

使用生物标志物精准指导抗肿瘤药物的临床研究

Anticancer drug research and development based on biomarkers

宋媛媛, 夏琳, 郝瑞敏,
齐玥丽, 杨志敏

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京
100022)

SONG Yuan - yuan, XIA Lin,
HAO Rui - min, QI Yue - li,
YANG Zhi - min

(Center for Drug Evaluation, China
National Medical Products
Administration, Beijing 100022, China)

收稿日期: 2022-07-20

定稿日期: 2022-08-15

作者简介: 宋媛媛(1987-), 女, 审评员, 主要从事药品临床审评工作

通信作者: 杨志敏, 高级审评员

Tel: (010) 85242700

E-mail: yangzhm@cde.org.cn

摘要: 生物标志物通常是指能被客观测量和评价, 反映生理或病理过程, 以及对药物暴露或治疗干预措施产生生物学效应的指标。随着对肿瘤发生发展的病理生理机制研究的不断深入, 越来越多与肿瘤进展和复发相关的生物标志物被相继发现, 并在肿瘤早期诊断、筛选人群、剂量优化、指导用药、疗效评估和预测预后等方面发挥重要作用, 有效提高了肿瘤药物研发的成功率。因此, 寻找和发现有价值的生物标志物已经成为目前抗肿瘤药物研发的热点。本文系统阐述生物标志物定义, 功能分类, 重点说明生物标志物在抗肿瘤药物研发中的应用, 明确基于生物标志物的临床研发中需重点关注的科学问题, 以期药物研发的相关人员提供参考。

关键词: 生物标志物; 抗肿瘤药物; 临床研究

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.21.029

中图分类号: R97 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2022)21-2652-05

Abstract: Biomarkers typically refer to indicators that can be objectively measured and evaluated, reflecting physiological or pathological processes, and having biological effects on drug exposure or therapeutic interventions. With the development of the research on the pathophysiological mechanism of tumor, more and more biomarkers have been discovered, which related to tumor progression and recurrence. They play an important role in early tumor diagnosis, screening populations, dose optimization, guiding medication, efficacy evaluation, prognosis, and prediction, that effectively improve the success rate of tumor drug development. Searching and discovering valuable biomarkers has become a hot spot in the research and development of anti-cancer drugs. This article systematically expounds the definition, and classification of biomarkers, focuses on the application of biomarkers in the research and development of anti-cancer drugs, and defines the scientific issues that need to be paid attention to in clinical research and development based on biomarkers, to provide reference for the industry.

Key words: biomarkers; anti-cancer drug; clinical research and development

随着基础研究和临床医学的迅速发展, 人们对肿瘤疾病的病因和病理生理过程的认识不断深入, 越来越多的参与肿瘤发生、发展和影响预后的生物标志物被相继发现, 并应用于病人的筛查、诊断、临床研究、指导用药、预测预后等, 对于精准研发抗肿瘤新药具有重要的意义, 生物标志物已逐步成为抗肿瘤药物研发过程中极为重要的,

甚至是必不可少的一种研发工具。目前已有多个基于生物标志物筛选患者人群的抗肿瘤药物获批上市,研发经验表明,通过有效的生物标志物精准筛选潜在获益人群,有助于提高临床试验成功率,同时还能避免将获益可能性小的患者人群暴露于不必要的安全性风险之中。本文系统阐述生物标志物分类,重点说明生物标志物在抗肿瘤药物有效性和安全性研究中的应用,明确基于生物标志物的临床研发中需重点关注的科学问题,以为生物标志物的应用提供参考,科学有序研发。

1 生物标志物的定义及分类

生物标志物通常是指能被客观测量和评价,反映生理或病理过程,以及对药物暴露或治疗干预措施产生生物学效应的指标^[1]。生物标志物多来源于人体组织或体液,可涵盖生理、生化、免疫、细胞和分子等多个维度的改变。在肿瘤领域,生物标志物通常是由肿瘤细胞或肿瘤微环境产生的、反映体内肿瘤细胞或肿瘤微环境存在和变化的生物学物质。生物标志物可以是新产生的特异性生物标志物,也可以是因治疗导致水平发生变化的已有生物指标,这种计量的变化紧密地与人体的生理条件,疾病发生和发展,健康状况等相关。可包括基因变异、蛋白受体异常表达或血液成分的变化等。

根据功能特点的不同,可将与药物临床研发相关的生物标志物分为以下6种类型^[2-3]。

诊断性生物标志物 用于检测或确认疾病状态,或识别不同疾病亚型的生物标志物。诊断性生物标志物是临床疾病诊断的重要依据之一,通常作为临床试验特定受试者的入排标准。诊断性生物标志物可帮助区分疾病亚型和不同组织来源(如鳞状细胞癌和腺癌)。在单一生物标志物准确率不高的情况下,可采用多个生物标志物进行联合诊断。

预后性生物标志物 反映疾病预后特征、疾病复发或进展风险的生物标志物。预后性生物标志物通常作为临床试验的富集因子或分层因子。

预测性生物标志物 用于预测患者对某种治疗或干预措施疗效应答情况的生物标志物。预测性生物标志物是目前抗肿瘤药物研发中应用最为广泛的生物标志物,可作为临床试验的富集因子,也可用于排除暴露于药物可能产生不利影响的个体。通过采用预测性生物标志物的富集研究设计,可精准筛选出潜在获益的患者人群开展临床试验。预测肿瘤耐药/进展的生物标志物还可用于探索联合治疗或开发针对耐药靶点的迭代新药。

药效学生物标志物 反映患者在接受治疗后产生生物学应答的生物标志物。药效学生物标志物是一种动态评价指标,可以是因治疗而新产生的特异性生物标志物,也可以是因治疗导致水平发生变化的已有生物指标。早期临床研发阶段,药效学生物标志物常可作为有效性探索指标,也可用于剂量-暴露量-效应分析,有助于剂量的确认和概念验证阶段适应症的探索。

安全性生物标志物 通过用药前检测或用药过程中监测从而避免或减低患者发生严重安全性风险的生物标志物。安全性生物标志物可帮助识别可能发生严重药物不良反应的患者人群。

监测性生物标志物 用于监测疾病状态变化的(如复发等)生物标志物。

但值得注意的是,同一生物标志物可能具有一个或多个的功能属性,因此在不同的使用背景下,同一生物标志物的功能属于可能不同。在抗肿瘤药物临床研发中,需特别注意的是预后性生物标志物和预测性生物标志物的区分,生物标志物可能同时具备预后性和预测性,也可能只具有预后性。预后性生物标志物反映患者疾病预后特征,通常与治疗或干预措施无关;而预测性生物标志物则与治疗或干预措施相关,可预测特定的治疗疗效^[4]。

2 生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中的运用

生物标志物是提高药物研发效率的重要工具,探索具有不同作用的生物标志物,应贯穿于早期研发、临床前研究和整个临床开发阶段。生物标志物的功能各有不同,应根据不同药物研发阶段的应用目的,合理选择和使用生物标志物,指导精准研发,加快抗肿瘤新药研发。生物标志物在临床研发中发挥不同的作用,主要包括以下几个方面^[5]。

2.1 发现药物作用靶点

通过监测疾病发生发展相关的基因突变、蛋白表达或调节的异常,有可能提供发现药物新靶点的基础信息。肿瘤细胞存在大量的基因改变,包括基因重排,点突变,基因扩增,这些导致调节细胞生长、存活或转移的分子学路径受到影响,如果这样的改变在某个特定肿瘤患者中高表达,就可能作为发现和开发靶向药物的生物标志物。以断点簇区蛋白-Abelson小鼠白血病病毒癌基因同源物(breakpoint cluster region-abelson murine leukemia, BCR-ABL)融合基因编码产生BCR-ABL融合蛋白^[6]为例,它是慢性髓细胞性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)的特征性标志。BCR-ABL融合蛋白具有异常活跃的酪氨酸激

酶活性,导致大量细胞内分子底物磷酸化,进而导致细胞异常增生而恶性转化。这一发现促进了针对BCR-ABL酪氨酸激酶靶点的伊马替尼等一系列BCR-ABL抑制药的开发。

2.2 剂量选择和优化

通过测量药效相关生物标志物的变化,提供药物性能方面的可定量预测结果,可为剂量选择提供依据。例如,在布鲁顿氏酪氨酸激酶(bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制药的开发过程中,BTK靶点占有率,可作为选择临床推荐剂量的重要依据^[7]。在模型引导的药物研发中,药效学生物标志物是建模和分析的核心因素。

2.3 药物反应的监测

通过在治疗期间检测监测性生物标志物或安全性生物标志物的变化可有助于及早预测最终的治疗获益、肿瘤负荷状态或鉴定与候选药物相关的安全性问题,判断毒性反应何时出现及判断其可逆性,从而使药效最大化和毒性最小化。例如中性粒细胞计数可在细胞毒化疗药物使用过程中用来指导剂量调整、中断治疗的决定。早期识别与候选化合物相关的安全性问题,或显露预期的药理学活性,也可帮助尽早确定候选化合物,降低药物开发和评价的不确定性。

2.4 替代终点的开发

生存期延长是肿瘤药物研发中反映临床获益的金标准,因此在抗肿瘤药物临床试验中,通常采用反映生存获益的指标总生存时间(overall survival, OS)或被证实与OS相关的替代终点(如无进展生存时间)作为主要终点支持监管决策。然而采用上述终点时,往往研究周期较长。如果能使用与临床结局建立明确相关性的药效学生物标志物作为替代终点,则可能缩短研发周期,使有效的药物及早惠及患者。例如,在CML中,细胞遗传学反应率和分子学反应率与临床获益相关,可作为费城染色体阳性CML适应症的临床试验的主要终点^[8]。需关注的是,使用生物标志物作为替代终点要求证实其准确性(与临床结局的相关性)和精确性(测量结果的可重现性)。当计划采用生物标志物作为替代终点支持审批时,需提供充分可靠的科学证据。

2.5 受试者的选择

生物标志物的认定是根据生物标志物的检测结果调整治疗方案后临床治疗结局发生改变。能否带来临床获益是判断生物标志物临床应用价值的金标准。尽管每年有许多新的肿瘤标志物被发现,但大多数生物标志物对临床获益的贡献并没有达到期待值,

少有生物标志物能经得住时间验证成功运用于临床实践。在药物开发中,预后性和预测生物标志物往往最受关注。

2.5.1 受试者分层

预后性生物标志物可以帮助找到更易于出现所关注的临床事件或疾病进展的人群,纳入更易于观察到药物疗效的患者,排除有增加严重药物不良反应风险的患者,对于不同预后人群进行分层,有利于组间平衡。

2.5.2 富集人群

预后性富集设计与预测性富集设计不同,前者可增强绝对效应但不会影响相对效应,而预测性富集人群将能够同时展示比非选择人群更强的绝对效应和相对效应。

预后性富集设计,选择复发率高、预后差的高风险患者人群进行研究,可减少临床试验的样本量,更加高效的获得足以支持评价的临床事件数。选择在高危富集人群中开展研究并不意味着低风险的同适应症患者人群无法从治疗中获益。

预测性富集性设计能够帮助鉴定出可能从治疗获益的优势人群,尤其是在对药物有效的人群比例很小的时候,是成功证明新药疗效的非常重要的手段。根据目前选择的预测性生物标志物可分为①采用方法学已经过验证的生物标志物:该生物标志物与临床结果的相关性初步建立,且已有证据表明生物标志物阴性的患者接受治疗缺乏疗效或可能产生严重的安全性问题,此情况下可仅选择生物标志物阳性患者开展研究,例如,乳腺癌中人表皮生长因子受体2表达情况,非小细胞肺癌中的表皮生长因子受体突变等。这种情况下可仅选择标志物阳性患者富集人群进行研究。②尚未验证的生物标志物:对于前期已有充分的基础研究数据支持,但尚未经临床验证的生物标志物,由于不能确定该生物标志物与临床结果的相关性,通常不建议仅在生物标志物阳性患者人群中开展研究,即使获得了生物标志物阳性患者人群的有效性数据,也应进一步证实在生物标志物阴性患者人群的疗效。开展研究时,可同时选择生物标志物阳性和生物标志物阴性患者人群分别进行,也可合并研究。合并研究时,如若未事先进行设计、未采用生物标志物进行分层,不能排除组间偏倚,当整体人群未获益而生物标志物阳性患者明显获益,可选择生物标志物阳性患者人群进一步开展前瞻性对照研究。如若基于事先良好的设计(生物标志物阳性的亚组分析应作为主要终点之一或关键次要终点,并且应有足够的样本

量),研究有足够把握度证实生物标志物阳性的亚组人群能够从新药治疗中获益显著,该研究结果可基于生物标志物支持批准研究药物在生物标志物阳性人群中的适应症。

3 生物标志物研究中关注的问题

3.1 开发时机

在早期临床试验阶段,鼓励采用适当的生物标志物进行探索研究,获得药物对人体作用效应的更多信息,包括药效作用和毒性作用。通过前瞻性或回顾性研究生物标志物和临床结果的相关性,探索标志物的疗效预测或预后价值,为关键临床试验人群的选择、分层因素、安全性风险控制等方面提供初步依据。

关键临床试验是支持药品上市注册的核心证据。建议根据早期临床试验阶段中生物标志物的研究分析结果,明确是否采用某种生物标志物进行人群的富集,并在关键性临床试验中进行确证。建议在明确了人群的富集方案后,尽早规划伴随诊断试剂的开发。同时建议探索更多其它生物标志物,有助于进一步理解药物作用特点及耐药机制等。如不采用生物标志物富集人群的临床试验,也鼓励开展生物标志物的探索性研究。

3.2 生物标志物检测方法的性能

生物标志物检测方法可靠与否影响到受试者是否错误分类、结果是否被误导,因此,生物标志物的检测方法性能应被充分验证。应该具备足够高的分析灵敏性以及特异性。如果一个分析方法的灵敏度不高,目标待测物的响应可以被生物样品或基质中的其他物质抑制,则该方法可能导致错误的阴性结果,使其不能检测生物标志物水平的初始变化。同样地,如果一个分析方法的特异性不高,可能会非常频繁地(不可接受地)出现假阳性。因此,生物标志物方法应可以可靠地检测生物标志物水平的变化(上升或降低)或有无。生物标志物水平出现任何可检测的变化时,需要对其意义进行谨慎解读和评估,确定这种变化是否有意义。

3.3 影响生物标志物检测的外在因素

生物标志物检测的样本类型、收集方法、处理和保存方式及保存时间、分析过程的规范化同样是影响生物标志物检测及检测的可比性的关键因素。应建立一个样本采集、储存和评估的统一标准操作流程,以保证生物标志物检测结果的稳定性。

3.4 关注界值的选定

当采用基于充分科学基础而确定的预测性生物标志物开展富集研究时,必须有一个可以正确区分生

物标志物状态的界值(cut-off值),确保不发生分类错误。合理的界值选择应综合疾病特征、样本来源、分析方法以及临床效应。当同一药物在不同瘤种中开展试验时,相同的生物标志物可能选择不同界值;同时,当不同药物在相同瘤种中开展试验时,相同的生物标志物也可能选择不同界值。因此,在进行研究设计时,应充分评估生物标志物界值的合理性。

3.5 联合生物标志物

肿瘤的发生发展是一个复杂的过程,单一生物标志物很可能不能充分反应疾病状态,因此需要通过更多的临床前和临床试验来证实联合生物标志物的预后或预测作用,以期开发联合生物标志物,为抗肿瘤药物的个体化治疗提供更好的支持。以免疫治疗为例,有研究显示程序性死亡受体-配体1表达水平、微卫星高度不稳定性、肿瘤突变负荷等与免疫检查点抑制药药物的疗效相关^[9]。

3.6 伴随诊断试剂的开发

在药物研发的早期阶段,鼓励广泛收集生物标志物信息,同时逐步建立成熟可靠的生物标志物检测方法,为后续在确证性临床试验中应用生物标志物打下基础。若某一生物标志物可能产生疗效应答,并需要据此对患者进行选择或分层,伴随诊断检测开发就此可以展开。建议尽早进行预测性生物标志物及其伴随诊断的评估和讨论^[10-11]。

4 讨论

由于肿瘤疾病特征的复杂性,肿瘤患者不同个体间以及同一个体不同肿瘤组织间的异质性,都会对治疗产生不同的治疗效应,此时,生物标志物在抗肿瘤新药研发中就发挥十分重要的作用,合理使用生物标志物筛选精准人群,能提高抗肿瘤药物研发的成功率。

因此,在抗肿瘤药物研发的早期临床试验阶段就应开展生物标志物的探索性研究,不断验证并确证其价值,充分发挥生物标志物在指导药物剂量选择、获益人群选择、替代终点应用和安全性风险控制等方面的作用。不仅在药物临床研发阶段探索和研究生物标志物,还应在药品上市后继续开展探索和研究,发挥其在药物全生命周期中的作用,精准治疗人群,控制药品的安全性风险。

参考文献:

- [1] BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69(3): 89-95.
- [2] FDA-NIH BIOMARKER WORKING GROUP. BEST(biomarkers,

- Endpoints, and other tools) [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2020 - 10 - 16 [2022 - 07 - 22]. <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/2020/11-24-20-BEST.pdf?1606261388>.
- [3] FDA. Qualification process for drug development tools [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2020 - 10 - 30 [2022 - 07 - 22]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/qualification-process-drug-development-tools-guidance-industry-and-fda-staff>.
- [4] MUKOHARA T. PI3K mutations in breast cancer: Prognostic and therapeutic implications[J/OL]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2015,7:111 - 23. 2015 - 05 - 30 [2022 - 07 - 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028978/>.
- [5] 国家药品监督管理局 药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则》的通告(2021年第53号)[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局 药品审评中心, 2021 - 12 - 07 [2022 - 07 - 22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4>.
- [6] HUGHES T, DEININGER M, HOCHHAUS A, *et al.* Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: Review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR - ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results [J]. *Blood*, 2006, 108 (1): 28 - 37.
- [7] ALSADHAN A, CHEUNG J, GULRAJANI M, *et al.* Pharmacodynamic analysis of BTK inhibition in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with acalabrutinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(12):2800 - 2809.
- [8] CORTES J E, GAMBACORTI - PASSERINI C, DEININGER M W, *et al.* Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: Results from the randomized BFORE trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(3):231 - 237.
- [9] CHAN T A, YARCHOAN M, JAFFEE E, *et al.* Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: Utility for the oncology clinic [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(1):44 - 56.
- [10] FDA. Principles for Co - development of an *in vitro* companion diagnostic device with a therapeutic product [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2016 - 07 - 15 [2022 - 07 - 22]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/principles-codevelopment-in-vitro-companion-diagnostic-device-therapeutic-product>.
- [11] 国家药品监督管理局 医疗器械技术审评中心. 国家药监局器审中心关于发布与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则的通告(2022年第28号)[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局 医疗器械技术审评中心, 2022 - 06 - 28 [2022 - 07 - 22]. <https://www.cmde.org.cn/xwd/shpgzgg/gzgt/20220628135504141.html>.

(本文编辑 孟海峰)

· 科学文摘 ·

胆固醇酯转移蛋白抑制药 Obicetrapib 与高强度他汀类药物联合使用的降血脂效果研究

引自: NICHOLLS S J, DITMARSCH M, KASTELEIN J J, *et al.* Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high - intensity statins: A randomized phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(8):1672 - 1678.

探索胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制药 Obicetrapib 与高强度他汀类药物联用治疗血脂异常患者的降脂效果。

本研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验,将120例血脂异常患者随机分为安慰剂组($n=40$)、5 mg 剂量组($n=40$)和10 mg 剂量组($n=40$)。各组均接受高强度的他汀类药物(40、80 mg 阿托伐他汀或20、40 mg 瑞舒伐他汀),5、10 mg 剂量组在此基础上分别使用5、10 mg 的 Obicetrapib,各组均连续治疗8周。治疗后,检测各组患者低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)、非 HDL - C、血清载脂蛋白(Apo)水平。

治疗后,安慰剂组、5和10 mg 剂量组患者的 LDL 水平分别降低了6.5%、41.5%和50.8%;这3组患者的非 HDL - C 水平分别降低了3.5%、38.9%和44.4%;安慰剂组患者的 HDL - C 水平降低了4.9%,5和10 mg 剂量组患者的 HDL - C 水平分别升高了135%和165%;这3组患者的 Apo A1 水平分别升高了0%、44.6%和47.8%。

本研究结果表明5和10 mg 的 Obicetrapib 与高强度他汀类药物联用治疗血脂异常患者时,可显著降低患者的 LDL - C、非 HDL - C 水平及显著增加患者的 HDL - C 和 Apo A1 水平,与单用高强度他汀类药物相比,治疗效果更好。

(孟海峰摘录)