

DIA 全球论坛 | 中文版

Global Forum

2022年10月刊

P3 肿瘤新靶点与精准治疗

CD6: 癌症免疫治疗的新靶点

CD6是人类淋巴细胞上的细胞表面糖蛋白, 由于其遗传性缺失或用抗CD6单克隆抗体治疗可以防止甚至逆转自身免疫, 目前正在成为许多自身免疫性疾病的有吸引力的治疗靶点。最新研究强烈建议, 将抗CD6作为一种新的癌症免疫疗法进行评估。

P7 肿瘤新靶点与精准治疗

下一代测序(NGS)为转移性癌症患者的治疗决策提供信息

检测对象、时机及频率

下一代测序(NGS)通常用于晚期转移性癌症患者的临床管理, 以确定潜在的治疗靶点。目前, NGS已被纳入某些疾病的标准临床管理实践, 以识别出那些能够预测从FDA批准的疗法中获益的生物标志物。

P10 亚太地区数字化技术的应用

东盟制药市场的数字化

在制药领域, 数字化有众多发挥其优势的机会。2021年, 东盟发表官方声明, 强调在所有部门开展数字化的重要性。通过在临床试验中使用新的数字终点、使用数字健康工具和技术收集患者数据, 以及促进远程智能临床试验的开展, 数字化可广泛用于优化药物开发过程和时间表。

导读



随着医学生物科技的不断发展,越来越多安全有效的治疗方法不断地给病人带来了更大的获益。我们医药工作者每天通过不同的渠道获取着最新的信息。本月的DIA Global Forum中文版是我们从海量信息中筛选出的精华,也是与我们中国的药物研发者更相关有价值的知识。在本期内容我们主要聚焦了肿瘤新靶点与精准治疗,亚太区域的数字化技术在药物研发、临床监管的应用与进展,以及以患者为核心的全球化的监管机遇。

尽管肿瘤的发病率在不断的上升,我们治疗肿瘤的方法与手段也在不断延长肿瘤患者的寿命,提高他们的生活质量。相对于传统的化疗方法,肿瘤免疫疗法的出现,革命化地提升了肿瘤治疗的安全性与有效性。但是近几年来,免疫疗法的局限性也逐渐显现,包括但不限于像耐药性、自身免疫毒性等。在本期内容中,David Fox发布了他们最近在CD6方面的工作。CD6作为自身免疫疾病的靶点已经研究了数年。Dr. Fox依据他们的实验结果提出了CD6也可能成为一个癌症的免疫治疗的新靶点——一个具有双重效应的靶点。如能临床验证,有希望为肿瘤免疫治疗提高一个新的台阶。安全有效地治疗肿瘤在很大程度上取决于对于肿瘤分子分型基因突变的精准诊断。仅仅是传统的组织分型已经无法为有效的靶向治疗提供基因病理的基础。有效的靶向治疗取决于精准的基因诊断。Cobain的文章对于使用下一代测序为癌症患者提供治疗决策的作用进行了详细的讨论。要开发出有效的靶向药物,首先要精准地诊断出导致癌细胞组织形成的突变基因。这也是现代精准医学的突破点。我国在肿瘤的分子诊断上还有很长的路要走,这也渐渐成为我国肿瘤靶向药开发的瓶颈,也是在敏感的病人上正确使用已经开发的靶向药的羁绊。

数字技术人工智能技术已经渐渐地在现代医学与药物研发展开了应用。在技术层面上,全球不同的国家都有着差距不大的起点。但是各国的法规在不同程度上制约着数字技术在药物研发、临床病人管理、数据库的建立与使用等方面的广泛使用与进步。我们都知道数字化技术在加速医药研发、提高临床诊疗管理、治疗用药的安全、降低新药开发的花费与时间,以及治疗费用等方面具有无穷的潜力。在医学医药领域里充分利用数字化工具是我们每个人的使命。在这一期的文章里,我们给大家展示了东盟国家在数字化技术上的规范使用以及国家之间在法规政策上的协调配合的重要性与价值(Chow SY, et. al.)。随着数字技术的广泛使用,大规模地收集与储存,分析海量的医疗数据和临床试验数据变得可行。它的巨大价值也正在渐渐被认同。有效安全地使用好这个数据宝库是我们每个医药工作者的责任。Bisordi在他们的文章中讨论了亚太地区的数字健康和数据联盟的建设与发展。这种区域性的以至于全球性的合作与统一标准也在Miksinski的文章中从另一个角度做了更细致的讨论。

DIA是我们每个医药研发人不可缺的平台。DIA中国也为中国与全球的医药研发者架设了一个个的桥梁。在诸多的DIA中国的活动中,DIA社区展示了他们的独特魅力。DIA社区不仅在药物研发政策、技术及策略等方面为DIA会员们提供了非常专业的信息,同时也为政府监管机构,大学医院的学者,药企的研发者提供了一个不可替代的交流、讨论和沟通的平台。最为可贵的是,通过不同职能部门的社区建立,它也提供了人才成长发展的平台。我希望在这一期通过DIA致谢项目管理社区主席的短文来感谢DIA中国的社区为中国与全球的药物研发做出的巨大贡献。

在这信息爆炸的时代,我们又常常被太多信息所累。我希望这期的浓缩的精华能让各位读者轻松获取你所需的营养。

王兴利
DIA 中国顾问委员会成员
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
王兴利 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

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

肿瘤新靶点与精准治疗

P3 CD6: 癌症免疫治疗的新靶点

P7 下一代测序(NGS)为转移性癌症患者的治疗决策提供信息
检测对象、时机及频率

亚太地区数字化技术的应用

P10 东盟制药市场的数字化

P12 加速医疗保健数据的使用
亚太地区数字健康与数据联盟

以患者为中心

P15 以患者为中心&产品质量: 实现全球领导力的机遇

DIA社区

P18 DIA致谢项目管理社区主席

P19 DIA统计论坛

估计目标框架下的敏感性分析及缺失数据的处理
——基于复合终点的临界点



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

CD6: 癌症免疫治疗的新靶点

作者: David A. Fox¹, Feng Lin²

作者单位: 1. Rogel Cancer Center and Clinical Autoimmunity Center of Excellence, University of Michigan,

2. Lerner Research Institute, Cleveland Clinic

授权: 本文翻译已获作者授权

CD6是人类淋巴细胞(包括T细胞和自然杀伤[NK]细胞)上的细胞表面糖蛋白。CD6正在成为许多自身免疫性疾病的有吸引力的治疗靶点,原因在于CD6的遗传性缺失或用抗CD6单克隆抗体(mAb)治疗可以防止甚至逆转自身免疫。本文描述了我们的最新研究,强烈建议将抗CD6作为一种新的癌症免疫疗法进行评估。

所谓的“检查点抑制剂”免疫疗法治疗癌症,有一个主要的局限性,即会诱导自身免疫毒性。有一种被称为UMCD6的抗CD6 mAb,它与目前可用的癌症免疫治疗mAb不同之处在于,前者具有独特的双重能力,既能够刺激淋巴细胞攻击并杀死多种类型的癌细胞,同时还能防止其他淋巴细胞诱导自身免疫疾病。此外,CD6靶向抗体-药物偶联物(CD6-ADC)可用于治疗肿瘤细胞自身表达CD6的血癌,例如T细胞淋巴瘤、某些慢性淋巴细胞白血病和NK细胞淋巴瘤。

CD6及其配体

CD6一般存在于大多数的成熟T细胞、一小部分B细胞以及约50%的NK细胞的表面。CD6是CD166/ALCAM(活化白细胞粘附分子)和CD318(CDCP1,含CUB结构域的蛋白1)的受体。这两种分子会在大多数癌细胞中呈高表达。CD166和CD318都参与T淋巴细胞的CD6依赖性粘附。一些细胞表面CD318从细胞膜脱落,产生可溶性CD318(sCD318)。sCD318在类风湿性关节炎(RA)关节液中的含量高于正常水平或RA血清中的水平。在与这种体内浓度梯度相似的浓度下,sCD318对T淋巴细胞具有趋化性,因此部分负责将这些细胞吸引

到发炎的关节中。癌细胞也可使CD318脱落,而且sCD318的水平可能决定淋巴细胞是否被吸引到肿瘤微环境中。

CD6和自身免疫性疾病

在人类中,尚无CD6缺乏症的相关报道,但CD6多态性与各种人类自身免疫性疾病有关,尤其是多发性硬化症(MS)。目前,美国尚无获批且用于临床的抗CD6 mAb,但在印度,抗CD6 mAb已获批用于银屑病和银屑病关节炎患者的治疗。最近,我们使用CD6^{-/-}小鼠和CD6人源化小鼠(经过基因改造,使其表达人类CD6而不是小鼠CD6)展示了CD6在调节MS、葡萄膜炎以及RA小鼠模型中CD4⁺T细胞反应时的关键作用。我们确定了一种小鼠抗人CD6单克隆抗体(mAb)——UMCD6,可作为这些疾病的潜在治疗性mAb,能够在不消耗淋巴细胞的情况下结合并内化CD6。我们还创造了一种“人源化”形式的UMCD6,可以在未来的临床试验中降低输液反应的发生率。

靶向CD6治疗癌症

我们还测试了UMCD6对人类淋巴细胞杀死癌细胞能力的影响。使用多路复用延时成像系统开

表 1. UMCD6的特性

UMCD6由于其CD6表位鉴定(即,被免疫系统识别的蛋白质的短氨基酸序列,尤其是抗体,并诱导直接/有效的免疫反应)及非常高的亲和力,因而相比于其他抗CD6 mAb, UMCD6具有独特性。
UMCD6能够迅速保护并内化CD6,因此它不会通过补体固定或Fc受体嵌合来消耗淋巴细胞->不太可能削弱宿主对感染的防御能力。
其靶点CD6仅在淋巴细胞上表达,预计不会出现脱靶毒性。此外,CD6-/-小鼠是健康的。
人源化UMCD6的性能与亲本mAb相当,并且可能最大限度地减少免疫原性、过敏反应或快速免疫(tachyphylaxis)。
UMCD6直接激活杀死癌细胞的NK和CD8+T细胞,即使在无CD4+T细胞的情况下也是如此(这与目前使用的检查点抑制剂不同)。
UMCD6在多个人类自身免疫性疾病小鼠模型中取得了显著成果
·在所有T细胞介导的自身免疫性疾病中具有疗效的潜力:RA、脊柱关节病、幼年类风湿性关节炎、MS、银屑病/银屑病关节炎、葡萄膜炎和检查点抑制剂毒性。
研究人员将经过临床证实有丝分裂抑制剂结合到UMCD6上,开发出了CD6-ADC,这意味着某些血癌(如T细胞淋巴瘤)有了新的候选药物。

展共培养实验,包括来自人类三阴性乳腺癌、非小细胞肺癌和前列腺癌的细胞系,实验显示,在人类淋巴细胞和UMCD6的作用下,癌细胞死亡显著增加,癌细胞存活率降低。

UMCD6强化了淋巴细胞的肿瘤杀伤活性,主要原因在于这种mAb直接作用于细胞毒性淋巴细胞,尤其是NK细胞和CD8+T细胞。此外,UMCD6在免疫缺陷小鼠的人乳腺癌异种移植系统中发挥了类似的作用。这些抗癌作用伴随并依赖于细胞毒性淋巴细胞中基因表达程序的广泛变化,刺激性受体表达增加、抑制性受体下调,而这些变化直接由UMCD6诱导。

UMCD6的抗癌作用与目前用于癌症免疫治疗的常规检查点抑制剂mAb存在机制上的差异。后者包括抗PD-1、抗PD-L1和抗CTLA-4单克隆抗体,而且这些抗体激活CD4+淋巴细胞,然后参与细胞毒性淋巴细胞的激活。相比之下,UMCD6直接增强NK细胞和细胞毒性CD8+细胞。

重要的是,常规检查点抑制剂会在许多器官中引起显著的自身免疫/炎症性毒性,进而限制了免疫治疗的强度和持续时间。缺乏PD-1或CTLA-4的人类或小鼠相应地表现出一种整体的自身免疫素质,这与这些结构在癌症免疫治疗中所观察到的毒

性范围相似。相比之下,CD6-/-小鼠是健康的、正常繁殖的,并且对由Th1或Th17细胞驱动的自身免疫性疾病的诱导具有抗性。此外,在CD6人源化小鼠中,UMCD6可预防或逆转多种人类自身免疫性疾病模型。

ADC靶向CD6,直接杀死表达CD6的血液肿瘤

我们发现,CD6在T细胞淋巴瘤(TCL)等某些血癌中高表达,这表明CD6可以作为靶点并直接杀死肿瘤细胞。因此,我们通过将有丝分裂抑制剂(抗有丝分裂剂)单甲基auristatin E(MMAE,已获FDA批准)结合到UMCD6上,开发了一种CD6-ADC。

通过结合UMCD6对T细胞和NK细胞的选择性,以及有丝分裂抑制剂MMAE对活跃分裂细胞的选择性,低剂量的CD6-ADC会选择性地杀死活跃增殖的TCL细胞,同时保留正常、静息状态下的CD6+T细胞和NK细胞,以及其他正在增殖但缺乏CD6表达的组织细胞。我们发现,CD6-ADC在TCL临床前模型中可有效缩小已发生进展的肿瘤。

结论

抗癌免疫的复苏必然伴随着自身免疫这一概念低估了免疫系统的多功能性,免疫系统已经进化为能够同时执行多种不同的任务。本文描述了UMCD6独特的双重效应,一方面可以通过其对效应CD4+T细胞的作用来抑制自身免疫性疾病,另一方面又可以激活NK细胞和其他细胞毒性淋巴细胞的抗癌细胞毒性。

这种双重效应为癌症免疫治疗方法创造了潜力,这种方法不同于目前可用的检查点抑制剂,它可以抑制而非引发严重的自身免疫性疾病,从而克服目前免疫检查点抑制成功治疗人类癌症的主要限制。我们还开发了一种CD6-ADC,它可以选择性地直接杀死CD6+肿瘤细胞,同时保留正常、静息状态下的T和NK细胞,即使它们表达CD6。这些CD6靶向药物有望成为新型抗癌药物。

本文出处:
<https://globalforum.diaglobal.org/issue/september-2022/>

下一代测序为转移性癌症患者的治疗决策提供信息

检测对象、时机及频率

作者: Erin F. Cobain, Arul M. Chinnaiyan
作者单位: University of Michigan Rogel Cancer Center
授权: 本文翻译已获作者授权

下一代测序(NGS)通常用于晚期转移性癌症患者的临床管理,以确定潜在的治疗靶点。目前,NGS已被纳入某些疾病的标准临床管理实践,以识别出那些能够预测从FDA批准的疗法中获益的生物标志物。在其他情况下,例如在临床试验或标签外的情况下,用于识别一些能够使用靶向疗法进行治疗的基因突变。此外,NGS还可以在约15%的患者中识别出遗传性癌症易感性。识别可能导致癌症的遗传因素对患者及其家庭成员都具有重要意义。本文对当前支持在所有转移性癌症患者中使用NGS的相关证据进行了探讨,并针对NGS检测的使用时机和类型,阐述了相关考量因素。

下一代测序用于晚期癌症的个性化医疗管理

在过去的十年间,人们对利用下一代测序(NGS)进行转移性癌症患者的个性化治疗产生了浓厚的兴趣。这在很大程度上源于这样一种认识——虽然一些肿瘤的组织学相似,但这些癌症在分子水平、临床行为以及治疗响应方面通常具有显著的异质性。随着NGS的出现,揭示肿瘤独特分子特征的工具变得广泛可用,许多临床研究已经证实,为患者提供靶向疗法或以生物标志物为导向的治疗可能会改善患者的预后。

所谓的精准医疗,有一些成功的案例,例如表皮生长因子受体(EGFR)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂在EGFR或ALK驱动的非小细胞肺癌(NSCLC)中的应用; BRAF抑制剂联合MEK抑制剂在BRAF V600E突变型黑色素瘤患者中的应用,以及磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂在PI3K突变激素受体阳性的乳腺癌患者中应用。鉴于上述例子,检测是否存在这些临床上可治疗的基因组改变已被纳入标准护理实践。

拓宽NGS的适应症

这些进步激发了人们的热情,开始在各种疾病中更广泛地探索NGS的应用,使用NGS来识别潜在的可治疗的基因组改变,并根据测序结果为患者的后续治疗提供指导。一些回顾性机构研究,例如纪念斯隆-凯特琳癌症中心以及密歇根大学开展的研究已经证实,在接受全面NGS的晚期癌症患者中,大约10%-15%的患者最终能够在测序结果的指导下找到治疗方法,最常见的是在临床试验背景下。尽管研究发现,很多患者具有潜在的可治疗的基因组改变,但由于地理限制和患者自身因素(例如晚期癌症导致的整体健康状况不佳),患者要想匹配到合适的临床试验通常具有挑战性。

鉴于研究人员认识到,对于以NGS检测为指导、靶向生物标志物的临床试验,提高其可及性仍是一个需求尚未得到满足的领域,因此两项采用该策略的大型国家研究应运而生,即“美国临床肿瘤学会靶向药物和分析利用登记研究(TAPUR)”和“国家癌症研究所(NCI)治疗选



择分子分析 (MATCH)”。

TAPUR和NCI MATCH的早期结果建立了新的治疗模式，尤其是在使用免疫检查点抑制剂治疗领域。例如，TAPUR研究中，一组转移性乳腺癌和高肿瘤突变负荷 (TMB) 患者在接受派姆单抗 (PD-1抑制剂) 治疗后获益，而错配修复 (MMR) 缺陷的非结直肠癌患者在接受纳武单抗 (PD-1抑制剂) 治疗后获益。如果没有NGS检测，这些患者群体将无法接受这种治疗。

一些回顾性研究和正在进行的临床试验给我们带来了重要的经验教训，这些研究均使用NGS来识别可通过测序进行治疗指导的晚期癌症患者，并为该检测的潜在临床应用提供了信息：(1) NGS检测为体细胞基因突变的识别提供了合理的可能性，此类突变能够在临床试验背景下，为测序指导的靶向治疗提供一个合理的治疗依据，(2) NGS检测为识别出导致癌症风险增加 (高达17%的患者) 的致病性种系变异 (PGV) 提供了合理的可能性，这可能对患者具有治疗意义，并且能够帮

助相关家庭成员进行癌症筛查，(3) 此外，研究人员还发现，NGS检测识别到了一些靶向治疗的特殊响应，尽管这种响应很罕见，但该发现对那些标准疗法有限的罕见癌症患者而言具有特别意义。

不同疾病背景下，NGS的检测时间和类型：两个案例

上述内容提出了一个重要问题：是否所有转移性癌症患者都应接受全面的NGS以确定潜在的治疗靶点，包括潜在的致病性种系变异？虽然我们相信，这个问题的答案是肯定的，但与是或否此类简单的回答相比，在肿瘤学临床实践中恰当地开展NGS检测需要更加细致入微的考量。我们必须考虑疾病类型和状态、检测时间以及连续检测的潜在作用，以检测新出现的治疗耐药机制和潜在的新治疗靶点。我们将在下文重点介绍两个案例，这些案例说明了在截然不同的临床情况下，分别需要作出哪些考量，并为创建框架以保证该技术的最佳应用提供了相关见解。

案例1: 53岁男性患者, 诊断为原发灶不明的腹内肉瘤样癌。

由于缺乏明确的标准前期全身治疗建议，患者接受了全面的NGS检测，发现MSH2基因中的致病性种系变异导致错配修复 (MMR) 缺陷和高肿瘤突变负荷 (TMB)。该患者在临床试验中接受了免疫检查点抑制剂纳武单抗治疗，并出现了持续两年的完全病理性缓解，并且患者情况也在持续好转。对于该病例，在疾病管理前期进行NGS检测为其带来了极大的价值。该结果为一种非常有益的治疗策略提供了信息，并使家庭成员也能够进行遗传性癌症易感性检测，并促进携带相关变异的家庭成员加强癌症监测。

案例2: 64岁女性, 患有转移性激素受体阳性、人表皮生长因子2 (HER2) 受体阴性乳腺癌, 肿瘤累及骨骼和肝脏。

患者在接受辅助芳香化酶抑制剂进行早期疾病治疗时出现转移性复发。对肝活检标本进行的初始NGS检测，结果显示该患者携带激活ESR1

表1. 基于肿瘤的NGS与液体活检测序策略的比较

	基于组织的NGS	循环肿瘤DNA (ctDNA)	循环肿瘤细胞 (CTC)
肿瘤组织充足	是	有时	有时
识别临床可治疗的基因组改变	是	是	是
接合性明确的基因组改变	是	否	是(单细胞)
TMB及MSI状态可检测	是	有时	有时
总体疾病负担的代表性	未知	是	是
可能的细胞表型(即PD-L1染色)	是	否	是
适用于纵向监测(即连续取样)	否	是	是

突变,可能会导致患者对芳香酶抑制剂治疗产生抗性,并且值得注意的是,并未发现PIK3CA突变。患者接受了氟维司群(一种选择性雌激素受体下调剂)联合CDK4/6抑制剂治疗,从而产生了大约两年的临床获益。之后,患者又接受了依西美坦联合依维莫司治疗,该治疗组合为其带来了大约六个月的临床获益。

当该患者发展为内分泌治疗难治性乳腺癌时,进行了第二次肝活检,并接受了二次NGS检测,结果发现TMB高(原始转移灶活检中未出现该结果),表明高TMB(一种高度临床可治疗的基因突变)很有可能一种出现内分泌治疗耐药的机制。该患者最终在临床试验中接受了派姆单抗。在第二个案例中,初始NGS检测虽然并未直接影响前期的治疗选择,但也提供了一些信息。NGS检测在内分泌治疗难治性疾病的情况下更具有价值,从而可以识别高TMB。这突出了连续检测的潜在价值,因为连续检测可检测到新出现的、临床可治疗的基因组改变。

鉴于在特定的临床环境下,连续检测可能具有一定的价值,使用“液体活检”通过循环肿瘤DNA(ctDNA)或循环肿瘤细胞(CTC)测序检测肿瘤特异性分子改变将是监测肿瘤发展的理想选择,因为这种方式的侵入性远低于组织活检。事实上,早期研究表明,以这种方式对患者进行连续检测可能会提供一些临床信息。然而,这种方法的一个潜在限制在于,与基于组织的采样相比,由于

肿瘤含量较低,ctDNA无法对尽可能多的基因进行测序。这可能会限制检测分子特征的能力,例如高TMB或基因融合,这些特征通常最好通过基于RNA的转录组测序来识别。然而,对于检测目标是识别特定的点突变,并利用这些点突变探索特定疗法的潜在益处或耐药性时,液体活检监测可能更为理想。此外,对于那些疾病负荷较高、肿瘤含量较高的患者,可进行更广泛的检测(表1)。

结论: NGS在晚期癌症中的应用

总之,迄今为止的证据表明,所有晚期癌症患者都应考虑接受肿瘤和正常NGS检测(即,将肿瘤与匹配的正常DNA进行对比,从而识别变异)。此类检测有可能识别出肿瘤特异性体细胞基因组改变,这些改变可以预测靶向治疗的临床获益,并识别导致癌症风险增加的致病性种系变异,这些可能具有直接的治疗意义(见案例1)。然而,该检测的最佳时机在很大程度上取决于具体的临床情况。在前期全身治疗选择非常有效且治疗毒性最小的疾病情况中,NGS检测可能最好在治疗流程的后期使用,以发现整个肿瘤发展过程中出现的可治疗的基因突变。相比之下,在罕见癌症或几乎没有有效标准疗法的疾病环境中,该检测可能在初始诊断时进行才能带来最大获益。最后,在特定情况下进行连续NGS检测可能具有价值,该过程可以结合液体活检方法,从而避免重复的组织活检(参见案例2)。

本文出处:
<https://globalforum.diaglobal.org/issue/may-2022/>

东盟制药市场的数字化

作者: Soon Yee Chow, Helene Sou

作者单位: Takeda

授权: 本文翻译已获作者授权

东南亚国家联盟(ASEAN)药品监管政策(APRP)(草案)中概述了东盟的一个关键支柱, 即:“东盟成员国应努力确保消除东盟内部贸易中不必要的监管和行政障碍。监管机构和相关利益相关者之间应建立合作并进行信息交流, 以打击东盟地区伪劣药品的流动。”

此外, 2021年, 东盟发表了一份官方声明, 强调了在所有部门开展数字化的重要性。本文重点介绍了东盟在制药领域正在进行的几项数字化举措, 并强调了数字化在该地区的实施状况, 此外, 还对现有的一些挑战进行了说明。在这个领域, 数字化有众多发挥其优势的机会。通过在临床试验中使用新的数字终点, 使用数字健康工具和技术(DHT)来收集患者数据, 以及促进远程智能临床试验的开展, 数字化可广泛用于优化药物开发过程和时间表。

数字化还有助于提高监管流程的效率; 例如, 通过监管机构和申请人之间的安全数据共享、虚拟检查/审计以及提交电子化审评申请。此外, 数字化也可应用于药品供应链, 并通过序列化降低假冒风险。

东盟和eCTD

2003年, 电子通用技术文件(eCTD)首次推出, 现已成为美国、欧洲和日本等主要市场提交监管申请的标准格式。eCTD格式具有通用文件夹结构、目录和可扩展标记语言(XML)骨架文件, 可以单独管理各个产品申请整个生命周期的文件。eCTD的实施为行业和监管机构带来了诸多优势, 实现了信息的轻松访问及导航。此外, eCTD还促进了信息交换和监管审批程序, 减轻了纸质处理带来的负担, 并提高了数据管理的一致性和透明度。然而, 由于

各种国家的特定要求存在差异, 且各个卫生机构对一致性方法的期望也不尽相同, 因此, 通用eCTD格式在东盟的采用率仍然很低。目前, 只有泰国采用了eCTD格式, 而新加坡和马来西亚则通过自己的线上系统接受CTD格式的电子提交。在菲律宾, 提交申请主要通过电子邮件完成, 然而, 为了适应线上文档提交, 提交门户正在开展数字化改革。在某些情况下, 某些国家仍需要提交纸质文件和DVD。

东盟和云平台

基于云平台提交申请可广泛应用于多种监管环境。不仅可用于药物警戒和安全警示系统、临床试验信息系统, 还可用于疾病和患者登记以及真实世界的跟踪。云平台已经在东盟应用了数年, 主要用于上市后的安全性监测。事实上, 东盟上市后警报系统(PMAS)用于更及时地共享产品获批后的安全和质量相关信息, 并通过东盟成员国之间相互交换安全数据, 进而提高药物警戒能力。为了实现监管机构与行业之间更加动态化和流畅化的信息交流, 并促进监管审批程序的快速进行, 我们需要将云平台的实施设想为一个未来的战略性措施。通过使用兼容化的云数据系统, 实现大数据集的实时传输, 进而实现在多个监管机构同时进行监管提交、审评以及批准。在东盟, 医药产品工作组(PPWG)联合评估协调组(JACG)的任务是开发一个IT平台

（“联合评估信息管理系统”），以促进对优先药物的联合审查，以及东盟成员国之间监管决策的信赖和互认。

东盟和电子标签

另一项正在进行的举措是使用电子标签，以电子方式向医疗保健专业人员和患者传播产品信息。电子标签需要在包装上使用URL、二维码、二维条码或其他机器读取代码的网站URL，这些都会链接到一个安全的线上系统，并以数字格式发布包装说明书和患者信息单页。

采用电子标签替代或为纸质产品信息提供补充，将会扩大并加快医生（HCP）与患者获取最新产品信息（这对纸质标签来说是一个挑战），此外，还能降低成本以及印刷产生的环境影响。电子标签还有助于提高各国标签内容的一致性。

目前，东盟正在进行电子标签的统一化和应用。2019年6月，东盟医药研究行业协会（APRIA）在第21届PPWG实施工作组（IWG）上提出了电子标签的概念，并提交了一份APRIA电子标签立场文件，以供2020年7月在第22届IWG上进行讨论。东盟国家中，新加坡率先于2019年8月发布了治疗产品电子标签的相关指南，该指南概述了一种分阶段实施方式，并从处方药开始进行。马来西亚在某些特定的COVID-19疫苗中试行了电子标签。马来西亚、泰国和菲律宾的工业和贸易协会已开始组建工作小组，以寻求与卫生机构开展合作，从而推进电子标签实施的准备工作。

东盟与产品序列化

数字化的另一个应用是通过引入序列化和“Track and Trace”（T&T，追踪追溯）来帮助保护产品供应链免受假冒产品的侵害。T&T使用唯一序列号对单个瓶子或包装进行编码。在对产品的序列号信息、到期日期、全球贸易项目代码（GTIN）和批号进行编码后，以条形码的形式贴在产品包装上，从而保证药品从制造商到终端客户整个供应链中的可追溯性。我们需要确保只有具有有效序列号的产品



才能到达患者手中，并提高产品可追溯性，进而保护供应链。

印度尼西亚是第一个引入序列化试点的东盟成员国：所有处方产品都必须在2025年之前进行序列化，并配备包含GS1 GTIN、上市授权号、批号、有效期和序列号的认证条码。与此同时，马来西亚正在推进其将在2023年全面实施计划，新加坡也在探索GS1二维条码的使用。

结论

这些数字化举措如果在东盟得到适当实施，将有助于东盟在成员国之间建立一个高质量且安全的药品自由贸易市场。东盟10国经济发展和基础设施水平参差不齐，这必然会带来一些挑战，此外，对于网络安全威胁和数据隐私保护相关法律尚未健全、且需要制定高级别健康数据政策的国家而言，仍然存在一些对网络安全威胁和数据隐私保护的担忧。

东盟数字化进程的进展令人鼓舞。虽然有几个国家率先在医药领域实施了数字化举措，但这可能需要大量投资，其他国家可能需要数年时间才能实现。东盟应继续努力协调，鼓励牵头国家为其他国家建设数字化能力的培养提供支持，并增加对整个东盟数据处理的信任。



加速医疗保健数据的应用

亚太地区数字健康和数据联盟

作者: Fabio Bisordi¹, Gracy Crane¹, Finny Liu¹, Dorothee Grimaldi², Ellen Sem³, Vicky Han³, Helene Sou⁴
作者单位: 1. Roche Pharmaceuticals, 2. Merck Sharpe and Dohme, 3. Johnson & Johnson, 4. Takeda, ADDC Consortium
授权: 本文翻译已获作者授权

亚太地区数字健康和数据联盟 (ADDC) 由一群行业合作伙伴共同成立, 该联盟作为行业与政策智囊团和监管机构等其他组织开展合作的平台, 旨在塑造亚太地区的数字健康数据框架。

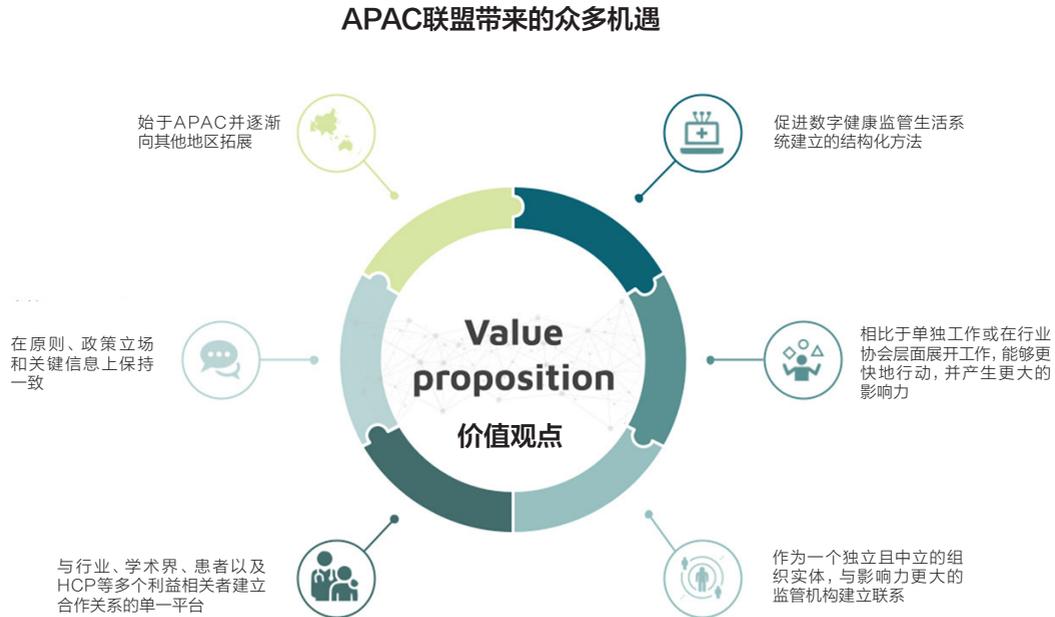
在过去几年中, 我们观察到, 在全球范围内提供以患者为中心的医疗保健的潜力发生了一些显著变化。首先, 我们看到, 数字技术在我们生活的各个领域的使用迅速增加, 其中便包括了数字医疗 (结合了一些通过数字技术解决医疗保健需求的方法)。此外, 该领域在亚洲的发展尤为快速, 原因主要在于该地区使用数字健康技术或DHT (由FDA定义) 和其他方案解决慢性病、老龄化和其他人口健康问题的机会众多。

此外, 医疗保健的快速数字化, 为世界各地带来了新的数据来源。因此, 健康数据越来越多地产生于临床试验之外, 也被称为真实世界数据 (RWD)。这些RWD资源包含广泛的数据输入,

包括电子健康记录 (EHR)、保险理赔和管理数据库、患者注册登记, 还有可穿戴设备和家庭监测、健康调查数据等等。最后, COVID-19疫情提高了我们的认知水平, 让我们更加了解数字健康、数字健康工具和数字化产生的数据是如何监测并解决人群医疗保健需求的。

为了有效并优化数字医疗保健的应用, 一个关键驱动因素便是创建数字医疗技术和解决方案的框架。因此, 我们很乐意看到像APACMed这样的组织创建相关材料, 促进符合目的的数字健康监管框架在整个亚太地区的创建。但是, 我们还需要保证创建一个能够应对医疗保健数据政策的监管框架。这将使数字化数据源 (如RWD) 以及数字健康

图1: ADDC成员创造的众多机遇。



工具产生的数据能够在组织下游得以应用 (例如,使用数字化措施开发临床试验的新终点等)。

有了这些新的数据来源,对数字化数据 (例如电子健康记录) 和来自数字健康工具的数据进行区分非常重要。通常,数字化数据通常是“静态的” (即,数据收集与数据可用于分析之间通常存在时间滞后),而来自DHT的数据则是“连续的”,因为后者几乎可以实时获取。这种连续的数据流可以为实时性能数据 (real-time performance data) 的解释提供机会,这可以极大地提高我们快速解决医疗保健需求的能力,并让我们有能力去评估之前无法评估的变量 (例如,通过传感器)。与监管机构使用其他类型的数据一样,我们需要确保此类监管框架的实施能够保证这些数据的应用。

然而,东盟国家对数字健康的采用和医疗数据政策的实施存在显著差异。整个东南亚和更广泛的亚太地区采用数字健康创新以及开展合作的方式似乎都各不相同。其他问题还包括缺乏精简的地区性医疗数据政策、医疗数据环境变幻莫测,这些均阻碍了互操作性政策的及时起草。ADDC的成立恰恰就是为了解决这一差距。

ADDC的愿景、使命和成立

ADDC的愿景是确保监管框架可用、符合目的,并且能够在使用数字健康工具及数字化资源产生的数据 (数字健康数据) 时,应对挑战和机遇。这将有助于建立一个新型医疗保健系统——对患者而言,可信度、可及性更高;对医疗保健提供者而言更加有效;对整个卫生系统而言,更具成本效应。此外,ADDC还向行业承诺,此类新兴数据的应用将会优化R&D流程,并通过使用数字工具和数字终点,开展更多以患者为中心的试验。

考虑到这一愿景,ADDC概述了一些具体的短期目标和中期目标:

- 将ADDC打造成一个领先的行业联盟,并在其在该地区数字健康数据的应用方面发挥关键作用
- 帮助塑造或共同创建该地区的监管框架,以确保该地区及其他地区数字健康数据的应用

该联盟成立于2020年,目前由四个行业合作伙伴 (强生、武田、默沙东以及罗氏制药) 组成,他们在该地区具有重要的影响力。为了实现目标,我们设想与政策智囊团、学术界、患者、医疗保健专业人员 (HCP) 和监管机构等多个利益相关者建立

White Paper is Published: Key Messages

Key enablers of digital health adoption

- Healthcare data policies
- Data security and cybersecurity
- Digital health regulation

The (digital) way forward

- Enable healthcare data usage
- Strengthen data security and cybersecurity resilience
- Promote regulatory innovation
- A collaborative approach
- Conclusion

Enabling Digital Health Adoption in the Asia-Pacific

A White Paper based on a virtual Digital Health Roundtable organised by the Duke-NUS Centre of Regulatory Excellence on the 18th and 19th of November 2020



<https://www.duke-nus.edu.sg/core/think-tank/news/publications/digital-health/enabling-digital-health-adoption-in-the-asia-pacific>

合作伙伴关系。图1展示了该联盟成立带来的众多机遇。

ADDC的成就: 2020–2021

该联盟已与杜克-新加坡国立大学医学院卓越监管中心 (CoRE) 合作, 专注于在亚太地区实现数字健康的应用。2020年11月, 双方共同开展了首批活动——与利益相关者举行圆桌会议, 参会方包括亚太地区的卫生机构和监管机构, 以及学术界、非政府组织 (NGO) 和行业代表。这次合作促成了一份关于亚太地区数字健康应用的白皮书的起草, 该白皮书确定了该地区数字健康应用的关键推动因素和相关建议 (如上图所示)。

2022–2023年十年计划及合作伙伴征集

ADDC将在2022年下半年发布其工作计划, 并将继续与Duke-NUS CoRE合作, 计划针对数字医疗数据和数字化数据来源的应用, 在政策方面进行更深入的努力, 例如对RWD的监管接受度。此

外, ADDC有意向与其他感兴趣的利益相关者就其他主题开展合作, 例如数据互操作性和隐私, 通过一些合作和试点项目, 将会有助于更好地使用数字健康数据。

结论

数字健康技术和数据数字化为医疗保健生态系统带来了诸多变化, 这些变化突显了我们在搭建平台时对高度合作性方法的需求, 而在这个平台内部, 各方利益相关者可以共同努力, 利用这些技术和数据为患者和社会传递价值。我们坚信, 通过以下举措, ADDC将会为医疗保健生态系统价值的提升添砖加瓦:

1. 塑造监管环境, 使DHT和工具以及数字衍生数据能够用于产品开发和监管决策;
2. 通过使用数字医疗保健数据促进高效且以患者为中心的药物治疗。

本文出处:
<https://globalforum.diaglobal.org/issue/july-2022/>

以患者为中心&产品质量： 实现全球领导力的机遇

作者: Sarah Pope Miksinski, Gregory Rullo
作者单位: AstraZeneca Pharmaceuticals
授权: 本文翻译已获作者授权

在当今日益错综复杂的制药环境中, 行业和监管机构经常会强调一个共同的核心目标, 那就是确保药品能够为患者提供显著的获益。这个概念是由多个细分概念构成的, 包括倾听患者声音、风险/获益分析、对下一剂治疗的置信程度和以患者为中心等。然而, 在所有情况下, 患者的根本利益都是核心要素, 并且分为三个支柱: 有效性、安全性和质量。因此, 在药品质量领域, 在讨论以患者为中心时, 监管机构和行业之间建立共识至关重要。



ICH将质量定义为“原料药或制剂对预期用途的适用性”。在开发过程中, 药物的预期用途往往通过成功的关键临床研究来确定, 这些临床研究的目的在于证明药物在目标患者群体中的安全性和有效

性。通常情况下, 临床实践中的区域差异以及对种族、民族、体重、疾病状态等因素的依赖可能会导致临床档案(临床试验资料档案)出现潜在区域差异。虽然此类临床实践可能因地区而异, 但预期用途、

目标人群和提交的产品仍会保持不变,且该产品的适当质量要求也应保持不变。在一个理想的全球环境中,这无疑正确和合理的;然而,在当今的制药领域,这一理想状态并未完全实现,我们为全球患者提供的服务仍有很大的提升空间。

通常来讲,如果产品在某一制造地按照统一的质量标准制造,然后在全球范围内分销,则可以实现统一的全球质量档案。不幸的是,实践证明,统一的全球质量档案很难实现,原因在于各地区或卫生机构对提交的控制策略(参考ICH Q8和Q10)的不同解释可能会导致很多控制策略要求仅适用于某个特定的地区。这在CMC领域提出了一个共同且广泛的挑战,再加上全球范围内上市后变更的要求存在差异,且存在一些大型又极为复杂的药物组合,这些因素使得该挑战日益加剧。

ICH Q8中描述的质量源于设计(QbD),与ICH Q9、Q10和Q11相结合,共同致力于提高整个产品生命周期对质量的信心,并针对新的上市申请和上市后变更实现全球监管趋同。总体而言,指南将控制策略作为实施QbD的基本概念。相反,这一概念也可以作为监管机构和行业之间的重要共享机会,因为在CMC领域,一个全面、总体或整体性控制策略很容易与患者建立切实联系。

不幸的是,业界观察到,不同地理区域对ICH指南的解释和实施(包括对提交的控制策略的接受度)存在全球性的监管分歧。因此,需要行业和全球监管机构强有力的战略领导来解决不同的控制策略要求,并采用更关注患者需求和期望的标准和评估实践。

一个具体的案例研究应包括以患者为中心的质量标准(PCQS)。如全球档案中所述,PCQS将从提交的设计、产品制造过程的控制中识别出一些(对患者而言)特定的安全性或有效性风险。相应地,全球档案的内容将针对提交的“整体”控制策略是如何控制和/或减轻患者的已知风险给出相应的说明和解释。然而,在当前状态下,我们对控制策略的解释各不相同,这往往会导致“一刀切”式

的质量要求方法,即基于先前的经验和/或当地规范开展工作,这为“以患者为中心”概念的实施带来了挑战。此外,在开发或传达整体/总体控制策略时,“一刀切”的方法无法对现有的众多因素进行全面考量,这些因素包括但不仅限于药物产品的预期治疗用途、治疗指数(therapeutic index)的范围、起效时间、预期治疗周期,以及药物的有效性及安全性说明。此外,随着经验的积累,制造商会越来越了解产品的相关信息,并允许进行整体/总体控制策略的不断改进,这一点可产品的整个生命周期中加以考量。

在CMC领域,以患者为中心的讨论集中在某些特定的技术主题(例如,规范、上市后变更)上可能会很有吸引力。当然,毫无疑问,CMC服务患者和将患者放在首位是存在普遍联系的,而且我们可以将特定的技术主题与患者服务和供应联系起来。更具体地说,关于如何建立CMC数据/提交与以患者为中心之间的联系,业内开展了广泛的争论。鉴于探索这场辩论需要广泛的视角,在讨论CMC领域中的以患者为中心时,监管机构和行业之间找到共同点至关重要。基于多个ICH指南(例如,Q8、Q10和Q11),这一共同点仍然是整体控制策略,这也是未来几年推动以患者为中心的重要机会。

虽然具体技术对话的重要性再怎么强调都不为过,但将“以患者为中心”视为一个更远大的愿景,并纳入CMC领域中的众多技术和战略主题(例如,先进制造、加速提交/评估),这一点仍然至关重要。这种以患者为中心的愿景对于未来全球档案的统一也是至关重要的,并且需要战略性、有远见和大胆的领导,从而推动行业和监管机构协作努力,实现真正的变革。探索机遇,使用以患者为中心的更大框架,并专注于整体/总体控制策略,是我们共同努力、高效服务于全球患者的关键。

DIA致谢项目管理社区主席



DIA社区对于Mark Kryah (Ultragenyx执行董事/项目团队负责人)担任DIA项目管理社区主席四年来的辛勤奉献,表示由衷的感谢!

生物制药行业的项目管理与其他行业存在差异。对此,Mark解释到:“药物开发是一个迭代的过程,在收到数据时,你必须对不同的数据做出反应,并且经常需要根据从各种临床或其他实验中获得的数据,对计划进行重大调整。这种迭代性将是最大的区别。你无法预测科学会带来怎样的影响,这也恰恰也是我们开展实验的原因。”

Mark还表示,“我们已经看到项目经理和项目负责人从关注工具和流程,逐渐转变为药物开发团队的真正领导者,而要想成为一名有效的项目领导者,必须具备真正的领导技能,例如无需直接授权的影响力、各种形式的有效沟通、洞察全局的能力,这些均是领导项目的重要战略决策。”

“我们拥有强大的团队,共同努力推动学科发展。这些工作需要我们的付出与奉献,而其背后的原因无疑是我们对这份事业饱满的热情,我很高兴、也很幸运能够在一段时间内扮演一个小角色。”

Elizabeth Somers (Merck Sharp & Dohme LLC传染病、全球项目和联盟管理执行董事)将担任新的社区主席。

估计目标框架下的敏感性分析及 缺失数据的处理 ——基于复合终点的临界点

作者: 沙琳琳
审阅: 魏晓玲 韦加为 严平 朱宏杰 潘国华

在估计目标框架下的临床试验、分析方法以及缺失数据的处理应与确定的估计目标保持一致。不同的伴发事件及其相应的处理策略导致的数据缺失根据其疗效评估的影响可能被假定为随机缺失或非随机缺失。临界点分析通过对缺失机制进行不同的建模假设来评估试验结论的稳健性,是各地区的监管部门非常感兴趣的一种敏感性分析。

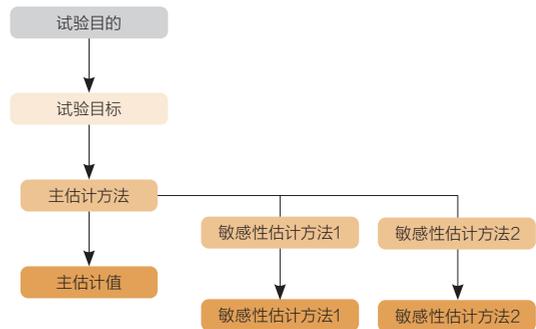
2022年8月1日的DIA统计论坛特邀诺华全球药物研发生物统计总监韦加为博士作为主持,由诺华全球药物研发生物统计副总监魏晓玲分享了题为“估计目标框架下的敏感性分析-临界值分析方法”的主题演讲,强生中国统计决策部负责人潘国华博士、恒瑞医药临床研发部统计执行总监和统计负责人严平博士、百济神州全球统计和数据科学部总监朱宏杰博士对此也进行了热烈的讨论。

估计目标以及估计目标框架

估计目标是对治疗效应的精确描述,反映了根据既定临床试验目的提出的临床问题。它在群体层面上总结了同一批患者在不同治疗条件下的结果。估计目标根据特定的试验目的定义估计的目标(即“要估计什么”),然后可以选择合适的估计方法(即分析方法,称为主“估计方法”)。主估计方法以特定假设为基础,为了探索根据主估计方法所作的推断对偏离其基本假设的稳健性,应针对同一估计目标采用一种或多种形式进行敏感性分析。

伴发事件

伴发事件是估计目标五个属性中的一个,指



来源: E9(R1): 临床试验中的估计目标与敏感性分析 (E9指导原则增补文件)「临床试验百科」(gcp.wiki)

治疗开始后发生的事件,可影响与临床问题相关的观测结果的解读或存在。在描述临床问题时,有必要阐明伴发事件,以便准确定义需要估计的治疗效应。伴发事件在试验设计之前要进行定义,所以并不是缺失数据问题。

缺失数据

缺失数据,对于既定估计目标的分析有意义,但未收集到的数据。它应该与不存在的数据,或由于伴发事件而被认为没有意义的的数据区分开来。处理缺失数据的方法应该和估计目标是一致的。现在学界对于

缺失数据和伴发事件的区分还是有不一样的讨论。从操作层面角度考量, 如何尽量减少缺失数据呢? 第一点, 及时和操作团队有效沟通, 尽量减少数据的缺失, 第二点, 尽量详尽地记录缺失数据的相关信息, 为什么会缺失数据, 记录尽量多的证据来解释数据。

敏感性分析

敏感性分析, 是指针对模型假设的偏离或者数据局限, 探索估计目标对应的主要推论/结论的稳健性的一系列分析。在估计目标框架下的敏感性分析可以聚焦于特定分析中假设偏差的敏感性, 而不是分析方法选择的敏感性。

对于同一估计目标, 应该预先规定一项或多项分析来评估这些假设, 目的是验证根据主估计方法得出的估计值是否对假设偏离具有稳健性。其衡量标准可以是对假设不同程度的偏离是否会改变结果的统计学或临床意义(如临界点分析)。当计划和实施敏感性分析时, 同时改变主要分析的多个方面可能难以确定由哪些假设导致了目前所观测到的潜在差异。因此, 通常采用结构化的方法, 指定不同分析背后的假设的变化, 而不是简单地基于一组不同的假设比较不同分析的结果。应根据具体情况考虑是否需要同时改变多个假设的分析。在评估不同分析的解释和相关性时, 区分可验证的和不可验证的假设可能是有帮助的。对应于特定估计目标的缺失数据, 以及与特定估计目标不直接相关的数据, 两者之间存在区别, 由此在分析中产生了不同类别的假设, 需要通过敏感性分析来检查。

补充分析

除了主要分析和敏感性分析之外, 还可以对估计目标进行补充分析, 以提供对治疗效应更全面的了解。补充分析在解释试验结果方面的作用通常较小。每项试验均需考虑补充分析的必要性和作用。如果估计目标框架中的五个属性发生了改变, 那么就为补充分析, 如果没有发生改变则为敏感性分析。

临界点分析法

在估计目标框架下, 临界点分析法(tipping point analysis)是用不同的方法来预测缺失数据。

在主要分析预测值的基础上添加 δ 临界点分析法可以摆脱对假设的依赖, 可以量化、比较具有临床意义, 在非肿瘤领域中应用比较广泛。同时临界点分析也有一些挑战, 比如在解释结果的时候要注意偏离程度, 偏离多少可能发生转变。

临界点分析法案例分析

- 感兴趣的临床问题: 在16周之后试验药物和安慰剂对比的疗效的情况
- 主要终点: 16周后基于三个连续变量的应答情况的复合变量终点
- 主要分析方法: 逻辑回归模型, 解释变量为受试者基线信息
- 伴发事件以及相应的策略:

伴发事件	统计策略	缺失数据类型
急救用药	复合变量策略: 将该受试者设为非应答者	没有缺失数据
由于不良反应或疗法不足导致的治疗中止	复合变量策略: 将该受试者设为非应答者	没有缺失数据
任何原因(不良事件或疗法不足事件除外)导致的治疗中止	假想策略: 感兴趣的治疗效应是受试者没有停止用药	缺失数据
COVID-19 相关事件	疗法策略: 忽略该类事件	可能存在缺失数据

- 缺失数据的处理方式: 多重插补(MI)
- 几种不同的临界点分析的方法以及其优缺点

Methodology	Pros	Cons
Shift one unit after MI step on three underlying continuous components	Obtain tipping points on original scale	1) difficult to choose the unit and do not know where the shift should stop 2) hard to explain the relationship between tipping points and the primary endpoint 3) maybe hard to explain if we find three tipping points
The response rate p_{res} are changed by $p_{\text{res}} + \delta_{\text{res}}$ where δ_{res} are defined in a way that they correspond to a shift of one responder to a non-responder.	Directly link with the primary endpoint, easy to explain	1) Inconsistent with our primary analysis, logistic regression 2) Do not take covariates into consideration

Methodology	Pros	Cons
Shift a target number of imputed responders/data by sampling and shift them to non-responders	Directly link with the primary endpoint, easy to explain	Probably introduce more variance due to sampling
Shift a target number of imputed responders/data by Bernoulli distribution $B(1, p)$ and shift them to non-responders	Directly link with the primary endpoint	1) Probably introduce more variance due to sampling 2) Not very easy to explain

Simulation

- Scenario setting:
 - n=360, 1:1 randomization, two treatment groups (Active and PBO)
 - Monotone missing pattern, missing rate = 15%
 - Imputation number M = 100
 - 12 combinations, 500 simulations, treatment effect is measured by odds ratio

Variants	Values	Evaluation method
Sampling time (K)	1) K=1,10,30	1) Absolute relative difference (ARD= $ \hat{\beta}_i - \hat{\beta}_j / \hat{\beta}_i $) of estimated treatment effect ($\hat{\beta}$)
Methods of shifting one more patient (5i vs 5ii)	1) With-replacement 2) Without-replacement	1) ARD
Sampling set (2i vs 2ii)	1) Imputed responder 2) Imputed data	1) Interpretation

图1 © 2021 DIA, Inc. All rights reserved. Page 28 DIA community

Variant 1 – sampling times comparing K = 1 and K = 10 by ARD

- The graph plots the ARD $|\hat{\beta}_{K=1} - \hat{\beta}_{K=10}|/|\hat{\beta}_{K=1}|$ over 500 simulations.
- There is no much difference between K=1 and K=10 regarding $\hat{\beta}$. (similar conclusions in other scenarios)

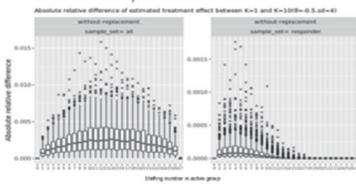


图2 © 2021 DIA, Inc. All rights reserved. Page 29 DIA community

Variant 2 – Methods of shifting one more patient comparing with and without replacement by ARD

- The graph plots the ARD $|\hat{\beta}_{with} - \hat{\beta}_{without}|/|\hat{\beta}_{with}|$ over 500 simulations.
- There is no much difference between with and without replacement regarding $\hat{\beta}$. (similar conclusions in other scenarios)

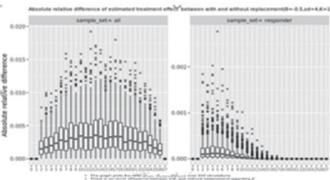


图3 © 2021 DIA, Inc. All rights reserved. Page 30 DIA community

Variant 3 – sampling set

- As expected, the estimated treatment effect given by sampling from imputed responders decreases quicker than that given by sampling from imputed data.
- It is easier to explain if sampling from imputed responders.

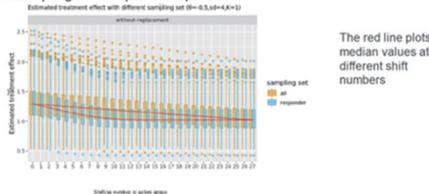


图4 © 2021 DIA, Inc. All rights reserved. Page 31 DIA community

Simulation results

Variants	Values	Evaluation method	Conclusion
Sampling time (K)	1) K=1,10,30	1) Absolute relative difference (ARD= $ \hat{\beta}_i - \hat{\beta}_j / \hat{\beta}_i $) of estimated treatment effect ($\hat{\beta}$)	K=1
Methods of shifting one more patient (5i vs 5ii)	1) With-replacement 2) Without-replacement	1) ARD	Without-replacement
Sampling set (2i vs 2ii)	1) Imputed responder 2) Imputed data	1) Interpretation	Imputed responder

图5 © 2021 DIA, Inc. All rights reserved. Page 32 DIA community

讨论之后，选择了第三种方法，从临床角度更容易解读也和主要终点的联系更为直接。但第三种方法如何抽样，无放回还是有放回抽样，抽样次数等都需要仔细考虑。所以做了以下的模拟。

模拟分析设计

K代表抽样次数，分别为1, 10, 30；抽样方式有无放回或有放回；抽样集是从所有缺失患者里面抽样，还是只从那些被插补为应答的受试者里面抽样，一共有3x2x2=12种组合。使用相对偏差的绝对值(ARD)来衡量不同抽样方法的差别(图1)。

K=1与K=10, 500次无放回抽样的结果如下，ARD差距很小低于0.005，因此抽样次数不同对结果的影响很小。抽样给估计值带来的额外的变异性会特别小。抽样一次问题不大。因此选择K=1(图2)。

500次有放回和无放回抽样的结果如下，ARD差距很小低于0.005，因此抽样方式不同对结果的影响很小。无放回抽样更接近与临界点的概念，在前一个shift的个数基础上增加shift个数，也更容易操作，所以会选择无放回抽样(图3)。

黄色代表从全部数据集中抽取，蓝色代表从应答者中抽取，正如预期的那样，从插补为应答者的受试者中shift得出的估计疗效值比从所有16周数据缺失的受试者里面shift得出的估计疗效值下降得更快。考虑到从插补为应答者的受试者中shift，就更容易解释。这里考虑从插补为应答者的受试者中shift(图4)。

基于以上的结果，最终选择了K=1，在有应答人群中，无放回抽样法。其优势在于与主要终点直接相关联，容易解释其临床意义(图5)。

总而言之，临界点分析作为在估计目标框架下的敏感性分析方法的一种，在非肿瘤领域应用还是比较广泛的也被监管机构所接受，拥有可视化更便于解释临床意义等优点。但同时某些特定的框架下，临界点分析也面临着一些挑战，比如当终点为复合终点时，需要更多的思考和讨论，也需要和其他各个部门保持有效的沟通。



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



用文字打造共识， 以洞见致胜周期

Pharmaceutical Industry

医药经理人

一个行业的新闻与资源中心

医药经理人

HEALTHCARE EXECUTIVE



2023

医药经理人融媒体
订阅正在进行中

全年订阅 优惠价格

50份以下: 370元/年/份 (含快递)
50份以上: 333元/年/份 (九折)
往年合订本: 380元/本

订阅热线 13520854802