

# DIA 全球论坛 | 中文版

## Global Forum

2021年10月刊

### P3 疫情之下的监管对策

#### 前所未有的这一年：COVID-19来袭，美国FDA采取的措施

2020年1月31日，美国卫生与公共服务部宣布进入公共卫生紧急状态，COVID-19全球范围内爆发，在美国政府抵御疫情的过程中，FDA发挥了核心作用，而FDA也在这一年中受到了前所未有的挑战。

### P5 疫情之下的监管对策

#### 紧急使用权至完全获批——在未知领域开辟新道路

##### 第一部分：针对新型疗法的监管途径

COVID-19大流行使FDA《紧急使用授权指南》得到了一轮新的测试。本专题描述了治疗方式（药物或生物制剂）如何通过紧急使用授权这条新途径为当前的公共卫生危机的应对提供援助。

### P11 真实世界证据

#### 真实世界证据何时可作为医疗决策的依据？

COVID-19大流行期间，各地强制实施社交隔离政策，但这也带来了一个意想不到的结果——人们对真实世界证据（RWE）越来越感兴趣。在进行治疗性药品的监管审评审批时，真实世界证据可作为传统随机临床试验（RCT）证据的替代或补充。

### P16 基础研究

#### 癌症生长动力学对抗体药物偶联物的进一步开发产生的影响

癌细胞的生长模式一般呈S形曲线增长。现已有研究表明，在原发性乳腺癌的治疗中，癌症的S形生长模式有助于决策者制定有效的抗癌化疗方案。但是S形生长背后的病因学理论又是什么？对这个问题的探索能否用于新型抗癌治疗方案的优化呢？



# 导读



Global Forum中文版能够让我们了解到国外环境下, 国外专家们对研发以及监管原汁原味的见解和思考, 前两期的文章质量非常高, 工作也做得非常用心。本期杂志中, 我选了六篇大家可能会感兴趣的文章。

新冠疫情改变了世界, 也带给我们太多对未来药物研发和监管的深入思考, 因此这一期我选了几篇文章, 重点讨论了我们应对新冠疫情的经历, 以及这些经验给我们带来的思考。第一篇文章讲述了在这一危及人类生命和健康的巨大挑战面前, FDA是如何做出响应的, 以及采取了哪些具体措施? 而且这些措施也会对今后的监管产生深远影响, 特别是国际多中心临床试验研究。第二篇文章讨论了疫情下全球临床试验研究的反思, 并为全球临床研究监管提出了建设性建议。由于新冠疫情, FDA批准了很多紧急使用的药物, 那么在疫情结束后这些药品何去何从, 也是我们很关心的, 第三篇文章便对这个问题提出了建议和思考, 值得我们国内同行讨论和借鉴。此外, 大数据和真实世界数据的应用在前面两期都有讨论, 这次也选择了一篇相关文章, 简要地讨论了真实世界数据作为医疗决策依据的可能性, 并阐述了疫情来袭之后, RWE在新冠疫苗及治疗方式的研发中发挥的作用。这几篇文章虽然篇幅不长, 但是观点明确, 能够为今后这些问题的研究带来很好的启发。

本期后两篇文章是另外一种类型。这两篇文章讨论了肿瘤生长曲线对化疗用药和ADC研究的影响。非常高兴能看到DIA Global Forum会刊发这一类科学性比较强的文章。由于我本身不是肿瘤领域的专家, 为了能够确保翻译的精准性, 我邀请了休斯敦大学终身教授肿瘤生物研究专家张伟华博士帮忙校对了肿瘤生长动力学助力化疗方案的文章。同时请辉瑞非临床肿瘤治疗研发专家诸旭博士帮忙校对了肿瘤研发生长动力学对ADC药物开发的影响这篇文章。希望这两篇文章的观点能够引发读者共鸣, 在中国这片土壤上建立起更多基于科学的研发气氛。

徐增军  
艾斯拓康医药创始人  
国家药监局药品审评中心前首席科学家  
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**

彭耀平

**编辑部主任**

王心蕾

**翻译&编辑**

陈欣月

**美术设计**

杨 帆 龚 晏

**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。

# 目 录

P1 **卷首语: 导读**

**疫情之下的监管对策:**

- P3 前所未有的这一年: COVID-19来袭, 美国FDA采取的措施  
P5 紧急使用权至完全获批——在未知领域开辟新道路  
第一部分: 针对新型疗法的监管途径  
P8 临床试验迫切需要更加统一的监管方法

**真实世界证据:**

- P11 真实世界证据何时可作为医疗决策的依据?

**基础研究:**

- P13 癌症生长动力学助力化疗方案的设计  
P16 癌症生长动力学对抗体药物偶联物的进一步开发产生的影响



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

# 前所未有的这一年: COVID-19来袭, 美国FDA采取的措施

作者: Fintan R. Steele  
作者单位: DIA  
授权: 本文翻译已获作者授权

2020年1月31日, 美国卫生与公共服务部宣布进入公共卫生紧急状态, 而结果却证明, 这只是未来18个月的全球COVID-19海啸中第一个小小的涟漪。从那时起, 在美国政府对抗SARS-CoV-2及其变体的前线防御中, 美国食品药品监督管理局(FDA)发挥了核心作用。FDA代理专员Janet Woodcock曾将2020年称为“与众不同的一年”, 而FDA在这一年中受到了前所未有的挑战。



2021年6月, Janet Woodcock与CBER的主任Peter Marks以及CDER的主任Patrizia Cavazzoni一同参加了DIA 2021线上全球年会的FDA Town Hall讨论, 回顾了FDA作为一个核心公共卫生机构, 能否以及如何应对诸多COVID相关的挑战。另外, 会议还对未来进行了展望, 不仅着眼于当前持续发展的疫情, 而且还关注了从中获得的宝贵经验, 这些经验在FDA负责的其他疾病和领域应该也同样适用。

## 关键结论点

经过这次疫情的挑战, 涌现了一系列应对危机的新方式, 而且在本次疫情危机结束后, 这些方式也会延续下去。

2021年5月, FDA发布了有关COVID-19主方案设计及实施的最终指南, 促进临床试验“走出象牙塔, 步入社区”, 使临床试验参与成为医疗保健的常规部分。

随着数据复杂性的提高以及数量的增加, 2019年底, FDA制定技术现代化行动计划(TMAP), 该计划有助于确保FDA拥有适当且安全的数据存储、访问、互操作性工具, 以及中央组织和平台结构的支持。

## COVID产生的直接影响

COVID-19对FDA正常业务流程产生的影响显而易见。在疫情的压力下, FDA领导人员及科学

家不得不努力探索并制定应急方案，解决潜在和实际存在的药物及设备短缺的问题，例如当时纽约发生的丙泊酚（用于通气患者）短缺。此外，FDA还需对重新申报的药品或者新药（包括仿制药和生物制剂）的试验方案进行迅速审查。在多方支持和努力下，疫苗得到了快速研发和审批，但这也带来了新的挑战。面对COVID-19产生的直接影响，FDA作出了一系列响应，不仅实行了远程审查，还辅助对医疗保健部门之外的其他行业进行重整，以便专注于疫情之下的基本需求，避免无效或危险产品的流通。

相对于COVID产生的直接影响，新冠病毒大流行对FDA产生的影响不仅如此。许多其他疾病正在进行和计划中的临床试验无法以正常的形式进行，但又不能中断，例如CAR-T疗法新适应症及类型的研究。FDA在食品安全、烟草监管、兽药产品和母婴营养方面的授权工作必须尽可能继续进行，同时将主要精力放在应对COVID疫情上。然而，历经多重挑战之后，涌现了一些公认的新技术、新方法，这为危机之下的人们带来了一丝慰藉，在当前的公共卫生危机最终消退后，这些方法可能也应该会延续下去。

### 主方案和临床试验结局

2021年5月，FDA发布了关于COVID-19主方案设计和实施的最终指南（试验设计包括有多个子试验研究，这些试验可能会有不同的研究目的，同时在一个整体试验框架内协同努力，评估一个或多个研究用药物在一种或多种疾病亚型中的作用）。

主方案研究虽然很难建立，但如果做得好，可以显著改善数据的可靠性，最终达成最佳的医疗实践，尤其是在远程智能试验中进行时。最终，FDA领导层同意让临床研究“走出象牙塔，步入社区”，让临床试验成为医疗保健的常规组成部分。目前，主方案最常用于肿瘤学领域，但即便如此，也只有很少一部分患者能够实际参与到主方案临床试验中。

主方案设计的强大作用在COVID-19疫苗试验中得到有力的证明。我们从真实世界研究中看到了疫苗的有效性，这几乎也反映了其在临床试验中的有效性。这种一致性的出现，可能是因为试验的

高度分散性（即，不仅仅是在大城市的临床研究机构中进行），因此，试验纳入了更加多样化的受试者。这种方法虽无法适用于所有情况，但可能适用于大部分情况，例如在罕见病领域、需要尽量减少安慰剂暴露时，或在为肿瘤学以外领域的2/3期研究构建适应性设计时。事实上，所有利益相关者（不仅是FDA）必须共同努力，克服主方案研究进一步广泛实施所面临的挑战，但也需要基础设施得到不断完善，从而为克服这些挑战指明方向。

### 大数据管理现代化

美国国会为了应对疫情，为FDA额外拨款，而且在即将到来的2022年，政府的财政提案也为FDA增加了10%的预算。如果获得批准，其中很大一部分将用于实现2019年底制定的技术现代化行动计划（TMAP）。FDA称，由于资源的竞争需求（以及对这些资源的限制），FDA已经难以跟上现代数据技术的步伐。但随着数据复杂性的提高以及数量的增加，特别是在这个“后基因组”时代，FDA作为一个“信息机构”，拥有适当的数据存储、访问和互操作性工具，以及支持这些工具的中央组织和平台结构就显得更加重要了。目前可以肯定的是，数据的安全性得到了很好的保障，但其他数字化程序也都需要迎头赶上。很显然，疫情期间，FDA取得了一些重大进展，同时也承诺把制定更深远的集中解决方案作为未来的首要任务。

### 任重道远

正如这些FDA领导人所言，我们距离疫情结束还有很长的路要走。事实上，在那次DIA会议小组讨论期间，提到的美国某些地区的令人忧虑的低疫苗接种率以及不确定传染力的病毒变体的出现，预示了我们今天看到的确诊数量激增的现象。即便如此，如果没有全球利益相关者（包括研究人员、行业、监管机构和医疗工作者）的共同努力和领导，情况的严重程度可能更加难以想象。疫情期间，对传统方法作出正确反思，也将为迎接未来必然会出现的挑战带来一丝希望。

# 紧急使用权至完全获批 ——在未知领域开辟新道路

作者: J. Shawn Roach  
作者单位: Halloran Consulting Group  
授权: 本文翻译已获作者授权

COVID-19大流行使FDA《紧急使用授权指南》得到了一轮新的测试。为了应对突发公共卫生事件,不管是正在研发新型疗法的申办企业,还是FDA本身,都必须寻求创新方法,为人们提供疫苗、诊治方法,以及医疗仪器等。速度固然至关重要,但为了保证新型疗法的安全性和有效性,我们在确保评估标准的可靠性及其数据基础方面,从未掉以轻心。本专题由两部分组成,描述了治疗方式(药物或生物制剂)如何通过紧急使用授权这条新途径为当前的公共卫生危机的应对提供援助。



## 第一部分: 针对新型疗法的监管途径

### FDA《紧急使用授权(EUA)指南》

2017年,美国食品药品监督管理局(FDA)《紧急使用授权(EUA)指南》定稿。然而,直到新冠疫情大流行,该指南理论才得到了广泛测试。为了应对突发公共卫生事件,FDA可以通过EUA制

度,在紧急情况下使用未获批准的药品及医药紧急应对产品(MCM),或者将已获批的产品用于新的适应症。

需要注意的是,EUA授权并非降低MCM获批标准的科学性和严谨性,而是允许其灵活执行所需



的审批任务,包括但不限于以下情况:对于储备性MCM延长有效期;为了适应应急响应需求,允许豁免某些cGMP的要求或条款(例如储存);以及灵活开展临床和非临床试验。

### 从EUA到完全批准(FA)的潜在策略

申办方在提交EUA申请时,应制定好由EUA到FA的转变策略。自宣布COVID-19为突发公共卫生事件以来,为了提供更多MCM,降低COVID-19风险,已有多家申办方获得EUA。本文重点介绍与COVID治疗相关的EUA。

治疗性MCM获得EUA有两种途径:

- FDA最初批准的新化学/生物实体(NCE/NBE)
- 505(b)(2): 针对已获FDA批准的治疗产品提交用于新适应症的申请

截至2021年9月3日,只有一种治疗药物Veklury(瑞德西韦)从EUA转变为FA。该产品的获批就是遵循了505(b)(2)途径。

### 加速获得EUA vs监管要求

为了促进医疗产品从发现到提交审评申请的进程,制定清晰的概括性策略至关重要。该策略的关键在于,在整个EUA到FA的过程中建立可靠且科学合理的证据体系,以便FDA进行充分审查。EUA的获得需要申办方与FDA(及其他医疗卫生机构)合作,尽早展开对话,重点关注如何在确保患者安全和治疗效果的同时,以最高效的方式完成整个流程。

最近,美国Vir Biotechnology公司的一种的单克隆抗体疗法获得EUA,用于COVID-19的治疗。该公司的Lynne Kruppen女士根据这一经验,在本文中提出了一些有关NBE的见解。

Sotrovimab是一种新生物实体(NBE)



单克隆抗体 (mAb)，2021年5月26日，Vir Biotechnology公司凭借该药获得EUA授权，用于治疗进展为重症风险较高的轻度至中度症状的COVID-19患者 (包括成年患者及儿童患者)。mAb的氨基酸序列最初来自2013年SARS爆发的一个幸存者。从临床研究开始到FDA授权EUA共历时9个月左右。

### 从IND到EUA，关键环节和挑战

从新药研究申请 (IND) 到EUA授权，有两个关键环节，一是尽早与FDA取得联系，并在整个研发过程中建立合作伙伴关系；二是在可能的情况下，充分利用从先前经验中获得先验性知识 (例如，治疗性单克隆抗体)。

在sotrovimab的研发过程中，Vir Biotechnology公司与FDA举行了多次早期会议 (B型会议和C型会议)，以解决研发过程中各个环节出现的问题，并且在研究实现重要突破时，也会再进行讨论。

*开发过程中，有一些CMC考量：*

· 在制备过程发生快速变更时，保证药品质量可比性。

· 根据有限的批次历史，为原料药和制剂制定可行的有效期。

· 药品从发现到进入临床研究，再到需要进行上市准备，时限压缩。

· 制定仔细的规划，快速向商业化标准转型，以确保能为紧急使用授权提供充足且高质量的药品，并实现后续批准。

EUA所需的制备工艺信息与后期IND的信息类似。获得生物制剂许可申请 (BLA) 的批准，需要对流程进行充分验证，并制定商业化控制策略。

EUA申请时，非临床方面的要求是对特定分子进行讨论，并且尽早与FDA达成明确协议。FDA授

予的某些许可可用作EUA申请流程的一部分，在非临床报告定稿期间开始着手临床研究。对于即将启动的临床试验，需要从安全性研究中获取体内研究阶段得出的数据。

对于临床开发，鉴于人们对高危人群的了解迅速进展，全球卫生机构与行业的对话重点关注试验的纳入标准和研究终点。2020年5月，FDA发布了相关指南，该指南为人们提供了一个非常实用的基本框架，还针对各种疾病的临床试验纳入标准和临床终点提出FDA的最新观点。由于情况的紧迫性，监管机构对COVID-19阳性患者入组关键性临床试验持开放态度，但仍需要对研究设计深思熟虑，从而避免由于患者暴露量升高带来的不利安全风险。

对于sotrovimab，研究人员在高风险受试者中进行了一项关键性临床试验支持EUA的申请，临床终点为预防住院和死亡。临床获益的证据是COVID-19疗法完全获批的核心要素。

总之，进入临床以及恰当的非临床或临床研究策略时，对药物的每个分子的获益/风险都进行了评估。这凸显了尽早与FDA和其他卫生机构建立持续、动态、公开对话的重要性。

### 深入了解监管效率

总的来说，在疫情常态化的背景下，对于COVID-19疗法的研发，很多全球性卫生机构都愿意接受流畅高效并基于风险的研发方式。个别国家的卫生机构也高度响应，愿意加快COVID-19疗法的研发进程，实现MCM的快速发展。然而，由于紧急授权尚不存在一个全球性机制，目前仍然是多个指导建议并行，而且需要多次提交申请。这导致工作人员需要在原本就有限的时间内处理大量重复的工作。这也凸显了世界各国需要一个统一的流程，并开展信息共享，这对于提高监管效率具有重要意义。

这个由两部分组成的系列文章的第二部分将于10月发表，届时将会对505(b)(2)途径进行重点介绍。

# 临床试验迫切需要更加统一的监管方法

作者: Ginny Beakes-Read  
作者单位: Amgen Inc.  
授权: 本文翻译已获作者授权

COVID-19疫情期间,参与临床试验执行的所有利益相关者都面临了巨大的挑战,出现了很多临床试验中断、患者药物递送延误等状况。为了解决这些问题,全球监管机构提供了一些宝贵的建议,对行业成员带来了很大的帮助。然而,世界各地监管机构提出的应对方法不尽相同,随之而来也产生了很多问题,为了让患者能够继续参与临床试验,申办方不得不采取措施来应对这种政策上的不一致。许多监管机构目前正在评估这些灵活性方法产生的影响,并可能在未来继续允许某些灵活性的存在。本文重点介绍了监管指导原则上的差异,建议对这些差异产生的原因进行更加深入的评估,并主张根据疫情所获得的经验对这些指导原则进行适当调整。



临床试验的监管要求植根于良好的临床实践原则。不管是监管机构的指导原则,还是开展试验的灵活性方法,都必须保证能够最大化地降低参与者的风险,并保持数据完整性。由于监管机构在疫

情期间制定的各种指导文件都明确基于了这些原则,因此指导原则起草人可能并未发现它们的不一致性。有些差异可能根本无法避免,原因在于监管机构在制定方法的过程中需要考虑到当地医疗保

健体系或人口的实际情况。然而，为了整体提高全球临床试验系统，应在尽可能的情况下，制定统一的方法。这一点尤为重要，因为许多早期临床试验和大多数晚期临床试验均是在多个国家进行的。过去18个月的经验表明，在协调方面还应作出更多努力（参加下文示例）。本文分享了我们对这些差异的看法，并建议进行多方对话，以解决这些差异，并在未来实现差异最小化。

疫情爆发，临床试验中断，这也带来了一个积极影响。我们结合患者的需求和偏好，开始寻求与患者建立联系的新方式。人们认识到了以患者为中心的试验方法的优越性，也越来越推崇此类试验的实施。实现更大程度的统一与协调，将会为新型临床试验设计和方法提供更多的支持。这便包括了远程智能试验（使用数字化或其他技术、以非传统试验模式来接触患者），或传统和分散式试验的混合。此类试验设计和流程会为药物研发带来巨大前景，最为显著的是，它们可以提高临床试验参与的包容性，以覆盖更多样化的人群。

恰当的远程操作变得至关重要，其中包括远程监控和数字化证据收集。疫情需要行业在临床试验中更广泛地使用先进的工具和分析方法，也清楚表明疫情之后临床试验也需要得到进一步改善。然而，各个监管机构发布的指南必须紧密结合，以便成功推进创新和以患者为中心的临床试验发展。我们还需要利用过去一年半在疫情期间积累的创造力和能量，建立一个更好、更现代化的临床试验系统，更好地为患者提供服务。

### 各种不同的方法举例

我们创建了一个内部工具，重点描述疫情期间全球卫生机构允许出现的监管方法的差异。该工具最初用于获取全球方法并帮助内部团队应对差异。为此，我们加入了对所有卫生机构发布的指南的解释，包括这些机构所期望的通知方式（图1）。每个国家的监管和临床工作人员都会在Smartsheet数据库中收集并输入信息，之后我们基于这些信息生成图表，直观地展示分析结果。

该图表并非为了提供法律或监管建议，而是作为一个视觉辅助工具，以便了解临床研究团队在不



同国家或地区可能遇到的挑战。经证实，该工具有助于进行内部讨论，我们相信它也会促进外部讨论。理想情况下，监管机构将就不同监管方法背后的基本原理进行对话，并确定未来哪些地方可以将这些差异最小化、甚至消除差异。下图显示了来自八个国家/地区的几个关键主题，以对该问题进行说明。

举例而言，对于是否允许替代方法获得知情同意的问题，我们发现，一些监管机构允许替代方法，一些需要提前通知或批准，还有一些尚未解决这个问题。另外就是患者重新入组的问题：我们发现各个机构的提交要求有所不同，包括无通知要求、要求提交重新入组申请，以及在重新入组前需获得批准。同样，在远程源数据审查或远程源数据验证的能力方面，相关要求也有很大不同，有些机构允许，有些不允许，还有一些介于二者之间。

上图针对一些关键指导性话题，展示了一些国

Country/Health Authority	Enrollment Restart Submission to HA?*	Temp. Use of Telemedicine-Submission to HA?	Protocol Deviations-Required Actions	Guidance Permits Remote SDR/SDV*	Local Labs Submission to HA?	Alternative Methods of Consent-Permitted?	Alternative Methods of Delivery - Permitted?
Australia	Not Required	Depends on Nature of Deviation or Modification	Notify and/or submit in bulk	Yes	Permitted; Requires notification	Permitted	Permitted; No notification required
Belgium	Notification Only	Depends on Nature of Deviation or Modification	Additional considerations. See comments.	No	Not addressed in guidance	Permitted	Permitted; Additional notification/ submission considerations. See comments
Canada	Notification Only	Not Required	Notification	Not addressed in guidance	Permitted; No notification required	Requires notification and/or approval	Permitted; No notification required
European Union(EMA)*	Notification Only	Not Required	Follow Sponsor' s standard procedures	Follows EMA Guidance Under special circumstances	Permitted; Requires notification	Requires notification and/or approval	Permitted; Additional notification/ submission considerations. See comments
Germany	Submission; Approval Required	Depends on Nature of Deviation or Modification	Not addressed in guidance	Under special circumstances	Permitted; Additional notification/ submission considerations. See comments.	Permitted	Permitted; Additional notification/ submission considerations. See comments
Japan	Not Required	Not Required	Document	Not addressed in guidance	Permitted; No notification required	Not addressed in guidance	Permitted; No notification required
UK	Not Required	Not Required	Document	Under special circumstances	Permitted; No notification required	Additional consideration	Permitted; No notification required
United States	Not Required	Depends on Nature of Deviation or Modification	Document	Yes	Permitted; Additional notification/ submission considerations. See comments	Permitted	Permitted; Additional notification/ submission considerations. See comments

\*HA-Health Authority \*EMA-European Medicines Agency \*SDR-Source Data Review \*SDV-Source Data Verification

图1: 监管灵活性图表。八个卫生机构的监管灵活性概述, 用颜色及颜色深浅作出区分, 深绿色代表最宽松或灵活, 深紫色代表最严格或所需的流程最多。橙色表示没有提供指导

家之间存在的差异。我们为50多个卫生机构制定了类似的图表, 以帮助找出问题并支持对话。

我们了解到, 监管机构正在努力作出调整, 并在COVID-19疫情期间从监管灵活性和敏捷性中汲取经验。这涉及到数字化工具、分散式方法、远程医疗和现代统计方法等工具的使用, 以及监管机构对这些工具和方法的认可。根据良好临床实践的要求, 监管机构需要对那些受到疫情影响的临床试

验数据进行审查, 以确定哪些灵活性监管方法适合延续使用。行业需要为监管机构提供信息, 基于证据制定决策, 并为临床试验的未来发展提供信息。所有利益相关者均希望监管方法的调整能够取得更大的进展。要想取得成功, 必须采取全球化的方法。针对不同的方法或指导原则开展对话, 并理解其影响, 将极大地推动未来改进、创新、以患者为中心的临床试验目标的实现。

原文出处:  
<https://globalforum.diaglobal.org/issue/august-2021/>

# 真实世界证据何时可作为医疗决策的依据？

作者: Chris M. Slawewski  
作者单位: DIA  
授权: 本文翻译已获作者授权

COVID-19大流行期间, 各地强制实施社交隔离政策, 但这也带来了一个意想不到的结果——人们对真实世界证据 (RWE) 越来越感兴趣。在进行治疗性药品的监管审评审批时, 真实世界证据可作为传统随机临床试验 (RCT) 证据的替代或补充。

但是, 早在疫情之前, 真实世界数据 (RWD) 生成的RWE就促进了很多决策的制定。疫情来袭之后, RWE在新冠病毒的疫苗及治疗方式的研发中也发挥了重大作用, 并将持续发挥作用。有研究强烈表明, 在疫情消退之后, RWE也仍将成为监管审评审批的一部分, 尤其是 (但不仅限于) 在罕见病/孤儿药领域。

## 从过去到现在

在了解RWE发展方向时, 首先要对其现状进行反思。

根据Duke-Margolis RWE Collaborative共同撰写的评论, 1954年到2020年, FDA审评审批过程中34次用到了RWE。这些案例大多来自肿瘤学、血液学和神经病学领域中罕见病或孤儿药方面的应用: 在治疗领域中, RWE在患者招募和伦理考虑已可以挑战传统RCT模型。FDA借助RWE批准的药品中, 有50%是针对罕见病的, 超过80%获得了孤儿药认定。

最近, 另一项研究基于68家医院详细的临床登记数据, 分析了疫情早期 (2020年3月至5月) 托珠单抗在治疗危及生命的炎症患者时的超说明书用药情况, 研究发现, 与治疗早期并未使用托珠单抗的患者相比, 入院两天后便开始接受托珠单抗治疗

的患者的院内死亡率较低。

一项更具全球性的研究探讨了1998年至2019年期间, 向ICH的三个创始监管机构 (欧盟EMA、美国FDA及日本PMDA) 以及加拿大卫生部提交监管申请时, 如何使用RWE。研究涵盖了以下内容:

- RWD在监管决策中的应用有所增加;
- RWD主要应用于RCT不可行的罕见疾病;
- RWD已应用于所有年龄段的人群 (从儿童到成人);
- RWD主要来源于电子健康记录 (EHR) 和注册登记研究;
- RWD目前可用作主要数据 (存在非比较性数据时) 和支持性数据 (验证结果时)。

该研究还提出了几项建议, 以便推动RWD和RWE的科学发展及应用:

- 医疗保健和医疗信息收集以及平台的变化可对其本身进行优化, 使其后期可用作RWE;
- 当其他研究设计存在困难时, RWE发挥了重要作用;
- RWD在支持临床研究方面潜力巨大, 能够为那些有迫切需求的患者加速医疗产品的审批。



然而, RWD正面临一个重大挑战, 即真实世界中存在多种不同类型的数据, 例如保险公司数据、医院数据库以及患者电子健康记录 (EHR) 等。真实世界数据类型不断增加, 数据收集和传输方式也更加多样化 (例如, 通过可穿戴设备), 这使得真实世界数据用作证据时, 识别和收集也变得更加复杂。

在这些数据框架中, 相关性和可靠性至关重要:

**相关性:** 定义明确的临床结局和终点; 具有代表性且定义明确的目标人群; 偏倚的认定 (包括数据缺失) 以及如何避免偏倚。

**可靠性:** 数据收集来源和流程的完整性, 包括审计跟踪; 随着时间的推移, 不同来源的数据的一致性; 以及数据管理过程中的质量控制。

确定数据是否“与研究目的契合”至关重要。数据管理技术和人工智能的不断发展为数据分析提供了新方法, 但这些方法需要我们更好地理解并运用。如果数据不可靠或分析不恰当, 得出的结果可能无法解释。

### 继续前进

高质量的药物流行病学研究可为监管决策提供一些信息, 而且这种机会也越来越多。目前, 有一些合作项目正在开展, 这将有助于推动RWE在各种背景下的科学发展和应用。

Duke-Margolis RWE Collaborative已制定了几个真实世界数据相关的指导文件, 内容涉及真

实世界数据的质量及相关性、适用性、在真实世界背景下开发研究终点等相关主题。

应FDA要求, Reagan-Udall基金会与“癌症研究之友”组织合作, 启动了“COVID-19证据加速器”计划, 并持续展开观察性研究, 以加快COVID-19疫苗及诊治方法的开发速度, 检验疫情状况下RCT研究难以回答的问题。

为了协助申办方将RWE纳入美国监管系统的申请流程, FDA CDER计划在2021年底之前发布四份有关RWE的指导文件:

· 《真实世界数据: 对电子健康记录和医疗索赔数据进行评估, 为药品和生物制剂的监管决策提供支持》

· 《使用真实世界数据和真实世界证据支持药品和生物制剂监管决策的监管考虑》

· 《向FDA提交申请时, 将注册登记研究作为真实世界数据的数据源》

· 《满足基于一个充分且良好对照的临床研究以及确证性证据的实质性证据标准》

FDA肿瘤卓越中心的“患者之声”项目提供了一个很好的RWE研究示例, 该RWE研究着重关注了传统RCT无法研究或极难研究的患者结局。

希望我们对患者、患者结局的持续关注能够促进RWE科学在监管领域中的应用, 并推动其自身不断向前发展。

本文内容基于DIA 2021全球年会第327场会议——真实世界证据何时可作为医疗决策的依据? 本文贡献: Brian Bradbury (安进)、Winona Rei Bolisli (法国赛诺菲)、Mark B. McClellan (Duke-Margolis卫生政策中心) 和 Yoshiaki Uyama (PMDA); 主席: Nancy A. Dreyer (IQVIA)。

# 癌症生长动力学助力化疗方案的设计

作者: oshua Z. Drago, Larry Norton  
作者单位: Memorial Sloan Kettering, New York  
授权: 本文翻译已获作者授权

在寻求更加有效且毒性更小的癌症疗法过程中, 重点关注研发对抗癌细胞生存活力的药物无疑是正确的。但除了药物本身的发现, 确定它们的最佳应用也同样重要, 不仅要考虑到用药的剂量水平, 还要确定明确的用药日程表。基于此考量, 对癌症生长动力学的深入理解会为我们带来很多受益。研究已经证实, 癌症的生长动力学具有直接的应用价值, 例如在针对原发性乳腺癌设计最佳辅助化疗方案时。此外, 它还可能与当代癌症治疗最激动人心的创新之一——抗体药物偶联物的使用密切相关, 对于这一点, 后面的文章会进行详细讨论。

关于我们对癌症的认知, 最具影响力的两篇论文便是Hanahan和Weinberg针对其“特征”而进行的描述。这两篇开创性著作作为包括如药物靶点在内的等概念的发展提供了指导性作用。但是, 尽管这两项研究对癌症生长的特征做了近乎全面的汇总, 仍忽略了一个事实——癌症普遍遵循一种S形生长模式(sigmoid)。正如后续分析中讨论到, S形生长不能简单归结于癌细胞的自主性。这一观察结果极具实践意义, 也是我们更好地了解癌症的关键。

1825年, Benjamin Gompertz从无数可能的S形曲线中发现了一种最常用于肿瘤学的曲线。其生长速度的最高值(和拐点)大约在理论上平台期生长速度的三分之一处。然而事实上, 自然界中S形曲线的形状存在相当大的可变性, 拐点可能高于或低于平台期生长速度的三分之一。尽管如此, 研究人员仍得出了一致性结果, 即S形曲线与Gompertzian方程的参数高度相关, 这意味着与初始生长较慢的肿瘤相比, 初始生长最快的肿瘤达到的平台期时体积更小。1976年, 有研究首次显示, 这一发现在后续研究中延伸到了许多模型系统, 其影

响也会在后续分析中进行讨论。

## Skipper-Schabel模型与Goldie-Coldman模型

1977年发表了一项实验性观察, 将S形生长动力学从概念带入到了实际治疗应用中。在Vincent DeVita的领导下, 美国国家癌症研究所赞助了Howard Skipper及其同事的研究, 他们确立了化疗的原则, 彻底改变了上世纪六十年代的癌症治疗。他们观点的基础在于, 化疗杀死的是一定比例的癌细胞, 而不是细胞的绝对数量。由于这个比例可以以对数的方式量化, 因此他们的研究成果被称为log-kill模型。(例如, 减少一个以10为底的对数意味着细胞数量减少90%。)他们在开发过程遵循了一些原则, 例如为了达到最佳效果, 尽可能使用最高的剂量, 在肿瘤生长早期便开始用药, 并同时使用多种药物(图1)。这些原则中, 有一些原则的应用具有显著的价值, 这也是该实验室研究在癌症医生中掀起一股热潮的原因之一。这些应用催生了一系列历史性事件, 例如霍奇金病的治愈、围手术期化疗的

发展以及整个联合化疗体系的形成。

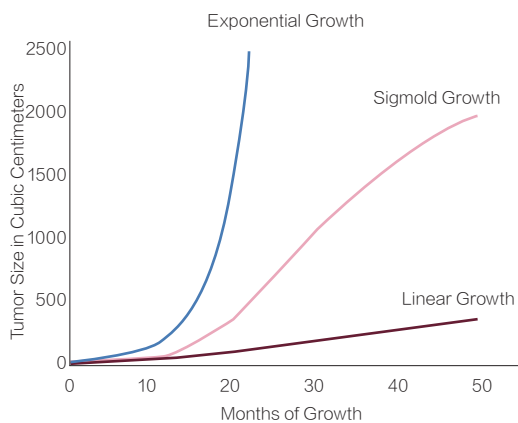


图1.三种常见的生长模型。指数性生长是在小鼠白血病中观察到的生长模式，也是 Skipper-Schabel模型的基础（图2），对于未经治疗的人类实体恶性肿瘤，其预测的从确诊到致死的时间太短。相比之下，线性生长模式的生长速度过慢。S形曲线处于二者中间，更具现实性。

然而，他们使用的主要实验模型是小鼠白血病细胞L1210，这种细胞呈指数生长，并且对化疗非常敏感，但这两个特征并不完全适用于人类疾病。或许正是因为这个原因，该研究做出的一些预测并不尽如人意，例如，大剂量化疗结合自体骨髓移植在乳腺癌的治疗中并未取得成功，总体上看，辅助综合化疗尚缺乏具有普遍性的治愈力。

上世纪八十年代，为了解决这些问题，人们对两个相似但不完全一致的概念模型进行了激烈的辩论。James Goldie和Andrew Coldman认为，问题在于快速出现耐药性是因为发生了自发突变，而不是诱导突变。这个观点让人联想到1943年的“Luria-Delbrück实验”。根据他们的观点，可以推断出一个合理的结论——治疗计划应尽早使用尽可能多的活性药物。他们推断，一旦延迟，就会快速出现抗性克隆。如果有数据证实多药联合无法实现同时给药，他们则主张将这些药物分成两种组合并严格交替使用。

## Norton-Simon模型

对数杀伤理论诞生于一些基于指数生长的肿瘤开展的实验，而Larry Norton和Richard Simon则专注于对数杀伤理论在遵循S形生长的肿瘤中的应用。他们发现，由于在指数生长模型中，相对于肿瘤细胞群体的大小，生长速度总是不变的，因此对数杀伤模型在Skipper的实验中仍然奏效。如果L1210白血病细胞在几天内生长速度提高了50%，那么在此基础上，在同样的时间段内，其生长速度又会提高50%。指数生长中，单位时间的分数增益不会变化，因此杀伤比例不随肿瘤细胞群体的大小而变化。然而，在S形生长模型中，生长速度是持续变化的。Norton和Simon发现，在这些情况下，单位时间的杀伤比例也不是恒定的，而是与相应的生长速度成正比。因此，与生长速度相对较慢的大体积S形生长癌相比，接受同样治疗的生长速度相对较快的小体积S形生长癌受到的细胞杀伤更大。

这便是所谓的“Norton-Simon假说”，现已成功应用于癌症治疗领域。实现最佳癌细胞杀伤对于获得最佳结果至关重要，根据该模型的理论，这一

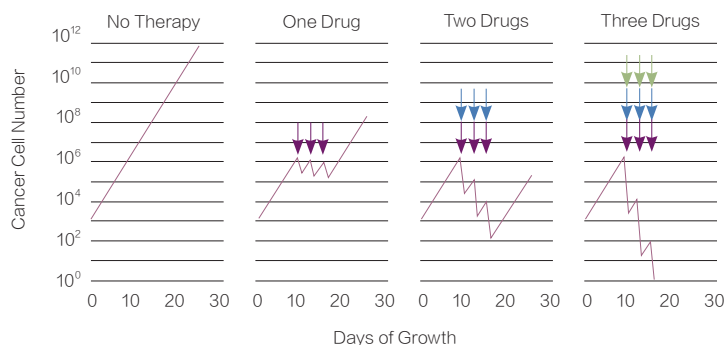


图2.白血病癌细胞生长和治疗反应的Skipper-Schabel模型。肿瘤呈指数生长（半对数图中呈现直线）。每次给药，三种不同药物（红色、蓝色、绿色）均可杀死90%的细胞（1个以10为底的对数）。两种药物联合可以杀死99%的癌细胞，而三种药物联合使用可以杀死99.9%的癌细胞，这种程度可能已经足以根除疾病。

点可通过三种用药方案的创新来实现（图2）。第一种方案是遵循剂量反应关系，但这并非提高剂量水平，而是避免不必要的剂量降低。这一理念主张，应在单独药物的剂量可以保持在有效剂量水平而无需因过度毒性而降低到低于有效剂量时才使用联





合疗法。

当然，这种方法可能会限制联合用药方案中的药物数量，当在药物敏感性分析中发现细胞异质性时，这便会成为一个问题。那么，第二个解决方案便是采用联合治疗方案，而这个方案需基于第一个原则构建，并以序贯的方式进行，完成一个治疗周期后，再进行下一个周期的治疗，而不是严格的交替进行。这与Goldie和Coldman严格交替的方法形成对比，二者之间具有重要差异，但这种差异可能不易被察觉。

第三个创新是通过缩短治疗的时间间隔，增加给药频次，在尽可能短的时间内实现癌细胞杀伤（以减少残留肿瘤细胞在治疗间隔期的生长）。这种方式需要在第一个周期的治疗之后肿瘤尺寸达到最小的程度时，开始第二个周期的治疗，通常被称为“剂量密度”方案。粒细胞集落刺激因子（G-CSF）的发展是这一原则的验证。尽管剂量密度与高剂量水平都可称为“剂量强化”，但二者之间仍具有明显的区别。应该注意的是，序贯治疗也是剂量密度的一种形式，因为Goldie-Coldman严格交替的方案会随着时间的推移稀释每个药物组合，所需的治疗周期也会更长且更加分散。

原文出处：  
<https://globalforum.diaglobal.org/issue/august-2021/>

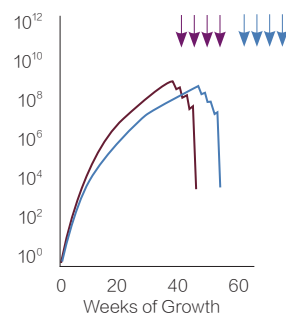


图3. Norton-Simon模型。肿瘤呈S形生长（半对数图中呈现弯曲）。图中有两条曲线，黑线仅对图中用黑色代表的疗法（黑色箭头）敏感，红线仅对红色疗法敏感。（对每种治疗仅产生部分敏感不会改变模型的结论。）对数杀伤与肿瘤大小无关，与生长速度成正比。为了达到每种治疗的最佳剂量水平和剂量密度，进行序贯治疗，而不是低剂量疗法联合使用。

### Norton-Simon模型的实验确认

有关Norton-Simon模型的实验确认，有两项值得注意的临床试验，这两项试验均在原发性乳腺癌的术后治疗中应用Skipper的第二个原则来治疗小型肿瘤。第一个试验由Gianni Bonadonna及其同事发起，该试验对乳腺癌的交替治疗方案（CMF和阿霉素）和序贯治疗方案进行了对比。研究结果印证了Norton-Simon假说，即序贯治疗方案更具优越性。第二项研究是CALGB 9741，由Marc Citron领导进行。该试验在Craig Henderson等人早期试验的基础上，确立了当时标准治疗方案（阿霉素和环磷酰胺）序贯紫杉醇的治疗价值（图3）。CALGB 9741试验发现，治疗间隔为两周的治疗方案（即剂量密度）与当时传统的三周方案相比，前者的治疗结果明显更优。此外，即使将辅助化疗分为单药阿霉素，然后是单药紫杉醇，再是单药环磷酰胺，也观察到了同样的结果，这进一步挑战了联合化疗同时性的要求。上述研究结果催生了20多项后续试验，涉及37,000多名受试者，在进行总体分析时，这些试验结果明确证实了Norton-Simon假说的原则。

因此，S形生长具有实质性的临床意义，而且也已得到充分证实。然而，这些结论已经超越了传统细胞毒性药物最佳剂量方案设计的层面，未来可能会有更多研究将这些原则应用于新疗法的研发，尤其是抗体-药物偶联物。

# 癌症生长动力学对抗体药物偶联物的进一步开发产生的影响

作者: Joshua Z. Drago, Larry Norton  
作者单位: Memorial Sloan Kettering, New York  
授权: 本文翻译已获作者授权

癌症的生长模式一直是极具吸引力的话题,但尚未得到充分重视。正常细胞的自主生长是呈指数增长,而癌细胞的生长模式与之不同,它们的生长模式呈S形曲线增长。正如2021年8月作者在Global Forum上发表的一篇文章所述,现已有研究表明,在原发性乳腺癌的治疗中,癌症的S形生长模式有助于决策者制定有效的抗癌化疗方案。但是S形生长背后的病因学理论又是什么?对这个问题的探索能否用于新型抗癌治疗方案的优化,尤其是对于一些关键机制与化疗不同的抗体药物偶联物(ADC)?

2005年,来自Joan Massagué实验室的Andrew Minn等人发表了一项观察结果:与亲代、低转移性细胞株相比,造成肺癌转移高发的衍生癌细胞株在移植部位(小鼠乳腺脂肪垫)的生长更快。基于Ki67增殖指数评估,这种生长速度的提高与存在较高比例的分裂细胞无关。那么,肿瘤是如何在这样的情况下反而生长的更快呢?

2006年,有人针对这个谜团提出了一种可能的解释:也许,除了肺部等远端转移外,癌细胞还可以转移回原位,即乳腺脂肪垫,并在肿瘤的原发位置再次生长出很多病灶,因此,尽管单个病灶的增殖比率较低,但总增殖比率却有所提高。

这种现象称为肿瘤细胞的“自我种植”。之后,Massagué实验室的Mi Young Kim等人对这种现象进行测试和验证。最近,Jonathan Weissman及其同事通过单细胞DNA测序在人类肿瘤异种移植体中观察到这种现象。

## 自我种植与肿瘤微环境

肿瘤细胞的自我种植具有许多潜在的临床意

义。它在肿瘤生长动力学中的应用如下:如果肿瘤通过自我种植而生长,那么它生长的主要部位一定与其周围环境的接触空间有关,现在通常将其称为肿瘤微环境。换句话说,肿瘤至少有一部分是从外向内生长的,而不仅仅是从内向外生长。

这意味着肿瘤生长可以用一个几何模型来解释。例如,假设肿瘤是一个球体结构,其外围表面积将与其直径的平方成正比,而内部体积将与其直径的立方成正比。由于随着瘤块变大,与直径的立方相比,直径的平方将会增加得更慢。因此,随着肿瘤增大,外部与内部的比例会逐渐缩小。

因此,由外向内生长的相对速率会随着肿瘤的增大而降低,从而导致了S形的生长模式。当然,肿瘤瘤块并非简单的球体,所以我们也并不是单纯地在谈论平方或者立方这样的指数。但是从几何学的角度来看,如果外部空间的维度(一个指数)小于内部空间的维度,那么基本几何概念仍然适用。

因此,S形生长本质上是癌细胞与其微环境之间关系的生物学表现。癌症本身与其周围微环境存在一定的关系,对于那些高度依赖这种关系癌症而

言,其生长速度会高于不依赖这种关系的癌症,而且基于上述几何原理,前者可能会更快地将这种刺激机制消耗殆尽,这为我们上一篇讨论Gompertzian参数之间的关系提供了一个可能的解释。

自我种植不仅会诱导新血管生长,还会增加白细胞的肿瘤浸润。最近的一些研究表明,肿瘤浸润白细胞本身可能会含有致癌突变,但其产生的全面影响仍有待确定。此外,微环境的诱导变化也是癌细胞的成功种植重要条件。因此,我们可以做出一个相对合理的假设:那些抗癌效果显著的抗体药物偶联物之所以成功,部分原因就在于它们运用了上面提及的几何因素,干扰肿瘤微环境,杀死癌细胞。

## ADC的特性及机制

所有ADC均由三个必要成分组成:单克隆抗体、小分子化药毒物和连接两者的连接子(图1)。其中,单克隆抗体通常靶向癌细胞上的特定蛋白质抗原。该机制的理念在于以靶向方式将高杀伤性小分子细胞毒性药物递送至目标癌细胞中。因此,ADC因其公认的选择性结合能力,破坏并杀死癌细胞,时常被比作抗肿瘤药物中的“靶向导弹”或“特洛伊木马”。然而,ADC的作用机制实际上要复杂得多。目前尚不存在完全稳定的连接子。这种不稳定性使得小分子化药毒物在与肿瘤细胞接触之前就在外周循环及肿瘤微环境中得以释放。

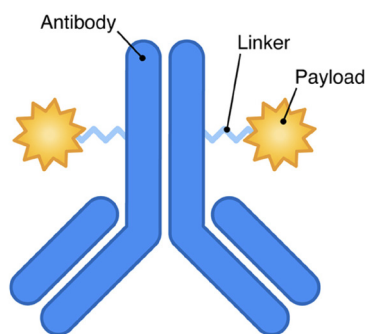


图1. ADC是“组合式”药物,每个组成部分(抗体、连接子和小分子化药毒物)都会影响其临床特性。目前,大多数ADC都采用人源化或嵌合单克隆IgG1抗体骨架;然而,有些ADC则采用IgG2、IgG4甚至双特异性抗体。连接子分为两大类:可裂解的和不可裂解的。二者都旨在维持ADC在体循环中的稳定性,释放小分子化药毒物,进而响应肿瘤特异性环境因素,例如酸性、还原性或蛋白水解条件。ADC使用的典型小分子化药毒物包括高效微管抑制剂(奥瑞斯他汀、美登木素生物碱)或DNA损伤剂(加利车毒素、喜树碱),由于治疗窗口狭窄,这些药物不适合在ADC之外进行全身给药。当从可裂解的连接子释放时,ADC中的小分子化药毒物可能是亲脂性的,并通过细胞膜扩散,产生旁观者杀伤效应(bystander effect)(见图2)。典型的ADC药物抗体比(DAR)为2:8。

利用这一特性,研究人员专门开发了下一代ADC,让脂溶性小分子化药毒物进入癌细胞后释放。这些毒物分子可以跨膜扩散并对相邻细胞发挥细胞毒性作用,包括不表达抗原靶点的细胞。这种所谓的“旁观者效应”对某些ADC的活性至关重要,尤其是在靶标抗原低表达或异质性表达的肿瘤中(图2)。

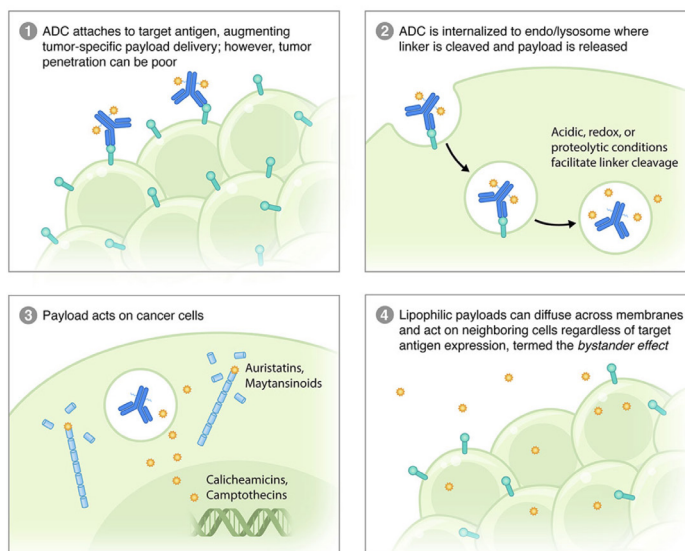


图2. ADC的作用机制很复杂,我们对其了解才刚刚开始。1) ADC在选定靶标抗原后,可通过与效应细胞的结合(抗体依赖性细胞毒性)引发免疫原性反应,并抑制致癌靶标的下游信号传导。ADC的分子量大小和结合位点的屏障效应会阻碍肿瘤渗透。2)为了使小分子化药毒物得到最佳释放,大多数ADC需要内化,这个过程中,酸性、氧化还原或蛋白水解条件会对连接子造成破坏。3)当前ADC中的小分子化药毒物可抑制微管蛋白聚合或引起DNA损伤,但一些实验性ADC携带的小分子化药毒物功能广泛。许多小分子化药毒物在次纳摩尔浓度下具有细胞毒性。4)在靶标抗原低表达或异质性表达的肿瘤中,旁观者效应对ADC活性的作用至关重要。

精准的靶向治疗对药物靶点呈同源表达的癌症尤其有效。然而,在处理靶点抗原异质性表达的肿瘤时,精准靶向恐会变成一种缺点。出于这个原因,ADC可能会在这两种情况下实现双赢:高度的靶向性,而且能够杀死附近微环境中缺乏靶点表达的细胞。除了无靶点表达的癌细胞外,易受攻击的还有基质细胞——白细胞、内皮细胞、成纤维细胞。此外,这种无差别杀伤的方式会对肿瘤微环境产生显著影响。例如,现已有研究证实,ADC联合细胞毒性药物可通过增加肿瘤浸润淋巴细胞、促进抗体依赖性细胞毒性来增强抗肿瘤免疫力。

ADC的药代动力学和药物效应动力学是新兴的研究领域。然而,很明显,虽然ADC结合了抗体



和小分子化药毒物,但ADC与未连接的单克隆抗体和细胞毒性药物之间存在巨大差异。由于抗体-抗原相互作用、连接子的稳定性和裂解机制以及小分子化药毒物特性的变化,不同的ADC会有明显不同的表现。ADC很大,因此在大型肿瘤中的扩散速度相对较慢。当组成ADC的抗体对高表达的靶点抗原的亲合力较高时,ADC可能会在肿瘤表面耗尽,而无法渗透整个肿瘤,这便是结合位点屏障效应。尽管不同药物的肝清除率不同,但ADC的清除速度通常比未连接结合的单克隆抗体更快。

因此,实验室和临床研究中还有很多发展和提高的机会。其中,最佳给药方案设计是目前需要解决的一个问题。对此,基于肿瘤的生长动力学方面的思考可能会对解决此问题有所帮助。例如,目前尚无获批的ADC可与粒细胞生长因子常规联合使用,尽管有研究证实这种组合能够引发治疗限制性骨髓抑制。与传统的细胞毒性药物化疗相同,剂量密度原则在ADC药物中同样适用,而且基于之前所述的表面积和体积之间的关系,可能更适用。根据几何学原理,小体积肿瘤比大体积肿瘤的肿瘤微环

境界面更大。有些肿瘤(即生长速度较快的肿瘤,自身维持一个较小的体积,但它们会通过转移来增加整体癌症负荷,包括向原发器官转移)可能更加依赖肿瘤微环境。因此,在经过治疗后肿瘤体积缩小时,ADC可能会是进一步杀伤癌细胞的理想方式。

由于抗原浓度的变化,这种效应可能会被放大。对于ADC,细胞毒性药物递送的肿瘤特异性剂量、抗癌活性,与肿瘤内靶标抗原的数量成正比。这一点在含有HER2(许多类乳腺癌中的原型靶点)的ADC中有所显示:HER2高表达或同源表达的肿瘤对靶向HER2的ADC的敏感性更高。但随着时间的推移,靶点的表达水平并非一成不变,尤其是在ADC的治疗下。事实上,靶点抗原表达水平下调或缺失是对ADC治疗产生抗药性的重要机制。

这就提供了一种可以使用诱导-增强策略的可能性。首先,通过ADC之外的治疗方式缩小肿瘤体积,当肿瘤的表面积与体积比和抗原浓度都达到对ADC敏感的程度时,再使用保留到这个阶段的ADC进行巩固治疗。现已有研究证实,非靶向剂量密集序贯疗法可以提高原发性乳腺癌的治愈率,因此,以靶向的方式利用这一概念可能更加有效。此外,这些考虑与生物标志物的发现有关,因为目前能够优化ADC活性的肿瘤特异性抗原的阈值水平及空间分布还尚未明确。

因此,ADC作为一类治疗剂,尽管还有很多工作需要完成,但其诸多优势仍然存在深远意义。ADC的主要优势是明确的,即以分子特异性的方式将细胞毒性药物递送至肿瘤细胞。然而,ADC如何影响肿瘤微环境以及如何根除癌细胞根除的问题仍需进一步阐明。此外,如何优化剂量、用药方案及患者选择策略也需进一步研究。到目前为止,这些药物已经显示了相当不错的活性,这将会激发以原则为导向的研究并促进创新,改善结果。在这一探索过程中,药代动力学、生长动力学和几何动力学等动力学原理将会发挥重要作用。毫无疑问,未来几十年,以创造创新为动力,ADC将会实现更多突破性进展,为疾病治疗带来更多希望。



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



# 读点儿不一样de

## 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

