

计算医学助推精准临床试验



杨剑飞
哲源科技首席科学官

计算医学需要由跨学科的团队与平台组成,通过整合超算系统、AI 平台、分子与临床数据、海量文献以及生物信息等多方面内容与功能,实现药物开发的有效分析计算,并辅助决策。

以我们管线上的一个抗肿瘤药物为例,我们利用计算医学平台的“TWIRLS 棍棍”把目标疾病的所有文献阅读一遍,先拥有目前地球上已知的所有科学知识,再以数据驱动的方式分析患者库中

患者的数字孪生体,获得疾病机制、特定靶点与患者“画像”。

众所周知,肿瘤存在时间与空间的异质性,肿瘤周围的免疫系统也特别复杂,因此只有拥有精确的患者肿瘤“画像”,并伴随诊断,才能进入精准临床试验阶段。

通过计算医学平台,我们建立了 CDK4/6 抑制剂的响应机制模型,这个模型的效能 TCGA 和我国患者的数据中都得到了验证,而后我们把这个目前用于治疗乳腺癌的药物放到了计算医学平台上,研究它是否还有其他适用的疾病。结果发现,脊索瘤的模型评分很高,于是我们跟上海长征医院建立了合作,并看到有患者用药后第三个星期达到了部分缓解。尽管目前这个药还没有进入临床试验阶段,但是只要按照计算医学平台的规范开展,我们有信心实现真正的精准临床试验。

临床成功率从 2%到 21%的背后



彭 翱
辉瑞中国产品线
项目管理团队负责人

辉瑞新药研发效率从 2%提升到 21%,我认为可以总结出三条经验。第

一,精准定位,明确自身在生物学领域中的具体优势。辉瑞当前主要聚焦于内科、免疫和炎症、肿瘤药以及疫苗。第二,选择药品模态。目前更复杂、更新颖的分子实体在我们的管线中占比越来越多。第三,决策坚持两个原则,一是在一期和二期试验时进行定量的 POM 分析,它能助力二期成功率达到 40%;二是再次计划,如果临床研发的第一个方向失败,那我们就改造一下,换一个方向二次尝试。如果有非常清晰

的生物学基础支持,我们的成功率能够达到 31%。
Ertuglifozin 是一个 SGLT-2 的降糖药,它在研发过程中使用了大量与计算医学相关的技术和方法,包含系统药理学模型与 Emax Model。利用这个模型,该药的降糖效果最高能达到 77%。荟萃

计算医学产生的洞见有待临床验证



唐 玉
中国医学科学院肿瘤医院
GCP 办公室执行主任

计算医学通过分析海量数据产生了大量洞见,但是如何通过临床试验证实这些洞见真实可信、能用于临床实践工作?

第一种情况是验证计算医学针对某个具体问题给出的具体解答,例如验证 AI 指导下的第一个创新药是否能够治疗胰腺癌。第二种是基于海量数据,验证 AI 针对患者个体或群体制定的治疗模式是否更优。

在这样的试验过程中我们需要考量几个问题:

分析显示,该药在同类产品中的降糖水平最高。这是利用模型或计算医学指导药物研发的典型案例。

美国食品药品监督管理局已经开始搭建数字健康工具的框架。我相信框架出台后,相应细则的指导原则也会出台,这将更具体深入地指导一些新药研发的应用。

第一,AI 模型的一致性。当我们想要证明一种算法或者一种基于 AI 的范式能够指导医疗,就必须保证范式的一致,而不能使其无规则地不断变化。

第二,要考虑 AI 模型找出的具有更加集中的生物学特性的一类患者,是否有可及的临床治疗手段。如果缺乏有针对性的治疗手段,这个模型尽管可以指导患者预后,也难以改变现有的治疗方式。

最后,建立一个不仅能解释结果,还能解释机制的模型,从而把人类智慧和计算机基于数据整合的智慧更好地结合在一起。

目前,我们正在进行一个伞式设计,聚焦软组织肉瘤,虽然该病总体发病率不高,但却有近一百个亚型。我们的抗血管靶向药物在个别亚型中表现出极好效果,但总体效果仍不理想。因此我们希望利用图灵·达尔文实验室在整个肉瘤机制上的深入分析和数字孪生人技术,找到疗效理想且可及性高的药物。

计算为医学添翼

疾病大模型改变药物研发新范式



牛 钢
图灵·达尔文实验室主任

在当今医疗领域,我们致力于收集和利用各类疾病相关数据,为疾病找寻其中逻辑统一的线索,建立复杂且真实的机制性画像。但关键在于,如何理解所谓的机

制,以及复杂机制的主体到底是谁?

我们搭建并训练出一种全新 AI 方法——“基因组霰弹枪损伤评估流程”(DAGG)。输入人类的胚系或肿瘤基因组序列信息,AI 就能将人类看不懂的序列天书翻译成看得懂的功能变化。

根据基因组变异信息,临床医生使用 DAGG 能判断乳腺癌患者肿瘤细胞中的 HER2 基因是否扩增,从而进一步明确患者病理类型,为患者诊治提供更加清晰准确的判断。

采用 DAGG 方法,我们还能将真实的患者数据转化为该患者及其疾病的

数字孪生体。随着虚拟环境中大规模累积患者的数字孪生体,我们针对 PD-1/PD-L1 单抗类免疫药物进行了大规模虚拟临床试验。结果发现,多数适应证免疫药物单药疗效并不理想。

因此,基于数字孪生体的虚拟临床试验可以替代原本花费百亿美元的临床试验结果,基于小样本个别适应证的疗效数据,能推断出其他肿瘤疾病的潜在适应证。同时,根据模型直接建议的生物学机制,能理性设计联用方案甚至新分子,省去很多临床开发步骤和成本,确保患者更大获益。

计算医学助力乳腺癌精准诊治



史 荣
吴阶平医学基金会肿瘤
防治专业委员会秘书长

乳腺癌是全球第一大癌症。HER2 是乳腺癌明确的预后指标和药物治疗效果的预测指标,但 HER2 表达的肿

瘤异质性明显,且 HER2 检测方法无法满足抗 HER2 治疗的需求。因此,研究胚系基因组内携带的胚系病因,不仅有助于深刻认知乳腺癌发病机理,更有助于开发全新的方法,为后续治疗提供前瞻性判断。

近日,计算医学团队自主研发的人工智能算法 DAGG 揭示了乳腺癌的发病机制。该研究发现,基于胚系指纹性罕见编码变异数据,采用 DAGG 模型可获得信号通路功能谱(APSP)。根据 APSP 在患者与低病因人群中分布的差

异,可有效构建预测模型评估女性个体的病因风险,有效区分乳腺癌 HER2 阳性与 HER2 阴性患者。

基于 APSP 的乳腺癌临床转化路径分三步走。第一步,基于 APSP 的乳腺癌病理分型,指导临床治疗方案。第二步,基于 APSP 的乳腺结节女性、有家族性乳腺癌遗传史的乳腺癌极早期诊断,降低初诊即进入进展期、晚期的乳腺癌患者比例。第三步,基于 APSP 的健康人群乳腺癌风险评估,填补全球缺乏有效的乳腺癌一级预防措施的空白。



江 旻
北京大学肿瘤医院国家药物
临床试验机构办公室主任

从全球来看,目前已经出现了开展虚拟临床试验的探索研究,但以回顾性案例为主。关于能否开展前瞻性的虚拟试验设计,生成更高级别的数字化证据,用于验证计算机仿真模型,以更好地指导临床研究,北京大学肿瘤医院与计算医学团队从技术和试验需求两个角度碰撞,形成了一个真正落地的研究。

双方利用计算医学的患者数字孪生模型联合开展了一个平行虚拟临床研究项目,研究目的是探索肿瘤发病机制和抗肿瘤药物作用机理之间的关系。通过虚拟临床试验对抗肿瘤药物进行疗效的预测,分析患病人群的特征和差异,从而优化临床试验设计。该研究头对头与一项真实的注册新药临床研究对比,以验证虚拟临床研究的预测结果与真实世界的临床试验疗效结果的一致性。

虚拟临床试验是未来的一种新范式。在计算医学技术的支持下,未来临床试验的模式有可能转变为更精准的临床试验设计,带来一种更具有全局观的药物研发思路,这将给临床试验的成功率、有效性等带来革命性的改变。

虚拟临床试验是未来新范式

圆桌论坛一:非共识与颠覆性技术的认知与评价

主持人:中国科学院前沿科学与教育局副研究员李磊

吕本富(中国科学院大学经济管理学院教授):所谓的突破性创新,主要看三点。第一,是否开发了一个全新的赛道;第二,在原来的赛道上,其性能价值比是否符合十倍速定律;第三,是否属于从 0 到 1 的格局性创新,这离不开产业政策的支持。

谷成明(赛诺菲大中华区医学部负责人):非共识阶段是初级阶段,只要被业内接受了就被认为是共识,或者说就是可用的,能够解决一些问题。但在药物研发领域,想要成为 First-in-Class,一定是非共识,如果成为共识那就是 Me too 了。
张春明(中科计算技术西部研究院

副院长):从现实层面讲,当今的世界格局不支持小步往前跑,必须发挥大规模团队化作战的能力。从创新层面讲,计算医学确实有可能开辟一个全新的赛道,所以任何一个政府部门都要审慎评估。
翁华建(上海市长宁区副区长):2021 年,我第一次了解到计算医学,当时

我们设想在苏州和上海之间布局一个生命科学创新中心,专攻高端研发,聚焦计算机+Inside 和 AI+,从而把上海长宁这二十年的数字经济积淀,尤其是人才和创新生态的积淀优势发挥出来。所以站在政府的角度,我们对计算医学颠覆性创新技术充满期待。

圆桌论坛二:计算医学视角下的投资逻辑

主持人:明德资本合伙人 胡茗译

田丰(上海市生物医药产业促进中心产业服务部部长):整个 AI+ 制药最值得关注的点是从逻辑性的成功实践变成概率性的成功实践,最终回归到基于逻辑的成功实践。从 AI+ 疾病的角度入手,开展虚拟临床试验,我认为未来可有效降低临床开发成本、提升成功率。

井绪天(五源资本董事总经理):AI 技术带来了一些新算法以及算力的突破。过去很多 AI 制药公司更关注数据最多、最成熟的小分子领域,但是今天我们看到,越来越多的算法其实非常适合做一些新模式药物发现。
曾颖哲(线性资本合伙人):在 AI

技术之前,我们通常建立低维模型解决高维问题,但 AI 的出现可解决这些高维问题。随着数据量越来越多,算力越来越强劲,AI 制药的前景非常广阔。目前正在观察大语言模型会为 AI 制药带来哪些进展,令人振奋的是,在分子表征算法领域,已经出现了一些新进展。

马睿(峰瑞资本合伙人):我们总是会高估计算医学在五年之内带来的进展,但是却会低估它在十年之内能带来的进步。我认为未来三年内,大分子的蛋白药物基本会被 AI 颠覆,就像 2021 年的 AlphaFold 完全解决了单域蛋白的结构预测问题。