

· 创新靶点鉴定与药物研发 ·

DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250226.004

## 抗肿瘤药物临床试验的变革与创新\*

马培文<sup>†</sup> 韩彦杰<sup>†</sup> 李 宁<sup>\*\*</sup>

中国医学科学院肿瘤医院 GCP 中心, 北京 100021

**[摘要]** 随着医学科学的快速发展,抗肿瘤药物临床试验研究正经历着前所未有的变革与创新。得益于国家政策的推动和基础研究能力的提升,中国抗肿瘤药物临床试验正逐步跨入创新靶点原研时代。面对我国抗肿瘤药物临床试验领域的新需求、新变革和新挑战,如何有效提升医学科学领域科学基金资助效能,为创新驱动发展提供持久动力,是科学基金需要面对的时代命题之一。本文从宏观角度分析了抗肿瘤药物临床试验研究的变革趋势、创新策略以及面临的挑战;进一步讨论了创新药物临床的早期概念验证、机制转化、评价方法及体系建设等重要问题;并对科学基金支持临床研究转化创新驱动研究提供相关建议。

**[关键词]** 抗肿瘤药物临床试验;科学基金;创新靶点概念验证

### 1 抗肿瘤药物临床试验研究的现状与挑战

自20世纪60年代以来,我国的抗肿瘤药物临床试验研究经历了从无到有、从仿制到创新的快速发展。回顾这几十年的发展历程,我国的临床研究可大致分为三个阶段:仿制药阶段(1960—1990年代)、已有靶点的快速跟随阶段(2000—2020年代)以及创新靶点原研阶段(2020年代—未来)。

20世纪末期,我国新药产业尚处于起步阶段,制药工业基础薄弱,临床研究经验匮乏,因此仿制结构已知且疗效明确的药物成为医药产业发展的重要路径。在这一阶段中,对于生产、药学以及临床开发的大部分内容均可以通过模仿完成,因此对药物研发体系的建设要求相对较低。而随着中国2001年加入世界贸易组织,医药产业逐渐由仿制向创新转型,进入了对已有靶点的快速跟进阶段。在“1035”工程和“重大新药创制”重大专项的支持下,我国的

创新药物产业快速发展,越来越多的中国原创药物进入临床。在此过程中,我国的创新药企经历了从对已知靶点进行结构研发创新(如埃克替尼),到对潜在靶点进行成药研发创新(如TIGIT抑制剂)的转型升级,创新能力和研发水平不断提高。截至目前,我国的生物学基础科研水平已显著提升,围绕创新机制领域的高水平文章发表数量已逐渐跻身世界前列,推动着新药临床研究进入创新靶点的自主研发阶段,开始进行自主创新靶点药物的开发。这一新的发展阶段进一步减少了可借鉴的先例和经验,为我国的临床转化体系、监管体系以及药物评价体系带来了新的挑战。

#### 1.1 原创靶点药物临床转化需要体系建设支持

新靶点的“原始创新”与“快速跟随创新”存在诸多不同。原创靶点开发面临更多的未知问题和失败风险,没有靶点、剂量、安全性等前人开发路径可以依赖。如何探索和解释原创靶点在临床前与人体实

收稿日期:2024-11-27;修回日期:2025-01-23

<sup>†</sup> 共同第一作者。

\* 本文根据国家自然科学基金委员会第373期“双清论坛”讨论的内容整理。

\*\* 通信作者,Email: lining@cicams.ac.cn

本文受到国家自然科学基金项目(82272951, 82272953)、国家重点研发计划(2023YFC2508500)的资助。

引用格式:马培文,韩彦杰,李宁. 抗肿瘤药物临床试验的变革与创新. 中国科学基金, 2025, 39(1): 122—131.

Ma PW, Han YJ, Li N. The pivotal role of scientific funds in the transformation and innovation of oncology clinical trial research. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(1): 122-131. (in Chinese)

验中的安全性、生物机制、疗效机制间的差异,是原始创新必然要面临的科学问题,也是聚焦临床转化的关键亮点。然而,在我国目前的创新药研发环境中,由于原始创新风险高,投资方和大药厂态度谨慎,研发多由小型的生物医药科技公司或学术界科学家完成<sup>[1]</sup>,在推进临床转化及实现概念验证的过程中存在较大难度。因此,为了实现原创靶点药物 0 到 1 的转化,临床前至临床的科学转化体系建设是至关重要的。

在国际上,创新靶点药物的开发由国家资金资助引导方向并从中获益是通行的研究模式。参考美国生物医药产业调研数据<sup>[2]</sup>:2010 年至 2019 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的 356 种药物中,有 354 种(99.4%)新药获得了美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, U. S., NIH)的资助,其中 89% 的资金与药物的靶向或机理研究相关。国家资金聚焦“科学问题”的全链条支持,早期试验人群中对创新靶点的深入概念验证有力地推进了创新靶点从临床前到临床、从临床到产品的成功转化。

## 1.2 创新药物转化上市需要更严格的科学性和执行性考量

成功的临床转化和概念验证之后,还有许多关键的问题需要进一步被回答才能实现药物的最终上市,包括药物的剂量选择、获益风险评估及临床应用推广度等。而为了保证研究结果的质量,实现对肿瘤患者的精准化治疗,企业、研究者以及监管机构对于临床试验的科学性与执行性需要有更严格的要求。

(1) 临床试验的设计和应从机制出发,聚焦于精准获益的目标人群。在传统的临床试验中,通常不对患者进行精准筛选,而是基于全人群的平均获益与风险对药物进行评估。而随着肿瘤生物学研究的进展,我们对抗肿瘤药物的作用机制和耐药机制有了更深入的理解,肿瘤治疗正进入精准化的新时代。在这样的背景下,继续采用未经选择的整体晚期实体瘤人群作为试验对象,可能导致对药物真实获益和潜在风险的模糊评估,难以识别出真正受益的患者群体。以奥拉帕利为例,这是一种聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶(Poly ADP-ribose Polymerase, PARP)抑制剂,从机制上看,这类药物对携带脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic Acid, DNA)修复通路突变,尤其是乳腺癌易感基因

(Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA)突变的肿瘤具有合成致死效应,因此具有良好的疗效。然而,在一项奥拉帕利联合阿比特龙治疗前列腺癌的 III 期研究(PROpel 研究)中,却未根据 BRCA 突变状态或同源重组修复缺陷进行分层设计。FDA 因此质疑该试验结果,认为药物的治疗获益主要集中在 BRCA 突变的患者亚组,而在没有 BRCA 突变的患者中获益有限<sup>[3]</sup>。最终,奥拉帕利的适应症获批也仅限于 BRCA 突变的患者。因此,在药物机制和生物标志物明确的情况下,应对临床试验设计提出更高的科学性要求。基于全人群的试验设计在此类背景下已难以满足监管标准,参考生物标志物的精细化入组标准和人群分层将有助于提高试验结果的准确性,确保药物为适合的患者带来最佳的临床获益。

(2) 临床试验需要更全面的析因设计分析药物的获益来源。目前,针对联合用药的析因分析已成为广为接受的标准化操作。而随着治疗手段的丰富,同一药物在多个阶段的使用带来了新的析因问题,其中以免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICI)在非小细胞肺癌(Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC)围手术期的使用最为典型。AEGEAN 研究探索了度伐利尤单抗在 NSCLC 围手术期的应用,获得了阳性的结果。然而,与既往单纯新辅助 ICI 治疗的结果相比,新辅助与辅助阶段的“联合治疗”并未显示出明显的优势,度伐利尤单抗的辅助治疗临床试验也并未显示生存的延长<sup>[4-5]</sup>。因此, FDA 对 AEGEAN 研究中“联合治疗”的获益来源提出了质疑,即新辅助与辅助治疗阶段是否都必不可少<sup>[6]</sup>。这一质疑反映出对临床试验设计科学性提出的更为精细的要求,亦是对“以患者为中心”理念的体现。额外的治疗往往意味着更高的风险和更高的花费,若未能带来相应的生存获益,不仅难以实现治疗目标,还可能加重患者身体与经济的负担。

(3) 临床试验设计应充分探索和回答同一药物在不同适应症和不同人群中的最佳获益剂量问题。这对于提升药物的安全性和疗效尤为关键,尤其在患者亚群的异质性日益受到关注的背景下。不同的瘤种对于同一药物可能存在不同的治疗响应,比如 DS-8201 虽然在多种实体瘤中均展现出显著的抗肿瘤活性,但不同瘤种的患者对药物的耐受性和剂量要求却不尽相同<sup>[7]</sup>。此外,基因遗传背景、性别、年龄等差异也会影响不同人群对药物的代谢方式和治疗响应,使得精准剂量优化在异质性人群中

更加必要。为了提高临床试验结果在更广泛人群中的代表性,FDA发布了“多样性行动计划”,旨在提高不同性别、种族、年龄以及其他多元背景患者在临床试验中的参与度,确保药物的疗效和安全性数据可以被应用于更广泛的患者群体<sup>[8]</sup>。

### 1.3 新机制药物需要创新性的临床获益评价体系

随着医药创新能力的提升、药品审评流程的优化以及监管制度的改革,我国的创新药走上了快速发展的进程。对近年来中国创新药发展情况进行的调研显示,从2021年至2024年,中国药企研创新产品的数量增加了近一倍,其中原始创新(First-in-class)产品的增长率达到100%<sup>[9]</sup>。从药物研发管线来看,新机制药物已成为研发热点,包括细胞基因治疗、双靶点或多靶点抗体、抗体偶联药物(Antibody-drug Conjugate, ADC)、蛋白降解靶向嵌合体(Proteolysis-targeting Chimeras, PROTAC)等等。在这些新机制药物中,专利技术壁垒相对较少,我国药企的研发水平正在逐步缩小与国际先进水平的差距,具备实现弯道超车的潜力(图1)。

然而,如何对新机制药物进行临床获益的科学评价是必须应对的重大挑战,建立创新性、多维度的综合评价体系成为关键课题。以 cilta-cel 和 ide-cel 两款用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的嵌合抗原受体 T(Chimeric Antigen Receptor T, CAR-T) 细胞治疗产品为例,二者在临床试验中均相较标准治疗展现了显著的生存获益,但同时也伴随着更高的早期死亡风险<sup>[10]</sup>。对比传统药物治疗,细胞治疗

通常具有更复杂的给药流程,包括单采、桥接治疗、清淋、回输等多个环节,每个环节都会对疗效产生影响,同时也会引入新的风险。在这种情况下,如何进行整体的获益—风险评价成为监管需要关注的新问题。针对此类问题,我国药品监督管理局及药品审评中心已发布《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》《新药获益—风险评估技术指导原则》等相关指导原则,但仍未明确如何评估桥接方案、清淋过程、等待细胞回输等环节的获益与风险。此外,对于部分新机制药物而言,比如细胞基因治疗,长期的成瘤风险、基因插入风险等新的安全性问题也须纳入考虑。因此,全方位、多层次的评价体系构建将为创新机制药物监管提供重要参考。这样的评价体系应基于对适应症及药物作用机制的充分理解,涵盖科学的临床试验设计、真实世界数据收集、长期安全性监测等多个维度,通过整合临床、药物经济学和患者报告结果等数据,科学评估药物的整体获益与风险,使创新药能够安全、有效地惠及更多患者。

总结来讲,我国的抗肿瘤药物临床试验经历了数十年的发展过程,已进入靶点原始创新的阶段。新的发展阶段带来了新的挑战,在临床转化体系、临床试验设计的科学性与执行性以及药物临床获益评价体系等方面提出了新的要求。与创新疗法相匹配的新体系构建成为了抗肿瘤药物临床试验中的新挑战,为原始创新药物的安全、科学转化保驾护航。

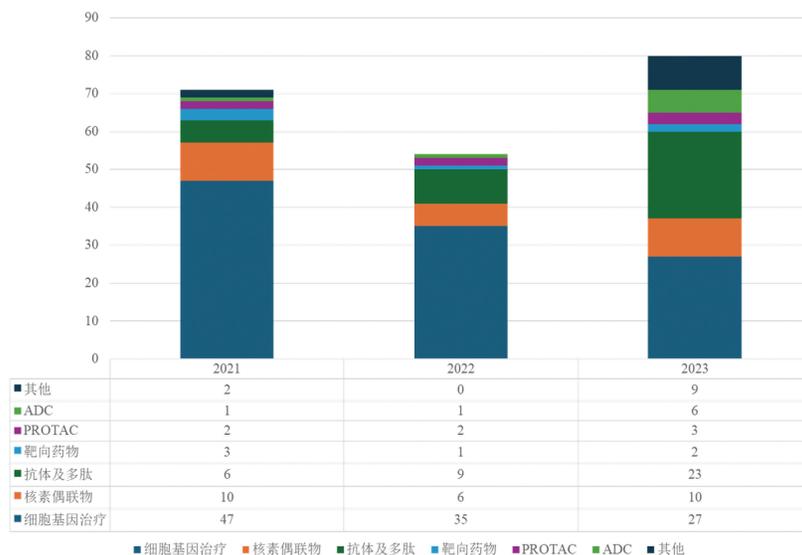


图1 2021—2023年我国进入临床阶段创新原研靶点药物数量及机制分类

注:ADC为antibody-drug conjugate,抗体偶联药物;PROTAC为proteolysis-targeting chimeras,蛋白降解靶向嵌合体。

Fig. 1 Number and mechanism classification of innovative original target drugs entering the clinical stage in China from 2021 to 2023

Note: ADC means antibody-drug conjugate; PROTAC means proteolysis-targeting chimeras.

## 2 我国抗肿瘤药物临床试验研究的变革与机遇

### 2.1 基础科研推动原创靶点的早期概念验证体系

药物临床试验研发遵循“以患者为中心”的核心原则,是基于患者角度开展的药物开发、设计、实施和决策的过程,旨在高效研发更符合患者需求的有临床价值的药物。早期临床试验是创新药物转化研发的关键路径节点,而当前早期临床试验的疗效评价面临样本量不足、疗效数据统计学不稳健等亟需解决的固有难题。此外,随着创新药物研发不断推进,围绕药理学评价、风险获益评估及体系建设的新需求不断出现,包括以下环节:(1) 新型药物包括细胞和基因治疗、治疗性疫苗等逐渐占据新药研究的主要位置,其独特的作用机理、给药途径、代谢方式及药效指标,对小分子或抗体常用的药物代谢动力学及药效动力学评价体系提出了挑战,亟须建立新的评价标准;(2) 新机制的概念验证在新药早期研究中的地位越来越重,科学探索性研究份量随之加大,明确有效和无效的分子机制,并做出针对性改进,对研究者提出了挑战,亟须量体裁衣地设立新评价体系;(3) 新的未满足临床需求呈递出新的肿瘤治疗适应症,如围手术期分段性治疗、脑转移以及恶性浆膜腔积液等,尚无精准的临床影像学 and 病理学疗效评价和终点评估指标,亟须结合患者报告结局制定综合性评价标准;(4) 新的监管评价标准比如新的替代终点的设立和稳定性检验标准以及基于罕见病、罕见肿瘤的加速审评审批制度尚不完善,亟须推动综合性和切实可行的评价体系,解决相关问题的巨大监管需求。

围绕上述新变革的工作也带来了新的机遇。在早期临床试验过程中,根据创新药物的特有机理,开发创新药物早期临床试验疗效的多维度评价方法,涵盖药物的药代动力学(Pharmacokinetics, PK)/药效学(Pharmacodynamics, PD)、临床结局、替代终点、影像/病理指标与患者来源的数据的综合评估体系,判断药物给药后机体生理改变及疗效相关性,可以进一步促进创新药物的科学评估及数据决策。针对新型靶向及免疫疗法,开展治疗相关新型标志物探索。具体包括细胞表面靶点表达强度、细胞因子水平检测、细胞分型分析、肿瘤浸润组织的单细胞 RNA 测序(Single-cell RNA Sequencing, scRNAseq)等,从药物引起的血液中细胞因子的变

化、肿瘤微环境中免疫细胞浸润的比例和免疫细胞活性的变化,以及药物对特定靶点的抑制效果及其对肿瘤细胞的影响等角度,针对靶向、免疫细胞治疗等早期创新疗法“技术难度高,受试患者少,高度个体化”等特征,建立自主知识产权的多维度评价体系,实现创新药物临床试验的早期预测<sup>[11-13]</sup>。同时,关注早期联合治疗析因分析辅助监管决策,明确早期联合治疗的关键节点,高效探究联合疗法作用机制和单药贡献的科学依据,可进一步提高疗效预测的精确性,推动创新药物数据支撑的临床获益科学决策。

### 2.2 临床需求推动及科学指引的药物临床试验创新

随着医学科技的快速发展,药物临床试验正从传统模式向更加灵活、高效、精准的方向演进。这一转变背后的核心动力来源于“以临床价值为导向,以患者为中心”的理念变化,推动了药物临床试验从设计方法、评价体系到研发流程等多方面的改革创新,而科学方法的开发则为临床试验创新提供了新的工具和方向。

创新首先体现在新研究方法的出现与应用。传统的临床试验通常需要在开始前根据既往有限的数据进行设计。然而,由于数据有限,可能导致样本量、入组人群等估计存在较大的偏差,导致试验失败的风险和成本增加,使患者难以接受到有效的治疗。适应性设计则是一种创新性的临床试验设计方法,允许在试验进行中,根据期中分析的数据对试验进行修改。对比传统的试验设计,适应性设计的灵活性更高,可以有效减少试验所需的样本量,提高试验效率,加速药物研发过程。此外,随着人工智能(Artificial Intelligence, AI)技术的开发,AI 在早期临床试验筛选中也展现出了一定优势,不仅提高了匹配的效率和准确性,还增强了决策的解释性和透明度。由 NIH 牵头开发的 TrialGPT 作为一个具体的应用案例展示了 AI 技术用于精确推荐患者能够参与的临床试验的可能性,提供了未来创新药物临床试验发展的潜在新方向<sup>[14]</sup>。

在疗效评价方面,传统的生存终点虽然可靠,但通常需要经历较长时间的随访,难以满足临床需求。而随着对肿瘤生物学研究的深入,微小残留病变(Minimal Residual Disease, MRD)、循环肿瘤 DNA(Circulating Tumor DNA, ctDNA)等分子标记物逐渐成为新的替代终点的选择。目前,对于分子标记

物作为替代终点的研究主要集中于血液肿瘤,如多发性骨髓瘤等,在实体瘤领域则主要集中于结直肠癌、肺癌、乳腺癌等瘤种。通过检索 TrialTrove 数据库,结果显示,分别有 2 630 项和 2 523 项试验使用 MRD 或 ctDNA 作为替代终点,且数量逐年递增(图 2)。目前的研究结果提示 MRD 或 ctDNA 阴性与预后改善之间的相关性,然而是否能作为药物上市的替代终点,仍有待进一步讨论。在 2024 年 4 月的肿瘤咨询委员会讨论会中,FDA 表示支持以 MRD 作为多发性骨髓瘤加速批准的替代终点,但仍需要后续的临床获益验证。患者报告结局(Patient Reported Outcome, PRO)是近年来逐渐受到关注的另一个临床终点指标,包括了对患者健康状况、功能状态以及治疗感受等多方面的综合评价。基于 TrialTrove 中全球的数据显示,目前共有 6 329 项临床试验纳入 PRO 作为主要或次要终点指标,且呈现快速增长趋势(图 2)。而基于我国的调查数据亦显示,我国临床试验对于 PRO 的应用在近 10 年间逐年递增,共约 30% 的研究将 PRO 设为主要或次要结局<sup>[15]</sup>。对 PRO 的应用与关注,体现了对患者治疗过程自身感受的重视,也体现了“以患者为中心”的理念。

除此以外,早期临床试验概念验证新体系的构建对于推动临床前基础科研向临床的成功转化至关重要。在曾经的仿制药或快速跟随阶段,我国企业在研发过程中对于药物的概念验证重视程度相对不

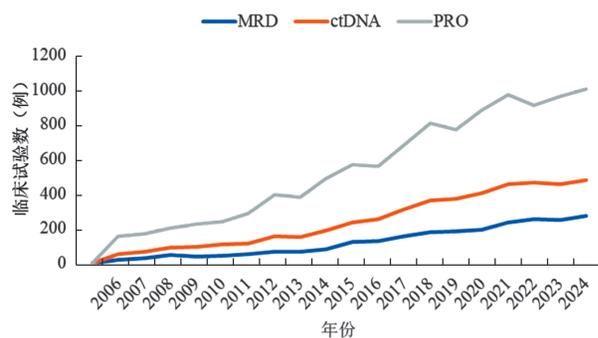


图 2 以 MRD、ctDNA 或 PRO 为主要/次要终点的临床试验数量统计

注:MRD 为 minimal residual disease,微小残留病变; ctDNA 为 circulating tumor DNA,循环肿瘤 DNA; PRO 为 patient reported outcome,患者报告结局。

Fig. 2 Statistics on the numbers of clinical trials with MRD, ctDNA, or PRO as the primary/secondary endpoints

Note: MRD means minimal residual disease; ctDNA means circulating tumor DNA; PRO means patient reported outcome.

足。进入创新靶点原研阶段后,如仍遵循曾经的理念,不进行或在开发后期进行概念验证,将大大增加候选药物临床开发的花费和失败风险。因此,通过搭建完整体系,鼓励在早期临床试验中即进行药物概念验证,探索药物对机体的生理作用,筛选与疗效有关的生物标志物,将有助于筛选出成功概率更大的药物。

### 2.3 政策支持的创新药物生产与审评变革

为了响应患者对创新药物的需求,鼓励创新药物研发,各国监管机构积极推动政策改革,支持创新药物的生产与评审过程,促进药物更快惠及患者。在生产方面,美国 FDA 已对 I 期临床试验免除了大部分动态药品生产管理规范(Current Good Manufacture Practices, cGMP)要求,通常仅需要满足 cGMP 下的最少步骤,以简化早期生产流程,促进药物开发,并鼓励制药商在临床开发过程中逐步深化对其生产工艺的理解。这一举措在可满足药物生产标准和一致性的同时,尽可能推动创新药物的临床开发,减少前期成本和时间的消耗。

加速审评是另一个支持创新药物的政策。2020 年,我国发布新的《药品注册管理办法》,建立包括突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批等程序在内的加速审批体系,在政策上鼓励对满足临床需求的创新药物的研发。与此同时,国家药品监督管理局在北京、上海等地开展试点,缩短临床试验默示许可时限,将创新药临床试验审评审批时限由 60 个工作日压缩至 30 个工作日,进一步加速创新药物的临床开发。

通过放宽生产阶段的要求和建立多样化的审评加速机制,监管机构显著缩短了创新药物的开发周期,降低了企业的前期投入风险。这些政策改革为创新药物的早期研发和快速上市提供了坚实保障,也使患者有机会更早接触到可带来获益的新药。

### 2.4 临床试验学科建设及人才体系建立

随着经济的发展和人民生活水平的提高,公众对健康的需求日益增长,国家面临人口老龄化及疾病谱变化的挑战,对高质量医疗服务和创新药物的需求也随之增加。创新药的研发成为国家战略发展的重要组成部分。一方面,创新药行业的发展带来了巨大的经济效益,从源头推动了创新机制研究的转化探索过程,以 GLP-1 受体激动剂司美格鲁肽为例,研发公司诺和诺德市值已超过所在国家丹麦的

GDP<sup>[16]</sup>；另一方面，创新药行业的发展为患者带来了更有效的治疗方案，提高治愈率，解决未能满足的临床需求。如首个针对 BCR-ABL 融合基因突变的靶向药物格列卫的出现，使得慢性粒细胞白血病患者的 5 年生存率由 30% 跃升至 90%<sup>[17]</sup>。目前我国自主创新方向蓬勃发展，创新药企数量及探索靶点通路逐渐增多。同时随着细胞、基因治疗等新技术的不断进步，创新药行业的发展也注入了新的活力，提高了我国在生物医药领域的国际竞争力。不同方式的资金进入创新药物市场，加速了创新药物研发行业的进程。但创新药物的研发并不是一蹴而就，制药行业流行一个双十定律，意思是一款新药的研发需要十年的时间和十亿美金，据 *Nature* 报道，新药研发的平均成本约为 26 亿美元，大约耗费 10 年时间<sup>[18]</sup>。围绕创新药物靶点发现—药物筛选—临床前验证—临床试验—药物注册上市—上市后监测这一链条，需要包括政府、企业、医院端、工艺生产商供应商、合同商等多端的支持配合，临床试验这一创新药物转化关键节点需要整合基础生物研究、药物发现、临床试验、生物统计、伦理学、监管科学等多学科内容，已有的单独学科知识无法满足。积极推动临床试验的学科建设，围绕创新药物转化推动教育体系建设、集中业界资源、打破行业壁垒、凝聚优质人才是目前我国创新靶点临床试验的机遇及变革所在。

在国际上，特别是欧美国家，为医药创新知识体系构建和人才培养而形成的横跨学术界、医疗界、工业界、监管界的创新药理学已经有数十年的发展历史。在英国、爱尔兰等多国家，Pharmaceutical Medicine 已经成为一个正式的医学专业，拥有一套经认证的专业教育、完整的职业标准和体系。英国皇家医学院设立的制药医学学院 (Faculty of Pharmaceutical Medicine, FPM) 已对来自全球的 39 个国家的 1 600 位从事新药研发领域的医生进行围绕临床研发能力的多种短期及长期培训。针对医药创新发展新时期的新机遇，加快中国创新药理学高等教育体系建设、促进临床研究作为医院重点专科建设、加强创新药理学人才培养与临床研究项目的国际合作等多方面都可以加速推动中国创新医药临床试验发展，增强我国新药研发的国际竞争力和影响力，为中国医药创新化发展及全球化发展提供人才保障。

综合以上，随着原始创新药物的开发与转化，我

国肿瘤临床试验研究正在经历一场深刻的变革，迎来了前所未有的机遇。创新药物的概念验证、药理评估等方面不断出现新的需求，创造了开发创新药物多维度获益评估体系的机遇；“以临床价值为导向，以患者为中心”的理念变化，推动了药物临床试验从设计方法、评价体系到研发流程等多方面的改革创新；基于对创新药物的需求，新的支持性政策被提出，加速了新药审评流程；创新药物行业的快速发展突出了对于创新药理学人才的需求，推动了学科及人才体系的建设。

### 3 我国抗肿瘤药物临床试验的主要变革与建议

#### 3.1 关注创新靶点首次临床应用

美国等国家在生物医药领域的创新和发展得到了政府的大力支持，这种支持体现在多个层面，包括资金投入、政策制定、法规优化等。其中 NIH 围绕生物医药领域的创新研发推动了包括癌症登月计划 (Cancer Moonshot)、精准医学计划等的实施，推动与国家癌症研究所、推进转化科学国家中心及美国食品药品监督管理局的协作<sup>[19]</sup>。促进包括抗艾滋病类药物、免疫检查点抑制剂及基因疗法在内的多种原创疗法的研发转化落地，推动更广泛患者获益。

随着我国在生物医药领域的快速发展，原创新药的研发已成为国家战略的重要组成部分。特别是在抗肿瘤领域，我国已有不少原创靶点药物展现出巨大的潜力和突破。这些成果不仅代表着我国在生物医药领域的自主创新能力，也是我国在全球医药研发领域中的重要突破。作为中国支持基础研究和应用转化的主要渠道，国家自然科学基金在方向引领上起到关键作用。因此，对这些即将进入临床或已进入临床的原创靶点药物进行重点支持显得尤为重要。在医学领域，国家自然科学基金可资助的领域包括医学管理、基础医学以及临床转化等。其中，在临床转化方面，我们提出如下建议：首次临床应用是验证药物安全性和初步疗效的关键阶段。在这一阶段，我们建议在医学科学领域聚焦“靶点转化”这一关键问题，鼓励和引导原创靶点在机制探究中完善在人体中靶点精确靶向性验证、关键信号通路调节过程、不良反应谱生理机制及药效学标志物的探索等研究设置。通过科学基金的宏观战略导向，引导科研工作者对从基础研究到人体转化部分的桥梁工作的认知及能力提升，对即将进入临床或已

进入临床的我国原创靶点药物进行重点支持,促进创新药物临床转化的顺利实施。

围绕“四个面向”(面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康),科学基金应加强针对创新药物转化的前瞻部署,积极鼓励原始创新,培育人才队伍,持续推进系统性改革。通过资助导向、评审机制和学科布局的优化,提升资助能力和效益,形成具有中国特色、国际影响的靶点研发体系及研究队伍,为推动原创靶点研究的高质量发展提供强有力的科学支撑。

### 3.2 加强基础—转化—临床沟通,推动临床需求转化思维

在医学研究领域,基础研究与临床实践之间存在着天然的联系与互动。基础研究成果的临床转化是提高医疗水平、满足患者需求的关键途径。国家自然科学基金作为支持基础研究的重要平台,对于加强基础临床沟通、推动以临床需求为导向的转化研究具有重要作用。当前,我国临床研究基础研究之间存在脱节现象,许多基础研究创新成果未能及时转化为临床应用。同时,临床实践中的需求未能有效转化为科学问题,限制了医学创新的发展。因此,加强基础与临床之间的沟通,以临床需求为导向进行转化研究,已成为提升我国医学研究水平的迫切需求。

在原创性药物研发中的有效衔接方面,仍存在着双重阻力。科研工作者在基础科研中发现的创新靶点机制,需要通过成药性及剂型考量、人体相关模型疗效及安全性验证、制剂制备工艺稳定性测试、首次临床方案设计及适应症选择等多重步骤才能进入临床研究。临床工作者在临床诊疗中面对的临床需求,常因样本例数不足、缺乏前沿背景积累而无法凝练为具有价值的科学问题,对解决临床问题的研究设计、药物选择缺乏既往经验指导。针对这些创新堵点的战略设计层面,美国FDA下设临床研究培训与医学教育办公室国立转化科学促进中心临床及临床前创新部,打破传统各学科独立分开和不同组织机构互不干涉的合作模式,探索包括学术研究部门、政府管理机构、产业界和非盈利组织的新型合作形式,支持转化过程中早期阶段从靶标有效性到首次人体研究阶段的改善,成果包括孤儿病疗法项目及人体器官芯片模型的研发。从人才培养上,美国包括麻省总院、克利夫兰诊所在内的多家学术及医疗机构积极探索“医师科学家”的培养模式,尝试解决

临床与科研转化中的割裂问题,这些专业人员一方面能准确把握现阶段临床需求并提出建设性意见,另一方面对于药物转化过程、评估药物获益及适应症、设计临床试验具有深刻见解,从而促进了从基础研究到临床试验再到转化研究的完整流畅的生态闭环<sup>[20-22]</sup>。

《国家自然科学基金“十四五”发展规划》中指出:随着基础研究发展态势加速演变,基础、试验及应用三类研发活动的非线性互动、融通创新的趋势特征越发显著。应用需求牵引作用越来越受重视。因此,我们建议在医学科学部增加创新靶点多学科交叉探索、现有分子新治疗用途、临床需求牵引药物开发等项目的支持力度,鼓励基础研究者和临床医生共同申请联合研究项目,针对创新靶点药物在人体探索阶段的新机制、新方向设立专项,在项目申请中考虑临床应用的需求,设计并说明实验模型和治疗方案的临床合理性考量。并在当前评估体系中,引入临床试验转化率等客观要素,推动真正具有临床需求及精准机制的药物更早进入临床试验转化。

### 3.3 完善创新靶点临床转化相关资助体系

创新靶点药物的人体机制验证这一科学问题,是临床前理论探索的有效延续。因我国刚刚出现原创靶点进入临床的苗头,临床首次人体试验的科学研究是自然科学基金的新领域,是实现创新靶点转化0到1的关键步骤,为后续药效相关生物标志物探索、适应症筛选及降低不良反应提供更详细有效的支撑数据,促进创新靶点1到100的加速应答,实现以临床需求为导向的高效药物开发。围绕这一转化过程中的体系建设,我们建议自然科学基金优化形成围绕原创可成药靶点、聚焦临床治疗前沿需求、催生重大原创医药成果的多层次资助体系。通过面上项目、青年科学基金项目、原创探索计划项目等广泛支持创新思想,推进创新靶点人体验证、老药新用等科学问题的基础、临床等学科交叉融合。引领创新靶点人体机制迁移、基于生物标志物的差异化分型探索及适应症选择等研究范式创新,通过重点项目、青年科学基金项目(A类)、青年科学基金项目(B类)等强化支持,培养领军人才和创新团队,推动在医药领域取得重大成果和药物转化<sup>[23]</sup>。重点研发项目是对原创新药研发与转化的另一重要支持,将从国家战略需求出发,提出亟待突破的科技瓶颈和问题,遴选国家科研骨干,开展协同攻关,强化推

动从实验室向临床的全链条创新转化。对比国家自然科学基金,重点研发项目可重点支持多学科、多机构的联合攻关,整合资源和力量,解决新药研发过程中的关键技术和工艺问题,促进技术转化和产业化。

具体来讲,我们建议制定针对临床转化研究的中长期战略规划,明确发展方向和重点领域;优化资助结构,加大对创新靶点临床研究中凝练科学问题的资助力度,特别是罕见病、重大未满足临床需求的医药卫生领域;建立多元化的评价指标,不仅评价论文的数量和影响因子,还应评价研究的创新性、实用性和对临床转化实践的贡献,强调研究成果的临床转化和应用价值;通过项目积累,推动围绕临床转化的创新靶点可行性评估、多学科交叉融合、首次临床研究数据的有效利用等创新议题,进一步提供创新靶点转化过程中关键性、普遍性问题和决策的科学依据考量,提高基金资助效能。

双负责人制度(Co-Principle Investigator, Co-PI)允许在一个项目中设立多个 PI,他们在指导项目完成方面具有同等权力和责任,以达到强强联合、优势互补的作用,最初由 NIH 提出<sup>[24]</sup>。根据 NIH 相关数据统计,多个 PI 的设立在文章发表、专利获取等方面更具优势<sup>[25]</sup>。我国国家自然科学基金委员会(以下简称“自然科学基金委”)于 2022 年起在生命与医学板块专项项目中试点 Co-PI 制度,要求其中一位申请人必须为临床医生,另一位为基础研究人员。在评审过程中,专家普遍认为双方可以形成明显的优势互补<sup>[26]</sup>。基于 Co-PI 制度在推动临床与基础多学科融合方面的优势,我们建议自然科学基金委设立跨学科资助专项及代码,鼓励基础研究人员与临床医生以 Co-PI 等方式合作,并明确不同 PI 的产出结果、内部沟通机制等内容,推动新药临床转化、临床研究发展。

综上,我国当下正处于原创新药研发的快速起步阶段。在此背景下,为进一步推动我国医药研发领域的发展,国家自然科学基金应在方向引领上起到关键作用,关注创新靶点的首次临床应用,加强基础—转化—临床间的沟通,推动以临床需求为导向的转化研究,并形成围绕创新靶点临床转化的多层次资助体系。

#### 4 结 语

随着国家政策推动和基础研究水平的提高,我

国药物临床试验发展逐渐迈入创新时代,对临床转化体系、创新药风险—获益评估体系带来新的挑战。公众健康日益增加的抗肿瘤药物临床需求、创新药物研发高难度及临床转化不确定性给我国抗肿瘤药物临床试验,特别是创新靶点的概念验证带来了新的变革和机遇。在新时代的背景下,如何发挥自然科学基金的导向作用,推动实现基础研究向临床高质量转化,是自然科学基金委新时代下的战略目标之一。我们建议在战略上推动创新药物临床试验转化的学科建设,鼓励和引导基础及临床的深度合作沟通,建立以临床转化为目标的医师科学家人才培养。在策略上围绕以患者需求为中心的思想,关注在创新靶点药物早期临床验证及概念迁移中的科学问题凝练,建立创新靶点临床转化中发现科学问题的范围布局、资助导向、评审机制及成果转化等规范,从而进一步推动提高我国临床科学研究的水平,最终实现从原创靶点到临床应用的快速转化,为患者提供更多的治疗选择,为创新驱动发展提供持久动力,为全球抗肿瘤事业做出更大的贡献。

#### 参 考 文 献

- [1] Kennedy KH, Gomez K, Thovmasian NJ, et al. Small biotech versus large pharma: Who drives first-in-class innovation in oncology? *Drug Discovery Today*, 2023, 28 (2): 103456.
- [2] Galkina Cleary E, Jackson MJ, Zhou EW, et al. Comparison of research spending on new drug approvals by the national institutes of health vs the pharmaceutical industry, 2010-2019. *JAMA Health Forum*, 2023, 4 (4): e230511.
- [3] US Food and Drug Administration. FDA Briefing Document. (2023-04-28)/[2024-11-11]. <https://www.fda.gov/media/167483/download>.
- [4] Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2023, 389 (18): 1672—1684.
- [5] Update on ADJUVANT BR. 31 Phase III trial of Imfinzi in non-small cell lung cancer. (2024-06-25)/[2024-08-11]. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2024/update-on-imfinzi-adjvant-br31-trial.html>.
- [6] US Food and Drug Administration. Addendum to Oncologic Drugs Advisory Committee Briefing Document. (2024-07-25)/[2024-08-07]. <https://www.fda.gov/media/180243/download>.

- [7] US Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. (2024-04-05)/[2024-11-11]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/761139s028lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761139s028lbl.pdf).
- [8] US Food and Drug Administration. Diversity Action Plans to Improve Enrollment of Participants from Underrepresented Populations in Clinical Studies. (2024-06-26)/[2024-11-11]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diversity-action-plans-improve-enrollment-participants-underrepresented-populations-clinical-studies>.
- [9] Chen ZM, Zhong H, Hu HX, et al. Chinese innovative drug R&D trends in 2024. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2024, 23: 810—811.
- [10] US Food and Drug Administration. March 15, 2024: Meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting Announcement. (2024-05-14)/[2024-11-11]. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/march-15-2024-meeting-oncologic-drug-s-advisory-committee-meeting-announcement-03152024>.
- [11] Wei FF, Sasada T. Circulating cytokine signatures as a soluble biomarker of immune checkpoint inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer. *Genes and Immunity*, 2024, 25(1): 89—91.
- [12] Butterfield LH, Najjar YG. Immunotherapy combination approaches: mechanisms, biomarkers and clinical observations. *Nature Reviews Immunology*, 2024, 24(6): 399—416.
- [13] Zhao J, Guo C, Xiong F, et al. Single cell RNA-seq reveals the landscape of tumor and infiltrating immune cells in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Letters*, 2020, 477: 131—143.
- [14] Jin Q, Wang ZF, Floudas CS, et al. Matching patients to clinical trials with large language models. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 9074.
- [15] Zhou H, Yao M, Gu XD, et al. Application of patient-reported outcome measurements in clinical trials in China. *JAMA Network Open*, 2022, 5(5): e2211644.
- [16] Rasmussen J W Dominic Chopping and Sune Engel. America's Obsession With Weight-Loss Drugs Is Affecting the Economy of Denmark. (2023-08-17)/[2025-01-18]. <https://www.wsj.com/economy/central-banking/americas-obsession-with-weight-loss-drugs-is-affecting-the-economy-of-denmark-22797e5c>.
- [17] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355(23): 2408—2417.
- [18] Mullard A. New drugs cost US \$ 2.6 billion to develop. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2014, 13: 877.
- [19] Singer DS. A new phase of the Cancer Moonshot to end cancer as we know it. *Nature Medicine*, 2022, 28(7): 1345—1347.
- [20] Vyas JM, Armstrong KA. Physician-scientist to research-engaged physician-what is in a Name? *JAMA Network Open*, 2024, 7(9): e2433123.
- [21] 赵玉沛. 加快转化医学发展, 促进医学模式转变. *中华医学杂志*, 2011, 91(4): 217—219.  
Zhao YP. Accelerate the development of translational medicine and promote the transformation of medical models. *National Medical Journal of China*, 2011, 91(4): 217—219. (in Chinese)
- [22] 郭倩影, 杜建, 唐小利. 美国医师-科学家的培养模式及其借鉴. *中华医学教育杂志*, 2018, 38(1): 141—146.  
Guo QY, Du J, Tang XL. American physician-scientist's training model and the reference for US. *Chinese Journal of Medical Education*, 2018, 38(1): 141—146. (in Chinese)
- [23] 张韶阳, 雷蓉, 高阵雨, 等. 持续升级科学基金人才资助体系为基础研究高质量发展提供有力支撑. *中国科学基金*, 2022, 36(5): 765—771.  
Zhang SY, Lei R, Gao ZY, et al. Continuously upgrade the talent funding system to provide strong support for the high-quality development of fundamental research. *Bulletin of National Natural Science Foundation of China*, 2022, 36(5): 765—771. (in Chinese)
- [24] 倪明, 霍名赫, 韩立炜, 等. 探索共同项目负责人模式 促进学科交叉融合. *中国科学基金*, 2023, 37(4): 662—668.  
Ni M, Huo MH, Han LW, et al. Exploring M-PI model and promoting interdisciplinary integration. *Bulletin of National Natural Science Foundation of China*, 2023, 37(4): 662—668. (in Chinese)
- [25] Zhang FQ, Yan EJ, Niu X, et al. Joint modeling of the association between NIH funding and its three primary outcomes: patents, publications, and citation impact. *Scientometrics*, 2018, 117(1): 591—602.
- [26] 范欣, 霍名赫, 韩立炜, 等. 2022年度医学科学部基金评审工作综述. *中国科学基金*, 2023, 37(3): 461—466.  
Fan X, Huo MH, Han LW, et al. Overview of proposal applications, peer review and funding of the department of health sciences, NSFC in 2022. *National Natural Science Foundation of China*, 2023, 37(3): 461—466. (in Chinese)

## The Pivotal Role of Scientific Funds in the Transformation and Innovation of Oncology Clinical Trial Research

Peiwen Ma<sup>†</sup> Yanjie Han<sup>†</sup> Ning Li<sup>\*</sup>

*Clinical Trials Center, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China*

**Abstract** With the rapid development of medical science, oncology clinical trial research is experiencing unprecedented transformation and innovation. Thanks to the impetus of national policies and the enhancement of basic research capabilities, China's anti-tumor drug clinical trials are gradually entering the era of innovative target original research. Faced with new demands, changes, and challenges in the field of clinical trials for tumors in our country, how to effectively enhance the efficiency of national science fund support in the field of medical science to provide lasting momentum for innovation-driven clinical trial development is one of the questions that science funds need to face in the era. This article analyzes the trends of transformation, innovative strategies, and challenges faced in oncology clinical trial research from a macro perspective; further discusses important issues such as early concept validation, mechanism transformation, evaluation methods, and system construction in innovative drug clinical trials; and provides relevant suggestions for science funds to support the transformation of clinical research into innovation-driven research.

**Keywords** anti-tumor clinical trials; scientific research funding; innovative target concept validation

**马培文** 中国医学科学院肿瘤医院 GCP 中心研究医生。主要从事抗肿瘤细胞基因免疫治疗临床试验相关研究。作为课题骨干参与多项国家级及省部级课题,至今发表论文 30 余篇,曾获 AACR 壁报展示奖。

**韩彦杰** 中国医学科学院肿瘤医院 GCP 中心研究医生。主要研究方向为抗肿瘤新药临床研究与转化研究。参与多项抗肿瘤药物临床试验,发表学术会议和期刊文章近 10 篇。

**李 宁** 中国医学科学院肿瘤医院副院长,主任医师。致力于抗肿瘤创新药物技术的首次人体转化应用等研究。担任国家 973 项目分课题负责人,国家重点研发计划精准医学专项、国家自然科学基金、临床试验能力提升(GCP)平台建设等项目负责人。

(责任编辑 陈 鹤 张 强)

<sup>†</sup> Contributed equally as co-first authors.

<sup>\*</sup> Corresponding Author, Email: lining@cicams.ac.cn