

放射性药物——从概念到监管层面的获批:治疗诊断学课程

徐晓敏 高菲 宋志浩 罗田伟 肖展雄(译) 李洪玉 杜进(审校)

原子高科股份有限公司,国家原子能机构核技术(放射性药物工程转化)研发中心、中核放射性药物工程技术研究中心,北京 102413

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2022, 63(12): 1793-1801

From concept to regulatory drug approval: lessons for theranostics

Marlon Perera¹, Michael J. Morris²

¹Urology Service, Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York;

²Genitourinary Oncology Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

Corresponding author: Michael J. Morris, Email: morrism@mskcc.org

原文 DOI:10.2967/jnumed.121.263301

【摘要】 作为癌症治疗的重要组成部分,放射性药物治疗已成为一种新兴的治疗方式,其重要性与日俱增。前列腺癌(PCa)是最常见的实体器官肿瘤之一,已造成严重的社会负担。尽管 PCa 具有显著的异质性,但由于其病程较长、易发生转移和对放射治疗敏感,仍然是较理想的放射性药物治疗的候选者。迄今为止,晚期 PCa 仍然是放射性药物制剂开发和获批最成功的领域之一。该文的目的是总结新药监管获批所需的复杂过程,并强调放射性药物获批所经历的特殊限制和障碍。根据 PCa 临床试验工作组(PCWG)的建议,该文概述了晚期 PCa 试验设计框架在定义疾病状态和可接受测量结果考量方面的重要性。最后,使用美国食品与药品监督管理局(FDA)审批程序规定的原则和 PCWG 提供的框架,概述放射性药物²²³Ra 和¹⁷⁷Lu-前列腺特异膜抗原(PSMA)-617 成功获批的经验。

【关键词】 治疗诊断学;PSMA;FDA;药品审批;镭;镥

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230323-00079

广义上讲,放射性药物治疗的定义是将放射性药物递送至肿瘤相关靶点^[1]。放射性药物制剂包含靶向配体和放射性有效载荷 2 大部分。靶向配体的作用是将治疗用放射性核素递送至肿瘤微环境或直接递送至肿瘤细胞。放射性药物中的有效载荷是一种放射性核素,主要发射 α 或 β 粒子。这种对放射性药物结构的简单化描述其实也存在例外,如¹³¹I 和²²³Ra,其化合物的化学性质兼具靶向性和治疗性。

细胞损伤是源于放射性核素发射的 α 或 β 粒子的辐射诱导产生的 DNA 损伤^[2]。 β 粒子发射体(如¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y 和¹³¹I)提供短程辐射(0.5 至 >10 mm),并对邻近的细胞产生显著的细胞损伤^[3]。 α 粒子发射体(如²¹²Bi 和²²³Ra)产生的辐射距离比 β 射线更短,但单位长度可提供更多的能量吸收使得效力增强,通常可造成无法修复的 DNA 损伤^[4]。与传统的放射治疗方法不同,放射性药物的递送通常是全身性的,这增加了其对广泛转移性疾病放射性暴露的可能性^[1];此外,对肿瘤相关组织的靶向性还可在不影响生理组织的同时增加特异性的放射性暴露。通常放射性药物靶向的是恶性细胞和(或)肿瘤微环境中的细胞,如²²³Ra 靶向破骨细胞和成骨细胞^[5]。一些放射性药物可能会积聚或集中在某些生理区域,如肾皮质或唾液腺^[6],这些器官可能会由于放射性照射而出现特定的症状。

放射性药物在肿瘤学中的作用正在得到迅速扩充。自 2009 年以来,美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的放射性药物数量急剧增加,部分

原因是 FDA 发布了一些明确的放射性药物审批指南^[7]。放射性药物公众认可度和普及性的提高也可能归因于临床试验的积极结果,这些结果表明放射性药物治疗可改善患者的体验、功能和生存状态。此外,放射性药物伴随诊断显像的可及性、生物分布和治疗响应的可视化及评价也是其对患者和临床医师极具吸引力的一个特点^[8]。例如,氯化镭 [²²³Ra] 的伴随诊断显像是⁹⁹Tc^m-亚甲基二膦酸盐(methylene diphosphonate, MDP)骨扫描;而对于¹⁷⁷Lu-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)-617,伴随诊断显像是⁶⁸Ga-PSMA-11 或 2-(3-(1-羧基-5-((6-¹⁸F-氟-吡啶-3-羧基)-氨基)-戊基)-脲基)戊二酸[2-(3-(1-carboxy-5-((6-¹⁸F-fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino)-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid, ¹⁸F-DCFPyL] PET。从经济方面来看,大型制药公司正在越来越多地投资于此类技术^[9]。前列腺癌(prostate cancer, PCa)治疗的市场预测表明,靶向 PSMA 的放射性药物的年销售额可能超过 11 亿美元^[10]。

将任何药物推向市场都需要时间、策略、财务资源、数据和对监管指南的遵守。这本质上是一个复杂的过程,临床试验中的大多数药物无法最终实现这一目标。本文重点以获得 FDA 批准的 PCa 放射性药物作为研究案例。PCa 是已知的常见恶性肿瘤之一,在临床实践中造成较大的公共负担。PCa 具有广泛的异质性,有一部分患者会进展为晚期广泛转移性疾病。患者通常是老年人,有多种并发症和医疗风险。这种疾病是嗜骨性的,在早期的临床试验中,难以将抗癌反

应作为研究终点进行评估。尽管存在这些挑战,但临床试验中对疾病生物学和经临床验证的中期(替代)终点的应用使治疗策略取得了重大进展,这为即使在发生转移的状态下也能实现对疾病的长期控制提供了新的管理工具。这些转移性疾病的治疗方法包括化疗^[11-12]、靶向雄激素受体^[13]和 DNA 修复治疗^[14]。PCa 的上述特点加上其对放射的敏感性,使放射性药物成为可用于 PCa 治疗的理想手段。最近已有 2 种放射性药物被批准用于 PCa,这使其成为放射性药物开发最成功的领域之一。

鉴于这些药物的预期应用将不断扩大,临床医师和研究人员,尤其是核医学相关人员,必须了解新型放射性药物获得 FDA 批准所需的途径和面临的障碍。本文旨在以教学为目的对新型 PCa 放射性药物获得 FDA 批准的过程进行概述,强调获得 FDA 批准的过程中潜在的障碍和风险,并概述了几个成功获批的晚期 PCa 药物的案例。

一、FDA 审批程序概述

在美国,由 FDA 管理负责包括放射性药物在内的新型药物和器械的开发、生产和销售的监管。在《1938 年联邦食品、药品和化妆品法案》颁布后^[15],美国所有药物的安全性都需要获得 FDA 的认可。1962 年和 1976 年该法规扩大到器械;此外,获得许可还需证明安全性之外的有效性^[16]。过去的几十年间,审批过程变得越来越复杂,目前,FDA 的审批程序是全球最全面、最严格的监管程序(图 1)。尽管如此复杂的过程确保了公共安全,但目前估算从药物分子的初步筛选到获得 FDA 批准可能需要长达 10~15 年的时间,耗资则高达数十亿美元^[17]。

1. 新药研究 (investigational-new-drug, IND) 申请。虽然药物的发现和临床前阶段不在本文范围内,但这些阶段是药物进入临床试验和之后获得 FDA 批准的基础。当目标药物准备好开展人体临床试验时,应寻求与 FDA 的初次沟通。此时,该药物的申请人应向 FDA 提交 IND 申请,包括提交与 IND 相关的临床前数据和人体数据、生产信息以及待开展临床研究的方案^[18]。与 IND 申请相关的临床前和人体数据可能包括各个疾病过程的药理、毒性和药效数据。生产信息则可能包括药物组成、制造方法、质量控制以及药物的稳定性。

2. 临床试验。作为 IND 获批的一部分资料,一般情况下需提交药物的早期临床试验设计,其目的是为获得 FDA 批准而提供所需的安全性和有效性证据。确定药物的有效性至关重要,否则该申请将被拒绝,FDA 会以“缺乏实质性证据表明该药物将具有其声称或陈述的有效性”为由拒绝该申请^[15]。从广义上讲,如果所使用的药物或器械对个人的体验、功能或生存产生积极且具有临床意义的影响,则可以确定其有效性^[19]。体验和功能可以通过患者报告结果、临床研究者报告结果、观察者报告结果和实验室和(或)影像等检查结果或生物标志物数据来衡量。与这些问题相关的数据是通过系统设计和实施的 I、II 和 III 期临床试验获得的。每个试验阶段完成后,在随后的试验阶段进行之前,应将数据提交给 FDA。

I 期临床试验通常是以健康受试者为研究对象的小样本量研究,旨在评估治疗的安全性、可接受的剂量以及不良反应^[20]。然而,对于放射性药物来说,完成 I 期临床试验并不

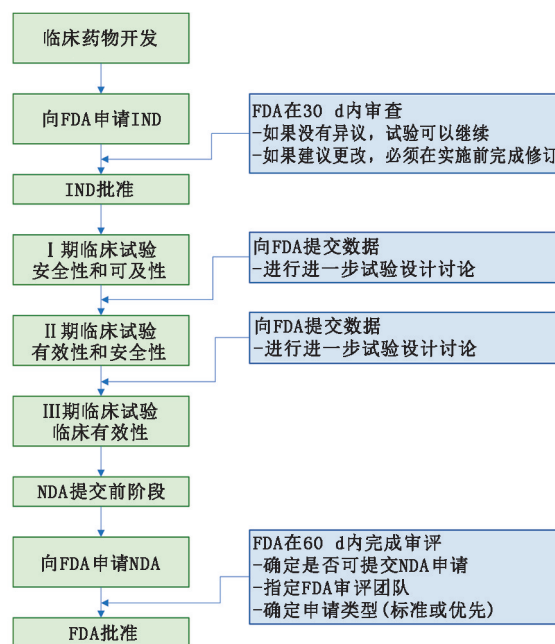


图 1 美国食品与药品监督管理局 (FDA) 新药审批流程概览^[19]。IND 为新药研究,NDA 为新药申请

是强制性的,并且即使未进行正式的 I 期临床试验研究,仍可能开展 II 期临床试验的剂量研究^[21]。例如,¹⁷⁷Lu-PSMA-617 在进入 II 期临床试验之前并没有完成正式的 I 期临床试验,其可行性是基于公开发表的多个回顾性研究的安全性和耐受性数据,这些数据来源于对新型放射性药物研究限制较少的国家或地区的临床中心^[22]。

II 期临床试验是以目标疾病患者为研究对象的中等规模临床试验,旨在确定有效性并提供进一步的安全性数据。III 期临床试验是规模较大的临床试验,用于验证治疗效果、监测不良反应、与当前的其他治疗方案进行比较。历史上,获得 FDA 批准需要 2 项充分且控制良好的临床研究,这些研究旨在“区分药物的作用与其他影响,如自发变化、安慰剂效应或偏倚的观察”^[23]。然而,1997 年发布的《FDA 的现代化法案》更为灵活,基于科学性,若单项控制良好的临床研究数据和确证性数据足以确认药物的有效性,就可以被 FDA 批准。

3. 新药申请 (new-drug application, NDA)。III 期临床试验完成后,可向 FDA 提交 NDA。NDA 需要与药物有关的所有数据,包括生产、质量控制、化学特性(处方、药代动力学)、适应证以及从 I、II 和 III 期临床试验中获得的数据。在监管过程的早期阶段可以要求快速审评,包括“快速通道”“突破性疗法”或“加速批准”^[24]。

二、放射性药物开发中的问题

尽管 FDA 有明确的 IND 和 NDA 审批流程,但在促进新型放射性药物的发展方面仍存在一些特殊挑战^[25]。从逻辑上讲,放射性药物的开发是复杂的,需要广泛的、多学科的方法来招募和治疗患者。具体而言,计划接受放射性药物治疗的目标人群是患有转移性疾病的患者,这部分患者通常由肿瘤内科医师管理。然而,放射性药物和其他放射性疗法则通常由核医学和放射学领域的临床医师管理。

放射性药物的使用可能比免疫疗法或细胞毒性化疗药物等全身性疗法更为复杂。在美国,为使医师成为医用放射性药物的授权使用者,核管理委员会对其有严格的培训和教育要求。必须考虑放射性药物的生产/配制地点,并应考虑到很多种放射性药物的半衰期有限,需要及时给药。放射性药物的配制、分装和处置,需要具有相关专业知识的放射化学家或放射药剂师来进行,而这类人才非常短缺^[26]。在放射性药物治疗前、治疗期间和治疗后必须考虑对人员的辐射,以确保工作人员、患者和护理人员的安全。放射性药物附带的生产成本和相关显像成本也相当高^[27]。

最后,与所有新疗法一样,科学数据的产生对于药物开发和最终临床应用是至关重要的。鉴于监管和运输方面的限制以及从临床前研究到临床试验研究需时较长,此类药物的开发需要积极主动的研究人员。在世界某些地区,对药物的监管可能较为有限,因此新治疗方法的临床可及变得相对容易,但这并不能推动药物临床试验的开展,也不能为医学文献提供数据。

三、PCa 药物审批中的问题

对 PCa 治疗方法的选择性已增加很多,但 PCa 各个阶段的复杂性也在增加。鉴于治疗方法的多样性和治疗时间长短的不同,患者在某个时间点面临的风险差异很大。例如,在转移性 PCa 中,患者通常接受雄激素剥夺疗法、雄激素受体抑制剂或细胞毒性化疗(多西他赛)的联合治疗^[11]。因此,患者的风险可能因其接受过的既往治疗或非疾病相关因素(如多重原因导致的死亡风险)而有所不同。例如,在长时间的雄激素剥夺治疗后(使用或不使用雄激素受体抑制剂或化疗),在持续去势治疗的情况下,PCa 进展表现为去势抵抗性 PCa (castration-resistant PCa, CRPC)^[28]。将转移性 PCa 的各种疾病背景因素联系起来,对于探索正在研究或开发中的各种新型放射性药物所能发挥的作用至关重要。

新型 PCa 放射性药物的开发引起了与 FDA 审批程序相关的具体问题。由于多种原因,在改善 PCa 患者生存效果的新型药物开发方面存在着障碍。PCa 是一种异质性疾病,可能会危及某些患者的生存,但在其他患者中又会表现出较为缓慢的病程。此外,PCa 患者是老年人群,而通常老年人群可能患有与 PCa 相竞争的并发症。此外,鉴于难以根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)或其他标准的治疗反应评估标准来确定对治疗的响应,PCa 患者发生骨转移性沉积的倾向也很棘手。PCa 还缺乏被 FDA 认可的可作为临床获益指标的生物标志物。PSMA 或任何其他血清生物标志物均未被证明可作为临床获益的替代终点;这些标志物都没有被监管机构认可作为药物获批的主要临床终点指标^[29-30]。最后,PCa 生存期较长并缺乏可被接受的中间(替代)终点,导致试验设计需要较长的随访时间^[29]。

为有助于达成共识并应对这些临床试验设计带来的挑战,PCa 临床试验工作组(PCa Clinical Trials Working Group, PCWG)发布了对于转移性 PCa 临床试验结果的标准化建议。PCWG 提供了一个临床试验设计的框架组成,包括既往治疗、疾病分布和程度、PCa 死亡风险及其他多重原因导致的死亡风险以及主要结果的评估。这些建议的第 1 版(PCWG1)

于 1999 年发布,概述了对 CRPC II 期临床试验的建议^[31]。随后又发布了 2 个更新版本以扩充对 PCa 临床试验的建议:2008 年的 PCWG2^[29] 和 2016 年的 PCWG3^[32]。PCWG2 和 PCWG3 为监管药物批准提供了一个框架,概述了 PCa 在一系列临床状态下的临床治疗过程,还提供了标准化的入组标准、评估间隔和临床试验终点的建议。

考虑到总生存期较长以及缺乏可评估的骨骼病变,PCWG2 和 PCWG3 指出需要设置中间进展终点,而不是治疗反应替代终点。因此,PCWG2 和 PCWG3 将影像学无进展生存期(radiographic progression-free survival, rPFS)确定为总生存期的潜在替代指标。PCWG2 中提出了清晰、客观的 rPFS 定义,用“2+2”规则表示:第 1 次治疗后扫描,至少有 2 个新病灶;下一次扫描至少再有 2 个新病灶。耀斑期后的进展被定义为与第 1 次治疗后扫描相比较出现 2 个新病灶,并在随后的扫描中得到确认。使用“2+2”规则的好处在于无需使用专门的软件,通用且不耗时,只需计算 2 个病灶。此外,该定义还弥补了可能在骨扫描中观察到的治疗后骨耀斑^[33]。rPFS 随后在多项试验中得到验证,包括 COUGAR-302 和 PREVAIL 试验^[13]。rPFS 与总生存期密切相关,估计相关系数为 0.72^[13,34]。

四、氯化镭 [²²³Ra] 和 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 获批途径

尽管放射性药物获得 FDA 批准存在着障碍,但近来还是出现了几个成功获批的案例。早期成功获批用于缓解骨转移疼痛的放射性药物有氯化镭 [⁸⁹Sr]^[35] 和 ¹⁵³Sm-乙二胺四亚甲基磷酸(ethylenediamine tetra methylene phosphonic acid, EDTMP)^[36]。这些较早的亲骨性放射性药物的临床试验是基于其骨痛缓解作用而设计的;与此不同的是,近期的放射性药物,如 ²²³Ra 和 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617,则是基于延长晚期 PCa 患者的总生存期来获得 FDA 批准。如下所述,这些药物的获批是通过遵守 PCWG 框架中概述的原则和 FDA 的监管要求来实现的。

1. ²²³Ra。²²³Ra 是一种发射 α 粒子的放射性核素,放射性药物氯化镭 [²²³Ra] (商品名: Xofigo) 用于治疗骨转移,已投入商业使用。PCa 骨转移的特征是由肿瘤相关生长因子介导的骨代谢失调,并由此导致大量无序的新骨形成^[37]。²²³Ra 是一种碱土金属,在成骨细胞介导的新骨形成区域内可取代羟基磷灰石中的钙^[38]。因此对于 PCa, ²²³Ra 靶向的是骨的微环境而不是转移性肿瘤细胞本身。²²³Ra 产生的 α 射线导致局部相邻肿瘤细胞以及成骨细胞和破骨细胞中的 DNA 双链断裂^[39]。这种靶向和细胞损伤模式是有利的,因为治疗效果针对的是转移性疾病的病灶而不是每个细胞。

氯化镭 [²²³Ra] 是首个获得 FDA 批准用于治疗晚期 PCa 的放射性药物,因其可延长患者的总生存期^[40] 而于 2013 年 5 月获批。用于支持其 IND 和 NDA 的数据来自前期的 I 期和 II 期临床试验。I 期临床试验评估了 15 例 PCa 并伴有骨转移的患者,接受递增剂量的氯化镭 [²²³Ra] 治疗,按体质量从 46 kBq/kg 增加到 93、163、213 和 250 kBq/kg^[41]。由此,尽管没有正式确定剂量限制性毒性和最大耐受剂量,但其安全性和耐受性也得到了证实。令人鼓舞的是,在 8 周时间内,大多数患者报告疼痛减轻;基于这些非常好的结果,继续开展了后续试验。II 期临床试验显示该药物在患有 CRPC

伴有骨转移的患者中的安全性和耐受性均在可接受范围内^[42]。Nilsson 等^[42]招募了 64 例患者,接受氯化镭^[223Ra](每 4 周 50 kBq/kg)或安慰剂治疗,主要终点为总碱性磷酸酶和骨骼相关事件发生时间。该试验报告了氯化镭^[223Ra]试验组对碱性磷酸酶的显著反应(-65.6%与 9.3%, $P<0.0001$)和延迟的骨骼相关事件[风险比(hazard ratio, HR)=1.75, 95% CI: 0.96~3.19; $P=0.065$],以及总生存期的差异(HR=2.12, 95% CI: 1.13~3.98; $P=0.020$)。

随后的Ⅲ期 ALSYMPCA 试验进一步证明了氯化镭^[223Ra]的疗效,该试验招募了 922 例转移性 PCa 患者,骨扫描显示有 2 处或更多处骨转移,且没有证据表明已发生内脏转移^[43]。受试者按 2:1 随机分组,均在接受标准治疗的同时使用或不使用氯化镭^[223Ra](剂量为 50 kBq/kg)。主要终点为总生存期,预期的^{223Ra}组死亡事件风险的 HR 为 0.76。在预先计划的期中分析中,试验达到了主要终点,接受氯化镭^[223Ra]治疗的患者总生存期有所提高(14.0 与 11.2 个月;HR=0.699, $P=0.002$)。同时观察到了次要终点,氯化镭^[223Ra]组包括碱性磷酸酶降低($P<0.001$)、碱性磷酸酶升高时间延迟(6.4 与 3.8 个月;HR=0.17, $P<0.001$),以及前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)增加的时间延长(3.6 与 3.4 个月;HR=0.64, $P<0.001$)。另外,氯化镭^[223Ra]组的患者首次发生有症状的骨骼事件的时间延长(15.6 与 9.8 个月;HR=0.66, $P<0.001$)。然而,在 ALSYMPCA 设计中并未采用基于影像的评价指标。在期中分析后,由于存在未满足的医疗需求且试验成功达到了主要终点,该试验提前停止,并经优先审评后获得 FDA 批准^[44]。尽管 ALSYMPCA 试验取得了成功,但其试验设计存在局限性。试验期间缺乏影像结果或监测,导致缺乏^{223Ra}治疗期间发生转移性骨疾病的数据。此外,该试验设计未对无症状病理性骨折数据的收集提出要求。

根据 ERA 223 试验的结果,欧洲药品管理局对氯化镭^[223Ra]的使用进行了批准后修改^[45]。ERA 223 试验将 806 例患者随机分为试验组与安慰剂组,试验组为每天 1 000 mg 乙酸阿比特龙+泼尼松龙,联合或不联合氯化镭^[223Ra](55 kBq/kg;每 4 周 1 次)。符合条件的患者为未接受过化疗的 CRPC 且存在骨转移的男性患者,主要终点是无症状性骨相关事件的生存期。在^{223Ra}组出现更多骨折和死亡后,这项研究提前揭盲:^{223Ra}组平均比安慰剂组早死亡 2.6 个月,且骨折发生率更高(29%与 11%)。因此,欧洲药品管理局建议^{223Ra}仅限于既往接受过 2 次 PCa 治疗的患者,并且^{223Ra}不得与乙酸阿比特龙+泼尼松龙一起使用^[46]。随后进行了一项 PEACE Ⅲ 的类似试验,旨在评估一种新型抗雄激素替代药物恩杂鲁胺(enzalutamide)(联合或不联合^{223Ra})^[47]。鉴于 ERA 223 试验的结果,PEACE Ⅲ 试验被要求使用地诺单抗抗体(denosumab)或唑来膦酸(zoledronic acid)等骨代谢调节剂,从而降低骨折率^[47]。

2. ^{177Lu}-PSMA-617。最近,用于转移性 CRPC 的^{177Lu}-PSMA-617(Pluvicto, Novartis)经优先审评后获得 FDA 批准^[48]。^{177Lu}-PSMA-617 发射 β 粒子,靶向 PSMA 阳性细胞和相关的肿瘤微环境^[49]。PSMA 是一种跨膜蛋白,是研究 PCa 备受关注的靶点^[49]。生理学上,PSMA 的功能与细胞外间隙中小肽 C 末端残基的水解有关,并且 PSMA 也与叶酸代谢密

切相关。PSMA 是 PCa 的理想靶点,因为随着异常增生的增加,PSMA 在恶性细胞中的表达可增加 1 000 倍^[50]。在诊断方面,使用^{68Ga}或^{18F}的 PSMA PET 显像在精准定位方面已表现出应用价值^[51-52]。

作为放射性药物,^{177Lu}-PSMA-617 的早期可行性和耐受性数据来源于一项回顾性的德国多中心研究调查^[22]。这项回顾性调查纳入了通过非临床试验的同情用药计划接受治疗的 145 例转移性 CRPC 患者,这些患者在 PSMA PET 上显示出 PSMA 表达;未纳入在二线抗雄激素或化疗后出现进展的患者。^{177Lu}-PSMA-617 每 8~12 周给药 1 次,最多 4 个给药周期。在第 1 个^{177Lu}-PSMA-617 给药周期后,有 45% 的患者观察到超过 50% 的 PSA 反应,在第 2 个给药周期后该类患者比例达到 57%。总体而言,^{177Lu}-PSMA-617 的毒性在可接受范围,有 12% 的患者出现 3~4 级血液毒性。

初始的Ⅱ期临床数据来自澳大利亚的 LuPSMA 试验^[53]。这项单臂试验招募了 30 例进展性 CRPC 患者,他们此前接受过基于紫杉烷类药物的化疗和第二代抗雄激素治疗。患者治疗前接受 PSMA PET 的预筛查以确认为 PSMA 高表达。每间隔 6 周给药 1 次,最多给药 4 个周期,根据肿瘤负荷^{177Lu}-PSMA-617 的剂量为 6~8.5 GBq。30 例患者中,有 17 例 PSA 下降超过 50%,达到主要终点。共同主要终点是影像反应(常规影像或 PSMA PET),其中 40% 的患者显示疾病未进展。该小组随后发表了 TheraP 试验研究结果,一项^{177Lu}-PSMA-617 与卡巴他赛(cabazitaxel)比较的开放性随机Ⅱ期临床试验^[54]。TheraP 招募了 200 例转移性 CRPC 和 PSMA PET 阳性的患者,他们之前已接受过多西他赛(docetaxel)治疗,并且根据 PCWG3 标准具有进展性 PSA 表达。患者按 1:1 随机分配接受卡巴他赛(cabazitaxel)(20 mg/m²;每 3 周 1 次,最多 10 个周期)或^{177Lu}-PSMA-617(8.5 GBq,每个周期减少 0.5 GBq;每 6 周 1 次,最多 6 个周期)治疗。TheraP 的主要终点是 PSA 反应率(PSA 较基线降低 50%);次要终点包括无进展生存期,指 PCWG3 定义的 PSA 进展或 rPFS。^{177Lu}-PSMA-617 组具有更好的 PSA 反应(66%与 37%, $P<0.0001$)、延迟的 rPFS(HR=0.64, 95% CI: 0.46~0.86; $P=0.0070$)和 PSA 进展(HR=0.60, 95% CI: 0.44~0.83; $P=0.0017$)。与卡巴他赛对照组相比,^{177Lu}-PSMA-617 的毒性也是可以接受的。最近,在美国开展的^{177Lu}-PSMA-617 Ⅱ期临床试验评估数据,证实了之前关于其耐受性和治疗给药剂量的研究结果^[55-56]。

VISION 是一项国际前瞻性、随机、开放性的Ⅲ期临床试验,于 2021 年底报告了结果^[57]。VISION 试验设计来自 ALSYMPCA 关于对照组和治疗组的设计(相似性定义见表 1)。共有 831 例转移性 CRPC 且既往接受过化疗的患者,以 2:1 的比例随机接受方案定义的标准治疗联合或不联合^{177Lu}-PSMA-617 的治疗。符合入组条件的患者必须经^{68Ga}-PSMA-11 PET 显像为 PSMA 阳性的转移性疾病,且无 PSMA 阴性病变。宽松的标准治疗入选标准允许患者同时接受联合治疗,但不包括细胞毒性化学疗法、全身放射性核素(如^{223Ra})治疗、免疫疗法和未获准上市的药物。由于缺乏^{177Lu}-PSMA-617 与这些药物联合治疗的安全性数据,使用这些联合治疗的病例将被排除。VISION 试验有替代的主要终点,这意味着只要达到其中 1 个终点或 2 个终点指标都达到,试验即成功。这 2 个

终点指标是 rPFS(由 PCWG3 定义)和总生存期。VISION 试验满足了 2 个主要终点,延长的 rPFS(8.7 与 3.4 个月; $HR=0.40, 95\% CI:0.29\sim 0.57; P<0.001$)和总生存期(15.3 与 11.3 个月; $HR=0.62, 95\% CI:0.52\sim 0.74; P<0.001$)。与 ALSYMPCA 试验不同,VISION 试验还包含影像学评估结果,包括根据 RECIST 的客观反应率和疾病控制率; $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 组有 9.2% 的患者达到完全缓解,而对照组为 0%。VISION 试验还达到了其他次要终点,包括 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 组中首次有骨骼症状事件的时间延迟(11.5 与 6.8 个月; $HR=0.50, 95\% CI:0.40\sim 0.62; P<0.001$)。

在实现 VISION 试验的主要结果指标后,研究组向 FDA 提交了 NDA 优先审评,并于 2022 年 4 月获得批准^[48]。鉴于临床试验方案中包含 PSMA PET, FDA 批准规定 PSMA-11 PET 显像 PSMA 阳性表达是使用 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 的先决条件^[48]。

五、PCa 放射性药物的未来

氯化镭 [^{223}Ra] 的获批和最近对 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 的 III 期 VISION 试验的评估,为未来 PCa 放射性药物的发展提供了途径和模型。严格遵守 FDA 公布的有关放射性药物的规定^[7]、PCWG3 建议中概述的试验实施原则以及 FDA 推荐的试验设计中的注意事项至关重要。

从新近经验中吸取重要的教训,能使未来的放射性药物得到更好的发展。鉴于全球监管程序的差异,加强国际合作可能会提高开展 II 期和 III 期临床试验的效率。许多患者可能会接受临床试验方案范畴之外的治疗,尤其是在监管限制较少的国家;然而,在监管机构审批的背景下,此类回顾性研究数据对于药物获批的价值有限。因此,发表符合临床试验方案的新药早期研究经验非常重要,提供支持注册的可靠的临床数据才有利于获得监管批准,对这一点要增强认识。关于研究的设计,有必要确定与放射性药物组进行比较的适当的对照组,并就此达成共识。所选择的对照组治疗风险应与接受治疗人群面临的风险相当。在某些情况下,设置被动对照组(如安慰剂组)是适用的;然而在有些试验设计中也会需要一种合适的主动对照(阳性对照组)。例如,化疗对照组(如多西他赛或卡巴他赛)会有一些作用,但并非所有患者都需要化疗。

目前,很多研究中的药物对 PCa(通常是转移性 CRPC)的作用已经得到评估。尽管存在一系列独特的挑战,放射性药物在早期 PCa 中的作用仍具有研究价值(图 2)。例如,PSMAfore 试验是一项 III 期、开放、随机试验,以未接受过紫杉烷治疗的转移性 CRPC 患者为研究对象,对比评估 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 治疗组与不同雄激素受体通路抑制剂的治疗作用

表 1 ^{223}Ra 和 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ III 期临床试验设计的比较

审查类型	ALSYMPCA ^[43]	VISION ^[57]
治疗制剂	^{223}Ra	$^{177}\text{Lu-PSMA-617}$
患者资格	进展性 CRPC;骨显像显示 2 处或 2 处以上骨转移,无内脏转移;既往接受多西他赛治疗或不符合接受多西他赛治疗指征	进展性转移性 CRPC;PSMA PET 显像阳性;1 种或多种雄激素受体抑制剂;既往接受过紫杉烷化疗(1 或 2 种药物)
治疗组	^{223}Ra (50 kBq/kg),每 4 周给药 1 次,最多给药 6 次	$^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ (7.4 GBq),每 6 周给药 1 次,最多给药 4 次
对照组	标准治疗:如抗雄激素,排除同时使用化疗、EBRT、全身放射性核素治疗	标准治疗:如抗雄激素,排除同时使用化疗、EBRT、全身放射性核素治疗、免疫治疗
主要终点	总生存期	总生存期;rPFS
次要终点	总ALP(至增加的时间,总 ALP 反应);至 PSA 增加的时间;至首次出现症状性骨骼事件的时间(首次使用 EBRT 治疗骨骼症状或新的症状性病理骨折、脊髓压迫或与肿瘤相关的矫形干预)	客观反应率和疾病控制率(RECIST);至首次出现症状性骨骼事件的时间(首次使用 EBRT 治疗骨骼症状或新的症状性病理骨折、脊髓压迫或与肿瘤相关的矫形干预)
FDA 批准的适应症	CRPC 伴有症状性骨转移且无内脏转移	PSMA 阳性转移性 CRPC,既往接受过雄激素受体通路抑制治疗和紫杉烷类药物的化疗

注:ALP 为碱性磷酸酶,CRPC 为去势抵抗性前列腺癌,EBRT 为体外放射治疗, FDA 为美国食品与药品监督管理局,PSA 为前列腺特异抗原,PSMA 为前列腺特异膜抗原,RECIST 为实体瘤疗效评价标准,rPFS 为影像学无进展生存期

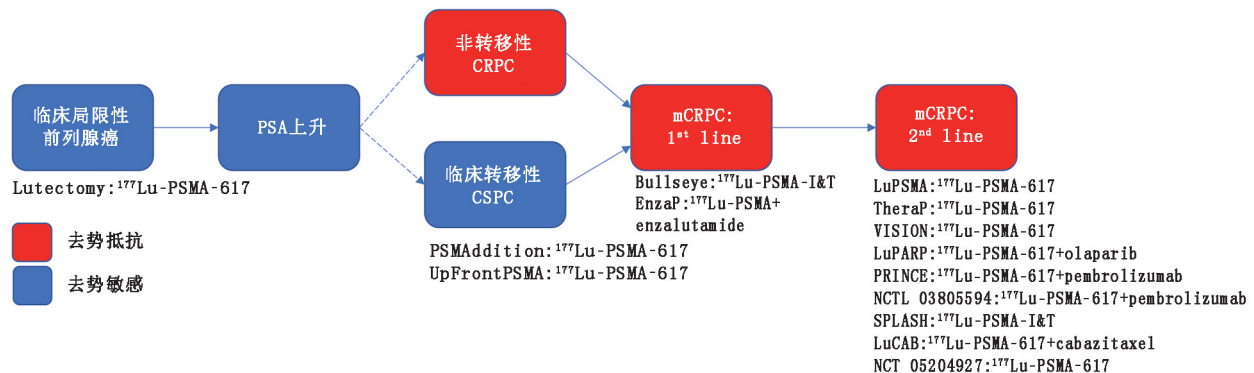


图 2 针对不同阶段的前列腺癌评估 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 疗法的临床试验。cabazitaxel 为卡巴他赛,CSPC 为去势敏感性前列腺癌,CRPC 为去势抵抗性前列腺癌,enzalutamide 为恩杂鲁胺,mCRPC 为转移性 CRPC,olaparib 为奥拉帕尼,pembrolizumab 为派姆单抗克隆抗体,PSA 为前列腺特异抗原

表 2 当前在前列腺癌 (PCa) 中进行的放射性药物临床试验

试验名称	ClinicalTrials.gov 试验编号	临床阶段	例数	干预方案	地区
高危局限性或低转移性 PCa					
Lutectomy	NCT04430192	II	20	前列腺切除术前 ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	澳大利亚
Bullseye	NCT04443062	II	58	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 与标准治疗	荷兰
PROQUIRE-1	NCT05162573	I	18	EBRT+ ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	荷兰
转移性 CRPC					
UpFrontPSMA	NCT04343885	II	140	Docetaxel± ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	澳大利亚
ProstACT TARGET	NCT05146973	II	50	EBRT± ¹⁷⁷ Lu-DOTA-TLX591	澳大利亚
PSMAddition	NCT04720157	III	1 126	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617±标准治疗	美国, 欧洲, 韩国, 新加坡, 中国台湾
NA	NCT04206319	II	26	²²³ Ra	美国
NA	NCT05079698	I	6	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+立体定向放射治疗	美国
转移性 CRPC 一线治疗药物					
EnzaP	NCT04419402	II	160	Enzalutamide± ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	澳大利亚
PSMAfore	NCT04689828	III	450	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 与 ARSI 变化	北美, 欧洲
转移性 CRPC 二线治疗药物					
LuPARP	NCT03874884	I	52	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+olaparib	澳大利亚
PRINCE	NCT03658447	I / II	37	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+pembrolizumab	澳大利亚
NA	NCT03805594	I	43	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+pembrolizumab	美国
NA	NCT04946370	I / II	76	²²⁵ Ac-J591+pembrolizumab	美国
SPLASH	NCT04647526	III	415	¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T 与 second-line ARSI	北美, 欧洲
NA	NCT04506567	I / II	105	²²⁵ Ac-J591	美国
ARROW	NCT03939689	II	120	enzalutamide±MIP 1095 ¹³¹ I	北美
NA	NCT04644770	I	70	²²⁵ Ac h11B6	美国
SECURE	NCT04868604	I / II	44	⁶⁴ Cu-SAR-bisPSMA	美国
LuCAB	NCT05340374	I / II	44	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 +cabazitaxel	澳大利亚
NA	NCT04071236	I / II	24	²²³ Ra±M3814±avelumab	美国
TATCIST	NCT05219500	II	100	²²⁵ Ac-PSMA-I&T	美国
NA	NCT04886986	I / II	33	²²⁵ Ac+ ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T	美国
ECLIPSE	NCT05204927	III	400	¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T	美国
NA	NCT04597411	I	30	²²⁵ Ac-PSMA-617	澳大利亚, 南非
PROSTACT	NCT04876651	III	387	¹⁷⁷ Lu-J591	美国

注: ARSI 为雄激素受体信号抑制剂, avelumab 为阿维单抗抗体, cabazitaxel 为卡巴他赛, CRPC 为去势抵抗性前列腺癌, docetaxel 为多西他赛, DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸, EBRT 为体外放射治疗, enzalutamide 为恩杂鲁胺, MIP-1095 ¹³¹I 为 ((S)-2-(3-(S)-1-羧基-5-(3-(4-[¹³¹I]碘苯)脲基)戊基)脲基)戊二酸, NA 为不适用, olaparib 为奥拉帕尼, pembrolizumab 为派姆单抗抗体, PSMA 为前列腺特异膜抗原, SAR 为大环螯合剂

(NCT04689828)^[58]。即使在较早的疾病状态(如局限性疾病)中使用此类药物,也需要设置更多的中间终点,因为证明总生存期的差异需要长时间的随访。从监管的角度来看,目前适当终点尚不明确这一事实可能会造成混乱。特别是,基于治疗反应或疾病进展的分子影像终点虽已被定义,也已经被临床验证确认具有临床相关性,但其对药物获批的价值尚未得到监管机构认可。此外,放射性药物和可选全身药物(如免疫治疗药物)的联合治疗正在研究中。表 2 列出了目前正在进行的 PCa 放射性药物临床试验。

新型放射性药物可能很快就会被开发出来并进入临床试验阶段。这些药物可能靶向 PCa 肿瘤细胞或肿瘤微环境中过度表达的新靶点^[59]。除了新的通路和靶点外,治疗性放射性核素的多样化也是一种可能的开发途径。虽然目前最常见的放射性核素是 β 粒子发射体,但 α 发射体(如²²⁵Ac、²¹³Bi、²¹²Pb 和²¹¹At)也非常具有吸引力,因为其可在较短的穿透深度提供更多的能量^[25]。未来的临床试验设计可能需要

证明新型放射性药物与早期获批的放射性药物相比的优效性或非劣效性。

六、结论

尽管放射性药物的发展目前仍处于起步阶段,但作为一种很有前景的治疗途径,值得引起关注。目前,在放射性药物的开发、临床试验和最终 FDA 批准阶段仍存在较大壁垒。但尽管存在这些障碍, FDA 已发布了明确的监管指南,并且很多放射性药物也已获得批准。在转移性 CRPC 方面,遵守 PCWG 提供的框架助力了 ALYSMPCA 和 VISION III 期试验方案的成功设计。这些 PCa 放射性药物的新近获批释放出积极信号,并指明了新型放射性药物的 NDA 申请渠道。采用不同的靶向配体和放射性核素,探索其在 PCa 不同疾病进程中的作用是未来放射性药物的一个主要研究方向。

本文参考文献具体见 <http://jnm.snmjournals.org>。

(收稿日期:2023-03-23)