 - 195.

[15] DURHAM SD, FLOURNOY N. Random walks for quantile esti-

mation[M]//Statistical decision theory and related topics V. New York, NY: Springer New York, 1994: 467 - 476.
[16] GEZMU M, FLOURNOY N. Group up-and-down designs for dose-finding[J]. *J Stat Plan Inference*, 2006, 136(6): 1749 - 1764.
[17] IVANOVA A. Escalation, group and A + B designs for dose-finding trials[J]. *Stat Med*, 2006, 25(21): 3668 - 3678.
[18] O'QUIGLEY J, PEPE M, FISHER L. Continual reassessment method: a practical design for phase 1 clinical trials in cancer[J]. *Biometrics*, 1990,46(1): 33 - 48.
[19] CHEUNG YK, CHAPPELL R. Sequential designs for phase Ⅰ clinical trials with late-onset toxicities[J]. *Biometrics*, 2000, 56(4): 1177 - 1182.
[20] BABB J, ROGATKO A, ZACKS S. Cancer phase Ⅰ clinical trials: efficient dose escalation with overdose control[J]. *Stat Med*, 1998, 17(10): 1103 - 1120.
[21] NEUENSCHWANDER B, BRANSON M, GSPONER T. Critical aspects of the Bayesian approach to phase Ⅰ cancer trials[J]. *Stat Med*, 2008, 27(13): 2420 - 2439.
[22] YIN G, YUAN Y. Bayesian model averaging continual reassessment method in phase Ⅰ clinical trials[J]. *J Am Stat Assoc*, 2009, 104(487): 954 - 968.
[23] IVANOVA A, FLOURNOY N, CHUNG Y. Cumulative cohort design for dose-finding[J]. *J Stat Plan Inference*, 2007, 137(7): 2316 - 2327.
[24] JI Y, LIU P, LI Y, *et al*. A modified toxicity probability interval method for dose-finding trials[J]. *Clin Trials*, 2010, 7(6): 653 - 663.
[25] GUO W, WANG SJ, YANG S, *et al*. A Bayesian interval dose-finding design addressing Ockham's razor: mTPI-2[J]. *Contemp Clin Trials*, 2017, 58: 23 - 33.
[26] YUAN Y, HESS KR, HILSENBECK SG, *et al*. Bayesian optimal interval design: a simple and well-performing design for phase Ⅰ oncology trials[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(17): 4291 - 4301.
[27] LIU S, YUAN Y. Bayesian optimal interval designs for phase Ⅰ clinical trials[J]. *J Royal Stat Soc: Series C: Appl Stat*, 2015, 64(3): 507 - 523.
[28] YAN F, ZHANG L, ZHOU Y, *et al*. BOIN: an R package for designing single-agent and drug-combination dose-finding trials using Bayesian optimal interval designs[J]. *J Stat Software*, 2020, 94(1): 1 - 32.
[29] YAN F, MANDREKAR SJ, YUAN Y. Keyboard: a novel Bayesian toxicity probability interval design for phase Ⅰ clinical trials[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 3994 - 4003.
[30] LIANG H, LIU X, WANG M. Immunotherapy combined with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer treatment[J]. *Oncol Targets Ther*, 2018, 11: 6189.
[31] AHN MJ, SUN JM, LEE SH, *et al*. EGFR TKI combination with immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Exp Opin Drug Saf*, 2017, 16(4): 465 - 469.
[32] YANG JCH, GADGEEL SM, SEQUIST LVD, *et al*. Pembrolizumab in combination with erlotinib or gefitinib as first-line therapy for advanced NSCLC with sensitizing EGFR mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(3): 553 - 559.
[33] National Comprehensive Cancer Netword (nccn). Clinical practice guidelines in breast cancer[EB/OL]. (2021 - 11 - 24)[2021 - 11 - 25]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
[34] THALL PF, MILLIKAN RE, MUELLER P, *et al*. Dose-finding with two agents in phase Ⅰ oncology trials[J]. *Biometrics*, 2003, 59(3): 487 - 496.
[35] YIN G, YUAN Y. A latent contingency table approach to dose finding for combinations of two agents[J]. *Biometrics*, 2009, 65(3):866 - 875.
[36] YIN G, YUAN Y. Bayesian dose finding in oncology for drug combinations by copula regression[J]. *J Roy Stat Soc*, 2009, 58(2):211 - 224.
[37] BRAUN TM, WANG S. A hierarchical Bayesian design for phase Ⅰ trials of novel combinations of cancer therapeutic agents[J]. *Biometrics*, 2010, 66(3): 805 - 812.
[38] RUPPERT AS, SHOBEN AB. Overall success rate of a safe and efficacious drug: Results using six phase 1 designs, each followed by standard phase 2 and 3 designs[J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2018, 12: 40 - 50.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 08 - 19