

DIA 全球论坛 | 中文版

Global Forum

2021年9月刊

P4 临床研究新趋势

全球疫情下催生的临床试验模式将如何影响2021年的临床研究

如果说2019年是个性化医疗之年，那么2020年则是远程智能临床试验（DCT）之年。全球新冠疫情开创了临床研究的新时代，而其中所蕴含优势才刚开始浮现。

P9 以患者为中心

数字终点必须满足患者的需求

多方共建，量体裁衣

技术进步促动了数字评估和数字终点的发展；这一变化贯穿药物研发全程，横跨各类疾病领域及患者群体。掌握关键原则，才能促使临床疗护为患者带来更好的结局。

P17 政策建议

鼓励变革性疗法上市后的证据生成

减轻医疗机构数据收集负担的相关政策

医疗技术创新引发了变革性疗法的爆发式增长，这些疗法有望改变传统的治疗模式，甚至逆转疾病进展。积极的治疗结果可以使这些技术符合被纳入快速审评审批通道的条件，即不需要大量临床试验数据而获得上市许可。

导读



继Global Forum中文版首刊之后,本期着重选择了围绕全球疫情催生的临床试验模式转变的文章。当远程智能化临床试验继续成为人们关注焦点的时候,对于数字终点(digital endpoint)这个看似纯技术的问题,您是否也在考虑如何使患者深度参与开发?数字评估又应从哪几方面设计?如果能够对影响临床试验模式转变的各方面做深入探讨,我们可以想象这种转变已经几乎超出了简单的临床试验模式本身。它更可能是临床试验方法的范式转移,而推动这种范式转移发生的是互联网,人工智能,基因技术等新技术的发展及在临床上的应用。

本期还选出一篇讨论如何使真实世界证据的生成更好的支持在快速通道下批准的变革性疗法有效应用的文章,及一篇回顾非小细胞肺癌靶向治疗的文章,再次强调不同患者群体对基因检测技术,新疗法和临床试验的可及性在推动变革性疗法研发的重要性。

赵燕
诺华全球药品研发(中国)
研发战略与创新负责人
DIA Global Forum 中文版编委

顾问

郭云沛 苏 岭 徐晓阳

编委

徐增军 杨 悦 姚 晨
王 莉 赵 燕 李 浩
谭 勇

总编辑

王彤焱

执行总编辑

彭燊平

编辑部主任

王心蕾

翻译&编辑

陈欣月

美术设计

杨 帆 龚 晏

目 录

- P2 **卷首语：导读**
- P4 **临床研究新趋势：全球疫情下催生的临床试验模式将如何影响2021年的临床研究**
第一部分：推动混合型研究和完全远程智能研究的快速增长
第二部分：优化临床诊疗和护理，推动2021年的变革性发展
- P4
P7
- P9 **以患者为中心：数字终点必须满足患者的需求**
多方共建，量体裁衣
- P11 **以患者为中心：在全球范围内共同创造系统性的患者参与能力**
- P17 **政策建议：鼓励变革性疗法上市后的证据生成**
减轻医疗机构数据收集负担的相关政策
- P19 **行业风向：非小细胞肺癌：肿瘤靶向治疗进展的风向标**

版权声明

本刊刊载的所有内容未经书面许可，任何人、单位不得转载、摘编或以其他方式使用。违反上述声明者，本刊将依法追究其法律责任。



2021年8月，DIA与E药经理人联合推出DIA Global Forum中文版，面向中国医药创新生态机构和相关从业人员。欲获取每月电子刊，请保存此二维码并扫码填写申请表。



扫码订阅

联系人：陈欣月
电话：18516937629

全球疫情下催生的临床试验模式将如何影响2021年的研究

作者: Jena Daniels, Rasmus Högrefte, Alison Holland, Michelle Longmire, Ingrid Oakley-Girvan
作者单位: Medable, Inc.
授权: 本文翻译已获作者授权

如果说2019年是个性化医疗之年,那么2020年则是远程智能临床试验(DCT)之年。全球新冠疫情开创了临床研究的新时代,而其中所蕴含优势才刚开始浮现。在2020年之后,随着远程试验设计得到越来越多的申办方、临床研究组织、研究中心的采用和患者的接纳,由此会在生命科学行业引发滚雪球效应。具体可以表现在,更广泛的患者参与,为达成更好的结局而更多地收集真实世界数据,以及50%的试验效能跃升。

本文将通过两个部分,深入探讨远程智能临床试验将如何塑造2021年及以后的临床环境。

第一部分:推动混合型研究和完全远程智能研究的快速增长

远程智能试验模式固有的灵活性将带动其广泛应用

2020年,虽然远程智能试验革命得到了极大的推动,更大的进步仍有待争取。全行业都在理念上接纳了远程智能临床试验方法的诸多优点,但在落地应用,尤其对正在进行的临床试验进行调整时,仍需有决心克服面对变革恐惧。远程智能临床试验固有的灵活性将有助于缓解各方的担忧,并将推动其在2021年得到更广泛的应用。

每个远程智能临床试验在设计上都各具特点,而非千篇一律。与传统随机对照试验的一成不变不同,DCT模式会提供一个模块化框架,为申办方、研究中心和患者提供各种选择。未来,各方都会习惯于拥有选择权;事实上,这恰是他们所期盼的。到即便没有规定,DCT模式中的各个要素将不再是可有可无的内容,而是对所有未来方案的统一期望。就像人们喜爱和盼望定制的购物体验(如,亚马逊等网购平台)一样,医生、患者和研究团队非常期待

这种可配置和个性化的试验参与选项,能使他们感受到如定制消费一般的体验。

转折点会预计在2021年底到来。届时,患者会意识到参与DCT能减轻自己多少负担、各方都会意识到技术手段是助力而不是阻力,同时申办方和研究中心会意识到采纳DCT模式所能真正节约的成本。DCT模式巨大的吸引力在于,它能够为每个研究中心、患者或方案自由创建最适合的试验设计。这一固有特点将促进DCT的推广和规模化。业界将不会再回到新冠疫情之前那种手工且彼此脱节的试验方式;但进步的取得,往往意味着摒弃积习,张开双臂迎接新的事物。

远程智能临床试验将提升患者护理并促进其对研究的参与

随着远程智能临床试验成为标准,随之而来的巨大阻碍便是“如何实时处理每天采集到的数据?”。我们需要对“如何核实远程采集数据的质量”



量？”以及“面对变革的速度我们应采取怎样数字化的应对措施？”等问题作出回答。这将是一个转变。为了取代传统，我们需要确定新的最佳操作方式，例如，让CRA和研究安全性团队，随着数据的采集，适应每天查看数据，并在家（或任何地方）利用数字化方式对数据进行审核，而不是等到每周或每月实际前往研究中心时再做。

同样重要的是，医护人员需要习惯更频繁地与患者互动，有时是远程互动，从而确保患者的健康得到积极监测和维护，并确保数据采集的完整可靠性。试验受试者将接受符合“金标准”的诊疗和护理，进而让更多患者将入组临床试验视为获得有效诊疗和护理的选择之一。患者不再以怀疑的态度对待临床试验和药物研发，而是将试验看作自己能够获得一流的诊疗和护理体验的手段，同时也让试验受试者认为自己参与到了突破性药物的研发过程之中。

然而，要实现这一切，须将DCT建立在一个统一的平台上，所有试验数据会在此报告，且各个相关方可以在这个单一系统中检视所有数据。当患者输入数据时，研究中心必须能够得到提醒，并作出实时响应，进而落实“以患者为最终核心”。到2021

年底，统一平台管理的远程智能试验将蓬勃发展，累积更多的受试者参与试验，加速临床试验进程，从而加速药物研发。

数字生物标志物可在恶化之前暴露“潜在”的症状

由于数字生物标志物有助于更早发现疾病过程中的重要变化，已经引起了关注新技术的流行病学家们注意，并已着手研究。研究人员现在能够在纵向范围内采集高质量数据，并利用这些数据在各个患者组间测量出准确标志物。随着越来越多的公司采取远程智能临床试验方法并进行远程数据采集，COVID-19疫情及其影响加速了这方面工作的推进。

虽然远程采集数字生物标志物通常受到成本和后勤等因素的限制，应用现代技术可以可靠地用手机大量丰富数据的采集。例如，通过每天拍摄视频，可以观察帕金森病患者步态渐进的变化；利用可穿戴设备来连续测量患者的手部震颤；通过数字化睡眠监测仪追踪REM睡眠周期，这些都在研究中注入了新的因素，有助于确定准确的数字化标记。更重要的是，DCT平台使研究人员能够在患者

最放松的自然环境中收集到更高质量的数据，避免“白大衣效应”的发生。

随着DCT应用的增加，科技手段可以识别早期的“潜在”症状，这些症状可能后续在试验中发展为不良事件，进而危及患者的安全，并可能给患者带来恐惧，最终造成提前退组。然而，尽早识别这些症状，诊疗和护理团队便有可能迅速采取措施加以缓解，防止为患者带来心理影响，以避免患者退组。尤其是当不良事件并非由试验药引起，而是由外部因素诱发，例如，脱水或睡眠不足等。

2021年，DCT和虚拟技术的发展势头将使临床医生和研究人员能够更好地识别数字生物标志物，进而促进改善诊疗和护理并保障临床试验的完整可靠性。这将是真正意义上的主动患者诊疗和护理的开始，即关注患者的个体情况，这将有助于实现承诺已久的个性化医疗和以患者为中心的终极目标。

行业将在主方案 (Master Protocol) 上进行协调

2006年，诺华公司的甲磺酸伊马替尼通过一项2期临床试验，在5个新适应症中的得到了上市批准，这个前所未有的案例让制药业一度陷入困惑。FDA不仅在没有要求进行常规的两项关键性3期试验的前提下批准上市，且还根据一项单臂前瞻性开放标签研究批准其用于治疗破纪录数量的癌种，该研究仅招募了186例受试者，涉及40种恶性肿瘤。在其中的5个瘤种观察到可靠的缓解作用，使其成为NDA申请和该品种获批上市的基础。值得注意的是，大部分试验组都仅纳入了10例甚至更少的患者。当时，许多人都想知道诺华如何以如此小的成本获取到如此大的成就的。

伊马替尼的故事展示了一个基于主方案的原则进行设计、由生物标志物驱动的精准医学试验。曾经专门用于肿瘤适应症的药物现在却可用于阿尔茨海默病和肺炎等其他疾病。自2006年以来，主方案研究的增长反映了人们把关注焦点转向了难治性疾病的靶向治疗、基因组学和个性化医疗。到2021年底，试验设计的创新，尤其是DCT，将会推动主方案在更多治疗领域中的应用。

许多患者权益团体支持主方案的使用，主要是

因为主方案可以预先考虑重要因素，并从一开始就将它们纳入方案设计，进而增加患者的可及性，减轻所有相关方的负担。虽然这种方法需要更多的前期工作，但这种付出会在后期通过更高的效率获得回报。例如，研究中心的管理负担更少，患者在试验中的流失更少，并更快地积累对试验药的认识。

随着2021年的进程，我们期待制药公司、患者、研究中心和监管机构将就主方案的扩大应用保持协调。远程技术是DCT的关键因素，为DCT的使用提供可能性，使研究更具适应性，也将会使所有利益相关者受益。最终，这将有助于把周期时间缩短一半，并使研究人员能够在不受地点限制的情况下收集更可靠的数据，从而减轻患者、申办方或者研究中心的负担。

更多、更深、更广泛试验参与有望彻底改善试验效能

作为新冠肺炎疫情影响下的产物，整个生命科学行业见证了到远程智能化对试验的巨大影响——使其变得更高效、更有效。

2020年，远程智能模式是一个重要的权宜之计，它帮助成千上万因疫情无法出门的患者和试验人员克服了试验的突然中断。这个短期的权宜之计迅速发展，让人们认识到远程智能模式为申办方、CRO、研究中心和患者带来的诸多益处。我们在居家参与临床试验背景下，看到了更高效的患者入组，以及更低的患者流失，而且也看到了更多、更高质量的真实世界数据。此外，远程访视、远程筛选和入组为来自不同地区的、更多的患者参与提供了条件，这让我们看到流程变得更加高效，患者体验也得到了更加显著的改善。人们对数字化和移动技术的抵制也在逐渐消失。

随着生命科学行业继续采用远程智能模式，为了实现更显著的获益，技术服务提供者有责任继续发展平台并给出解决方案。业界也绝不会回到疫情之前的运营模式。我们都将继续学习和创新，并且这种多米诺骨牌效应将把试验可及性和整体效率提高50-70%，最终为全世界上更多人群提供更有效的治疗方法。



第二部分：优化临床诊疗和护理，推动 2021 年的变革性发展

全球疫情下催生的临床试验模式将如何影响 2021 年的研究？

无论是否做好准备，新冠肺炎疫情开启了临床研究的新时代，其最大的优势才刚开始浮现。2021年，生命科学行业将看到更多远程智能临床试验设计被越来越多的申办方、临床研究组织、研究中心所采用和得到更多的患者的接纳。因此，患者对试验的可及性和参与度都将达到空前的水平，更多的真实世界证据，有助于为更多适应症带来更好的结果，而试验效率的显著提升将使更多能挽救生命的疗法能够以更少的投入、更快的速度惠及更多的人群。

本专题的第二部分详细介绍了远程智能临床试验 (DCT) 模式对患者的影响，以及这将如何对 2021 年及以后的医疗保健产生变革性影响。

虚拟工具将使患者参与临床试验的机会提高十倍

长期以来，临床试验的可及性一直是研究速度和成功的最大障碍之一。到 2021 年底，更多制药公司将会采用远程智能模式，不仅将向患者敞开大门，还将减少医疗保健领域的种族差异，并改善总

体结局。

在美国，存在一种默认的“二元分化”：可以获得优质医疗服务的人群以及无法获得的。两者之间的差异通常会影响到试验中人群的代表性。DCT 通过为患者提供参与试验的机会、消除出行和地理距离带来的负担，使不同人群都能够参加临床试验，进而提高可及性。DCT 还可以“即时”采集患者的实际数据，从而显著提高信息质量。

这些观点并非局限于理论层面。美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 发现，远程智能试验模式在招募的患者数量和速度方面都能达到传统模式的三倍。在远程智能试验模式中，患者也更好地代表城市地区和农村地区人群。这类优势对于罕见病尤其重要，因为这类适应症的试验数量较少，试验之间时间间隔较长，同时患者可能分散全国甚至世界各地。

提高对社会不公平性的认识，让多样性不再是“事后领悟”

随着我们不断正视美国的社会不公，越来越多的制药公司将就平等问题展开有意义的探讨，而且

也为远程智能临床试验的施行提供另一重要理由。但这仅仅是个开始。2021年伊始，试验申办方不仅会采用DCT来提高试验可及性，而且还会让更多有色族群参与方案制定。多样性和种族平等将在一开始就得到优先考虑，而不是等到进入试验设计后才开始补救。

研究团队也将变得更加多样化，以便所有族群都得到充分的代表。他们将为可能影响试验设计和结局的文化和交流差异提供独特的观点与意见。目前多款COVID疫苗获批，但某些有色人种可能不太愿意接种疫苗，克服这个问题需要进行良好的沟通和教育。

预计在2021年及以后，研究方案设计和产品开发中将越来越多地融入多样性考虑。这将跨越人种、性别和年龄。我们将从一开始便能看到不同背景的患者都能参与到研究过程中。患者权益委员会（Patient Advocacy Councils, PAC）中的患者，年龄可以横跨20岁到75岁左右，包括女性、男性和少数族裔成员。试验的最开始是PAC能发挥最大影响的阶段，该阶段能够为产品研发和试验设计提供信息，而在研究后期，他们的作用反而有限。

患者诊疗和护理的改善将最大限度地减少研究机构对未知的恐惧

新冠肺炎疫情加速了虚拟工具和远程智能临床研究模式的使用。但随着生活“恢复正常”，制药业会继续远程智能临床试验（DCT）的施行进程。对于处于“害怕错过”和“害怕未知”之间的研究机构，他们已经看到患者得到了更好的诊疗和护理，因此将会持续谨慎地推进DCT模式的施行。

虽然不会一蹴而就，但当研究中心看到远程智能模式对患者诊疗和护理产生的积极影响后，会逐渐摆脱拘束，以更加开放的态度去实施DCT模式。DCT可以让患者安全地居家参与试验，并且仍可在医生的监测下接受可能改变生命轨迹的新型疗法。研究人员可以使用可穿戴设备、电子日记、虚拟打卡和其他工具持续监测患者的健康状况，而且医院

可以做到实时回应，并经常与患者直接互动，基于上述条件，患者可以获得更加优质的诊疗和护理。

实时来自患者电子账户的真实世界数据（与下一次面对面访视时拼命回想早已模糊的经历相比）也将提高数据质量，并且有可能带来更好的结局。此外，随着试验参与机会对所有人群的增加，研究数据也将更加全面，并有助于加深对新疗法开发的理解。试验速度的提高还将以更低的成本更快地为患者提供更多新药治疗选择。

随着患者诊疗和护理、数据质量和试验结果的进一步改善，研究中心、申办方、监管机构和患者也会摆脱恐惧，DCT模式的施行也将在2021年内稳步前进。

患者将成为临床研究各层面的中心

近期，远程智能临床试验的推广在生命科学行业面前竖起一面镜子。然而讽刺的是，这面镜子照出了该行业长期以来对患者关注的缺乏。到2021年，诸多因素将会鼓励业界对其运营方式做出实质性改变，从而将患者置于一切工作的核心。

在过去的十年中，生命科学行业被动荡的环境分散了注意力，在这种环境中，重磅创新被利基创新（niche innovation，“利基”是niche的音译，常见于市场营销领域，Kotler将其定义为“是更窄地确定出的某些群体，是一个小市场并且它的需要没有被服务好”。Niche marketing有时与mass marketing/undifferentiated marketing相对。编者注）所取代，全球化成为常态，监管也不断发生变化。新技术的产生将有助于公司应对这些变化，但对社会不公的认识、个性化医疗的发展以及全球大流行在2021年把话题转回到患者身上。

要想与患者建立联系，需要申办方、研究中心、监管机构和技术合作伙伴打破孤岛畅通合作。我们不需小题大做，只需建立信任和透明。患者权益倡导组织是建立信任的关键，先进技术平台能够使每个利益相关者之间实现透明化合作，进而巩固这些重要联系。

数字终点必须满足患者的需求

多方共建, 量体裁衣

作者: Bray Patrick-Lake¹, Christine Manta², Jennifer Goldsack³
作者单位: 1. Evidation Health, 2. HumanFirst, 3. Digital Medicine Society
授权: 本文翻译已获作者授权

技术进步促动了数字评估 (digital measures) 和数字终点的发展; 这一变化贯穿药物研发全程, 横跨各类疾病领域及患者群体。然而, 尽管监管机构鼓励利益相关方采用以患者为中心的方法, 但目前几乎没有可行的指导或标准。



健康数字评估为重新定义健康和疾病带来了巨大的希望, 进而改善健康结局、经济效益和公平性。然而, 开发用于医疗和临床研究的健康数字评估方法既昂贵又耗时。盲目致力于追踪数字信号本身、忽视对患者来说具有最重要意义的评估, 反而进一步加剧目前评估中存在的弊病, 最终导致整个开发违背“通过数字评估, 以有意义的方式改善患者生活”这一初衷。

技术不应该是医疗服务质量的决定因素, 而应该是促进因素。以下关键原则有助于确保健康数字评估对患者确实有所裨益, 从而促使临床护理为患者带来更好的结局。

原则1: 促进患者在开发过程中的全程参与

区别于评估技术的可用性测试, 参与数字评估的选择与开发时, 患者远不止于某项事务的执行 (比如焦点小组), 而是多类有代表性的患者被有意识地、积极地、持续地与医疗保健伙伴聚集到一起, 作用于数字评估、数字终点选择和开发的每一个环节。这可能需要申办方、开发者、临床医生和研究人员对现有流程和操作进行重新评估, 从而让患者也成为合作伙伴。多个利益相关者组织已提供关于患者参与的原则、指南和工具包, 这些机构例如临床试验转型倡议 (CTTI)、以患者为中心的结果研究所 (PCORI)、梅哈里范德比特联盟 (MeHarry

Vanderbilt Alliance)以及FDA的“患者之声”项目。

原则2: 寻求“意义性”

广义上讲,患者希望改善自身状况,减缓疾病进展,预防疾病。“有意义的”健康评估方法,无论是数字形式还是传统形式的,都应该在日常生活中帮助临床医生、研究人员、患者以及医疗保健伙伴识别对患者真正有健康意义的改变。

例如,患者在意的是每天都能安全、独立地行走,走到公共汽车站、或者在院子里走走、或者去杂货店,不想跌伤。这些需求就可以整合成一类“健康意义”(MAH),如“有步行活动能力”。之后再评估治疗或干预措施时,这个由患者报告的指标的积极变化即可被设为目标。这些信息再反馈给患者及其医疗健康伙伴,就能帮助他们更好地管理疾病。

相比之下,作为现有活动能力测试方式之一,虽然6分钟步行测试广泛应用于慢性心血管病、肺部疾病以及中枢神经系统疾病等的术后康复中,然而,临床医生和患者对这项测试的批评比比皆是。首先,这种方法与不同临床终点(如死亡率)的相关性是不一致的,而且在一些患者群体中缺乏特异性,其次,还系统性地忽视了无行走能力的患者群体,如杜兴氏肌肉萎缩症患者。然而,鉴于它的评估成本较低、无需培训,所以仍然被专业协会广泛采用,用作临床试验的终点。如此欠佳的数字评估在“意义性”方面的评分很低。

对于患者而言,何为临床有意义的结局?患者权益组织正在主导对这个概念进行定义,从而在行业、临床医生和其他利益相关者中起引导作用。例如,美国“对抗阿尔茨海默病”(UsA2)组织正在积极研究和发布他们的首项研究结果,探讨“对于阿尔茨海默病患者及其护理人员而言,哪些痴呆症治疗的结局最为重要”。评分最高的结局大多与情绪健康有关,从患者角度而言,例如“正确服药;不感到沮丧或抑郁;能够确保安全(如记得关闭电器或自来水、不徘徊、不被人利用);能够独立使用浴室;不觉得自己是别人的负担”。对于护理人员,也是将正确用药和抑郁排在首位。此外,他们还希望

他们的亲人能够不那么“焦虑、担心或紧张”,希望他们能够感到“有目标感(自我价值)”,而且不那么“易怒、沮丧或烦躁”。UsA2维护着一个由8000多名患者、医疗保健护理伙伴和其他对大脑健康感兴趣的人组成的在线研究社区,以支持相关领域的研究和合作。

同样,有研究对ArthritisPower注册系统中253名参加CreakyJoints的成年患者进行了评估,所患病包括强直性脊柱炎、纤维肌痛综合征、骨关节炎、骨质疏松症、银屑病关节炎、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮。这些患者需要选择3-10个他们认为重要的患者报告结局(PRO)症状评估指标,通过ArthritisPower应用程序对他们的疾病情况进行数字化追踪。风湿病患者优先考虑使用智能手机应用程序进行纵向跟踪的症状包括疲劳、身体功能、疼痛和晨起关节僵硬。最重要的跟踪项目是PROMIS疲劳评分、身体功能、疼痛强度、疼痛干预、晨起关节僵硬持续时间和睡眠障碍。该研究为选择对患者具有重要意义的数字终点奠定了重要的基础。

原则3: 有的放矢,量体裁衣

考量能从特定干预中获益的是哪些患者或临床照护伙伴,咀嚼所谓“意义”在各个群体不同成员间的差别。很多患者都希望有“做依赖手部的活动”的能力,但是对于不同患者群体,对这一愿望的定义也千差万别:帕金森病患者群体定义它的方式可能是“非有目的性的上肢运动”,而类风湿性关节炎人群可能会从“关节疼痛强度”的角度来定义。只有明确定义出适合患者群体的结局,才能为他们在临床照护中选择有意义的结局评价,或在临床研究中确定有意义的终点。

数字评估和工具所面临的挑战在于利益相关者之间的信任建立。只有建立信任,才能使结果更加可靠,才能支撑监管审评、批准和临床决策。监管机构认为,目前迫切需要在多个利益相关者之间建立共识和合作。



在全球范围内共同创造系统性的患者参与能力

作者: Mary Stober Murray
授权: 本文翻译已获作者授权

多个行业组织逐渐认识到, 在患者参与方面, 业界需要具备可靠的能力, 因此, 过去几年间, 他们推出了与患者参与相关的工具包、培训计划和个性化指导。本文介绍了系统性患者参与能力的建设, 以及推动操作实践中起促进作用的关键组织、倡议和资源。各方可从中获取资源, 取得患者参与方面的资格认证, 并在他们内部设立相关机构并开展实践。

要点

- 参与药物研发的个人现在可以获得患者参与的专业资格认证。
- 共同创建患者参与的培训机制, 鼓励这些

培训机制、工具包和工具的使用, 这些工具需重视并反映费用补偿、合同、方案设计及质量评估等运营活动中各方的观点(患者、医疗护理人员及倡议者)。各机构可通过引导这些方法的应用, 实现以患者为中心的文化转变。

·许多培训和工具包现在都可免费或低价提供给个人或机构,以促进他们在实操中进行使用,同时影响标准操作流程,强化能力,并推动文化转变,在全行业就全生命周期的患者参与达成共识。

对于企业、患者及其他利益相关者,从哪里可以获取全面的患者参与培训?

患者、企业和监管部门等各方正在开展合作,旨在重新设计医疗技术和卫生系统的流程和操作路径,使其从一开始就以患者为核心。可以主要从以下三个组织处获得全面的、共同创建的培训项目: DIA、欧洲患者治疗创新协会(EUPATI)和以患者为中心的药物治疗组织(PFMD)。

培训业界: DIA患者参与资格认证项目

2018年, DIA启动了首个eLearning形式的患者参与培训,并从那时起持续开展患者参与方面的线上培训课程。该课程是为那些从事或初涉医疗产品研发工作的企业、监管机构和合同研究组织(CRO)中的专业人员设计的。DIA的患者参与资格认证项目为成功计划于实施患者参与提供所需的基础知识和注意事项,包括为什么以及如何引起患者的重视,并在企业层面建立能力。

这个全面的培训项目基于DIA患者参与能力框架开展,该框架由患者参与领域的专家制定,这些专家均来自生物制药公司、CRO和患者权益组织等利益相关方。该能力框架概述了在整个产品生命周期中纳入有意义的患者参与并将患者关注嵌入组织文化所需并能够适用于不同场景的知识和技能。

培训项目的参与者在连续完成其中六个模块和证书考试后将获得数字证书,最终获得DIA患者参与资格认证和相应的数字证书。患者参与资格认证项目的注册是免费的,不过参与者需要支付在线课程和综合考试的注册费才能完成该培训项目。

培训患者: 欧洲患者治疗创新协会(EUPATI)

EUPATI于2012年由欧洲创新药物计划资助,旨在培养患者专家和权益倡导者的能力,并与相关政府机构、医疗保健专业人士以及企业建立有效的合作伙伴关系,影响药物研发过程,进而造福患者。

EUPATI根据患者参与路线图,为个人、团队和组织提供线上和面对面的组合培训方案。路线图说明,在药物研发过程的最开始阶段就让患者参与到的各个方面,如确定研究重点、设计有意义的方案、确保知情同意以及对结果的报告。

针对患者专家和权益倡导者的培训侧重于药物研究和开发的整体过程,然后再是单个的“国家平台”培训,根据语言和各个国家的情况将内容本地化。针对患者代表的“国家平台”培训已在欧洲各国展开,欧洲以外的地区尚处在开发中。

EUPATI的开放课堂是EUPATI患者专家培训项目的延伸,该项目将患者和患者权益倡导者认证为EUPATI研究员,即药物研发的患者专家顾问。开放课堂的内容是自定进度的,注册并支付少量课程评估费的学习者可以按需使用。参与者通过每门课程获得数字徽章和证书,最终获得EUPATI患者研究员的资格认证。

培训行业、患者权益倡导者及其他人士: PFMD电子学习平台/实现系统化的患者参与

以患者为中心的药物治疗组织(PFMD)是一个全球性的多利益相关方合作组织,总部设在欧洲,成立于2015年,其宗旨是“在研究及药物的设计和开发中,通过关注那些未得到满足的患者需求,达成对理解方式、参与方式和全球患者合作方式的转型”。2019年,PFMD推出了患者参与电子学习平台,并将其作为患者参与管理(PEM)资源包的一部分,以促进系统化患者参与能力的建设。PFMD课程最初由六个企业合作伙伴赞助,并与多个相关方(包括患者权益倡导者)共同创建。课程对象包括全球范围内的企业、权益倡导者和监管部门的专业人员,涵盖了药物研发从早期研究到上市后批准的整个过程。该合作项目于2020年6月入围路透社医药奖。

PFMD的在线培训项目是免费的,但需要注册。该项目由三部分组成:介绍、Level 1和Level 2。Level 1培训介绍患者参与以及“get it right”的含义,而Level 2培训则深入探讨了实践者的实际步骤和策略。学习者在完成Level 1和Level 2的学习后即可获得证书。

利用多种工具将患者参与原则付诸实践

在了解了患者参与背后的概念和原则后，接下来的挑战便是将这些原则付诸实践。DIA、EUPATI、PFMD和其他一些组织已经提供了用于患者参与实践的工具包和个性化工具。这些工具涉及企业申办方与患者和/或患者权益组织之间的互动。此外，还有具体的活动，如收集和整合患者对临床试验方案的见解，涵盖的主题包括：

- 为患者互动签订合同并确立公平的市场价值；
- 计算患者参与的投入回报率；
- 患者参与建立质量衡量标准；
- 临床结局的评估。

DIA自2006年启动首个患者研究员计划以来，一直与患者和业内相关方合作，开展积极的研究项目。DIA通过出版物以及针对行业组织的DIA指南等方式分享其成功经验。该指南首先描述了在组织机构中建立或推进以患者为中心的倡议组织的各个过程的阶段及目标，然后相应的问题以引导决策的制定，并在组织机构设计和实施以患者为中



心的倡议组织时提供咨询资源。

国家健康委员会（NHC）是一个总部在美国的患者倡导组织，由140多个国家健康相关组织和企业组成，其使命是“为1.6亿慢性病患者和残疾人及其家庭护理人员提供一个统一的声音”。NHC已经组织、管理并参与了一些多个相关方的活动和合作，旨在围绕患者参与建立共识，并在整个医疗企业间规范患者参与的过程与实践。

NHC的患者参与工具箱包括患者补偿和患者签约的工具，其中包含了一个公平市场价值计算器，为患者、护理人员 and/或权益倡导者在药品和医疗设备研发方面的时间和专业知识建立补偿机制。此外，NHC还召集了多个相关方工作组，创建了个性化规则，以指导患者参与活动的实施和评估，如：

- 患者参与的相关规则：定义有意义的患者参与过程，并解释了以患者为中心的评估领域；
- 患者代表性：提供了“代表性”的定义，并探讨了建立代表性样本人群的方法；
- 质量评估规则中的患者参与：指导个人、家庭和护理人员共同参与医疗质量评估。

与美国的NHC类似，欧洲EUPATI推荐的患者参与工具是由患者专家和倡导者专家领导、并与不同利益相关者共同引领。EUPATI工具箱包含了行业-权益倡导者合作的指导文件和工具，其中涉及：使用社群咨询委员会、利益冲突管理、法律协议的建立，以及监测和评估患者参与工作的成果。

在临床试验活动中具体整合患者参与

对于临床试验的认知、方案制定以及多样化的患者招募等临床试验活动，有一些组织为患者参与提供资源，并为患者参与临床试验活动提供指导和工具。

临床试验转型倡议（CTTI）是一个由80多个患者权益倡导者组织、行业组织、监管机构以及其他临床试验企业组成的联合体，其使命是“在2030年前实现临床试验转型”，实现以患者为中心的愿景。患者参与贯穿了整个CTTI建议。具体而言，CTTI会提供一个优先排序工具，帮助患者团体和临床研究申办方确定高价值的合作机会。2019年，CTTI发



布了关于移动临床试验中患者参与的相关建议，此后，为了适应COVID-19大流行期间临床试验中的患者参与，还对相关资源进行了搜集汇编。

临床研究参与信息和研究中心 (CISCRP) 是一个非营利组织，提供教育、信息资源，并举办活动，让公众、患者、医疗/研究界、媒体和政策制定者了解临床研究和利益相关者在这个过程中作用。CISCRP的患者参与资源包括网络研讨会、视频、手册、调查和研究出版物。

TransCelerate是一个制药行业联盟，发布了《患者方案参与工具包(P-PET)资源指南》，以帮助临床团队让患者参与到临床研发的研究设计和执行阶段，从而使临床试验方案和实施计划能够带来有意义的、可行的患者经验。该资源指南包括了一些示例问题和视觉辅助工具，临床团队可以使用这些工具来计划和开展患者咨询委员会及其他互动。

布里格姆妇女医院和哈佛大学的区域临床试验中心 (MRCT) 是一个独立的召集小组，汇集了多个利益相关者，“为全球临床试验企业，尤其是新兴经济体，提供符合伦理、可操作、实用的解决方案”。MRCT现已发布了发布了Plain Language

Summarie (简明语言汇总)、Health Literacy (健康素养) 等工具，还发布了社区资源网站，其中包括支持患者与医生对话和共同决策的临床试验参与手册。此外，MRCT还制作了“实现临床研究中的人群多样性、包容性和公平性”的免费的工具包，用于改善临床研究中受试者的代表性。该工具包提供了一系列逻辑模型、关键绩效指标、战略以及促进患者和社区参与的举措。

多方合力

一些共同创造的工具出现于多个工具箱中，例如下文描述的国家健康委员会 (NHC) 的公平市场价值计算器。这表明，在全球医疗产品的研发中，患者的参与正在走向共识化和标准化。

如果对医疗产品研发中患者参与的运营感兴趣的个人，可以在PFMD的患者参与管理 (PEM) 套件中找到本文中提到的多种工具和组织。PEM套件是一个由共同创建的工具、资源和实践组成的“全球汇集地”，使各相关方能够以系统、高效且有意义的方式实施患者参与，并计划、评估以及实施患者参与活动。除了上述PFMD培训外，PEM

套件还提供了一些指导性操作指南, 以及药物研发的各项工作和阶段中患者参与活动的真实世界案例链接, 包含的主题有: Patient Engagement in Early Discovery and Preclinical Phases (早期发现和临床前阶段的患者参与)、Clinical Outcomes Assessment (临床结局评估)、Protocol Design (方案设计)、Plain Language Summaries (简明语言汇总)、Regulatory (监管) 和 Post-launch phases (上市后阶段)。

该套件还包括NHC的公平市场价值计算器、患者参与的法律协议样本, 以及患者参与网络 (Synapse) 的链接。Synapse鼓励患者参与从业人员记录各公司和国家的计划、资源和有关人员, 以促进患者参与从业人员之间的互动和共识。新资源发布之前, 我们会邀请从业人员对其进行评论。

最后, DIA的患者参与社区邀请行业专家、患

者和患者权益倡导者以及其他对患者参与感兴趣的人参加每月一次的对话, 进而推进以患者为中心的医疗产品研发实践。

结论

从全面的、以能力为基础的培训项目, 到已确立的建议、指导文件、工具/工具包, 及行业团体的工作, 药物研发从业人员的患者参与能力正在不断提高。个人已有机会在该领域取得相应的专业资格认证, 也有机会影响患者参与活动融入高质量的药物研发和医疗服务标准操作中。患者、护理人员和权益倡导者共同创造这些工具和培训项目, 有望促进药物研发文化的转型, 使该系统以所服务的不同人群为中心。最终, 这种以人为本、以患者为中心的医疗系统应该能降低患者体验和结局欠佳的风险, 并改善我们整体的福祉。

培训/工具包	作者	课程安排	应用领域	受众
PFMD电子学习平台	PFMD牵头 六个企业合作伙伴及患者权益倡导者共同创建	自定进度, 包括多个短章节, 涉及互动内容和视频。分为4个模块, 3个能力级别。	从药物研发早期研究到上市后批准的整个过程; 全球范围内	多个利益相关者: 企业、权益倡导者和监管部门的专业人员
DIA患者参与资格认证项目	DIA工作人员及行业顾问委员会和患者权益倡导者领导	基于DIA的患者参与能力框架。六个模块和证书考试。	从药物研发早期研究到上市后批准的整个过程; 全球范围内	行业利益相关者; 大型和小型制药/生物技术企业; CRO
国家健康委员会	NHC主导, 行业申办方参与	专注于患者权益倡导者和企业参与的最佳实践。最佳实践指南、范例和视频集合。	药物研发和医疗服务标准操作环境; 美国范围内	权益倡导者和行业利益相关者
CTTI患者参与协作	CTTI由患者权益倡导者组织和监管机构 (FDA) 领导	通过出版物、建议及金融分析模型 (ROI) 以及优先排序工具, 帮助患者和临床研究申办方确定高价值的合作机会。	R&D临床试验	权益倡导者和行业利益相关者
CISCRP (临床研究参与信息和研究中心)	501c3 非营利组织与客户和患者共同制作资料	面向专业人士和公众, 提供临床研究的相关内容。IRB批准, 部分内容可获取翻译; 资料收费, 并作为付费服务。	R&D临床试验	行业、权益倡导者及公众
TRANSCELERATE P-PET	制药行业联盟与患者咨询委员会	专注于研究方案开发阶段的患者招募。	R&D临床试验	行业利益相关者; 大型和小型制药/生物技术企业
MRCT—临床试验指导文件和工具包中的多样性、包容性和公平性	制药、学术、权益倡导者工作组	专注于临床研究多样性的相关问题, 包括员工多样性以及患者群体和社区。	R&D临床试验	多个利益相关者: 行业、权益倡导者、监管



DIA是一个中立的全球会员平台，来自全球80个国家的生命科学和医疗行业的优秀人才汇聚成DIA独一无二的会员网络。DIA为会员提供了全新的在线社区平台，独家视频资源，学习解决方案，DIA刊物，会议等。DIA的会员们每天都在取得重要进展，发展见解并展示成果。

加入DIA全球会员， 这是您学习，成长和提升影响的机会

会员专属期刊与资讯

- 在线阅读或下载DIA科学期刊《治疗创新与监管科学》（每年6期）
- 在线阅读DIA《全球论坛》，实时了解全球监管法规和研发动态（每年12期）
- 查阅DIA白皮书和聆听DIA播客频道
- DIA 每日新闻电子快讯

会员社区

- 加入DIA全球和中国学术社区，包括临床研究，监管法规和数字健康等
- 参与DIA中国社区举办的线上线下学术交流活动

会员职业发展

- 成为DIA志愿者，与跨学科领域专家和思想领袖互动交流
- 成为DIA讲者，在中立的环境下分享行业热点及最新医药知识
- 获得DIA青年领袖机会，随时随地加入对话讨论，推动成果实现
- 参与组织委员会，提供专业的建设性意见，助力行业发展与进步
- 成为主旨演讲及大会嘉宾，激发引领未来变革的新思维新知识

会员专享注册优惠

- DIA会员专享全球活动优惠注册（包含年会）
- DIA中国资源库免费学习任意两个模块



扩展人脉



知识和见解



全球协作



能力建设和发展



发展领导力

加入DIA会员



鼓励变革性疗法上市后的证据生成

减轻医疗机构数据收集负担的相关政策

作者: Beena Bhuiyan Khan, Rebecca Ray
作者单位: Duke-Margolis Center for Health Policy
授权: 本文翻译已获作者授权

医疗技术创新引发了变革性疗法的爆发式增长, 这些疗法有望改变传统的治疗模式, 甚至逆转疾病进展。积极的治疗结果可以使这些技术符合被纳入快速审评审批通道的条件, 即不需要大量临床试验数据而获得上市许可。

基于积极的早期临床数据, 越来越多的新技术(例如细胞和基因疗法以及其他高成本技术)获得了更快地批准, 鼓励收集上市后证据, 以进一步评估目标疗法的长期安全性、有效性和持续性变得尤为重要。目前, 数据收集主要通过传统的前瞻性临床登记研究的方式进行。随着产生真实世界证据(RWE)的数据系统和平台的进步, 我们将有机会进一步加强真实世界证据的生成, 同时解决通过传统登记研究方式来收集数据的局限性和挑战。

与证据生成相关的参与者

证据生成由多方共同参与和推动, 包括监管机构、医疗服务提供方以及支付方。对于新获批的疗法, 监管机构, 如美国食品药品监督管理局(FDA)通常要求收集其上市后监测(PMS)数据。这些上市后监测研究仅限于用来识别真实世界实践中的安全性信号。而对于新技术和疗法在真实世界背景下的应用效果、以及识别最佳应答患者人群方面的证据产生, 医疗服务机构起着关键的作用。随着支付改革和不同护理模式的出现, 医疗服务提供方也需要收集数据以满足其对质量和服务的评价需求。多种数据收集和报告的需求往往会加重管理负担和增加成本, 最终会削弱数据收集的积极性。

医保支付方在促进数据收集方面也发挥着

重要作用, 具体体现在报销需求、质量评估、专业认证、研究机构资格认证等方面。报销需要收集数据最为人知的例子便是美国联邦医疗保险(Medicare)的循证医保(CED)支付协议。该协议中, 如果新疗法的数据被国家临床登记研究捕获, 该疗法便会被纳入国家医疗保险覆盖范围, 这样患者就能从这些具有额外证据的很有前景的新疗法中获益。推动对真实世界证据的持续探索, 有助于回答临床试验未解决的问题, 例如治疗的长期结果、有效性、持久性, 以及不同患者或适应症亚组中临床数据的收集问题。自2006年以来, 美国Medicare就开始使用CED, 并发现它有助于促进新疗法的应用。由胸外科医师协会/美国心脏病学会启动的经导管瓣膜治疗登记研究(TVT Registry), 是由专业学会管理的登记研究中的一个例子, 目前以用于满足美国Medicare的CED的需求以及FDA对新型心脏瓣膜疗法的PMS需求。来自该登记研究的数据也已用于扩展说明书的申报和临床治疗指南。

一项国家范围的登记研究模式, 例如TVT和其他CED登记研究, 有以下几个优点:

能够在同一治疗类别中对所有技术进行直接比较;

- 有助于对接受不同治疗方式亚组或接受不同医疗机构服务的患者群体进行分析;

- 可在一个可预测的时间范围内对所有患者及亚组进行治疗的持久性和长期有效性的研究;

- 有助于制定护理质量和结果的基准。

然而, 这些登记研究也存在诸多局限性, 这些局限性源于其前瞻性的临床研究模式, 这其中包括了参与和维护的成本较高、多种报告需求带来的管理负担, 以及数据访问的限制。这些挑战不利于医疗服务机构参与登记研究, 进而阻碍其为患者提供该治疗。从好的方面来看, 美国国家医保及其他医疗支付方对报销数据收集的需求已成为医疗服务提供方保持参与登记研究的强大动力。

数据的收集、管理和分析方法方面的改进有助于缓解这些挑战, 并减轻医疗服务机构的负担。建立在先进数据系统上的RWE的数据收集成本较低, 并且可以为前瞻性临床登记研究模式提供有效的帮助。这些基于自动化、近乎实时的数据收集系统, 能够加快数据分析速度, 让各相关方能够更快地做出基于证据的决策。

改善证据生成的政策建议

支付方可以通过制定政策的方式鼓励医疗服务机构采用先进的数据系统, 促进现有证据产生的基础设施的现代化, 从而在改善数据收集工作中发挥关键作用。例如, CMS (医疗保险和医疗补助服务中心) 可以进一步扩展“互操作性推广计划”(先前为Medicare and Medicaid EHR Incentives Program), 为医疗服务机构提供明确的激励措施, 进一步促进电子健康档案(EHR)的使用技术, 以实现数据收集的简化, 并在更高级的数据处理功能方面增加投入。

CMS以及其他医保支付方可以在医疗服务机构和护理服务层面上进一步深化支付改革。2019年, 有1,588家公立和私立医疗组织参与了Medicare的“储蓄共享计划”(Shared Savings Program)及其他医疗服务机构支付改革, 内容包



括了医疗服务机构需报告的质量和评价指标。由于这些模式已经需要多层数据报告, 因此, 确保新技术的真实世界证据持续生成的机会之一就是使这些已有评价指标与更大规模的护理服务和医疗服务机构的评估指标保持一致。这种一致性将确保对新技术使用所收集的数据与其他报告需求协同一致。通过整合结局指标以使评价报告简化和标准化, 可以减少医疗服务机构的信息冗余和管理负担。

最后, 支付方可以定期审查证据生成优先级和标准, 以告知哪些证据收集会更有价值。这种变化可能需要与其他相关方合作并建立公私伙伴关系, 就最重要的证据问题达成一致, 简化数据收集形式, 并通过分享最佳案例和正式评估计划来简化实施过程。

结论

变革性疗法有望显著改善医疗服务。鉴于其复杂性和高成本, 确保持续收集其上市后的数据至关重要。建立成熟的数据基础设施、简化纵向数据收集能有效减轻证据生成负担, 以保证变革性疗法的有效应用。



非小细胞肺癌： 肿瘤靶向治疗进展的风向标

作者：Siraj M. Ali, Vincent A. Miller
作者单位：EQRx, Inc.
授权：本文翻译已获作者授权

非小细胞肺癌 (NSCLC) 是美国癌症患者的“头号杀手”。近期,《新英格兰医学杂志》发表了一项开创性研究,该研究报告了非小细胞肺癌 (NSCLC) 的死亡率有所降低。

这些进展在很大程度上要归功于靶向治疗药物更加快速且有效的发展,以及肿瘤内科医生愿意采用不断发展的治疗方法。另外,在更广泛的社会群体中,一些具有协同效应的进展对NSCLC死亡率降低也发挥了重要作用,例如,监管对全景基因组检测的逐步放开、更灵活高效的临床试验设计,以及监管层面为了加速患者对疗效明确且安全可靠的药物的可及性做出的改变。

为了解这些进展对NSCLC的影响,并外推到其他晚期实体肿瘤,我们在此需简要回顾一下在晚期/转移性ALK变异NSCLC人群中的治疗进展,该NSCLC亚型一般为腺癌并可用生物标志物诊断。

NSCLC靶向治疗的现状和进展

与开创性的PROFILE 1014试验的结论显示,携带这种预测性生物标志物的癌症患者接受克唑替

尼(一代ALK酪氨酸激酶抑制剂(TKI))治疗与接受化疗相比,患者的无进展生存期(PFS)显著延长。

随后,2017年和2018年,通过随机临床试验进行的头对头比较证实,第二代ALK-TKI布格替尼和阿来替尼在PFS方面均优于克唑替尼。重要的是,除了以缓解率和缓解期时间确定的优效性外,此类TKI通常比细胞毒类药物化疗的毒性要小得多。有55%转移性NSCLC患者接受了ALK检测,其中2-3%的患者存在这种ALK重排/融合,但也注意到,在NSCLC中腺癌亚型的患者接受ALK检测的比例更高。

接受这些新型药物治疗的患者的中位生存期接近三年,估计有62.5%的患者的生存期能达到五年或以上,而有些人则达到了十年以上。这样的生存期在以往NSCLC单纯化疗时代是无法想象的。

除了ALK变异的NSCLC之外,其他NSCLC的相关研究也一直在快速进展。2019年5月, Bruce Johnson在Global Forum上发表文章,当时,只有四个癌症驱动突变(ALK、EGFR、BRAF、ROS)与既有疗法相关,而另外两个可成药的生物标志物——MET14外显子跳跃突变和RET基因突变,则与2020年卡马替尼和塞尔帕替尼的批准上市有关。

此外,除TKI外,靶向治疗的研发也在继续快

速进行。如索托拉西布(sotorasib)和阿达格拉西布(adagrasib),这两种药物都靶向KRAS G12C 异位半胱氨酸(ectopic cysteine of KRAS G12C, 发现于13%的NSCLC患者中)。这个靶点已经成为NSCLC中最大的、可以成药的致癌驱动因子,该基因的突变曾经被认为“无法成药”,但目前却成为一个药物快速发展的领域,而且许多相关方对积极的靶向治疗持谨慎乐观的态度。

虽然靶向治疗领域亟待取得进一步进展,但目前仍然存在更加紧迫的任务:进一步普及全景基因组检测的时效性及广泛可获得性,对新一代肿瘤医生进行培训以帮助他们能对分析结果进行解释,并增加同类药物的可获得性,此外,对于符合条件的患者,治疗不会对患者或家人造成灾难性的经济后果。

这些都是将靶向治疗纳入NSCLC和其他晚期癌症患者管理并使其充分受益的必要组成部分。全景基因组检测可识别特定肿瘤中与靶向治疗敏感性有关的生物标志物。晚期癌症患者的靶向治疗是一个不断发展的路径,与化疗不同,前者需要对肿瘤医生进行持续教育,从而制定出生物标志物与靶向治疗相结合的治疗计划。

最近的一项研究得出了一个惊人结论:一旦此类药物被批准,TKI的价格与NSCLC患者的生存率

表1. 各类肿瘤的靶向疗法及与其匹配的生物标志物

肿瘤类型	分子改变/疗法	有效性	参考文献
泛实体瘤	NTRK 融合 拉罗替尼 (Larotrectinib)	75%+ ORR, 中位DoR 未达到	Drilon et al. NEJM 2018Hong, D.S. ASCO 2019
泛实体瘤	高TMB 帕博利珠单抗 (Pembrolizumab)	>10 mut/mb ORR 29%, 57% DoR >12 月	Marabelle et al. Lancet Oncology 2020
结肠癌	高MSI 帕博利珠单抗 (Pembrolizumab)	一线治疗的PFS为 16.5月 v. 8.2月 months (HR, 0.60; 95% CI, 0.45-0.80; p = .0004).	Andre et al. NEJM 2020
胃癌	HER2扩增 曲妥珠单抗重组冻干粉注射剂 (Trastuzumab deruxtecan)	二线治疗的ORR为 51.3% v. 14.3%OS: 12.5个月 v. 8.4个月 (HR, 0.59; 95% CI, 0.39-0.88; p = .0097)	Shitara et al. NEJM 2020
卵巢癌	BRCA1/2 奥拉帕尼 (Olaparib)	对复发性铂敏感BRCA1/2突变阳性患者中位OS 为 51个月, 安慰剂组为 38个月	Pujade-Lauraine et al. Lancet Oncology 2017
胆管癌	FGFR2 融合 培米替尼 (Pemigatinib)	35% ORR	Abou-Alfa et al. Lancet Oncology 2020



将会成反比。这一发现凸显了靶向治疗在经济方面的影响是一个持续的、未被重视的难题，同时应对这一挑战而也会为新型药物研发战略的制定带来机会。

其他肿瘤中的进展

除了NSCLC之外，全景基因组检测（CGP）作为一种全局性基因组分析的方法在非NSCLC肿瘤中的应用不断增加，这与人们日益认识到各种肿瘤类型的靶向治疗及其他精准治疗的发展机会有关。最近，研究人员在胃癌和结肠癌中发现了HER2扩增，根据这一发现，ASCO将消化道癌症的分子分析指定为2021年的年度进展，印证了上述观点。

可以说，最近，“泛癌症”领域的显著发展将人们对该疗法的关注推到了高潮，如NTRK抑制剂拉罗替尼获批（用于NTRK重排的癌症的治疗），以及帕博利珠单抗作为高TMB（ ≥ 10 个突变/Mb）患者的二线治疗获批。表1举例说明了靶向治疗对个别非NSCLC肿瘤类型的适用性，以及泛癌治疗的批准情况及治疗的有效性。

为了继续让非NSCLC患者受益，CGP作为识别可成药的生物标志物和靶向治疗的方法，应得到更广泛的使用且更多的患者可以负担这类检测。目

前，能够达成一致的是，以机制驱动的、基于基因组特征的治疗性临床试验往往可以成为治疗模式的早期考量。对于不存在真正意义上“标准”的系统治疗（如胆管癌）或有效性非常有限（如胰腺癌）的瘤种而言，情况更是如此。这一观点在肿瘤药物研发中也有体现，原因在于通过生物标志物对患者进行分层，可以确定能从正在进行治疗中获益的人群（而这种分层最早甚至可以在剂量爬坡试验中便已进行）。

靶向治疗的发展趋势

NSCLC现已成为精准肿瘤学的典范，那么对于靶向治疗的进展，我们应该抱怎样的期待？目前，以靶向治疗为基础的联合疗法得到各方的充分研究。对于表皮生长因子受体（EGFR）突变的NSCLC而言，一线治疗方式为三代EGFR抑制剂奥希替尼单药疗法。为了进一步改善患者获益，目前正在研究将化疗、抗血管生成剂和一/二代EGFR抑制剂，分别与奥希替尼进行联合的方案。其他非激酶靶点，如以前“不可成药”的肿瘤基因，也在积极研究中。前面提到的KRAS G12C靶向疗法便是一个典型的例子，可能经历十年或更长时间的持续临床研究之后，便可以初步成为某一类或几类药物中的一种单药疗法。随后，就像奥希替尼一样，进一步确定有效的联合治疗方案，以提高缓解率并延长缓解期，可能的靶点包括如STK11、KEAP1和TP53等复合突变亚组。

除了新疗法的研发之外，现有疗法的适应症也将得到拓展，特别是靶向疗法具有向早期癌症治疗转移的趋势。最典型的例子还是奥希替尼，根据ADAURA试验的数据（HR接近0.2），该药物最近被批准用于可切除的EGFR突变肺癌的辅助治疗。

在这一令人振奋的背景下，仍然存在多方挑战，例如信息知识的传播速度、CGP和已获批的靶向疗法的更广泛的可及性和可负担性，治疗性临床试验的可及性以及各个新疗法逐步进入平台期，进而鲜有突破。因此，我们需保持审慎的乐观。

读点儿不一样de

Pharmaceutical Industry

医药界

一个行业的新闻与资源中心

医药经理人

HEALTHCARE EXECUTIVE



2022

《医药界》·医药经理人杂志
订阅正在进行中

全年订阅 优惠价格

50份以下: 370元/年/份 (快递)
50份以上: 333元/年/份 (九折)

50份起·赠送两套《中国医药意见领袖文丛》; 100份起·赠送1期内页广告(价值3万元); 300份起·赠送2期内页广告(价值6万元)

《医药界》·医药经理人杂志往年合订本: 380元/本

扫码 订 阅

联系人: 李朋辉
电话: 135-2085-4802
邮箱: dengrenmu@y-lp.cn

