

[⁶⁸Ga]DOTATOC a jeho perspektivy v ČR

Melichar F.^{1,2}, Kropáček M.¹, Mirzajevová M.¹,
Lang O.²,
1 RadioMedic s.r.o.
2 3.LF UK Praha

RadioMedic s.r.o., Řež
<http://www.radiomedic.cz>
3.LF UK Praha , KNM
<http://www.lf3.cuni.cz>

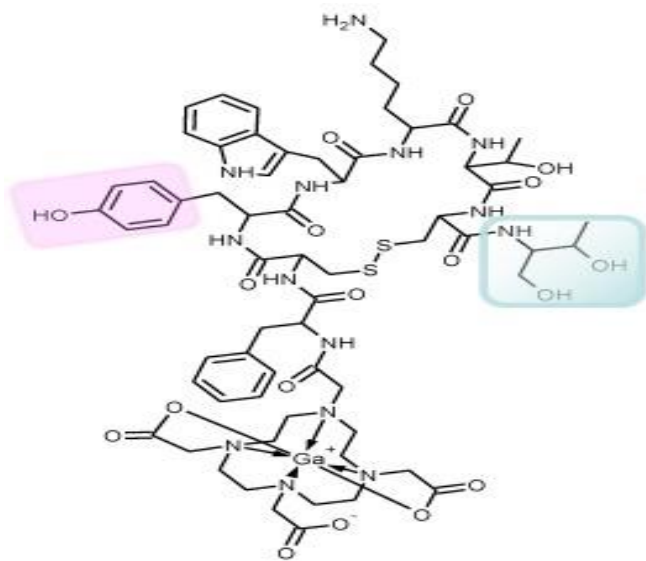


Neuroendokrinní nádory

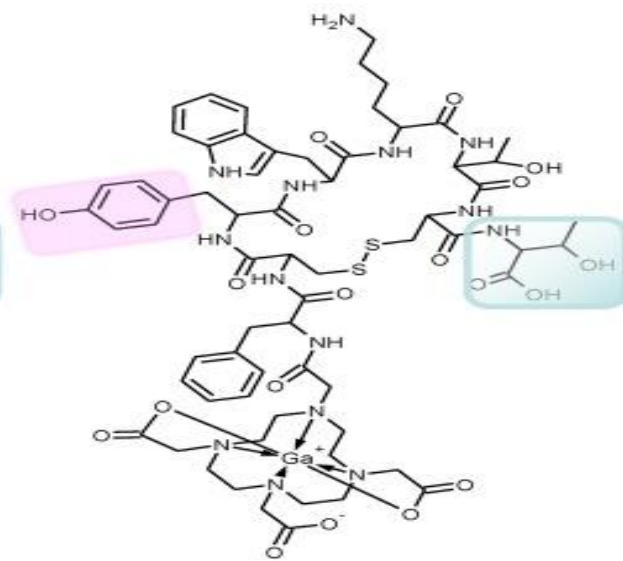
Neuroendokrinní tumory (NET) jsou heterogenní skupinou nádorů vycházejících z neuroendokrinního systému. Neuroendokrinní systém rozdělujeme na difúzní NE systém (DNES), nejvíce zastoupený v gastroenteropankreatické oblasti, a na lokalizovaný systém, tzv. CNES (confined neuroendocrine system), vyskytující se v hypotalamu (v 3.části mozkové komory, která řídí hormonální a útrobní funkce organismu) , hypofýze, ve štítné žláze, dřeni nadledvin aj.

Většina NET jsou tzv. nefunkční nádory, tyto jsou diagnostikovány zpravidla v pozdním stadiu, nejčastěji na základě příznaků způsobených masou primárního tumoru či metastáz

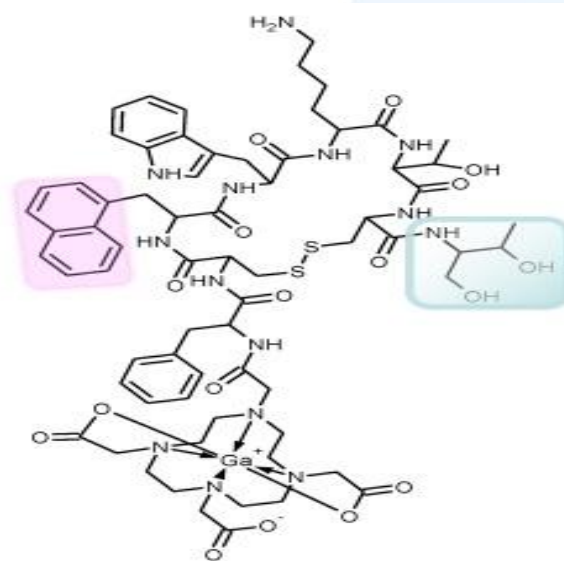
Značené peptidy s ^{68}Ga



(27) [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC



(28) [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE



(29) [^{68}Ga]Ga-DOTA-NOC

Podtypy somatostatinových receptorů (1-5) a jejich afinita k peptidům :

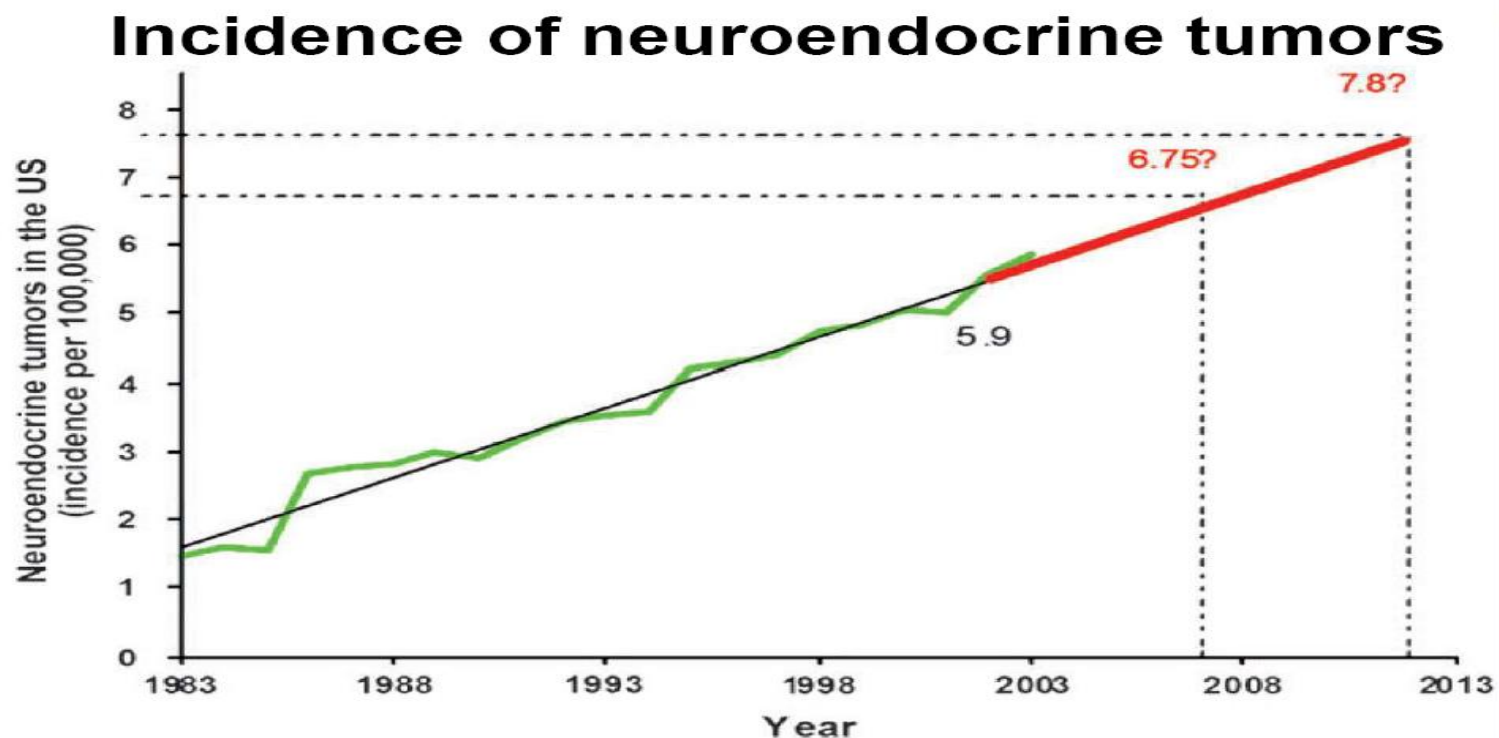
2A,2B, 5

2A,2B, 5

2A,2B,3,5

Irina Velikyan, Theranostics. 2014; 4(1): 47–80.

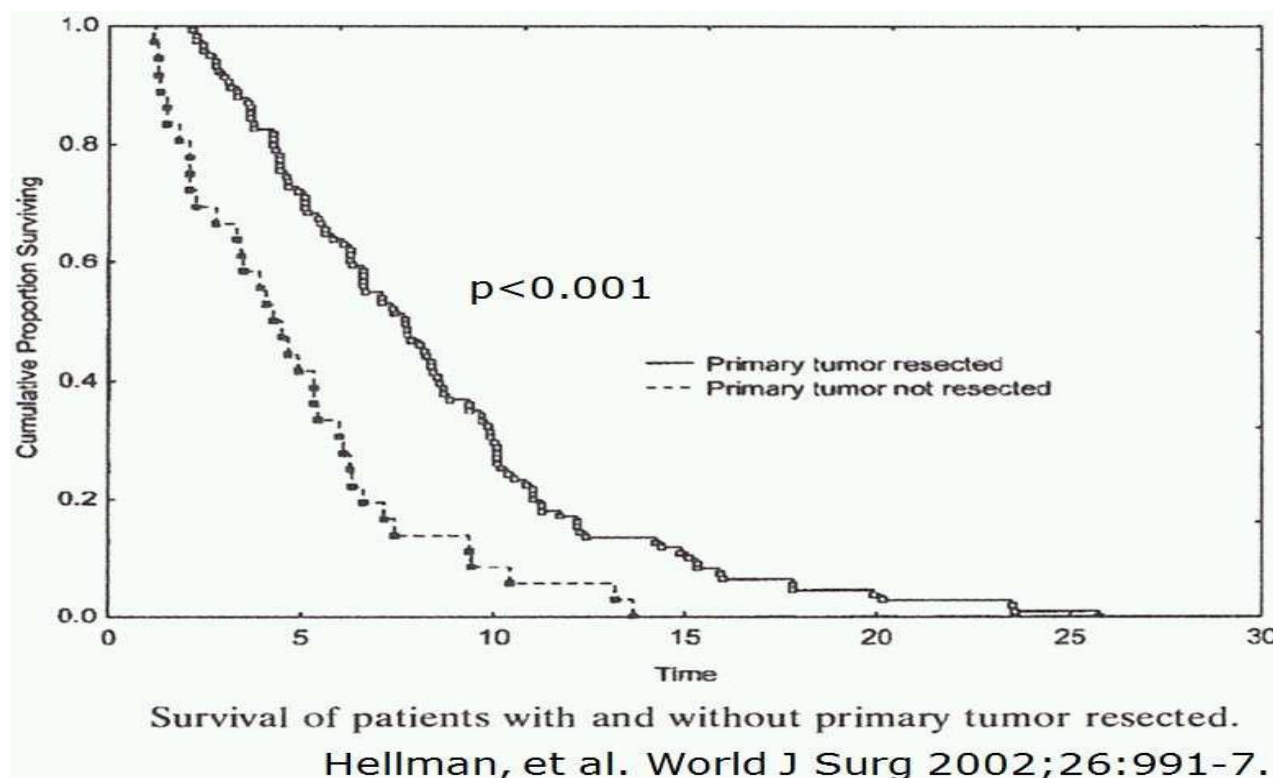
Výskyt neuroendokrinních nádorů v populaci



Modlin IM, et al. J Natl Cancer Inst 2008;100:1282-9.

**V USA je identifikováno
110000 nových NET/ rok**
IBA Molecular North America, Inc
2015.

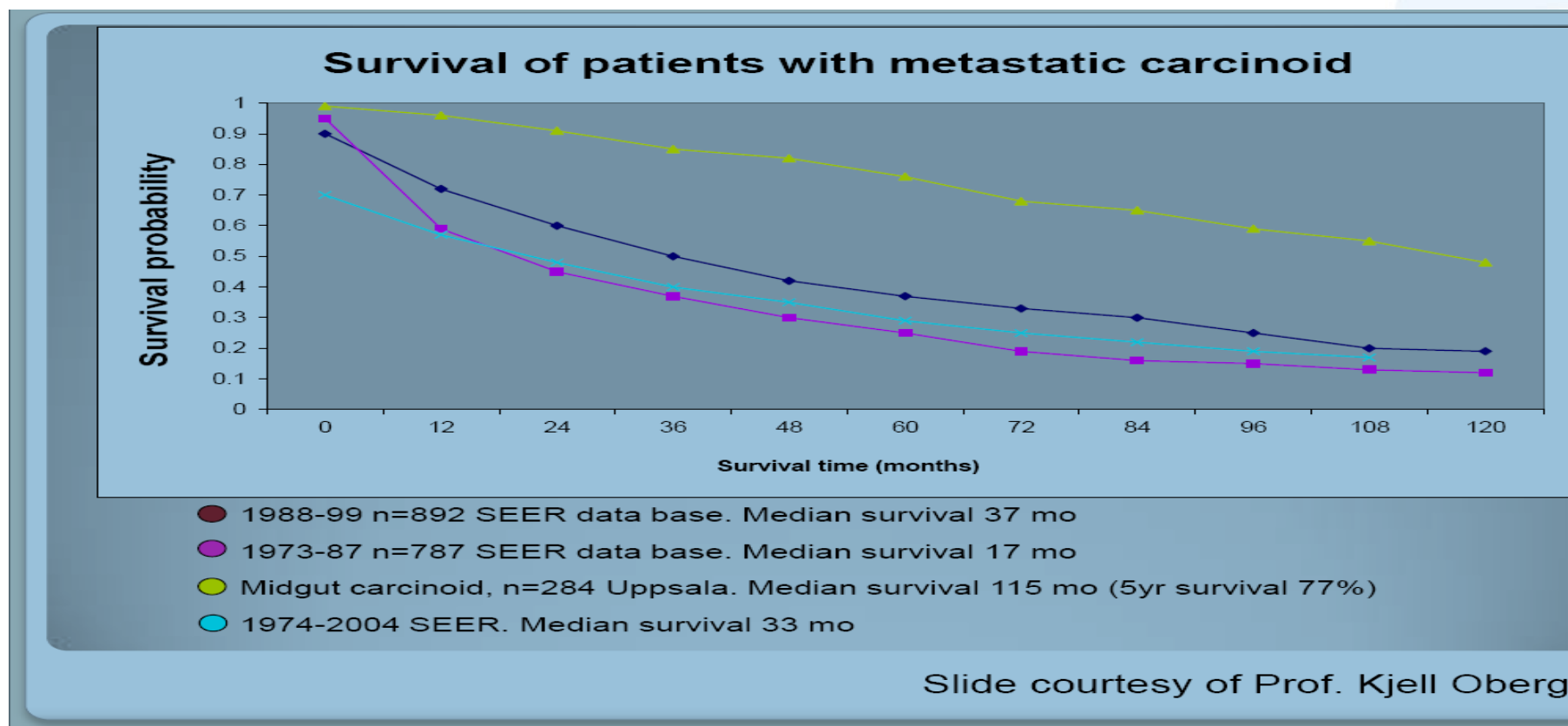
Přežití pacientů s odstraněným a neodstraněným primárním nádorem (doba-roky)



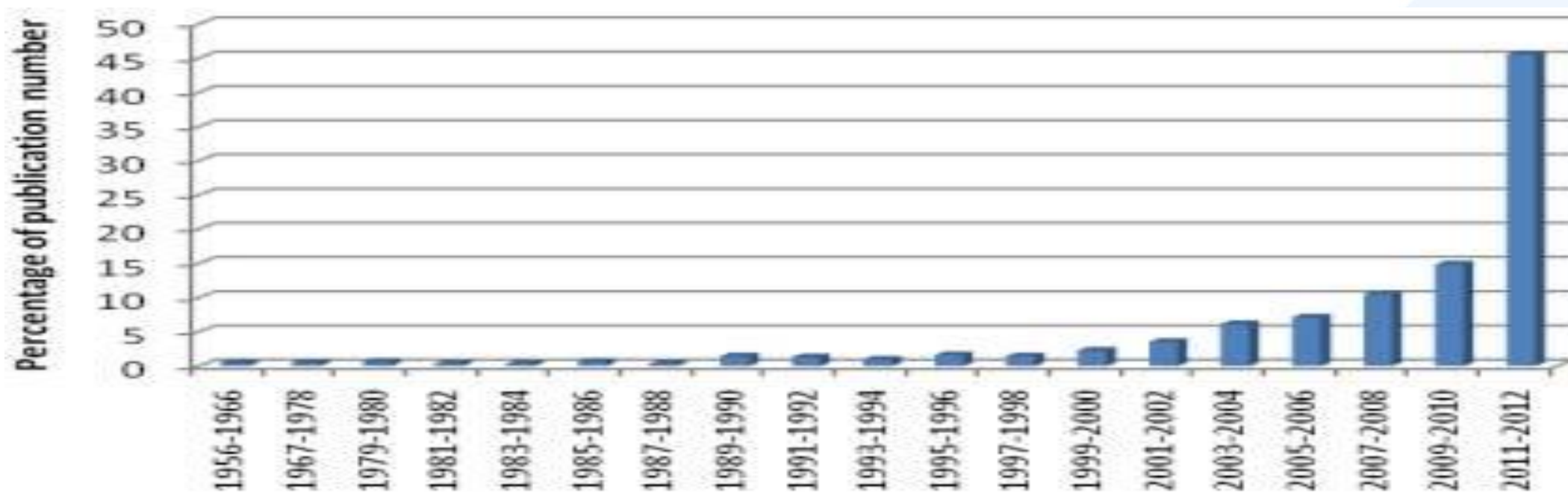
(Ronald C. Walker, MD, Prof of Radiology, Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN) a dokládá význam přesného určení primárního nádoru a jeho následné odstranění. U pacientů s neodstraněným primárním nádorem (neoperabilní nálezy) medián přežití byl 4 roky a u pacientů s odstraněným primárním nádorem medián přežití činil 7,4 roků. Přehled byl zpracován za období 1975- 1997

Přežití pacientů s metastatickým karcinoidem. Zpracovaná data od r. 1974 do 2004.

Doba přežití je uváděna v měsících



Nárůst počtu publikací o ^{68}Ga



Irina Velikyan, Theranostics. 2014; 4(1): 47–80.

Published online 2013 Dec 10. doi: [10.7150/thno.7447](https://doi.org/10.7150/thno.7447)



Současné klinické studie s 68GaDOTATOC 1

- USA 3.únor 2015-7.ledna 2016, FDAQMemorial Sloan Kettering Cancer Center ,NCT02358018

The purpose of this study is to use a new type of scan, called 68Ga-DOTATOC PET/CT scan, instead of OctreoScan, the standard scan, to diagnose, monitor and manage your tumor. 68Ga-DOTATOC is an improved imaging agent being routinely used in many centers outside the USA, with better tumor detection than with OctreoScan

- USA University of IOWA/Holden Comprehensive Cancer Center, NCT 02441088

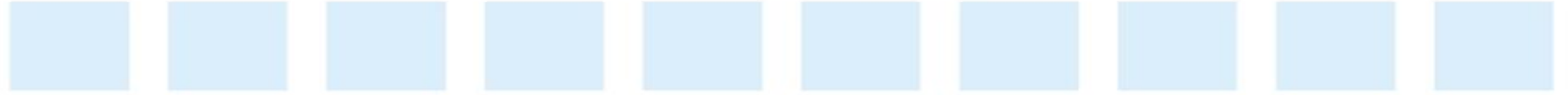
This phase II trial studies how well dosimetry (the measurement of radiation)-guided peptide receptor radiation therapy (PRRT) using gallium Ga 68-edotreotide positron emission tomography (PET) and yttrium Y 90-edotreotide works in treating patients with neuroendocrine or other somatostatin receptor positive tumors

- EU V Clinical Trials Register je nyní evidováno 27 568 studií s protokolem EudraCT, kde je jedno z klíčových slov neuroendokrinní nádory, zahrnující i pediatrické studie u osob mladších 18 let

Např.EudraCT Number: 2010-023827-34 Sponsor Protocol Number: 1585/10 Start Date: 2011-05-02*

Sponsor Name:POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI

Full Title: PHASE III CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE ADDED ROLE OF 68Ga-DOTANOC PET-CT IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS



Současné klinické studie s 68GaDOTATOC 2

- *EudraCT Number: 2012-004313-13 Sponsor Protocol Number: 20121001 Start Date*: 2013-01-22*

Sponsor Name: Skåne University Hospital, Dept of Oncology

Full Title: A prospective study of the use of 68Ga-DOTA-TATE PET/CT in patients with neuroendocrine tumors.

Medical condition: Patients with neuroendocrine tumors, who are going to be diagnosed/evaluated with 68Ga-DOTA-TATE PET/CT instead of standard Octreoscan

- *EudraCT Number: 2011-006234-16 Sponsor Protocol Number: INT003 Start Date*: 2012-03-27*

Sponsor Name: ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI

Full Title: Evaluation of the efficacy of the tandem treatment [90Y-DOTA, TYR(3)]OCTREOTATE and [177Lu-DOTA, TYR(3)]OCTREOTATE in patients with neuroendocrine tumour expressing somatostatin receptors and refra...

- *EudraCT Number: 2014-002741-21 Sponsor Protocol Number: AAA-Ga-TOC-EU-01 Start Date*: 2014-10-23*

Sponsor Name: Advanced Accelerator Applications SA

Full Title: Safety and tolerability of 68Ga-DOTATOC for injection in patients with proven gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs).

Medical condition: Patients with proven gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs)

- *atd*



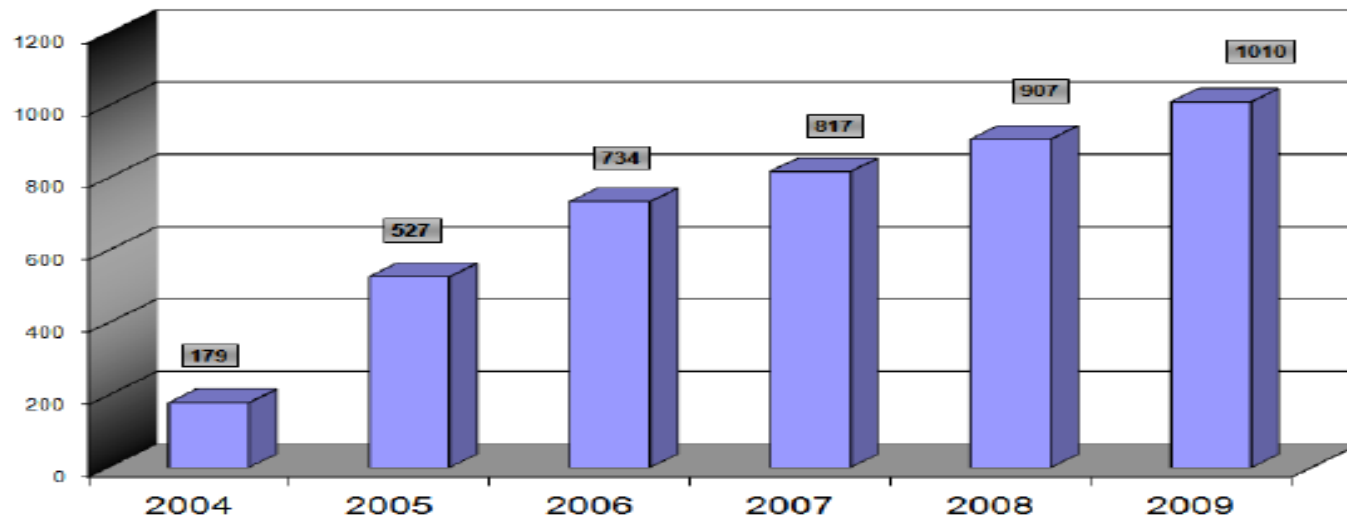
Ekonomické aspekty použití ^{68}Ga DOTATOC

Studie provedené na berlinském pracovišti v období od ledna do července 2009, na 51 pacientech. Porovnávány byly jednotlivé náklady použití ^{111}In DOTA oktreotidu a SPECT vyšetření s aplikací ^{68}Ga DOTATOC (PET/CT). Byly určeny fixní přímé náklady a varibilní přímé náklady výsledné náklady (zahrnující přístroje, osobní náklady a materiální) byly stanoveny pro **^{111}In DOTA oktreotid 827 Euro a pro ^{68}Ga DOTATOC oktreotid 548 Euro**. Z toho jednoznačně vyplývá ekonomicky výhodnější vyšetření PET/CT.

Schreiter NF, Brenner W, Nogami M, Buchert R, Huppertz A, Pape UF, Prasad V, Hamm B, Maurer MH :
Cost comparison of ^{111}In -DTPA-octreotide scintigraphy and ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Jan;39(1):72-82)

Gallium-68 has the potential to become the Tc-99m for PET/CT! *

Ga-68 PET/CT Studies per Year



* Prediction by R.P. Baum (2004)

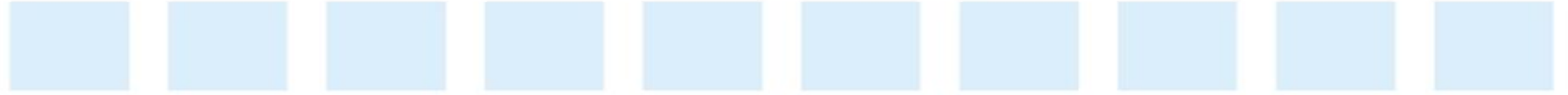


Radiočně hygienické aspekty použití ^{68}Ga DOTATOC

Nezanedbatelným faktorem při porovnávání SPECT a PET vyšetření je radiační zátěž pacientů . Pro SPECT vyšetření je uváděna efektivní dávka , kterou obdrží pacient (aplikováno 200-222 MBq ^{111}In DOTA oktreotidu) **12mSv**

Pro aplikaci ^{68}Ga DOTATOC (110MBq) včetně dávky z CT je uváděna celková efektivní dávka **3,7mSv**.

Celková zatížení pacientů je při zobrazení **PET/CT 3 x menší**.



Efektivní dávka kterou obdrží pacient při vyšetření

	Examination time	Effective Agentdose, [mSv]
[¹¹¹In]In-DTPA-octreotide/SPECT	24-48 h	10.8
[⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC/PET	30-60 min	2.3
[¹⁸F]FDG/PET	60-120 min	5.6
[^{99m}Tc]-BPAMD/SPECT	2-6 h	6
[^{99m}Tc]-MDP/SPECT	2-6 h	3-4
[⁶⁸Ga]Ga-BPAMD/PET	30-60 min	3-4

[Irina Velikyan](#)^{1,2,3} Prospective of ⁶⁸Ga-Radiopharmaceutical Development, Theranostics. 2014; 4(1): 47–80.





Aplikace [^{68}Ga]DOTATOC

Aplikovaná radioaktivita v intravenózní injekci v PET diagnostice u pacientů má být v rozmezí 100 – 400 MBq a musí být přísně intravenózní. Optimální doba zahájení PET scintigrafie je za 60-90 minut po injekci. Vyhodnocení obrazů se děje jednak vizuálně, jednak semikvantitativně pomocí hodnoty standardizované akumulace (SUV).

PRRNT in Italy

IEO Milano: since 1997

Others: since 2002-2008

PRRNT at IEO -Milano

- Presently we perform about 10 treatments/week
- We perform about 500 treatments/year





DOTATOC

- **SpLP - Diagnostika neuroendokrinních nádorů pomocí [^{68}Ga]DOTATOC** předložen MZd ČR v dubnu 2014.
- Tři kola připomínek SUKLu k dokumentaci DOTATOC
- V posledním kole jednání SUKL argumentoval 15 připomínkami k dokumentaci peptidu, které byl schopen doložit pouze výrobce peptidu firma ABX



Generátor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ a jeho použití v rámci SpLP

- Zákon o léčivech č.378/2007 Sb §2 odst.2 písm.i)

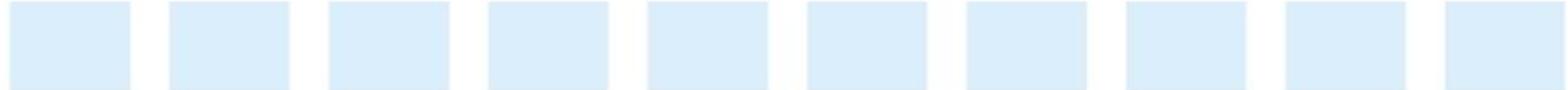
„ se za léčivé přípravky považují radionuklidové generátory, kterými se rozumějí systémy obsahující vázaný mateřský radionuklid, z něhož vzniká dceřiný radionuklid, který se odděluje elucí nebo jiným způsobem a používá se jako radiofarmakum nebo pro jeho přípravu,

eluát s ^{68}Ga se nepoužívá jako radiofarmakum

eluát s ^{68}Ga se nepoužívá pro přípravu radiofarmaka

!!!! ale vždy pro výrobu ^{68}Ga -DOTATOC !!!!!

zhotovení zákon v tomto případě nezná !!

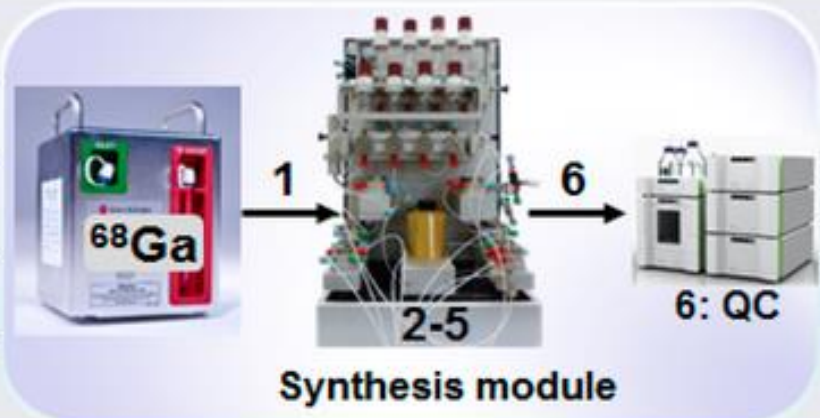


Zásadní rozdíl mezi použitím ^{99m}Tc generátorem a ^{68}Ga generátoru –legislativní důsledky , správní řízení

Preparation (^{99m}Tc)	Manufacturing (^{68}Ga)
1. Generator elution into product vial with API	1. Generator elution into reaction vial
2. Labelling in the product vial	2. Labelling in the reaction vial
3. Formulation	3. Purification of the product
4. Release	4. Formulation
	5. Sterile filtration
	6. Quality control
	7. Dispensing
	8. Release



Product



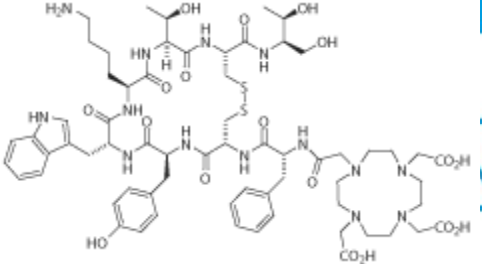
Synthesis module

[Irina Velikyan](#)^{1,2,3} Prospective of ^{68}Ga -Radiopharmaceutical Development, Theranostics. 2014; 4(1): 47–80.



DOTATOC - připomínky SUKL

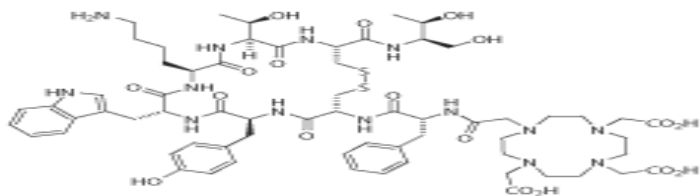
1. Požadujeme doplnit parametry lyofilizace (teplota, čas...).
2. Požadujeme uvést, jak dlouho, v čem a za jakých podmínek je skladován peptid v bulku. Pokud je skladován delší dobu, požadujeme předložit odpovídající stabilitní data, která tuto dobu podporují.
3. Průkaz struktury peptidu by měl být proveden více než jednou metodou (např. MS, NMR, IR...), tak aby byly dostatečně prokázány všechny struktury (primární, sekundární, terciální) peptidu. Požadujeme předložit výsledky metod (popis a odpovídající grafy), kde bude jasně prokázána struktura peptidu.
4. Test „amino acid analysis“ by měl být zařazen do specifikace pro peptid v bulku spolu s odpovídajícím limitem.
5. Požadujeme zařadit do specifikace pro peptid v bulku další test na identitu (např. HPLC, IR...) spolu s odpovídajícím limitem.
6. Limit pro zbytkové rozpouštědlo TFA ve specifikaci pro peptid v bulku je příliš vysoký. Požadujeme limit snížit nebo toxikologicky podložit.
7. V kapitole „justification“ je zmíněno, že stereochemická čistota je sledována pouze u validačních šarží, ale zároveň je tento parametr sledován ve specifikaci pro peptid v bulku. Žádáme o vyjádření. Zároveň požadujeme ve specifikaci pro peptid v bulku vysvětlit uvedené limity pro zbytkové aminokyseliny („enantiomeric purity of the AA residues“), které jsou vcelku vysoké.
8. Ve specifikaci pro peptid ve vialce je limit pro „amount of filling“ příliš široký. Žádáme o vysvětlení.
9. Ve specifikaci pro peptid ve vialce požadujeme vysvětlit limit pro identifikaci DOTA-TOCu („RT conforms with bulk substance ± 0.5 min“).
10. Požadujeme předložit souhrn výsledků validace všech nelékopisných metod, jakmile budou k dispozici. Požadujeme uvést termín, do kdy bude validace metod provedena.
11. Požadujeme předložit analytický certifikát alespoň jedné šarže peptidu v bulku propuštěné podle aktuální specifikace.
12. Požadujeme předložit analytický certifikát alespoň jedné šarže peptidu ve vialce propuštěné podle aktuální specifikace.
13. Upozorňujeme, že v rámci stabilitních studií by měl být sledován i obsah. Požadujeme zařadit tento parametr do plánu stabilit a předkládat pro něj výsledky pro všechny stabilitní šarže.
14. Výrobce uvádí, že zatím nebyly zahájeny stabilitní studie látky. Požadujeme doplnit datum, kdy budou studie zahájeny. Pokud jsou již k dispozici nějaké výsledky, žádáme jejich předložení.
15. Upozorňujeme, že s ohledem na fakt, že látka DOTATOC nemá stanovenou dobu použitelnosti, je nutné ji použít neprodleně po syntéze a nebo přetestovat před každým použitím. Dokud nebudou k dispozici relevantní stabilitní data, požadujeme DOTATOC přetestovávat před použitím a dodávat výsledky těchto analýz na SÚKL.



DOTATOC-specifikace dodavatele

DOTATOC (GMP)

Obrat'te se na
ITG Isotope Technologies Garching
GmbH
obchodního úseku
Lichtenbergstr. 1
D-85748 Garching, Německo
Telefon +49 89 289 13908
Fax: +49 89 289 13929
V případě dotazů na zakázku plnění a
velkých množství.



Prekurzor pro radioaktivně značený DOTA-TOC **ligand pro receptory somatostatinu**

Vyráběny dle požadavků SVP na APIs pro použití v klinických studiích (ICH Q7 kapitola 19)

Molekulová hmotnost: 1421,7 (čistý peptid)

C 65 H 92 N 14 O 18 S 2

[204318-14-9]

Bílý až špinavě bílá pevná látka balené v plastových lahvičkách

Čistota: ≥ 98%

Certifikáty:

CoA s HPLC (Identita, čistota, test); GC (zbytková rozpouštědla, obsah vody, proti-ion); mikrobiologie zkouška

Chemický název:

Postup: DOTA-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr (ol), cyklický disulfid

Synonyma;:

DOTA-TOC acetát; DOTA- [Tyr³] -oktreotidu; Edotreotide; CA index název: L-Cysteinamide, cyklický (2 → 7) -disulfid, dodávaný jako acetátová sůl

Literatura:

Forrer F. et al. Cílená léčba radionuklid s 90Y-DOTATOC u pacientů s neuroendokrinních nádorů. Anticancer Res. 2006, 26, 703-707.

Koukouraki S. et al. Vyhodnocení farmakokinetiky (68) Ga-DOTATOC u pacientů s metastatickým neuroendokrinních nádorů plánovaných na (90) terapie Y-DOTATOC. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2006, 33, 460-466.



DOTATOC

- K 30.4.2016 firma ABX zpracovala konečný Chemistry and Manufacturing Control (CMC) dokument pro DOTATOC a předala distributorovi ITG Garching a SUKL
V EU je klinicky používán v diagnostice ^{68}Ga DOTATOC již minimálně 8 let !!



Závěr

Předpoklady k výrobě diagnostik pro PRRNT v ČR:

- Dostatečné personální vybavení
- Dostatečná kvalifikace a zkušenosti s výrobou RF
- Dostatečné přístrojové vybavení a GMP

Překážky :

- Nepochopení inovace SPECT-→PET
- Nízká odborná erudice v radiofarmacii a jaderné chemii u pracovníků v rozhodovacím procesu
- Legislativní překážky a chybějící legislativa, která se uplatňuje v zahraničí

Děkuji za pozornost



PROMĚŇTE, ODCHÁZÍM. JAK VIDÍM TOLIK INTELI GENTNÍCH LIDÍ POHROMADĚ, BLBNU.