

# 江旻：虚拟临床试验突破旧有范式“天花板”



江旻 北京大学肿瘤医院药物临床试验机构办公室教授

“新质生产力”这个概念最近很热门,它的三个特征——高科技、高效能、高质量,计算医学以及虚拟临床试验与之完全匹配。

什么是虚拟临床试验?为什么要做虚拟临床试验?从宏观来说,新药研发的失败率是很高的,导致成本也非常高,这两年由于生物医药大环境的低迷和资金紧张,临床试验的数量也随之减少。从微观来说,简单的动物模型不能完全模拟人体的复杂环境。而虚拟临床研究范式能为现行的药物研发模式注入新能量,进而突破当前临床试验范式的“天花板”。

通过在模拟环境中仿真试错,能够大大提高临床研究的效率,并降低成本。具体而言,虚拟临床试验能填补理想生物学模型与真实人体情况之间的鸿沟,提高临床试验成功率。依托临床试验,可早期探索有响应患者的机制特征、确定优势适应证、精准富集人群、减少依靠大规模入组患者人群的高成

本试错。

很多上市药物经过了重重验证、药审审评,但在真实的临床应用中还是会出现对患者无效的情况。原因可能是这些患者不适合这种药,那他们为什么不适合、具有什么特征,还有很多科学问题值得研究。而虚拟临床研究或许能帮我们探索答案,甚至推动整个临床研究的思路或策略的革新。

从国际动态来看,2015年,欧盟发布《计算机临床试验路线图——阿维森纳行动》,宣布欧盟要走“计算机模拟”支撑生物医药产品创新的新路线。我相信这是一个全球计算医学里程碑式的事件。同时,欧盟的“地平线计划”也是利用计算机建模与仿真技术,开发患者特异性数字化模型,以形成虚拟患者组,用于测试新药和新医疗设备的安全性和/或有效性。这是一种发展趋势,即未来的临床试验可能会部分依赖虚拟患者的信息、使用更小的样本量验证药物的疗效。

国内一篇《虚拟临床研究应用现状与趋势》的文章也提到,生成虚拟患者是开展虚拟临床研究的关键技术。虚拟患者是以基于群体数据和生物学机制生成的虚拟患者队列为背景,利用患者自身数据生成的一一映射的数字孪生患者。

在实施场景上,虚拟临床试验既可模拟疾病进展后不同用药方案的治疗效果,也可模拟临床试验I期、II期药

物的不同剂量-反应关系。从验证上,虚拟临床试验既可用于回顾性验证,即与已完成的上市药物研究结果比对;也可用于前瞻性验证,即与新药临床试验和药物临床治疗结果头对头平行实施。一旦转化为工具,虚拟临床试验不仅能指导包括入组标准、剂量设计、患者分层等在内的临床试验设计优化,还能指导真实世界精准化、个性化治疗策略的实施。

尽管数字孪生技术还未成熟,但已彰显出巨大的潜力,就像航空业在莱特兄弟首次飞行后的一个世纪内就发展到了能够跨洲旅行。因此我们必须通过跨学科努力,致力于利用数字孪生技术增强对人类疾病的理解,并将计算模型转变为临床实用工具。

Principal-001研究是一项非常大胆的临床研究,在此之前,全球范围内未有先例,可以说我们是第一个“吃螃蟹”的人。平行对照试验是一项注册二期的乳腺癌研究,用药方案是化药+靶向药,目标人群是三阴性乳腺癌患者。项目于2023年2月7日启动。

从靶点、基因组、数据、基因表达数据、免疫微环境等角度,计算医学团队完成了六个模型的建设,分别是理想药物模型、预后评分预测模型、靶点表达预测模型、肿瘤表达靶点的不良预后评分模型、特定化响应的评分模型和肿瘤微环境模型(TME)。通过训练模型,完成电子化药物的开发。随后,我们为采

集外周血的6例患者建立了一一对应的数字孪生,用于模型验证。据最新消息,入组的6例患者的数字孪生在虚拟研究中对电子药物的响应结果和IND试验结果完全一致。

下一步,除了完成模型预测工作,我们还希望从获益人群中找到响应该用方案的人群特征,从而给这个有疗效人群画像。

这项研究让我们看到了虚拟临床试验未来的应用方向。第一,可提前对患者个体疗效进行预测,帮助评估治疗的效果与安全性;第二,探索肿瘤发病机制和抗肿瘤药物作用机理之间的关系,指导研发策略;第三,为靶点药物筛选适应证与特征人群,帮助招募与筛选患者。特别是晚期肿瘤患者在一线二线治疗后身体状态可能不佳,也没有那么多试错的机会,从患者获益而言,虚拟临床试验是非常有价值的研究方向。

除了这个落地项目,我们还申报了北京自然科学基金专项“基于超算平台和多组学数据的乳腺肿瘤药效仿真及数字孪生患者的虚拟临床研究”和北京市科技计划项目“基于多组学数据智能技术的抗肿瘤药物虚拟临床研究”。这是两个非常有探索性和挑战性的课题。我们希望借此建立和验证一种以临床需求为导向的计算医学辅助的新临床研究范式,为抗肿瘤药物临床试验提供全新的策略和平台。

# 陈蕾：大知识模型驱动癫痫“老药新用”



陈蕾 四川大学华西医院神经内科主任医师

癫痫俗称“羊癫疯”,被世界卫生组织认定为五大慢性神经系统疾病之一,致死致残率极高。在我国有近

1000万癫痫患者,其中40%为育龄期女性且有80%患者尚未接受规范性诊疗管理。而女性癫痫患者的不孕率、死胎率、孕死率是普通女性的11倍,畸胎率是普通女性的5倍。

为此,我们开通了全国首个育龄期女性癫痫多学科联合会诊平台,建立了从青春期、避孕期、备孕期、孕期、生产期至产后期的癫痫女性全生命周期精准化健康管理体系,并在全国34个省区市近200个医疗中心推广,在国际上贡献了中国育龄期女性癫痫诊

疗方案。

具体而言,我们针对育龄期癫痫女性孕前阶段建立了抗癫痫发作药物(ASMs)安全使用模型。我们查阅了几乎所有ASMs致畸的报道,结果显示ASMs的致畸严重程度与药物的分子结构、药物剂量以及药物服用阶段等因素相关,致畸的器官也与药物的种类和孕期不同阶段使用的剂量有关。正是因为ASMs在孕期的特殊性和复杂性,我们建立起基于FAERS数据预测的ASMs致畸风险模型,为癫痫女

性备孕阶段制定精准治疗方案提供了重要支撑。

当癫痫女性进入孕期阶段,我们还基于群体药代动力学方法构建了孕期ASMs用药模型。通过检测服用不同药物的女性癫痫患者在不同时期的血液、唾液药物浓度,构建孕期清除率-浓度标准变化曲线,提出针对不同临床应用场景的推荐用药方案。此外,我们基于行为识别建立远程癫痫发作监测预警系统,保障育龄期癫痫女性居家安全。

(下转第6版)