

DIA 全球论坛 | 中文版

Global Forum

2022年7月刊

P4 预防性癌症疫苗

预防性癌症疫苗已经开始崭露头角

此前, 已有四届诺贝尔医学奖和生理学奖颁发给了那些发现癌症可能是由传染性病原体引起的科学家, 这为癌症的疫苗预防提供了机会。乙肝病毒疫苗以及人乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗已经通过预防这些致命的癌症挽救了数百万人的生命。针对其他已知致癌病毒的疫苗也正在开发中。

P8 远程智能试验与数字疗法

具有代表性的临床试验为癌症登月计划提供动力

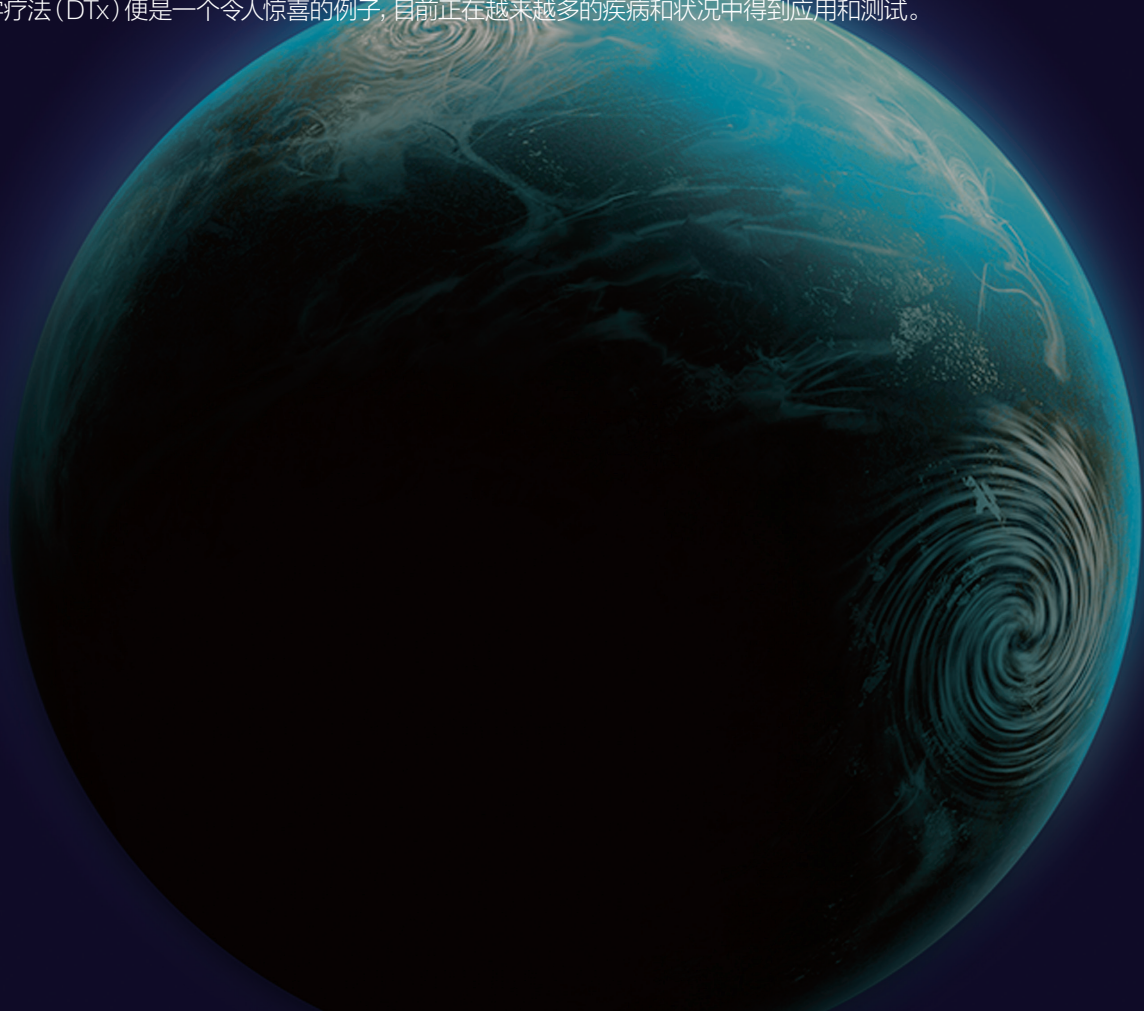
2021年, 美国新诊断出的癌症病例约为190万例, 并且已有60万余人死于癌症, 即每天有超过166人死亡。2022年癌症登月计划再次启动, 旨在在未来25年内将这一数字至少减少一半。多样化人群的纳入、更佳治疗方式的开发等问题优化会为这一目标的实现提供动力。

P11 远程智能试验与数字疗法

数字疗法为癌症患者带来了惊人的新益处

利用混合式远程智能临床试验模型加速上市

数字技术对我们的交流方式、信息共享和创造方式产生了深远的影响。目前, 数字技术也对医疗保健领域产生了一定的影响。数字疗法 (DTx) 便是一个令人惊喜的例子, 目前正在越来越多的疾病和状况中得到应用和测试。



导读



大家应该还记得2016年初奥巴马签署引起医学界轰动一时的“癌症登月计划”（Cancer Moonshot）。登月计划指的是治愈癌症面临着巨大的挑战。登月是一件需要历经困难、长期坚持的项目，而癌症的治疗亦如此，而人类最终登上了月球，以此寓意人类最终会攻克癌症。当时身为该计划的组长，现任美国总统拜登登台后宣布重新启动白宫的“癌症登月计划”，承诺在未来25年内努力将癌症死亡率降低50%。目前“癌症登月计划”进展如何？本期Global Forum特别版的主题是“五年与崛起”。让我们一起“回首过去，展望未来”，强调需要反思和创新的关键领域，这将有助于将癌症研究推向一个新的发展水平。

当时提出建立10个平台：从分子诊断通过基因组测序，检测癌症突变位点和治疗靶点；到蛋白质组学的筛选癌症蛋白标志物；免疫治疗；癌症预防和控制；大数据分析；APOLLO平台（患者的纵向学习和优化系统）；共临床试验中心（CCCL）；癌症科学应用研究所（IACS）；T细胞表达嵌合抗原受体（CAR-T）细胞疗法；生物和免疫肿瘤研究的转化平台（ORBIT）努力把基础和应用的科研成果转化应用于临床实践。目前已经这些领域实现了突飞猛进的成就。这几年大家有目共睹肿瘤的机理研究、早期诊断、筛查、大数据分析、资金的投入、临床试验的突破、肿瘤患者生存率提高、肿瘤患者生活质量以及科普预防的进展。

本期从如下几个题目具体介绍“癌症登月计划”：预防性癌症疫苗突破；临床试验为癌症登月计划提供动力；数字疗法为癌症患者带来了惊人的新益处；mRNA技术在肿瘤治疗的潜力；远程医疗改善癌症患者沟通和管理增加临床研究的可及性。

人类与癌症斗争已经百年，希望不久将来再也不是谈癌色变，肿瘤治疗逐步成为慢性病管理，甚至彻底治愈，完成癌症登月的计划。

引言



亲爱的Global Forum读者，

癌症已经以各种各样的形式影响到了我们所有人的生活。无论是我们经历的诊断及预后相关的痛苦，还是治疗负担及其副作用，癌症都会显著影响患者及其护理人员生命轨迹和长期前景。

由于成年及儿童癌症患者迫切需要得到新型疗法的治疗，其生存结局也迫切需要得到改善，2016年，癌症登月计划（Cancer Moonshot）应运而生。当时，据估计，美国160万余例新发癌症以及595,690例癌症相关死亡，因此，癌症需要更好的治疗方案。2016年也同样见证了技术的快速发展，精准医学、基因组学和创新免疫疗法取得巨大进步，其相关的突破性进展也为当今的癌症患者带来诸多获益。

自2016年以来，我们看到，治疗范式发生巨大转变，这标志着肿瘤科学迎来了所谓的“黄金时代”：新的恶性肿瘤标志物得以发现，推动了个性化医学开发出有效的靶向免疫疗法，并奠定了基础国家数据生态系统。目前，我们还有一个共同目标，那就是改善临床研究和试验中的种族和民族多样性以及年龄代表性的问题，从而推进早期癌症检测方法和治疗方法的开发，优化所有患者的结局。我们承认，美国在降低癌症死亡率方面取得了巨大进展，有几十年来的科学成果作为后盾，为癌症的预防、早期发现和新型疗法提供了强大的支持。

尽管取得了这一进展，但据估计，到2022年底，还会有200万例新发癌症患者（即每天新诊断出5,250例癌症），并且仍有60.9万人可能死于癌症。这告诉我们，要想加快科学创新的进程并减少美国和世界各地癌症的流行和发病率，我们还有更多工作要做。

2022年适时重新启动的癌症登月计划为患者及其家人带来了更大的希望、提供了更大的公平性和新的可能性。它意味着政府承诺会在财政上支持关键的科学工作，而这些工作将为转化科学的有效发展提供动力，并为最需要的人群提供挽救生命的治疗方法。

本期Global Forum特别版的主题是“五年与崛起”。我们正在“回首过去，展望未来”，强调需要反思和创新的关键领域，这将有助于将癌症研究推向一个新的发展水平。从2016年专家蓝丝带报告提出建议并取得进展，到讨论数字治疗和技术的作用，再到临床研究中更准确的患者代表性，以及发现新型mRNA技术在肿瘤学中的作用，我们相信本期特别部分将引起Global Forum读者的极大兴趣，并激发整个科学界的灵感。

六月也是成千上万的肿瘤学家和其他专业人士和患者权益倡导者共聚ASCO（美国临床肿瘤学会）学习和分享癌症研究和治疗最新进展的月份。Global Forum看到了很多来自世界各地的人士都怀揣坚定的胜利意志，每天都在与癌症作斗争并为之努力。我非常荣幸能够担任此次癌症登月计划Global Forum特别版的编辑，并衷心感谢DIA借此机会为这个重要话题的讨论做出贡献。

Ebony Dashiell-Aje
癌症登月计划 Global Forum 特别版编委

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

P1 卷首语: 导读

P2 引言

预防性癌症疫苗

P4 预防性癌症疫苗已经开始崭露头角

远程智能试验与数字疗法

P8 具有代表性的临床试验为癌症登月计划提供动力

P11 数字疗法为癌症患者带来了惊人的新益处

利用混合式远程智能临床试验模型加速上市

技术前沿与投入

P14 mRNA技术剖析: 该技术治愈癌症的潜力是什么?

P17 开展技术投资, 优化患者健康结局

DIA社区

P19 真实世界试验与上市后确证性试验

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



预防性癌症疫苗已经开始崭露头角

作者: Olivera J. Finn

作者单位: University of Pittsburgh School of Medicine

授权: 本文翻译已获作者授权

1966年、2005年、2008年以及2020年的诺贝尔医学奖和生理学奖均颁发给了那些发现癌症可能是由传染性病原体引起的科学家, 这为癌症的疫苗预防提供了机会。针对导致肝癌的乙型肝炎病毒 (HBV) 的疫苗以及导致宫颈癌的人乳头瘤病毒 (HPV) 的疫苗已经通过预防这些致命的癌症挽救了数百万人的生命。针对其他已知致癌病毒的疫苗也正在开发中。目前, 已知只有十分之一的人类癌症具有传染性病原体, 而最常见的癌症, 如黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌和脑癌、T细胞淋巴瘤和B细胞淋巴瘤以及多发性骨髓瘤, 似乎没有通过接种疫苗来进行预防的可能性。然而, 现在很清楚, 免疫系统可以通过分子表达来识别非病毒性癌症, 这些分子虽然不是病毒或细菌引起的, 但由于与正常细胞相比在癌症上的表达存在差异, 因此对免疫系统而言也属于外来的“入侵者”。这些分子便是我们所熟知的肿瘤抗原, 同时也是非病毒性癌症预防性疫苗的候选者。

致癌病毒以及预防癌症的常规疫苗

迄今为止，研究人员共发现了七种病毒和一种细菌可导致多种人类癌症。这些病毒感染了全球很大一部分人口，虽然感染并非都会导致癌症，但足以导致每年数十万例癌症发病。因为无法预测哪些人体内的感染可以治愈，哪些人会不幸罹患癌症，所以在生命早期、暴露之前进行一般性疫苗接种已被证明可以大大降低人群的患癌风险。每年约有60万例宫颈癌确诊病例，其中98%是由HPV引起的。研究人员在HPV疫苗批准和实施8年后对6000万接种者开展了研究，数据显示，在13岁至19岁之间接种疫苗的女孩中，HPV感染减少了83%。最近对全球170万女性开展的后续研究表明，如果接种疫苗，宫颈癌的发病率会降低90%。该疫苗的另一个显著益处在于还有可能预防HPV阳性患者的头颈癌，这种癌症在男性中更为普遍，因此男性和女性都需进行疫苗接种。HBV疫苗也出现了类似的情况，新生儿接种疫苗大大降低了肝癌的患病风险。

这些预防癌症的疫苗属于常规类型，基于病毒抗原，诱导对病毒和病毒感染的细胞产生反应。这些疫苗会让免疫系统做好对抗病毒的准备，例如脊髓灰质炎疫苗、水痘疫苗以及腮腺炎疫苗。HBV和HPV疫苗获得成功，但遗憾的是，目前还有很多此类疫苗尚未研发成功。虽然疫苗的研究和开发需要时间，但更多疫苗没有开发出来的主要原因是缺乏足够的资源投资来加速这一进程。这一点从科学家、政府和制药公司决定整合各自独特的资源从而使得COVID-19疫苗得以迅速开发方面便得到了充分的体现。迄今为止，COVID疫情已经夺去了620万人的生命，但由于疫苗的开发和接种，COVID疫情也正在消退。然而，癌症却一直存在，每年大约会造成1000万的死亡。现在，是时候全力以赴并加大投资，从而开发针对病毒性或非病毒性癌症的预防性疫苗了。

非病毒性癌症预防性疫苗的漫漫长路

此前的一些错误假设阻碍了非病毒性癌症预防性疫苗的开发。

其中一种错误假设认为，不存在一种抗原，

能够让疫苗引发抗肿瘤反应的同时不会对正常细胞产生反应。自研究人员在多种人类肿瘤上发现了大量肿瘤抗原，并且证实了一些抗原能够有效激发免疫体统避开正常细胞对抗肿瘤时，这种观点便长期存在。

另一个假设认为，肿瘤抗原是自身抗原，它们要么诱导免疫耐受（对自身不产生反应），要么只引发弱免疫，无法对抗癌症。同样，许多自身衍生的人类肿瘤抗原的特征被描述为能够在没有任何自身免疫的情况下引发肿瘤特异性免疫。

还有一个假设是，预防性疫苗的试验往往需要数千名参与者以及20-30年的观察期来评估其预防潜力。由于人们对家族史、特定基因突变（例如BRCA1和BRCA2）或特定生活方式（例如大量吸烟）的理解不断加深，人们对诸多特定人群的患癌风险因素已经有了一定的了解。目前，研究人员已经开发出了用于预测风险的复杂算法，这些算法可以极大地促进预防性癌症疫苗试验的设计，而这些试验可以在相对较少的具有明确患癌风险的个体患者中进行，并且能够在相对较短的时间内进行。

在癌症治疗中提高癌症疫苗有效性——一些失败尝试

期望癌症疫苗实现治疗的有效性是没有先例的。除了在感染后和暴露后立即接种的狂犬病疫苗外，其他所有疫苗都是预防疾病而非治愈疾病。一些基于最有潜力的肿瘤抗原的癌症疫苗（包括病毒引起的癌症上的病毒抗原）最初的时候需要在转移性疾病中进行测试，之后再在微小残留疾病中进行测试。这种观点是基于另一个错误假设：癌症与传染病不同，可能有更长的干预机会窗口——从原发肿瘤切除到疾病复发之间的时间，可能需要数月到数年。经过多年的疫苗开发、新抗原、新佐剂和递送系统的优化，人们才意识到，疫苗无法改变临床病程可能并不能归因于疫苗不好。即使是在预防HPV感染和宫颈癌方面效果很好的HPV疫苗，一旦癌症已经形成，也将失去效果。这一点在动物模型也得到了体现：疫苗在健康小鼠中具有高度免疫原性，可以保护小鼠免受肿瘤攻击，但对已形成的

肿瘤几乎没有或根本没有活性。因此，在肿瘤发展的早期接种疫苗比等待更可取。

三十多年来杰出科学的发展、最好的免疫学成果以及最新的技术均未能生产出有效的治疗性疫苗。然而，这项工作促进了癌症和免疫系统领域的重大发现。现已明确，当一个人被确诊为癌症时，其肿瘤细胞便已经逃脱了免疫控制，并且此时，肿瘤和肿瘤微环境中的其他抑制细胞和因素会深刻地改变并抑制免疫系统发挥作用。许多免疫抑制机制（即所谓的检查点）为治疗提供了新的靶点。CTLA4是肿瘤用来抑制T细胞活性的首批检查点之一，阻断CTLA4会重新激活黑色素瘤患者的T细胞，并在某些情况下完全消除肿瘤。这是首个证明免疫系统在某些情况下可以重新参与对抗癌症的案例，也是治愈性免疫疗法的首个案例，该疗法在2018年又获得了一个诺贝尔免疫学奖。

预防性疫苗可能终于出现了

免疫系统的主要作用之一是检查是否有存在肿瘤的风险并试图预防肿瘤的发生。癌症的免疫监测在消除早期病变或防止其进展为癌症方面最

为有效。许多人类肿瘤会具有明确的癌前阶段，并且为了检测这些癌前病变，现已开发出多种先进的技术（例如乳房X光检查、内窥镜、CT和MRI扫描仪），还有一些特定的身体检查和血液检查（例如用于检测宫颈癌的巴氏涂片、用于检测结肠癌的结肠镜检查、以及用于检测前列腺癌的PSA水平测试）。一些癌症可被手术切除，而有一些则可采取持续监测的策略。

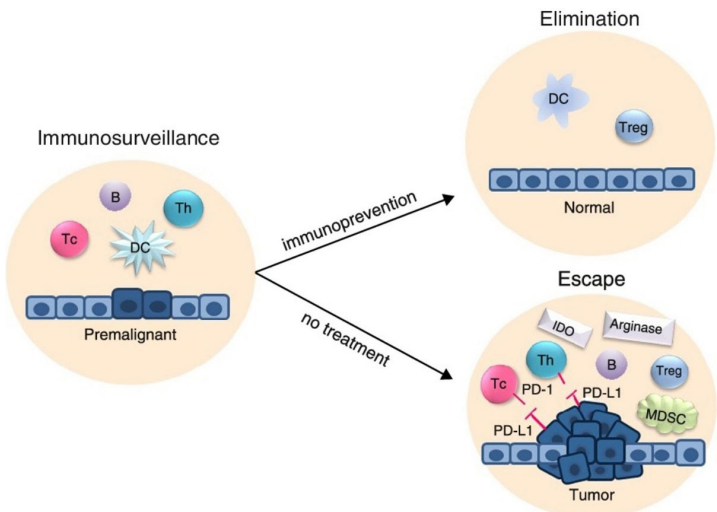
确诊癌前病变是发生免疫逃逸的迹象，并且会增加患癌风险。大多数患有癌前病变的患者具有免疫能力，并且预计对疫苗的反应比癌症患者更好。在这个阶段，利用疫苗对抗癌前病变上表达的抗原，进而加强免疫监视，可能会完全清除病变或者阻止其发展为浸润性癌症（图1）。幸运的是，那些无法作为治疗方式的疫苗中，很多共享肿瘤抗原都在癌前病变上表达，而且研究人员已经准备在该背景下对这些疫苗进行测试了。

预防性疫苗最重要的测试便是其引发的免疫反应的安全性。一些临床前研究和临床研究已经证实，这些疫苗在癌前病变中比在癌症中更具免疫原性。其中，第一项研究在宫颈及外阴上皮内肿瘤、CIN和VIN的女性患者中进行了HPV疫苗的测试，以防止其病变进展为癌症。研究发现，该疫苗具有免疫原性、安全性并可有效消除CIN和VIN病变。

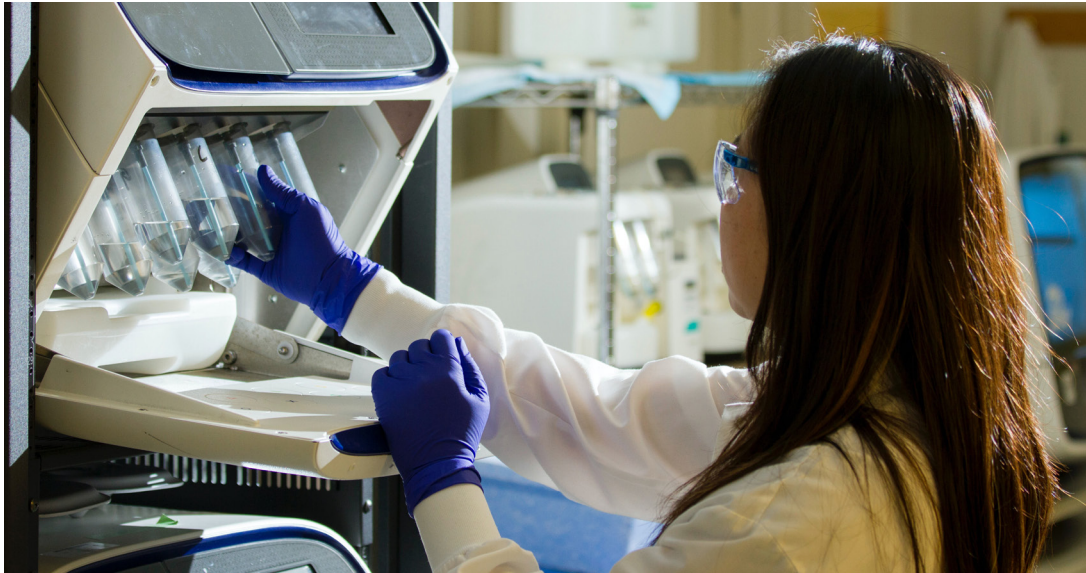
2008年至2012年间，首项非病毒性癌症疫苗试验在有晚期结肠腺瘤（结肠癌的癌前病变）病史的患者中接种了MUC1疫苗。研究发现，该疫苗具有高度免疫原性，可产生免疫，并且没有任何自身免疫或其他副作用。2014年至2020年期间进行的一项后续随机安慰剂对照试验也发现，疫苗可能具有一定的有效性。对疫苗产生响应的患者的腺瘤复发减少了38%。该试验共招募了110例患者，所有结果均在5年内获得，结果显示了在较少的试验参与者中以及在相当短的时间内测试预防性疫苗的潜力。

另一项临床试验正在进行中，该试验在女性导管原位癌（DCIS，浸润性乳腺癌的前兆）患者中进行hTERT疫苗的测试。此外，还有一种预防性疫苗将很快在林奇综合征患者中得到测

图1. 开发预防性癌症疫苗对加强癌症免疫监视的重要性。在各种致癌因素的影响下，健康组织开始发生癌前变化，提醒免疫细胞在此部位聚集，并产生大量抗原特异性细胞和抗体，从而清除异常细胞。如果不及时治疗，这些病变会导致侵袭性癌症的发生和免疫抑制性肿瘤微环境的建立。如果使用预防性疫苗加强免疫反应，则可以消除癌前细胞，并恢复健康组织。



Tc, 细胞毒性T细胞; Th, 辅助T细胞; B, B细胞; DC, 树突状细胞; Treg, 调节性T细胞; MDSC, 髓源性抑制细胞; IDO和精氨酸酶, 免疫抑制可溶性因子; PD-1和PD-L1, 免疫抑制细胞表面分子。



试，林奇综合征会引发多发性结肠息肉，并且发展为结肠癌的风险较高。研究人员在林奇结肠息肉中发现了几种具有移码突变（frame-shift mutations）的抗原，目前正在临床前小鼠模型中进行测试，以选择疫苗的最佳候选者。

其他计划中的试验包括用于预防癌前腺上皮内瘤变（PanIN）患者胰腺癌的KRAS突变疫苗、用于预防结肠癌的多抗原疫苗，以及用于预防卵巢癌的抗苗勒管激素（AMH）受体II疫苗。

这些已完成、正在进行或计划中的试验正在明确预防性癌症疫苗的测试和实施途径，首先是在患有癌前病变的个体中进行测试，这些患者的部分免疫反应已经受到损害，但仍然可以正确测试安全性和有效性；其次是在无病变但患癌风险较高的人群中进行测试。

预防性癌症疫苗：风险-获益vs风险-风险

2004年，科学家、癌症倡导者、监管机构和政府机构在华盛顿特区召开会议，讨论癌症预防问题。Clifton Leaf作为记者参与了会议，当时他刚刚在《财富》杂志上发表了一篇广为阅读的文章，“在人类与癌症的战争中，我们为什么失败？如何打败癌症”。会议要求对此话题进行评论，

几乎每个人都谈到了各种预防方法的“风险获益比”。由于获益方面正在研究探索中，因此对风险担忧占了上风。轮到Clifton Leaf发言时，他提出了一个极佳的建议，即把对“风险与获益”的讨论转变为“风险与风险”的讨论，即探讨“有所为”的风险与“不为”的风险。全球范围内，每年有超过1900万例癌症病例和1000万人死亡。

患者及其家属不仅要承受确诊癌症的痛苦以及大多数癌症治疗导致的发病，还要承受巨大的经济负担。国家的医疗保健预算已经因癌症治疗成本而紧张，而且随着癌症发病率的升高，这些预算可能会继续增加。因此，需要在全世界范围内（包括低收入国家）推行一种明智的人道主义及经济政策，以对癌症预防进行更大程度的投资，特别是在开发安全、实用、有效且经济实惠的疫苗方面。在疾病预防和疫苗领域进行投资具有一定的风险，即某些方法可能会失败，或者某些疫苗可能无效或有毒；此外，这项工作将需要大量金融投资（主要是经济实力强大的国家）。如果不加大对预防及疫苗的投资，我们将面临持续增长的癌症负担，人类痛苦增加，还会为世界经济带来巨大的金融压力，这些终将会阻碍可持续发展。显然，后一种风险是我们不应该承担的。

具有代表性的临床试验为癌症登月计划提供动力

作者: Sans Thakur

作者单位: Medable

授权: 本文翻译已获作者授权

2021年,美国新诊断出的癌症病例约为190万例,死于癌症的患者为608,570人,即每天有超过166人死亡。2022年癌症登月计划再次启动,旨在在未来25年内将这一数字至少减少一半。

自2016年癌症登月计划启动以来,美国国家癌症研究所为其分配了18亿美元,现已花费一半以上(10亿美元)。然而,进展缓慢。2017年,FDA专员Robert Califf博士创立了肿瘤学卓越中心,他经常提到,在克服进展过程中的障碍方面,技术创新应发挥关键作用,尤其是在临床研究中的人群代表性不足时,包括(但不限于)少数族裔、妇女和老年人。2022年4月,FDA发布了指南草案,针对多样化人群的纳入、更佳治疗方式的开发,以及疾病(在代表性不足的社区,某些疾病的发病率分布不均)对抗方法的优化问题,提出了一系列建议。

Califf表示,“该指南还进一步阐述了我們如何支持政府的癌症登月目标,即解决癌症护理中的不公平问题,进而确保美国的每个社区都能获得尖端的癌症诊断、治疗和临床试验参与机会。”

癌症登月计划的“火箭燃料”的重要组成部分不仅包括技术创新,还包括充足的患者代表性;二者之间有着千丝万缕的联系。远程智能临床试验(DCT)技术包括了远程数字工具,是接触更广泛的患者群体及开发普遍有效疗法的关键。简而言之,如果我们引入了合适的患者,我们便有可能为所有人群提供最好的药物。目前,我们正处于医

学十字路口,如果不改变研究的完成方式,新型癌症疗法的发现及其有效性将会受到威胁。

公平肿瘤学研究的三大障碍

癌症登月计划的再次启动遇到了三个主要障碍:经济、意识、文化不信任,这三大障碍将会阻碍最需要参与临床试验的人群广泛参与试验。

对于许多人来说,参与试验通常是一个不愉快、高成本且耗时的过程。对于许多有临床试验需求的人来说,请假、交通费用和儿童保育都是其能力范围之外的因素,可悲的是,这些人群所患的疾病正是研究人员想要试图治疗的疾病。尽管超过40%的美国人口由不同族裔人口组成,但这个群体仅占临床试验参与者的5%到10%。

另一个障碍在于固有的意识。对临床研究的早期认识对于医学的进步很重要,对自身健康需求的认识同样重要。大多数患者(尤其是族裔少数群体)不知道临床研究是一种护理选择(CRAACO)。临床研究通常仅限于大型教学机构,这意味着服务这些少数族裔的当地医院或社区中心等场所并没有参与临床试验的机会。此外,CRAACO通常缺乏实际操作性,因此医生也不会



鼓励这些患者参与，因为他们知道，参与临床试验的障碍足以令人望而却步。

此外，还有文化和历史问题。由于过去的滥用行为，一些人群对科学界持怀疑态度，这一点可以理解，而对于另一部分人群而言，语言、习俗和宗教差异等问题也是直接阻碍其参与研究的因素。例如，一些女性由于担心试验药物会损害其生育能力或未来孩子的健康，往往不愿服用——这可能是由于历史上曾有过研究性药物导致新生儿严重出生缺陷情况的发生（最显著的是沙利度胺）。同样，老年人群对于成为“试验对象”也心存警惕，因为参与试验的人群中，65岁及以上的人数远低于年轻人，尽管事实上美国50%的新发癌症病例发生在这个年龄组。癌症这一疾病可能会使临床试验参与者的留存问题面临更为严峻的挑战，因为其疾病的严重程度会使患者担心参与试验可

能会进一步危及其原本就不佳的健康状况。

临床试验的代表性不足具有严重影响，特别是在肿瘤学这种治疗极具复杂性的领域。年龄、遗传、性别、体重、种族、环境等因素的不同往往会导致患者对同一种药物产生不同的反应，其中便有可能会包括更高的死亡率和更低的生活质量。例如，一项研究发现，不同种族的人对近20%的新药的反应会存在显著差异。这不仅是因为固有的生物学差异，还有生活经验方面的因素，例如，有色人种的压力率往往更高，且环境毒素暴露率也更高。

目前，人们对传统临床试验模型的固有偏见，加之癌症本身的复杂性，是否会阻碍癌症登月计划目标的实现？急性髓性白血病是一种快速进展的血液和骨髓癌，确诊为急性髓性白血病的患者在整个治疗过程中不仅要承受身体上的副作用，

还要与疾病带来的心理上的副作用作斗争。恶心和疲劳使患者亲自就诊尤其具有挑战性，除了医生面诊之外，前往研究中心的交通费用也很高，而且就诊过程若包括输血等侵入性检查还会非常耗时。如果患者回家之前要进行研究评估或者需要额外前往研究中心，那便会很容易超出患者的承受范围。

DCT改变了游戏规则，不仅可以加速癌症研究，还可以加速更好的癌症治疗方法的开发，帮助各种生物学特征的患者，而不仅仅是白人男性群体。

远程智能临床试验正在改变现状

DCT正在成为许多治疗领域的首选研究模型。DCT通过减轻患者负担，改善了患者招募并提高了留存率，并且最关键的是，有助于提高代表性人群的平衡。DCT与新兴的社区药房模型相结合，让90%的美国人在5英里范围内便可找到一个研究中心，可以推动真正的癌症登月计划的进展。

对于那些接受高强度治疗的癌症患者而言，往返于研究中心可能过于费力或者根本无法前往，而DCT则可以避免这种长途劳顿。事实上，《美国医学会杂志》(JAMA)曾发表一项研究，结果显示，对于农村人口和少数族裔在肿瘤学试验中的代表性不足的问题，传统试验地点的分布可能是其中一部分原因。DCT可以免去大多数(如果不是全部)现场访视。

患者已经看到了远程解决方案的价值。一位已进入三年维持和监测阶段的急性淋巴细胞白血病幸存者表示，“现在，我与我的肿瘤科医生进行视频访问，这减轻了很多负担，在肿瘤学试验的早期阶段，面对面访视可能无法完全被取代，但虚拟技术可以减轻长期负担。”

无休止的文书工作也可以在DCT中得到远程处理。来诊所进行定期输液的患者通常会需要填写一份问卷，以便医生了解其近期的感受。DCT解决方案可以利用移动设备更频繁地评估这些数

据，从而更好地了解健康影响相关的生活质量。传统试验使用直截了当的方法来评估症状，而研究人员现在可以使用可穿戴设备进行远程实时数据捕获，以便在诊所之外的环境下了解症状进展与治疗时机的直接关系。

这些非侵入性传感器已经应用于癌症研究中的预防、风险、检测、诊断、治疗和生存的各个方面。Digital Biomarkers for Care是一项癌症登月研究，该研究使用智能手表持续收集、评估并分析数据，旨在衡量和了解那些接受癌症治疗、并有可能经历诸多长期或迟发性副作用的患者的生活质量。在另一项研究中，传感器被用于跟踪患者声音的变化，这种变化可能会提醒研究人员注意患者喉咙病变的生长情况。

推动所有癌症患者治疗进展的动力

有超过60万人的生命和数十亿美元的资金(2019年美国产生的癌症护理相关的国家患者经济负担为210.9亿美元)处于危险之中，癌症登月计划需要新的动力。DCT和相关技术便是其所需要的“燃料”。DCT技术可以通过加速试验进程节省35%的成本，并可能增加50%(1.5亿美元-4.5亿美元)的收益。

从患者登记到健康检查，智能手机已经取代了面对面访视。可穿戴设备比以往任何时候都能更早地检测到症状，并实现预防性且更加有效的护理。临床医生和研究人员正在实时监测患者对治疗产生的反应。总之，DCT正在减轻肿瘤患者的沉重负担。

这些结果对患者和研究人员都更好，不仅降低了护理成本，同时还提高了临床试验参与者的留存率。研究界必须协同努力，将这些解决方案整合并应用到常规临床护理中，从而优化研究的参与者的代表性、促进更快的批准，并降低市场上产品的失败率，并为所有人群带来更好的健康结果。

数字疗法为癌症患者带来了惊人的新益处

利用混合式远程智能临床试验模型加速上市

作者: Joel Morse
作者单位: Curavit Clinical Research
授权: 本文翻译已获作者授权

数字技术对我们的交流方式(例如智能手机)、信息共享(例如社交媒体)和创造方式(例如2D和3D打印)产生了深远的影响。目前,数字技术也对医疗保健领域产生了一定的影响。最新的也可以说是最令人兴奋的例子便是数字疗法(DTx),即通过结合软件和通信来解决健康问题的医学疗法。DTx正在越来越多的疾病和状况中得到应用和测试:2型糖尿病、充血性心力衰竭、肥胖症、阿尔茨海默病、痴呆、哮喘、药物滥用、高血压、焦虑、抑郁等。

数字健康还是数字疗法?

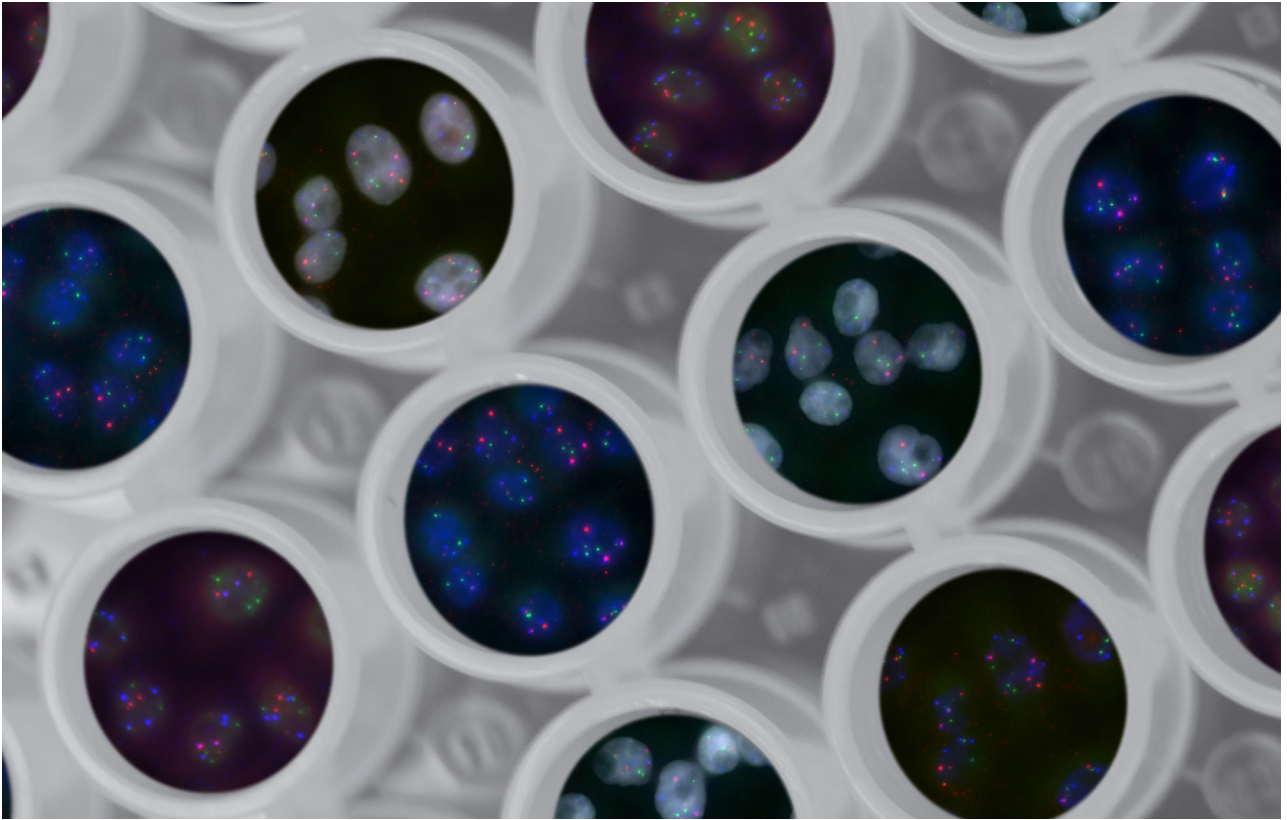
研究人员和政策制定者对数字健康、数字处方方法(prescription digital therapeutics)以及辅助医疗保健人员进行患者治疗的软件进行了区分:数字健康是指所有类型的健康相关的交互方式;处方数字疗法是指已获得监管批准的应用程序或工具;而辅助医疗保健人员进行患者治疗的软件通常作为一种医疗设备或SaMD,在美国由FDA设备和放射健康中心监管。三者之间,一个类别可能与另一个类别存在重叠,但在几乎所有情况下,都需要以临床试验的形式进行严格的评估,以清楚地证明数字技术的影响,即使监管批准不是最终目标。

一家TOP10的制药公司在各个治疗领域都进行了数字疗法的开发,该公司的数字健康、肿瘤学研发负责人表示,“数字解决方案的应用案例可能基于多种目的,这些用例推动了其批准途径,尽管最终目标可能有所不同,但他们具有同样的价值和重要性。数字疗法无论是用于消费者健康评估,还是用于试验或常规护理环境中,遵循使用案例的相关指导并精心开发评估框架对于严谨且负

责地进行患者健康状况评估至关重要。”

在DTx发展成熟的同时,许多研究人员一直在对肿瘤护理的社会以及以患者为中心两个层面进行评估,特别是在当下,肿瘤护理正成为DTx发展过程中的参与者。癌症患者面临的诸多挑战为肿瘤学领域健康相关结局的优化带来了一些机会:手术、放疗、化疗和/或免疫肿瘤学均已开展数年,并为患者带来了一些显著的副作用。患者的睡眠、饮食模式和身体活动可能会受到影响。对于许多患者来说,仅仅忍受治疗过程就是一种胜利了,更不用癌症本身为其带来的痛苦了。

研究人员认为数字疗法可以提供帮助。一家致力于改善癌症患者心理健康的上市前处方DTx公司正在对新型DTx产品进行各种临床试验,这些产品旨在改善癌症相关的痛苦,这些痛苦不仅会影响患者的生活质量,还有可能影响其应对癌症诊断和治疗的能力,而这种影响会涉及近一半的癌症患者。该公司称,“数字疗法在帮助患者缓解癌症治疗相关痛苦的同时,还有助于缩小癌症治疗的差距。”DTx产品可能会包含认知行为压力管理(CBSM),而且CBSM已针对癌症患者定制



方案,并且众多相关临床研究显示,CBSM可改善患者情绪健康、身体健康和总体生存。

一家TOP10制药公司的数字健康负责人补充道,“我们将继续优先考虑数字疗法的研究和开发,从而进行实时、持续的患者监测,其中包括了治疗的副作用以及表明疾病进展的症状,其目的是让患者坚持治疗,减少副作用和不良事件,这种对治疗耐受性的改善可能会增加治疗的益处。”

至少在过去十年中,研究人员采取了各种形式的数字健康或治疗行动,并且一直在记录良好的结果,例如可以延长患者生存时间、帮助患者更好地坚持治疗并提高其生活质量(QoL)。2017年在法国开展了一项针对肺癌患者的研究,该研究对两种患者症状的监测方式进行了对比,一种是使用DTx进行监测,第二种是使用标准的流程进行监测,研究最终非常成功,因而提前停止,对照组的患者被转移到接受数字干预的研究组。数字干预组的中位总生存期为22.5个月,而对照组为

14.9个月。

纪念斯隆凯特琳癌症中心开展的另一项基于应用程序的症状报告研究发现,实体瘤癌症患者的中位总生存期延长了5个月,同时治疗期间的生活质量也有所改善。研究人员总结道,“其中潜在的作用机制之一便是这些应用程序可对患者症状产生早期反应,从而防止后期出现不良后果。”

尽管取得了这些早期成功,但各个组织通常还要进行必要的临床试验,以强化数字干预对所有利益相关者的价值,这些利益相关者不仅包括监管机构、医生和患者,还包括寻求卫生经济学数据的支付方。DTx制造商越来越倾向于开展远程智能临床试验(DCT),因为DCT在速度、效率、数据质量和以患者为中心方面存在诸多优势。

现在,在COVID-19疫情之后,DCT利用软件将患者与试验联系起来,并且已成为一种被广泛接受的试验模型。在DCT模式下,第一可以尽量减少或避免患者亲身往返试验中心;第二,可以

与试验参与者进行频繁的互动(在使用可穿戴医疗设备的情况下,可以实现全天24小时监测);第三,几乎可以打破地域限制,从而纳入更具代表性的人群参与试验。

此外,DTx和DCT之间是存在基本的一致性的。由于DTx是软件,不同于口服或注射制剂,因此不涉及药物的实体分配或给药等问题,这与DCT通常没有实体的站点是同样的道理。这种模式不存在物流的问题:没有运输、存储、控制链、冷藏或生物危害;此外,可以在DTx应用程序内部捕获临床终点的相关数据,这使得DCT非常适合进行DTx研究。然而,在肿瘤学中使用传统研究联合DTx的情况下,可能需要进行一些现场访视,因此“混合式DCT”可能是一种理想方式。

以下是混合式DCT在肿瘤学DTx开发中的三个主要优势:

DCT能够促进患者招募、留存及参与

长期以来,患者的留存和参与一直是临床研究中的挑战,但DCT对数字治疗研究产生了独特的积极影响。对于那些远离研究中心或因各种原因无法前往试验地点的参与者而言,DCT提高了其参与研究的便捷性,也提高了他们对临床试验的可及性。此外,申办方无需在临床试验中心进行所有评估,便可以从大大扩展的地理区域成功招募患者。向更多参与者开放研究不仅可以优化患者库,还可以减少过度招募(考虑到可能会有失访或退出的情况)。

远程智能化提高了成本效益

DCT通过节省时间来降低成本。例如,药物临床试验中最大的单一时间消耗便是患者招募,这可能需要占用整个试验持续时间的三分之一甚至更多,并导致试验被贴上“高成本”的标签。同样,招募不同的患者群体并让他们参与DTx研究也是一大困难。DCT通过扩大患者招募的地理区域,提高了更具代表性的患者群体的招募速度。此外,DCT避免了传统试验的诸多负担,降低了DTx

研究的退出率。

DCT除了节省时间、带来经济利益之外,还可以节省人力成本,并大大减少对研究中心和基础设施的需求。事实上,对于许多成长中的DTx公司来说,程序漫长的实体试验并非必要条件,因为它们与随机2期或3期研究的范围或需求不同。DTx公司进行试验所需的技术与传统药物试验所需的技术大不相同。此外,DTx试验所需的大部分软件已经嵌入到研究中使用的DTx应用程序中,因此不需要那些传统处方药临床试验所需的组件(例如EDC软件)。这并不是在弱化远程智能临床试验的有效性——只是更自然地简化了。因此,DTx公司可以只选择所需的技术,避免为那些应用程序的完整功能或不相关的内容付费,进而可以大幅节省成本,预计会缩减为原来的1/20甚至更低。

这对患者也有好处。患者在使用一个应用程序完成所有试验表格后发现,相比于使用不同设备或反复前往研究中心,此类试验参与方式要容易得多。同样,患者体验的优化会降低研究退出率,从而节省出更多资金,并改善试验数据。

使用DCT提高数据质量

DCT使DTx公司能够直接从患者最舒适的地方收集真实世界的的数据,最大限度地减少“白大褂”效应,即患者在接受临床医生面诊时,会产生血压升高的反应,从而对数据质量产生可量化的影响。纳入更广泛(更多样化)的试验人群意味着收集的数据更能反映真实世界的情况;此外,还可从患者互动中收集更精确数据,而这种潜力可以转化为更精细的数据分析。

一家TOP10制药公司的数字健康领导者总结道,“数字疗法通常由医生开具处方,并联合药物一起使用,因此我们可以非常合理地预期,未来几年我们会看到更多的DTx与药物的组合方案出现在肿瘤学领域。将创新的新型疗法与基于证据的数字健康解决方案相结合,是我们可以更全面地思考癌症患者护理,从而改善其健康结局的一种方式。”

mRNA技术剖析： 该技术治愈癌症的潜力是什么？

作者: Reem Yunis
作者单位: Medable
授权: 本文翻译已获作者授权

RNA分子疗法已有数十年的历史，最初在动物模型中显示出了良好的前景，其中一些最终在临床试验中也显示出了一定的潜力。信使RNA (mRNA) 疫苗的研究始于二十世纪九十年代，当时研究人员在小鼠身上进行了首个mRNA流感疫苗的测试。尽管mRNA前景广阔，有可能将完整的mRNA直接递送到细胞中，但mRNA发展成为一种治疗方式仍然面临一些技术挑战。



其中，一个关键障碍在于mRNA的分子不稳定并且会迅速分解，但纳米技术的进步为此提供了解决方案。脂质纳米颗粒（LNP）可以进行mRNA分子封装并促进这些分子进入细胞，并在细胞中得以释放进而转化为蛋白质。随后，这些蛋白质便会触发免疫反应。

幸运的是，自2020年3月疫情开始，mRNA疫苗技术的安全性和有效性便已得到证实，因此，mRNA技术也已准备好迎接黄金发展期。mRNA新冠疫苗的成功和安全性激发了人们对更多mRNA疫苗工作的热情。检索PubMed后发现，mRNA疫苗相关的论文数量从过去15年（2005-2020年）共150篇飙升至仅2021年一年就1,000余篇，仅在2022年的前四个月就有近750篇论文发表。

几十年的mRNA疫苗研究促成了mRNA新冠疫苗的成功，但这些研究不仅限于传染病领域。事实上，Moderna和BioNTech（与辉瑞合作）的研究团队多年来一直专注于mRNA癌症疫苗的研究。目前在ClinicalTrials.gov上注册的mRNA癌症疫苗相关介入性临床试验已有74项。FDA对mRNA新冠疫苗的批准为预防性和治疗性mRNA疫苗对抗癌症带来了新的期望。2022年2月，癌症登月计划的再次启动为未来七年的癌症研究提供了18亿美元的资金，并且尤其关注于癌症预防性mRNA疫苗的开发。

进展可喜

mRNA疫苗的简单性和多功能性使其成为一种有吸引力的癌症治疗方式。此类疫苗的运作方式类似于配备了精密机械的“组合体”。一旦进入细胞，mRNA便会得到迅速翻译，并产生用于编码的蛋白质。这种蛋白质随后被称为抗原，并由免疫系统中的成分（主要组织相容性复合体，即MHC I/II）精准地呈递给细胞毒性T细胞，进而诱导抗肿瘤反应。这种抗肿瘤反应是基于对抗原（蛋白质）的仔细选择，使抗原选择成为mRNA癌症疫苗成功的核心。从根本上说，基于肿瘤抗原的mRNA疫苗旨在实现高肿瘤特异性，并诱导强烈且可控的抗肿瘤反应。目前有几种不同类型的抗原均已用于mRNA癌症疫苗的开发，每一种都

有各自的优缺点。

早期，肿瘤相关抗原（TAA）是在肿瘤中过表达的蛋白质，是很有吸引力的候选者。然而，TAA也在正常细胞中表达，因此会导致免疫耐受性并使其效果降低。另一类mRNA抗原是肿瘤特异性抗原（TSA）。

TSA是在正常细胞中不表达的新抗原，因为它们是在肿瘤细胞基因组发生突变而产生的结果。因此，TSA具有很强的肿瘤特异性和免疫原性，并且比基于TAA的方法具有更好的疗效。

肿瘤基因组测序的进步以及个性化/精准医疗的发展趋势正在推动多种新抗原mRNA癌症疫苗的尝试。虽然此类方法具有一些优势，但目前新抗原的制备往往需要很长时间：平均需要160天。不幸的是，由于从筛查到测序再到疫苗研制的过程中，患者肿瘤基因组可能会发生快速变化，这便有可能会降低其有效性。因此，改进技术以及预测性分析方法，进而实现快速筛查并识别肿瘤新抗原，对于mRNA癌症疫苗的持续有效开发至关重要。

其他类型的抗原包括免疫调节分子和肿瘤抑制基因，此外还有mRNA癌症疫苗与检查点抑制剂的组合。这些抗原均具有巨大的前景，并且正在尽快进行评估，但其进展取决于科学研究和临床试验的必要资金。癌症登月计划便可以解决这个问题。

mRNA疫苗的进步部分归功于mRNA递送载体方面取得的突破。递送载体的安全性、稳定性、负载能力和佐剂效果，以及它们到达靶细胞、呈递抗原和激活免疫细胞的能力都要经过仔细评估。用于癌症的mRNA疫苗的主要递送机制包括脂质体及其衍生物。脂质体可以结合mRNA并将其传递给免疫细胞，然后诱导抗原特异性免疫反应。由于LNP的大小、结构稳定性且半衰期更长，LNP作为mRNA疫苗的递送载体正在逐渐普及。

癌症的预防及治疗之路，我们身在何处？

1995年，研究人员首次展示了含脂质体的mRNA可激发免疫反应，自此之后，mRNA癌症疫苗领域已经取得了长足的进步。这项概念验证

研究 (proof-of-concept study) 为基于 mRNA 的癌症疫苗技术奠定了基础。

此后，基于上述研究结果及其他研究进展，2002年，首个1期临床试验结果得以报告。该研究表明，将编码前列腺特异性抗原 (PSA) 的 mRNA 转染到自体树突细胞 (DC) 后，会在所有转移性前列腺癌患者中诱导 T 细胞免疫反应。2009年，一项转移性黑色素瘤可行性 1/2 期研究显示了积极的结果，该研究为 21 例患者使用了一款编码多种 TAA 的 mRNA 疫苗并诱发了免疫反应，其中一例患者出现完全缓解。

迄今为止，许多 mRNA 癌症疫苗已在临床试验中得到了测试。一些疫苗已获得监管批准，包括用于治疗非肌层浸润性膀胱癌的卡介苗 (BCG)；用于治疗转移性前列腺癌的 sipuleucel-T，以及用于治疗晚期黑色素瘤的 talimogene laherparepvec。此外，还有两种预防性癌症疫苗也获得批准，这标志着数百万人朝着癌症预防迈出了重要一步：一是针对 HPV 病毒（会导致宫颈癌和头颈癌）的疫苗，第二款是针对乙型肝炎病毒（会导致肝癌）的疫苗。2021年，FDA 发布了 BNT111 的快速通道认定 (fast-track designation)，BNT111 是一款黑色素瘤疫苗，在一项 2 期临床试验中，使用 mRNA 编码黑色素瘤中普遍存在的 4 个肿瘤相关抗原 (TAA)，并与免疫检查点抑制剂联合使用。经证实，该联合疗法可以诱导针对黑色素瘤细胞的持续且强烈的抗原特异性免疫反应，从而有效延长患者的生命。

在 2022 年的美国癌症研究协会 (AACR) 年会上，研究人员分享了他们的 CAR-T 细胞 + mRNA 疫苗疗法研究结果，其中 14 例患者中有 6 例肿瘤要么消失了，要么体积大幅缩小。该结果将 CAR-T 疗法的使用从血癌扩展到实体瘤，并展示

了联合疗法的治疗前景和临床试验的价值。

癌症登月计划不再是天方夜谭

通过利用患者自身免疫系统的力量，治疗性疫苗证实了癌症主动免疫疗法的可行性。选择 mRNA 方法的多样性和灵活性可实现单独或组合编码抗原和免疫调节分子，随后诱导和调节适应性和先天免疫反应。mRNA 疫苗是安全的，因为它们不存在整合到宿主基因组中的风险，在细胞中瞬时表达，无感染性，并且由于它们不诱导自身免疫而具有良好的耐受性。此外，mRNA 疫苗相对容易控制，其无细胞生产消除了生物污染的风险，安全且经济，从而保证快速大规模生产。

要想全面快速地实现基于 mRNA 的疾病预防和治疗的潜力，还需要应用新型、创新的研究模型，例如远程智能临床试验 (DCT)。随着越来越多的研究人员采用数字技术并减少传统试验参与负担的 DCT，我们将看到更好的人群代表性且更丰富的真实数据，从而加快适用于每种生物学特征的药物的上市时间。

DCT 和 mRNA 技术一起可以加快突破性癌症疫苗的批准，并更快地为患者提供个性化、挽救生命的治疗，因而促进癌症登月计划这一长期承诺的实现。

开展技术投资，优化患者健康结局

作者: Candice Del Rio
作者单位: Curavit Clinical Research
授权: 本文翻译已获作者授权

改善预防保健和慢性病管理有助于减缓衰老过程。在美国，65岁及以上的人口在过去十年中增长了三分之一以上，预计到2060年，85岁及以上的成年人口将增加近三倍。然而，寿命的延长也伴随着风险。基因突变的管理通常由身体的必要的修复能力完成。然而，随着年龄的增长，基因突变的数量也会增加，而这有可能会导导致癌症。事实上，67岁及以上的人群占癌症患者的一半，并且癌症已成为85岁及以上人群的第二大死因。对此，我们有责任采取一些相应的措施。



虽然研究的主要目的是学习，但临床研究也在尽可能地推动治疗的发展。许多肿瘤患者都知道，要想获得最先进的药物，可能需要参与临床试验，尤其是那些患有侵袭性疾病的患者。与其他疾病组相比，癌症试验在进行患者招募时，对患者的年龄限制最少，部分原因在于，与实际年龄或存活年龄不同，生理年龄（或符合遗传和生活方式的年龄）才是患者耐受严格治疗方案和相关毒性能

力的更好指标。年龄较大通常与器官功能下降和体能状态评分较差有关，这对于没有能力管理治疗相关的并发症的机构而言，是具有一定风险的。此外，申办方更愿意尽量减少其药物的负面影响；对此，许多癌症临床试验的年龄上限为70岁至80岁。然而，令人失望的是，参与试验的癌症患者的平均年龄要比未参与试验的同类癌症患者小6.49岁。从本质上讲，符合临床试验参与资格的癌症患

者通常更年轻、健康状况更加良好，并且更有可能耐受研究方案，而年龄较大、风险较高的患者则无法立即获得可能延长生命的治疗。最有可能需要创新疗法治疗的人群将不会从严格的试验过程中获益。

幸运的是，这些患者正在广泛利用技术的力量：超过一半的65岁及以上美国成年人拥有智能手机，而75%会使用互联网。与纸质表格相比，癌症患者更有可能完成基于网络的问卷调查。肿瘤学研究人员通常认为，亲自跟进对于确保研究参与者的安全和健康至关重要。但这引出了一个问题，即错过面诊的风险是否大于年老体弱患者的转运风险。除非患者病情严重到需要住院治疗，否则他们在舒适的家中不是更好吗，至少在试验期间的部分时间内还可以避免传染性感染？

一项研究表明，接受远程医疗改善了癌症患者与医疗保健提供者的沟通，住院人数减少了38%，再入院人数减少了31%，并且患者的生活质量得到了提高。这一点至关重要，原因在于，相比于生存时间，老年癌症患者更在意生活质量。对于癌症患者而言，胃肠道不适和疼痛等未经治疗的症状会迅速变得严重。在接受化疗的患者中，使用数字家庭症状跟踪工具可实现模式识别、严重程度检测和实时的症状管理，并将症状负担降低43%，在减少急诊就诊次数的同时还可降低成本。

随着技术的不断发展进步，我们不仅可以体验4D视频游戏，在外地旅行的同时调控家中的室温，并从个人使用的设备上进行物体打印，但是，我们仍以古老的方式进行临床研究。投资于健康事业无疑与投资于娱乐一样重要，但试验参与者仍然习惯于纸质调查、长期就诊并承受一些迟发性不良事件。如果说临床研究有机会跟上技术驱动的行业步伐，那这个时机就是现在。老年癌症患者必须成为这项努力的焦点。

目前，已经有先驱者致力于这一使命的探索。伊利诺伊大学厄巴纳-香槟分校的健康、老龄化、研究和技术合作组织(CHART)构建了一个以研

究为重点的“智能家居”平台，以了解老年人如何从使用智能电器、辅助机器人以及家庭传感器中受益。此类工具对某些人来说似乎是一种奢侈，但对于那些原本就依赖护理人员来满足基本健康需求并以期实现正常生活状态的人而言，这可能是必不可少的。由于某些人群有能力去做更加年轻化、更健康的人可以做的事，尽管方式可能会有所差异，但如果这些辅助工具的使用会提高这些人群参与临床试验的能力，那么行业赞助商也应予以充分的关注。此外，智能设备和工具的成本问题也不容小觑。保险覆盖范围和报销计划可能会对负担能力产生很大影响。传统(不太新的)技术通常具有使用成本较低甚至无使用成本的优势，例如，手机应用程序、可穿戴设备和语音操作的移动助理。

需要注意的是，在老年人群最大限度地使用技术确实存在一定的阻碍。例如，一小部分人群难以在小屏幕上阅读、操作声控软件并且理解不断演变的术语。然而，这些挑战并非不可克服。了解老年人如何利用技术是朝着正确方向迈出的一步。通过让多学科研究团队与患者及其护理人员进行丰富的讨论，开发真正智能、可定制的技术具有巨大的潜力。不久之后，增强现实(AR)眼镜就可以用于轻松查看及完成药物日记，并且参与线上健康状况访视。当留置导管检测到循环红细胞水平较低时，自动呼叫临床医生可能会指日可待。一点远见、一些创造力，并与技术相结合可以让研究人员将更多的精力集中在收集和生成有意义的远程随访数据上，从而最终改善老年患者的治疗机会和结局。

目前，我们只能希望我们的父母、祖父母，甚至未来的自己，即使在面对癌症时，也能在晚年保持健康活力，而且不是孤身一人，而是与我们年迈的亲人相伴一起。为了实现这一目标，我们可以通过应用技术并跳出原有框架进行思考，提高老年患者对癌症临床研究的可及性。

真实世界试验与上市后确证性试验

撰稿人: 沙琳琳
审阅人: 廖珊妹

DIA中国统计论坛第十三期以“真实世界试验X上市后确证性试验”为主题,特邀DIA中国顾问委员会成员、清华大学医学院临床试验中心执行主任陈晓媛博士担任主持,百济统计执行总监廖珊妹博士为主讲,主要从法规要求、假想案例、以及试验设计中的统计要点等多方面阐述如何更科学合理地利用真实世界研究的方式满足上市后确证性试验的要求。并基于假想案例,与常规临床试验设计相比,真实世界研究在科学性、操作性、时限、经费等多方面的优劣。

真实世界试验与上市后确证性试验 (PMC)

近几年来,真实世界试验越来越被各国监管机构重视,相关讨论也日益增多。CDE发布了很多的相关指南,对于真实世界证据应用场景,有很多不同的方面,比如流行病学特征和病因研究、预后、医疗政策和卫生经济等,主要和上市后确证性试验相关的交叉范围是实际疗效和比较疗效效果(新药上市晚期)。

上市后确证性试验(PMC: Post Marketing Confirmatory),FDA的定义是To demonstrate clinical benefit for drugs approved under the accelerated approval,主要是指上市后在更多的人群中更长时间内观测到跟真实的临床终点更接近的一个真实世界证据。

基于真实世界研究的确证性试验的试验设计

流程主要如图1所示。

CDE对于境外已上市境内未上市化学药品申请,有以下几个关键考虑点:在中国的临床需求、安全性有效性的证据以及数据的质量和丰富性、是否有PK/PD的种族差异(图2)。

对于境外已上市境内未上市化学药品申请,海外已经有安全性疗效性数据的药物,对于不同的数据情况,可以CDE关于临床试验的要求参考不同的研发策略:

- 如果疗效、安全信息、种族差异数据充分,同时已有中国人群数据或没有中国人数据但属于缺乏有效治疗的急性疾病、罕见病等,可以考虑申请豁免试验。
- 如果疗效安全信息足够,种族差异数据缺



图1

境外已上市境内未上市化学药品申请

► 关键考虑点

- 中国临床需求
- 安全性有效性证据
- 种族差异



| | | | |
|--|--|---|---|
| 1. 已有临床数据丰富性 Registered Clinical Trial Data Post-marketing Clinical Trial Data Dynamic assessment data from Regulatory | 2. 海外数据质量衡量 GCP requirement Accuracy, completeness, authenticity, traceability Inspection (overseas, domestic) | 3. 了解种族差异及PK特征 The ethnic difference of PK/PD BA/BE, DDI | 4. 总体安全及有效数据 Confirm totality evidence of efficacy and safety Trade-off the benefit and risk |
|--|--|---|---|

图2 <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/05ae71806207059992afae80572e841>

DIA community

基于RWS的PMC的试验设计特殊考量点

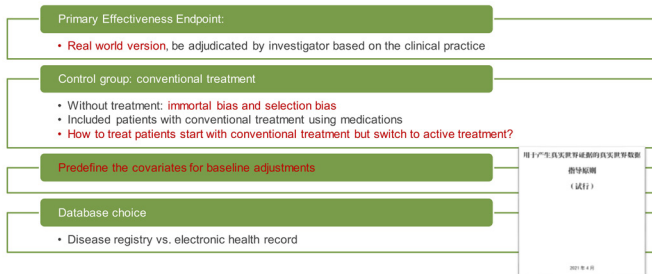


图3

DIA community

比率类变量为终点

- 治疗效果的评估方式很多公司还在制定或和FDA的讨论中。
- 但由于真实世界PFS允许在一定时间段（如，治疗后每8-16周均可）进行肿瘤评估，在现实世界中会有更大的变异性，所以真实世界缓解率更容易被挑选为主要终点。

| | 真实世界缓解率 | RECIST定义下的缓解率 |
|--------|--|----------------------------|
| 证据来源 | 包括各种结构化和非结构化的电子健康数据，例如临床病例记录，放射和病理报告，实验室数据 | 临床评估 + 影像 |
| 评估间隔 | 根据临床实践情况，建议尽量压缩评估窗口来减少变异性，且遵照相同评估频率/时间。 | 在研究方案中预先定义 |
| 靶病灶 | 无，研究者一般会选择适合作为疾病进展标准的病灶为主要病灶 | 预先定义，例如病灶基于CT或MRI长径 >= 1厘米 |
| 影像成像方式 | 灵活，根据治疗标准确定 | 明确定义为CT、MRI或者PET/CT |
| 最终评估决定 | 临床研究者的总体评估 | 预先定义，临床研究者的总体评估或中心评估(IRC) |

图4

<https://www.hlg.govt.nz/1205113/download>

DIA community

终点在真实世界内是否可测

| | | | |
|--|---|---|---|
| 实际临床操作中采集主要终点么？ • (非生存终点特有) 有效性 biomarker 指标，不一定属于常规采集 | 实际临床事件报告是否有滞后？ • 预防性治疗，依赖病人主动汇报事件，事件第一次汇报时比临床试验中相比更严重 | 真实世界中疾病进展时刻清晰？ • 医疗记录可能会反复，特别以实验室指标为共同参照标准时 | 所用数据源是否支持终点生成？ • 若只有医保数据，医疗经费可能不能真实反映医疗事件严重程度 |
|--|---|---|---|

图5

DIA community

失，可以考虑海外桥接试验。

• 如果疗效或安全信息缺失，则要严谨开发，并以找新药进行探索和确证性试验。

• 如果疗效不足或者安全性差，则不建议在中国开展研发试验。

基于RWS的PMC的试验设计主要有几个特殊考量点，如图3所示。

终点选择: 比率类vs生存率

比率类变量作为终点，比如PFS, OS, ORR等，FDA/EMA接受真实世界数据支持注册的一些成功案例里，还是比较偏向于比率类变量作为终点。FDA研究了真实世界的缓解率和在RECIST定义下的缓解率还是存在着一些差距（图4）。如果选用比率类变量作为主要终点的话，需要理解两者之间的差异来源，从差异上看CSR里的缓解率是否可以转化为真实世界试验的缓解率。

生存变量为终点试验的设计考虑点

终点在真实世界内是否可测？是否可以使用替代终点替代生存变量（图5）？

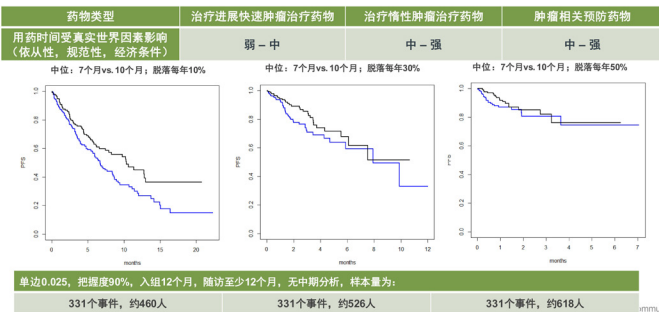
如果不可以，需要考虑药物使用时间是否变短？使用时间变短可能带来两个问题，第一个是疗效下降，另一个是脱落率变高。图6从弱到强展示了不同的药物使用时间变短的不同影响。

此外，在真实世界里，肿瘤评价间隔变宽，生存终点可能会受到影响，因此疗效对间隔的敏感度是很重要的。所以真实世界研究设计前，可以从临床试验数据里模拟，掩盖掉一些评估，再估计真实世界状态下终点表现。

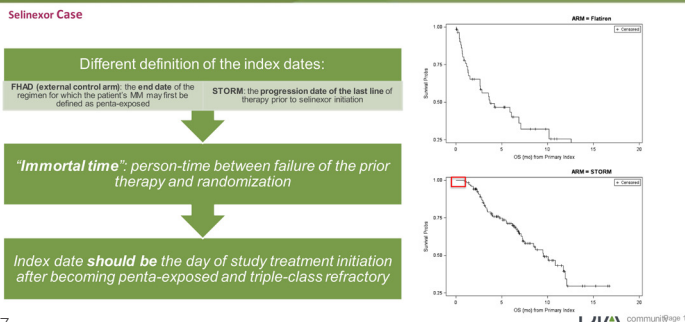
还有一个就是非随机对照试验的基线不均，可能导致样本量的折损。例如在Selinexor例子里，FHAD作为外部对照组，STORM是单臂试验，比较两组的OS，会发现STORM的前两个月的生存率明显高于FHAD，因此在临床试验对比外部对照时，需要更仔细观察一下临床数据里对于前期的药物使用和末端定义是否可以和真实世界试验桥接。

人群选取，在临床试验中，关于人群的选取是有很多条件的，但是在真世界里很多条件可能不能够被重复，比如在STORM里很多试验数据在

药物使用时间变短的影响 - 脱落率变高/疗效下降



IMMORTAL TIME BIAS



人群选择偏倚

Selinexor Case

| STORM | FHAD |
|--|---|
| <p>Inclusion Criteria</p> <p>1. Histologically confirmed diagnosis, measurable disease and evidence of disease progression. Symptomatic MM based on IMWG guideline. Morphologic response as defined by at least one of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> Serum M protein > 0.5g/dL by serum electrophoresis (SPEP) or for IgA myeloma, by quantitative IgA, or Urine M protein excretion at least 200mg/24 hours; or Serum Free Light Chain (FLC) whereby the involved light chain measures > 10 mg/dL and with an abnormal light chain ratio. <p>Patient must have received ≥ 3 anti-MM regimens including the following: an alkylating agent, lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, carfilzomib, and daratumumab (or: Penta-exposed).</p> <p>N/A</p> <p>Multiple myeloma refractory to the patient's most recent anti-MM regimen.</p> <p>Laboratory data establishing:</p> <ol style="list-style-type: none"> Adequate hepatic functioning Adequate renal functioning Adequate hematopoietic function | <p>Inclusion Criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> Structural Classification of Diseases (ICD) diagnosis of MM (ICD-9 203.0x or ICD-10, C90.0x, C90) 2+ documented clinical visits on or after 01/01/2013. Pathology consistent with MM. <p>Treatment with lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, carfilzomib, and daratumumab (or: Penta-exposed).</p> <p>Treatment initiation no more than 30 days before the start of structured activity (excludes patients with potentially missing structured Flatiron data).</p> <p>Documentation of having MM refractory to (1) at least 1 F (bortezomib or carfilzomib), (2) at least 1 IMiD (lenalidomide or pomalidomide), and (3) daratumumab.</p> <p>No similar criteria.</p> |

Misclassifications

- STORM: Penta-exposed and triple-class refractory
- FHAD: Penta-exposed only

This date could be earlier than the date on which the patient's MM could be defined as triple-class refractory

基线调整的统计方法 - 加强逆概率加权

- 对于加强逆概率加权, 需假设 终点 ~ 混杂因素 + 治疗 或 治疗 ~ 混杂因素的统计模型提供无偏估计
- 加强逆概率加权之所以可以在任意模型合理下保持偏差最小, 在于如下偏差定义:
 - $\pi(L)$ 是模型 治疗 ~ 混杂因素 内的参数
 - $b(L)$ 是模型 终点 ~ 混杂因素 + 治疗 内的参数
 - 为使下面的整体偏差趋于0, 只需要 $\pi(L)$ 趋于 $\pi^*(L)$ 或 $b(L)$ 趋于 $b^*(L)$
- 模拟证明*,
 - 相比于参数q-formula, 逆概率加权, 匹配等其他方法
 - 无论在混杂因素和终点相关性高低, 样本量大小, 或是混杂因素/治疗与终点间关系为线性或非线性的情况下
 - 加强逆概率加权都能给出较好的估计, 无偏, 且变异度小。

$$E \left[\pi(L) \left(\frac{1}{\pi(L)} - \frac{1}{\pi^*(L)} \right) (b(L) - b^*(L)) \right] \rightarrow 0$$

*Adem N. Glynn and Kevin M. Quinn. An Introduction to the Augmented Inverse Propensity/Weighted Estimator. Political Analysis (2010) 18:36-56. doi:10.1093/pan/mpg036

FHAD里是很难取得的。另一方面, 对于病人的前期用药情况, 可能在真实世界里用药的记录方式不同, 产生的定义的分类不同, 比如在STORM里人群定义为Penta-exposed and triple-class refractory, 但在FHAD里只有Penta-exposed一个分组。

样本量计算及分析

真实世界里由于非随机对照试验会造成基线不均, 可能会造成样本量的折损。CDE在《真实世界证据支持药物研发的基本考虑》附件提到了两种主要的基线调整方法, 传统多变量回归 (参数g-formula) 和倾向性评分 (逆概率加权)。这两种主要基线调整方法的根本不同之一是模型假设不同, 传统多变量回归模型的假设是根据终点相对于混杂因素和治疗统计提供无偏估计, 倾向性评分是基于治疗相对于混杂因素的统计模型提供无偏估计。可以根据不同的试验选择不同的基线调整方法, 比如在结局事件相对罕见情况下 (如少于协变

量个数的8倍或10倍), 倾向性评分方法由于传统logistic回归方法; 但对于罕见处理 (或暴露) 和常见结局的情况, 传统logistic回归方法通常优于倾向性评分方法。

基线调整的统计方法-加强逆概率加权, 相对于假设的要求会变低因为其模型假设为终点关于混杂因素和治疗统计提供无偏估计或者治疗关于混杂因素和终点相关性高低, 样本量大小, 或者混杂因素/治疗与终点间关系为线性或非线性的情况下, 加权逆概率加权可以提供较好的无偏估计且变异度小。

倾向性评分模型对于基线的调整

基线的类型主要分为三种, 作用于疾病的prognostic factor, 与治疗 and 结局都相关的confounder, 但是治疗本身不影响结局, 作用于结果的effect modifier。虽然可以大概分为三类, 但是彼此之间可能有相互, 所以在应用过程中可能很难分清。基线调整时应该包括: confounders可以

基线的类型

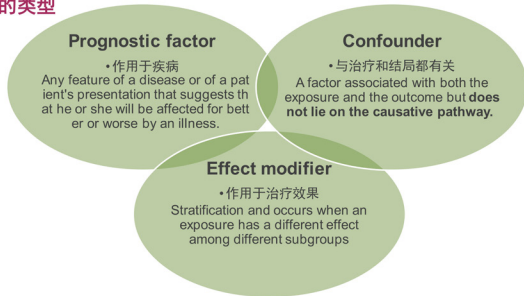


图10

DIA community

- 以上基线调整方法都可以看成是从已知样本到分层随机试验的“调整”。
- 而分层随机试验是我们能基于观察性数据做到的最接近整体真实人群的近似。

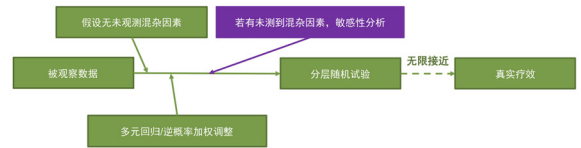


图11

DIA community

真实世界试验设计步骤

第0阶段（探索性，样本量依可行性/时间要求而定）

▶ 衡量主要疗效终点在所用真实世界数据源内的可复制性

- 文献汇总，回溯性分析，保证主要终点可复制，检测原始数据完整性，可靠性（专家审核一致性）
- 若不可复制，是否可以找到合适的替代终点，衡量替代终点相对于原始终点的“替代性”

第1阶段（探索性，样本量依可行性/时间要求而定）

▶ 促进理解试验药物在中国大陆患者中的获益/风险特征，例

- 描述试验药物和对照药物在目标患者中的使用情况
- 评估使用试验药物和对照药物的患者之间预后因素（例，基线特征）的可比性
- 描述使用试验药物患者中需特别关注的不良事件的发生率

第2阶段（含有有效性相关的样本量估算）

▶ 评价试验药物和对照药物在目标患者中的有效性/效力

图12

DIA community

临床试验RCT 和 RWS 孰优孰劣？

| | 临床试验 RCT | RWS |
|------|--|--|
| 科学性 | <ul style="list-style-type: none"> • Identical treatment and patient population as previous Phase 2. • Limited scientific value for an interventional trial in pre-treated patients | <ul style="list-style-type: none"> • Understand the effectiveness/safety of the active treatment and treatment pattern in real world practice |
| 实操性 | <ul style="list-style-type: none"> • Patient access to the active treatment will be improved significantly after the NRDL • Interventional trial initiated after AA approval will be behind the clinical practice. | <ul style="list-style-type: none"> • As the diversity of clinical practice, immunotherapy and chemotherapy are still valid treatment option |
| 时限 | <ul style="list-style-type: none"> • Considering the recruitment rate, the timeline maybe extremely long (at least 5 years) | <ul style="list-style-type: none"> • Flexible for data collection |
| 结果解读 | <ul style="list-style-type: none"> • Easy and standard | <ul style="list-style-type: none"> • Harder with confounders involvement |
| 经费 | <ul style="list-style-type: none"> • Expensive | <ul style="list-style-type: none"> • Cheaper |
| 其他因素 | <ul style="list-style-type: none"> • PI /site selection, EC approval | <ul style="list-style-type: none"> • Data quality and completeness |

图13

DIA community

RWS 设计之间的对比

Retrospective vs. Prospective and With vs. Without Control

| | Prospective | | Retrospective | |
|----|---|--|--|--|
| | With control arm | Without control arm (historical publication) | With control arm | Without control arm (historical publication) |
| 入组 | Very difficult for control arm (EC) and active arm (rare population) | Difficult for active arm (rare population) | Unpredictable • Hospital database • Preference for the active arm • Acknowledge for the control | Unpredictable • Hospital Database • Preference for the active arm |
| 经费 | Most expensive | Expensive | Much Cheaper | Much Cheaper |
| 时限 | ~ 8 years | 6-7 years | 2 years | 2 years |
| 其他 | <ul style="list-style-type: none"> • EC approval (patients benefit) • Investigator interest • High possibility for impaired patient number in 2 groups | <ul style="list-style-type: none"> • Investigator interest • Not enough historical data in control arm for the population • The real world effectiveness of active arm may be very different from pivotal phase 2 trial | <ul style="list-style-type: none"> • Uncontrolled bias • Data quality and completeness | <ul style="list-style-type: none"> • Not enough historical data in control arm for the population • The real world effectiveness of active arm may be very different from pivotal phase 2 trial • Data quality and completeness |

图14

DIA community

总结 - 基于RWS的PMC的试验设计



图15

DIA community

降低或减少未随机带来的偏差，保证因果分析里的可交换性的假设；prognostic factors可以更精确的估计疗效，不应该包括于仅治疗相关的一些变量，不能基于现有的数据决定变量类型。

之前提到的基线调整方法都是基于可以观测到的混杂因素，对于无法观测到的混杂因素的分析，可以借助其他文献观测到的混杂因素，借鉴其他因素对试验结果的影响程度，测试一下如果加入了未被观测到的混杂因素是否会对试验结果产生影响。

总结下来，真实世界试验设计步骤大概分为以下三个阶段：

第0阶段：衡量主要疗效终点在所用真实世界数据源内的可复制性

第1阶段：促进理解试验药物在中国大陆患者种获益/风险特征

第2阶段：评价试验药物和对照药物在目标患者中的有效性/效力

临床试验RCT和真实世界试验相比较各有千秋，从科学性实操性，真实世界试验可以更好了解治疗手段和因素对安全性有效性的影响。时限经费而言，真实世界试验在前期有回顾性数据，时间上相比临床试验会更容易一些而且花费也会更少一些。但是从结果角度来看，临床试验会更简单和直接，数据也会更干净。

不同的RWS设计有不同的考量，比如选择retrospective还是prospective研究，选择有控制组或者没有控制组的设计等，可以从入组、经费、时限或者其他等方面综合考量选择合适的试验设计。

最后，基于真实世界研究的确证性试验的试验设计流程见图15。



立刻加入DIA全球会员!

两年期会员 优惠已开启



DIA全球会员遍布80多个国家

会员们携手共同合作直面生命科学领域的挑战

专属全球月刊和 学术期刊

- DIA Global Forum 国际版月刊, 可在线阅读
- DIA Global Forum 中文版月刊, 可下载 **NEW**
- DIA科学期刊 《治疗创新与监管科学》 双月刊, 可下载

免费视频课程和 注册优惠

- DIA中国资源库两个主题 模块(100+视频课程) 免费学习 **NEW**
- 会员专享DIA全球年会热点 视频 (美国、中国和欧洲年会 精选话题) **NEW**
- 会员专享会议视频(如肿瘤创 新论坛全程视频) **NEW**
- 会员专享社区直播回放观看 权限 **NEW**
- 会员专享完整版蓝皮书阅读 权限 **NEW**
- 线上能力建设课程注册优惠
- 全球年会和培训注册优惠

社区活动专区

- 优先获得线下学术社区 沙龙现场机会
- 参与DIA社区每月直播活动
- 有机会免费参加DIA与 国际知名培训机构的 联名课程 **NEW**
- 有机会参与DIA定向邀请的 会员活动 **NEW**

助力工作与 职业发展

- 成为DIA志愿者
- 成为DIA讲者
- 获得DIA青年领袖机会
- 参与组织委员会
- 成为主旨演讲及年会嘉宾

Learn More at DIAGlobal.org.cn

