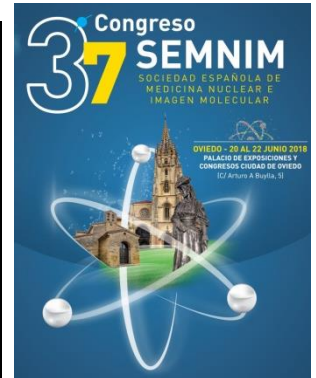
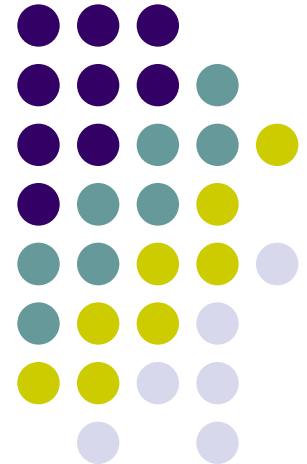


^{68}Ga -PSMA: ¿El próximo gran desafío de la Radiofarmacia Hospitalaria?



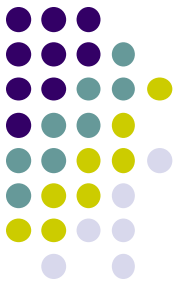
Jose Calero
Consultant Radiopharmacist
& Head of Radiopharmacy

Nuclear Medicine Department
Christie Medical Physics and Engineering
The Christie NHS Foundation Trust
Manchester, UK
jose.calero@christie.nhs.uk



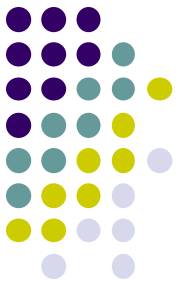
SERFA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE RADIOFARMACIA

The Christie Foundation Trust **NHS**



- El mayor centro oncológico integral en Reino Unido y Europa Occidental
<http://www.christie.nhs.uk>
- Se tratan más de **44,000** pacientes con cáncer cada año
- Alberga una de las mayores unidades de ensayos clínicos de fase I con más de **550** ensayos clínicos abiertos y en curso
- Una de las unidades de radioterapia mas importantes de Reino Unido con **80,000** sesiones/año (Proton Beam Radiotherapy-2020)
- Mayor servicio regional PET-CT en Reino Unido con más de **7500** pacientes/año

The Christie Radiopharmacy



- Unidad GMP

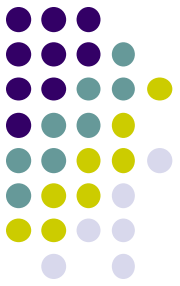


- Formamos parte del Centro de Excelencia ENET
- Ensayos Clínicos (MIA-IMP)

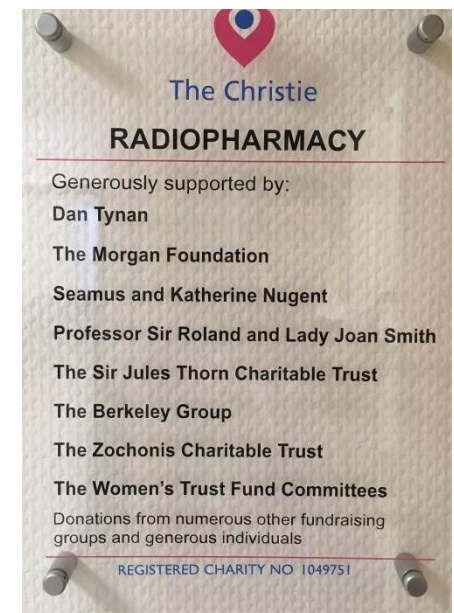
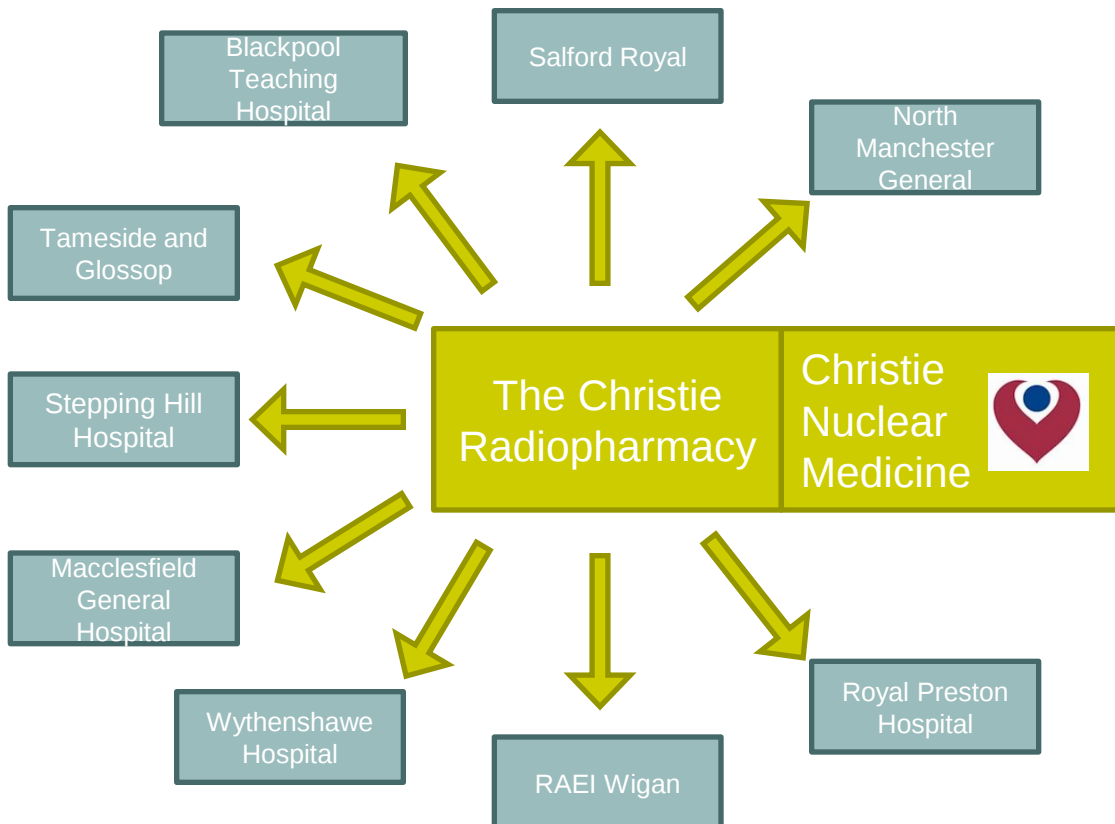
- Radiofarmacia centralizada **NHS**
- Servicio a 10 departamentos de Medicina Nuclear
- >10,000 viales al año
- Mayor radiofarmacia de nuestra región (NW) y de UK



The Christie Radiopharmacy



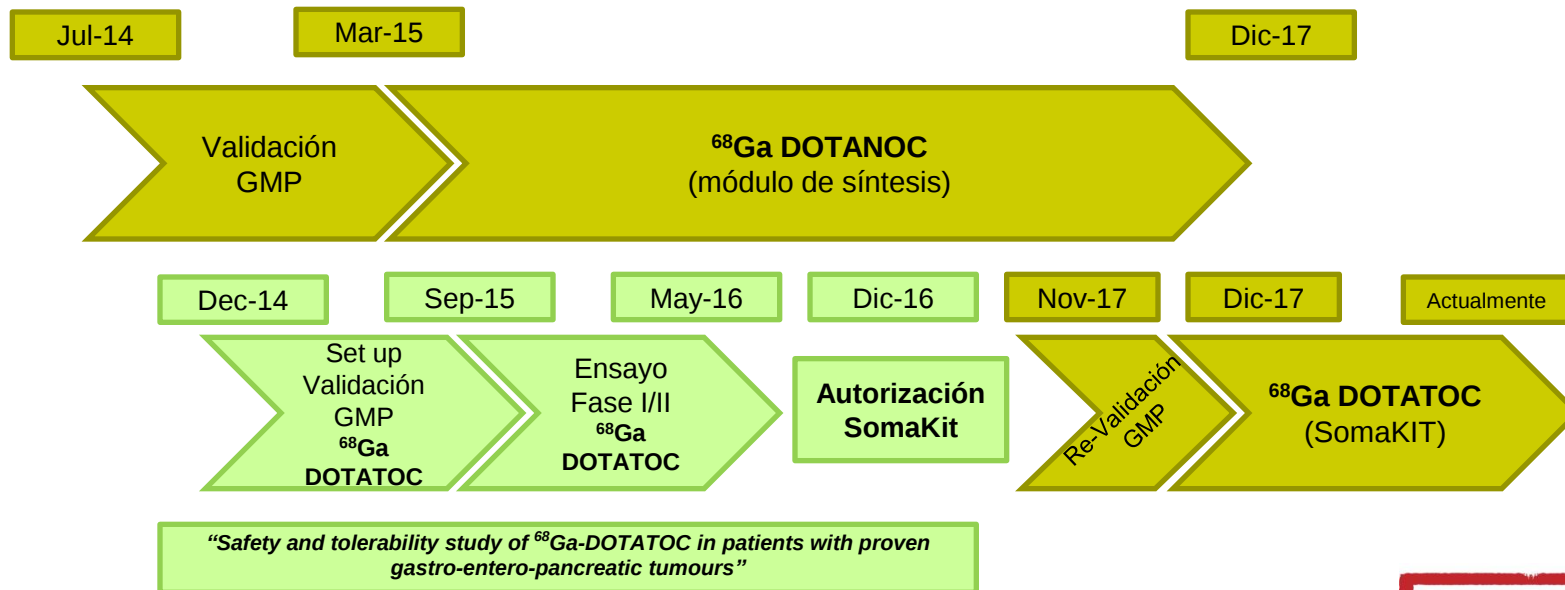
- Unidad de Radiofarmacia centralizada pública 



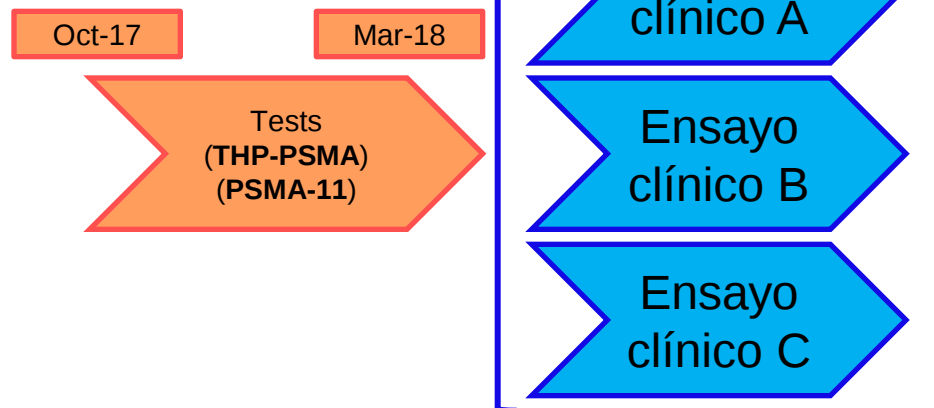
^{68}Ga en nuestra Radiofarmacia



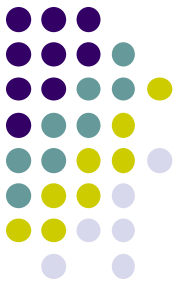
➤ NET



➤ Ca Próstata



Cáncer de próstata: UK & EU



- ~47,700 nuevos casos de Cáncer de Próstata (130/día) - 2015
(~417,000 nuevos casos EU – 2012)
- Cáncer más frecuente en hombres (26%)
- ~11,500 muertes atribuibles a CaP cada año (2014-2016)
(~92,300 muertes EU – 2012)
- 84% hombres con CaP vivieron 10 años o más (2010-11)
- 85% hombres con CaP vivieron 5 años o más (2010-11)
- 94% hombres con CaP vivieron 1 año o más (2010-11)

Estadía, clasificación, diagnóstico y seguimiento



T - Primary Tumour				
TX	Primary tumour cannot be assessed			
T0	No evidence of primary tumour			
T1	Clinically inapparent tumour that is not palpable			
	T1a Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected			
	T1b Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected			
	T1c Tumour identified by imaging (PSA)			
T2	Tumour that is palpable on digital rectal examination			
	T2a Tumour involves one half of the prostate or less			
	T2b Tumour involves more than half of the prostate			
	T2c Tumour involves both halves of the prostate			
T3	Tumour extends through the prostatic capsule			
	T3a Extracapsular extension of tumour			
	T3b Tumour invades semirigid structures (rectum, levator ani, bladder neck, or urethra)			
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures (bladder, rectum, or bony structures)			
N - Regional Lymph Nodes				
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed			
N0	No regional lymph node metastasis			
N1	Regional lymph node metastasis			
M - Distant Metastasis ²				
M0	No distant metastasis			
M1	Distant metastasis			
	M1a Non-regional lymph node(s)			
	M1b Bone(s)			
	M1c Other site(s)			

Gleason score		ISUP grade	
2-6		1	
7 (3+4)		2	
7 (4+3)		3	
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)		4	
9-10		5	

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	any PSA
and GS < 7 (ISUP grade 1)	or GS 7 (ISUP grade 2/3)	or GS > 7 (ISUP grade 4/5)	any GS (any ISUP grade)
and cT1-2a	or cT2b	or cT2c	cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS=Gleason score; ISUP=International Society for Urological Pathology; PSA=prostate-specific antigen.

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	any PSA
and GS < 7 (ISUP grade 1)	or GS 7 (ISUP grade 2/3)	or GS > 7 (ISUP grade 4/5)	any GS (any ISUP grade)
and cT1-2a	or cT2b	or cT2c	cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

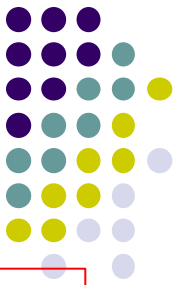
GS=Gleason score; ISUP=International Society for Urological Pathology; PSA=prostate-specific antigen.

- Screening y detección temprana
- Imagen en diagnóstico clínico:
 - Ultrasonidos
 - mpMRI

- Gammagrafía ósea
 - ^{99m}Tc-bifosfonatos
- PET/CT
 - NaF
 - Choline
 - PSMA

Imagen Molecular

Imagen Molecular



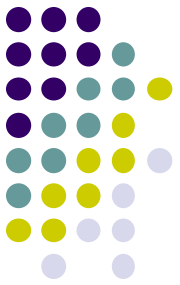
“Molecular imaging is aimed at the exploitation of specific molecules as the source of image contrast”

Weissleder R. *Radiology*. 1999;212(3):609-614.

Objetivos:

- Detección y caracterización temprana de la enfermedad (“firma molecular” previa a un daño irreversible)
- Comprender la biología de la enfermedad
- Seleccionar un tratamiento específico para terapia radioguiada
- Implementar el concepto **TERAGNÓSTICO** para el cual la Medicina Nuclear/Imagen Molecular es ideal

Imagen Molecular



➤ Mediante el uso de Radiofármacos y posterior análisis de su biodistribución:

- **Actividad metabólica**

FDG, MIBG, FDOPA

- **Proliferación**

FLT

- **Oxigenación**

FAZA, ATSM

- **Expresión de receptores**

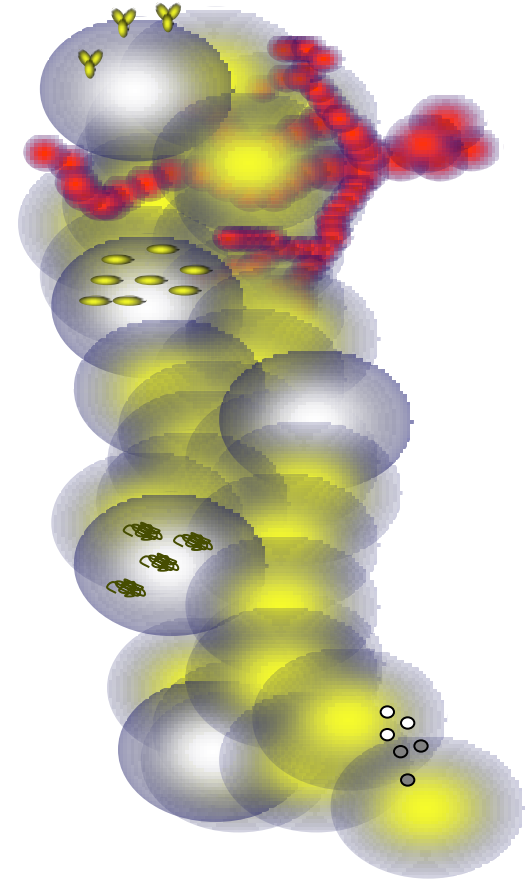
Annexin V, Sst 2, 1, 5

- **Angiogénesis**

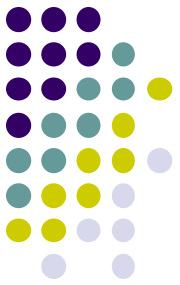
Integrins

- **Mecanismos genéticos**

FIAU



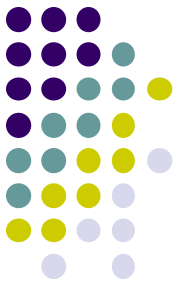
Radiofármacos PET en CaP



RF	Captación				Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Detección (%) PSA ~1ng/ml
	Cáncer de Próstata	HBP, próstata normal	Metástasis ósea	Metastasis tejido blando			
⁶⁸ Ga-PSMA	+	-	+	+	88	100	~72
¹⁸ F-Fluciclovina	+	-/+	+	+	89	56	15-30
¹⁸ F- Colina	+	-	+	+	75	85	19

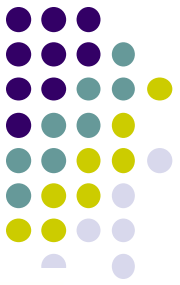
- PSMA ofrece mayor detección de lesiones con niveles de PSA inferiores
- PSMA presenta una mayor especificidad

Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)



- Casi todas las células de Cáncer de Próstata(CaP) expresan PSMA
 - Otros tipos de tumores (benignos/malignos) expresan PSMA = FALSOS POSITIVOS
- La expresión es ~15 veces mas alta en CaP que en tejido normal
- La expresión de PSMA se correlaciona con el índice de Gleason
- Una alta expresión de PSMA se correlaciona con un peor pronóstico
- Un biomarcador para diagnóstico y estadiaje en CaP en próstata, tejido blando y hueso
- Terapia radionucleídica con ligandos (RLT) de PSMA parece muy prometedora

Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)



- Gen de la línea celular LNCaP (Lymph Node Carcinoma of the Prostate)
- Enzima transmembrana
 - Folato hidrolasa (GI)
 - NAALADasa – glutamato carboxypeptidasa (SNC)
 - Expresión en túbulos renales, glándulas salivares y tejido prostático normal
 - Se internaliza tras unión

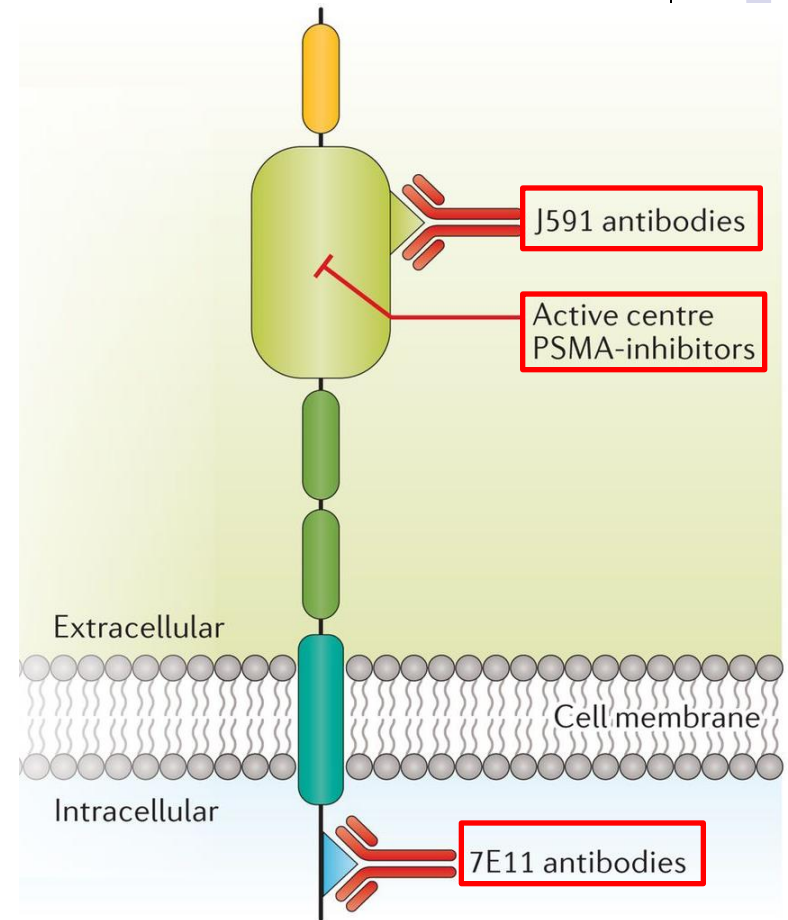
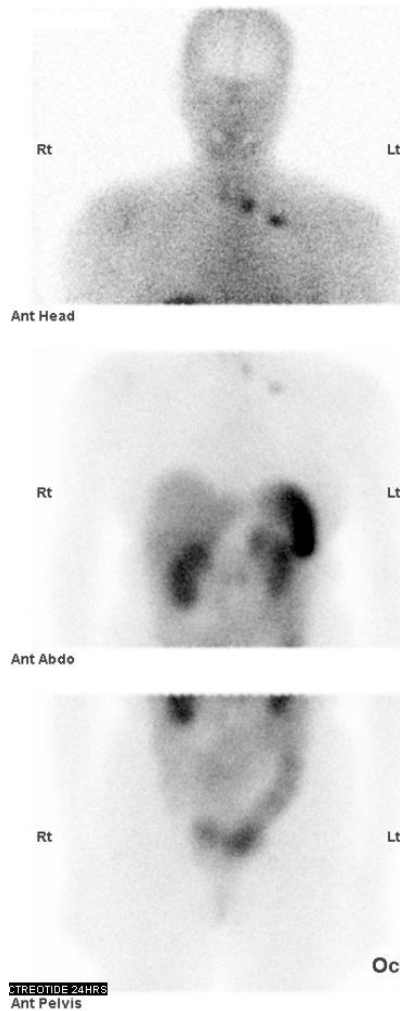
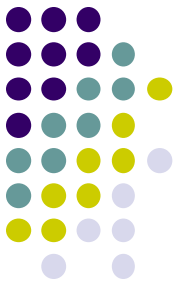


Imagen Molecular: Visualización de PSMA



Agente	Radioisótopo	Tipo y Diana	Comentarios
Capromab (7E11) (ProstaScint®)	^{111}In	• Anticuerpo murínico • Epítipo intracelular	• Falsos negativos • FC lenta
J591	^{111}In , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{89}Zr (β^+)	• Anticuerpo monoclonal • Epítipo extracelular	• Aclaramiento plasmático lento
DCFBC DCFPyl	^{18}F (β^+)	• Inhibidor del dominio enzimático extracelular	• Alto contraste
MIP-1072, MIP-1095,	^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$	• Basados en la estructura de la urea + link + quelante (o grupo reactivo adecuado para ^{18}F)	• Aclaramiento plasmático rápido
Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)HBED-CC	^{68}Ga (β^+)		• Mejor perfil de seguridad • Alta captación renal

SPECT ($^{111}\text{In}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) vs PET/CT (^{68}Ga)



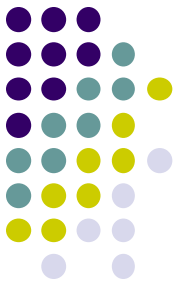
^{111}In -Octreotide – Enero 2014



^{68}Ga -DOTANOC – Mayo 2015

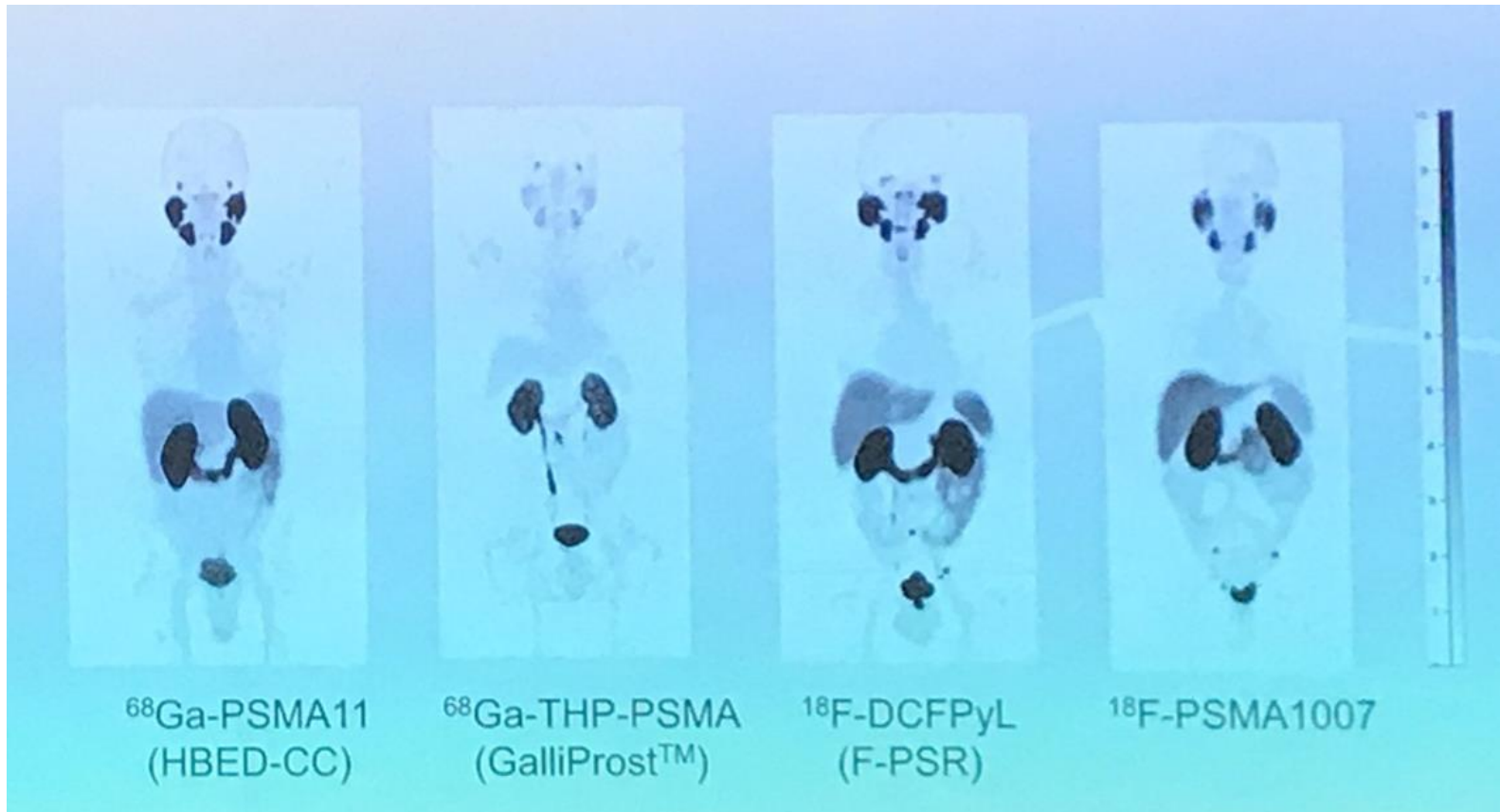
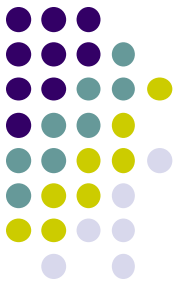
Papel de ^{68}Ga -PSMA en CaP

^{68}Ga -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0
EANM 2018 Consensus Statement



- Localización de tejido tumoral en recurrencia de CaP tras terapia (PSA>0.5)
- Estadiaje en cáncer de próstata de alto riesgo recién diagnosticado (PSA>10; Gleason>8)
- Planificación antes de terapia dirigida con ^{177}Lu -PSMA
- Monitorizar respuesta al tratamiento (STILL UNDER INVESTIGATION)
- Adyuvante en biopsia radio-guiada (STILL UNDER INVESTIGATION)

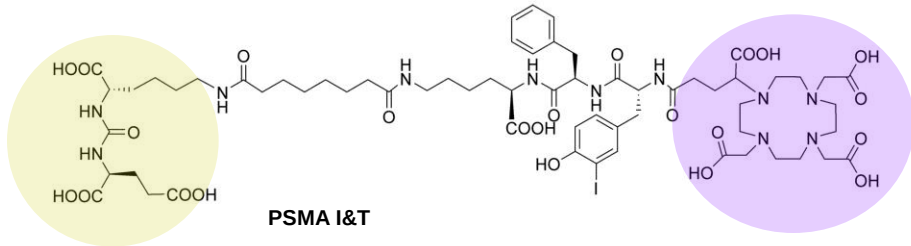
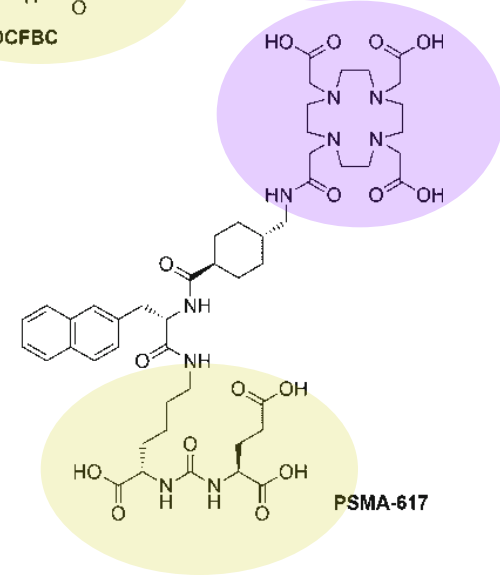
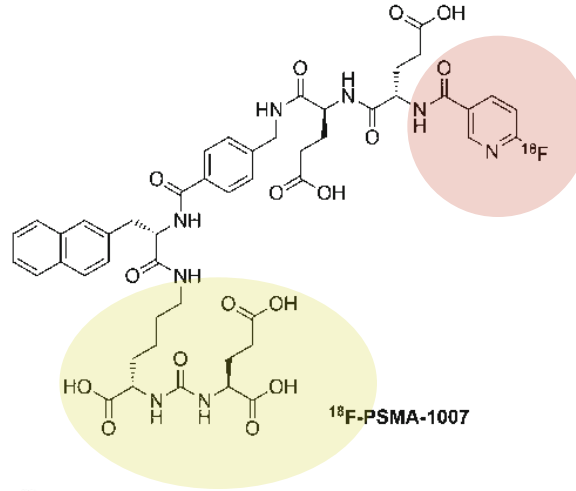
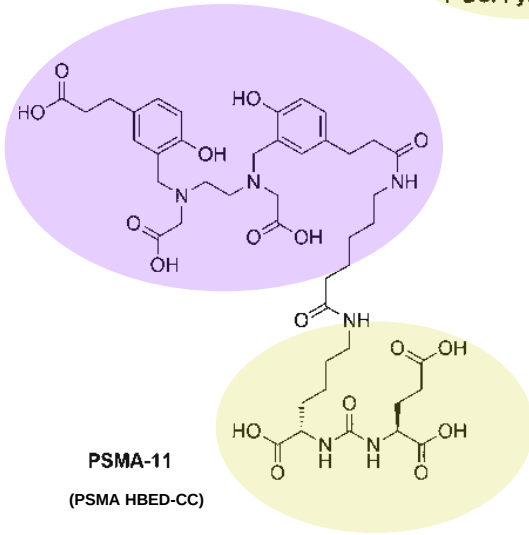
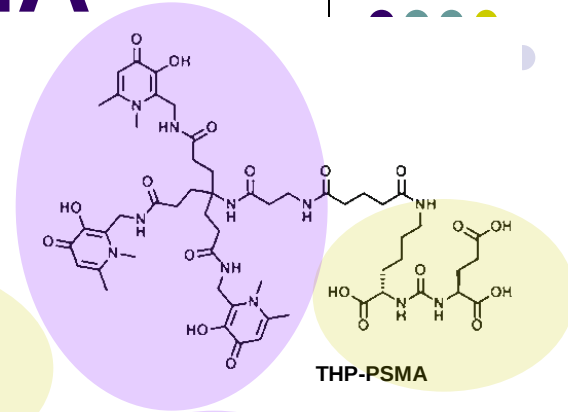
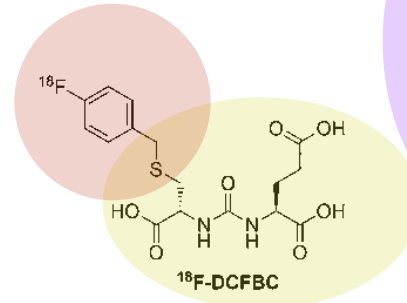
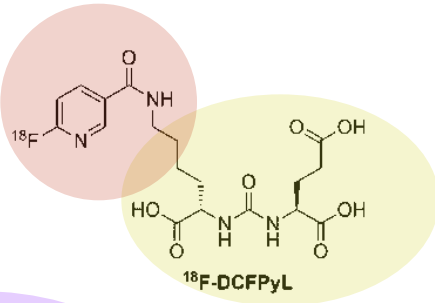
Radiofármacos inhibidores PSMA disponibles



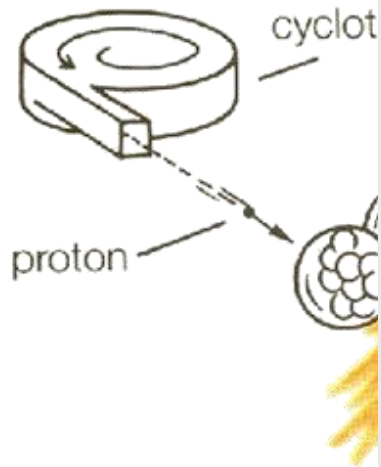
- Diferencias en la captación fisiológica
- Diferentes aclaramientos – biodistribución

Dr. Scott Williams

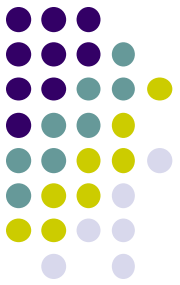
Radiofármacos PET-PSMA disponibles



Radiofármacos basados en ^{68}Ga



With special thanks to **M. de Gregorio**



Radiofármacos basados en ^{68}Ga

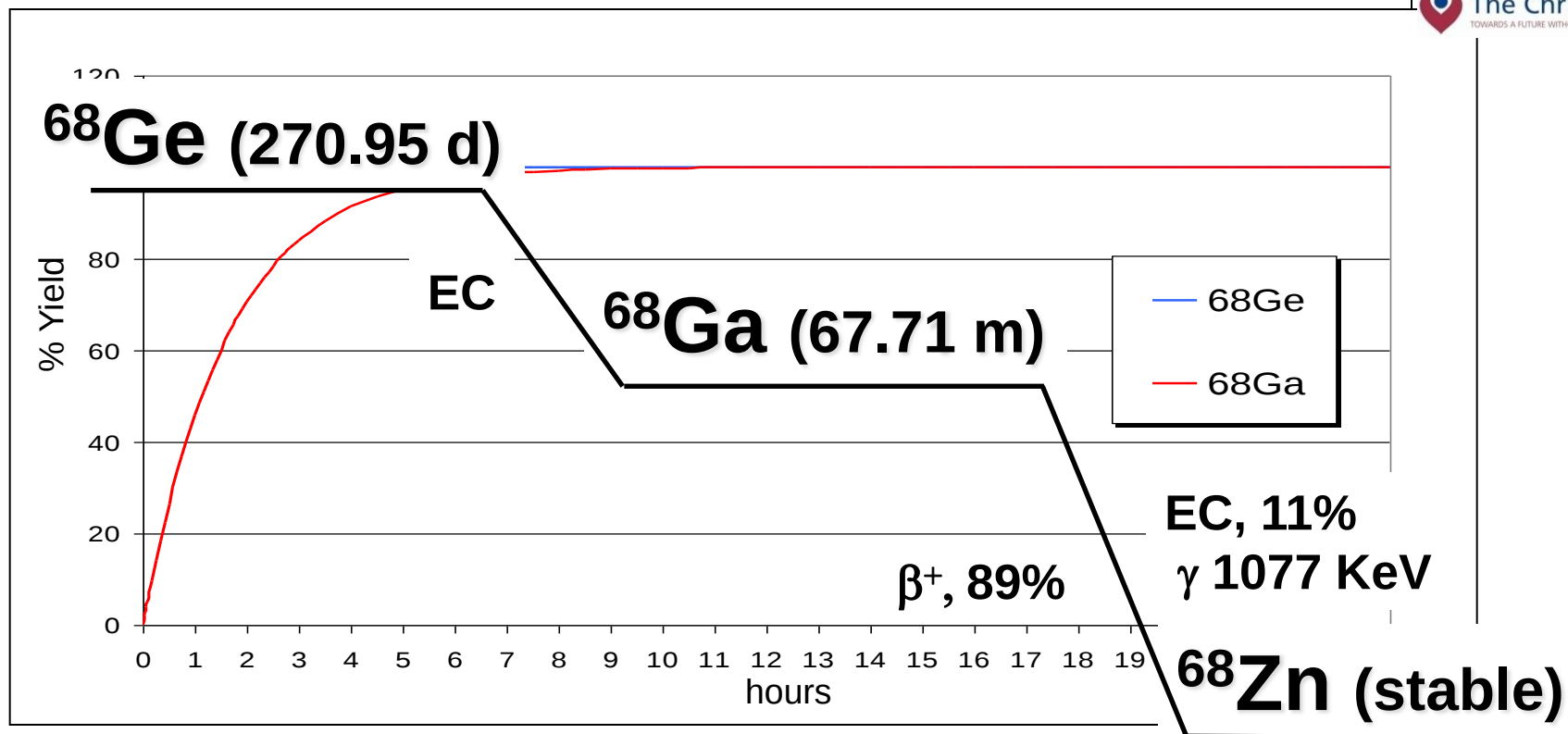
		13	IIIA	14	IVA	15	VA	16	VIA
		5	10.811	6	12.011	7	14.007	8	15.999
		B		C		N		O	
		BORON		CARBON		NITROGEN		OXYGEN	
		13	26.982	14	28.086	15	30.974	16	32.065
		Al		Si		P		S	
		ALUMINIUM		SILICON		PHOSPHORUS		SULPHUR	
11	IB	12	IIB	13	IIIA	14	IVA	15	VA
29	63.546	30	65.38	31	69.723	32	72.64	33	74.922
Cu		Zn		Ga		Ge		As	
COPPER		ZINC		GALLIUM		GERMANIUM		ARSENIC	
47	107.87	48	112.41	49	114.82	50	118.71	51	121.76
Ag		Cd		In		Sn		Sb	
SILVER		CADMIUM		INDIUM		TIN		ANTIMONY	

- Emisor de positrones
- $T_{1/2} = 67.71\text{min}$
- β^+ branch 89%, EC 11%
- $E_{\max} \beta^+ = 1.9 \text{ MeV}$

Por qué ^{68}Ge y ^{68}Ga ?

- Combinación ^{68}Ge (270.95 d)/ ^{68}Ga (67.7m) $T_{1/2}$
Par casi ideal para un generador
- ^{68}Ge tiene un periodo de semidesintegración de 270.95 días
Generadores coste-efectivos (Caducidad 1 año– Hasta 400 eluciones)
- Diferentes propiedades químicas Ge^{4+} y Ga^{3+}
Métodos de separación eficientes

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ – Esquema de elución

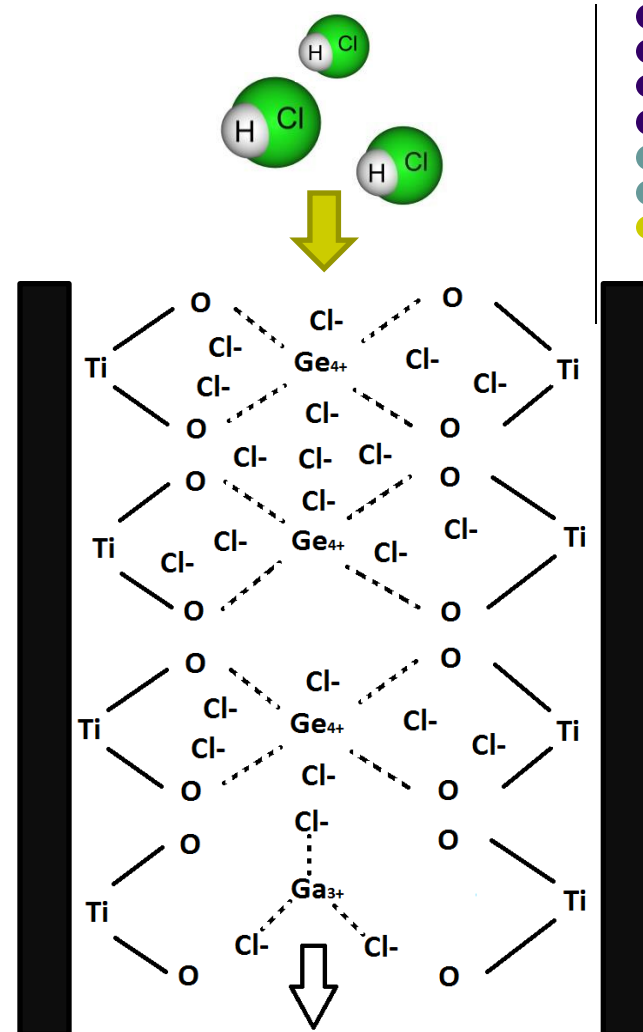


¿Cómo funciona?

Diferentes propiedades químicas de los cationes Ge^{4+} y Ga^{3+}

Permiten aplicar métodos de separación eficientes basados en técnicas cromatográficas

	Material de la columna	HCl (N)	Rendimiento de elucion
E&Z Galliapharm	TiO ₂	0.1	>65%
ITG Garching	Base Silica (orgánica)	0.05	>80%
iThemba LABS	SnO ₂	0.6	>100%*
IRE - Galli Eo	TOP SECRET	0.1	70-75%



QC del eluido:

Monografía de la Farmacopea Europea



Monograph N°: 2464

⁶⁸Gallium Chloride ELUATE QUALITY CONTROL

Gallium chloride (⁶⁸Ga) solution for radiolabelling

- Inspección visual
- pH
- Pureza radionucleídica
- ⁶⁸Ge breakthrough
- Periodo de semi-desintegración
- Endotoxinas
- Esterilidad
- Actividad
- Rendimiento de elución

➤ QC Semanal (Lunes)

➤ Análisis de datos

Date			Batch number		
TEST	METHOD	SPECIFICATION	RESULT	P/F	OPERATOR
Visual check	Visual	Colourless, free from visible particles			
pH	pH paper	<2.0			
Radionuclidic purity	Gamma ray spectrometry	511 KeV (508KeV-516KeV) 1077 KeV (1065KeV-1089KeV) 1022 KeV (optional) (1012KeV-1032KeV)			
Isotope ID	Half-life determination	62-74 mins			
Endotoxin test	PTS endosafe	<21EU/ml			
Activity content	Dose calibrator	500-1500MBq			
Elution yield	Yield	>60%			
Carried out by Time/date		Checked by Time/date			

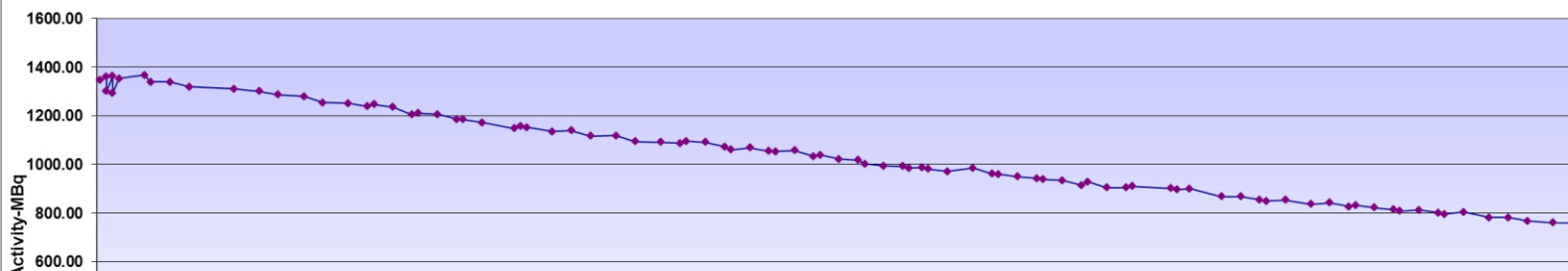
TEST	METHOD	SPECIFICATION	RESULT	P/F	OPERATOR
Sterility	EP method	No growth			
Radionuclidic purity	⁶⁸ Ge breakthrough	⁶⁸ Ge < 0.001%			

Carried out by Time/date		Checked by Time/date	
-----------------------------	--	-------------------------	--

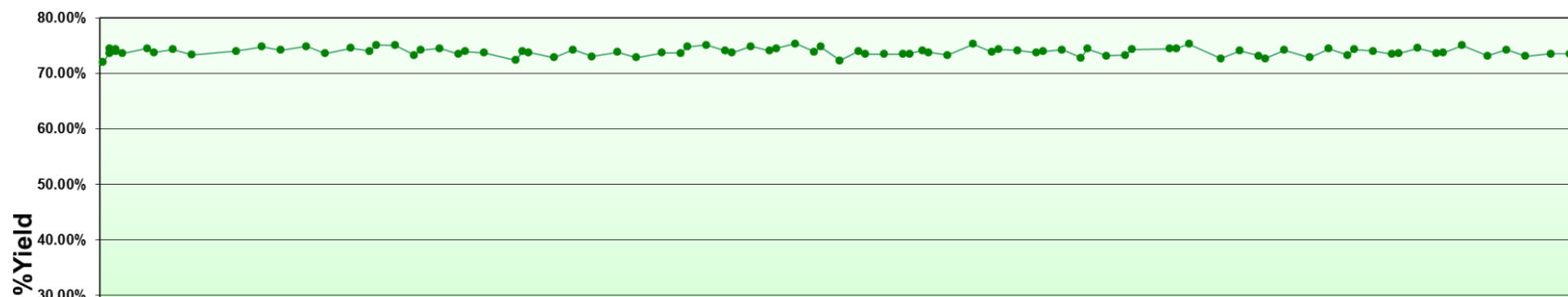
Generator Galliapharm $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$



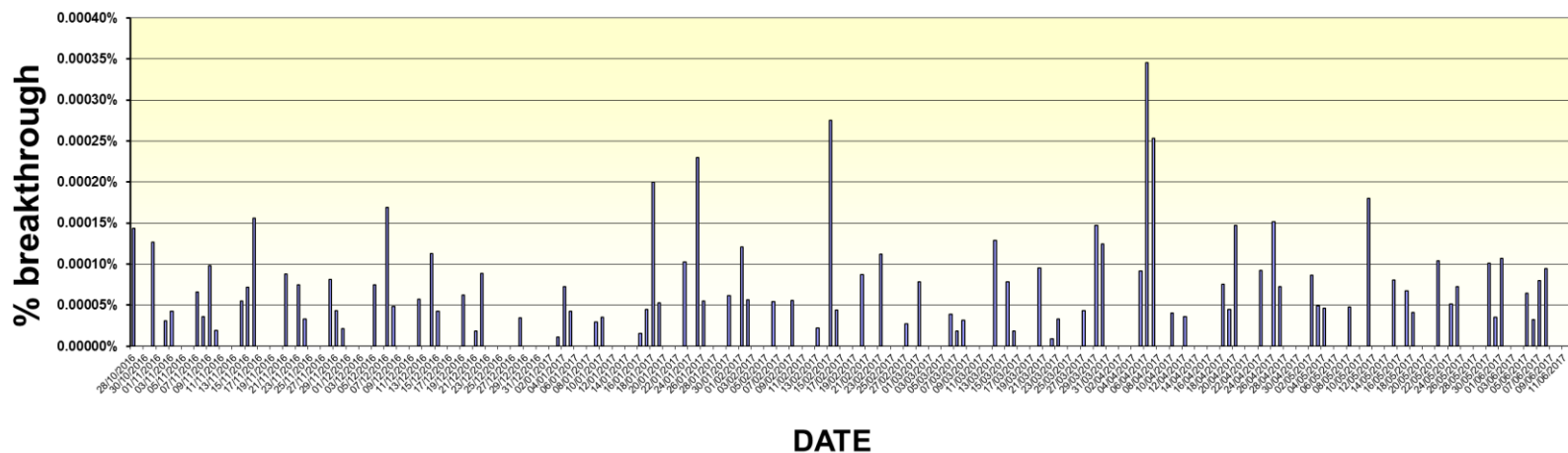
Elution Activity $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator IIGE10 24/10/2016 - 14/06/2017



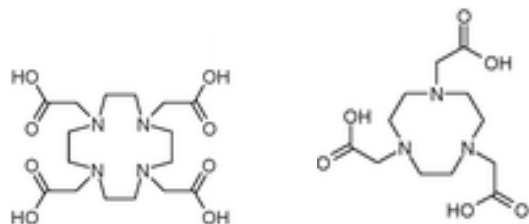
$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator IIGE10 elution yield - 24/10/2016 - 14/06/2017



% Ge breakthrough - $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator IIGE10 - 24/10/2016 - 12/06/2017 - **LIMIT <0.001%** -



Agentes quelantes

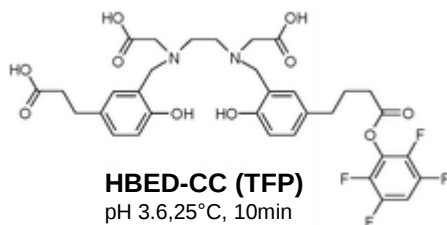


DOTA

pH 4.6, 90°C,
30min
logK=21

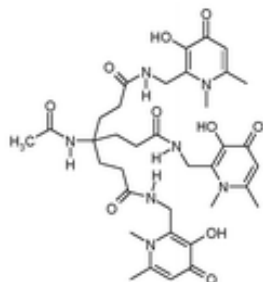
NOTA

pH 3-5.5, 25°C,
10min
logK=31



HBED-CC (TFP)

pH 3.6, 25°C, 10min
logK=39



**THP
(CP256)**

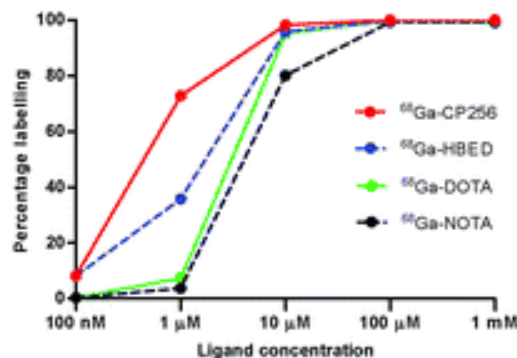
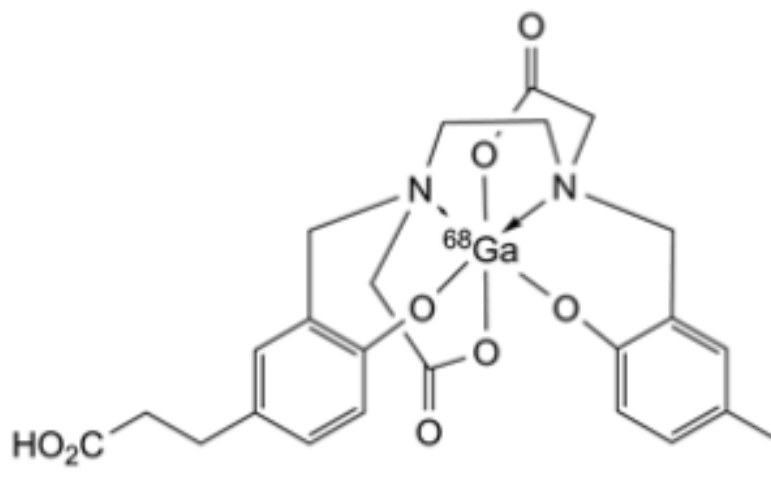
pH 5.5-6.5, 25°C,
<5min

**Selectividad por
Ga(III) vs M(III)?**

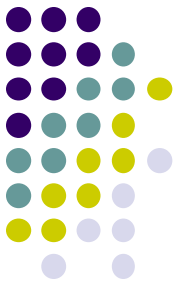
DOTA: ampliamente usado en SSTR

^{68}Ga , ^{177}Lu , ^{90}Y

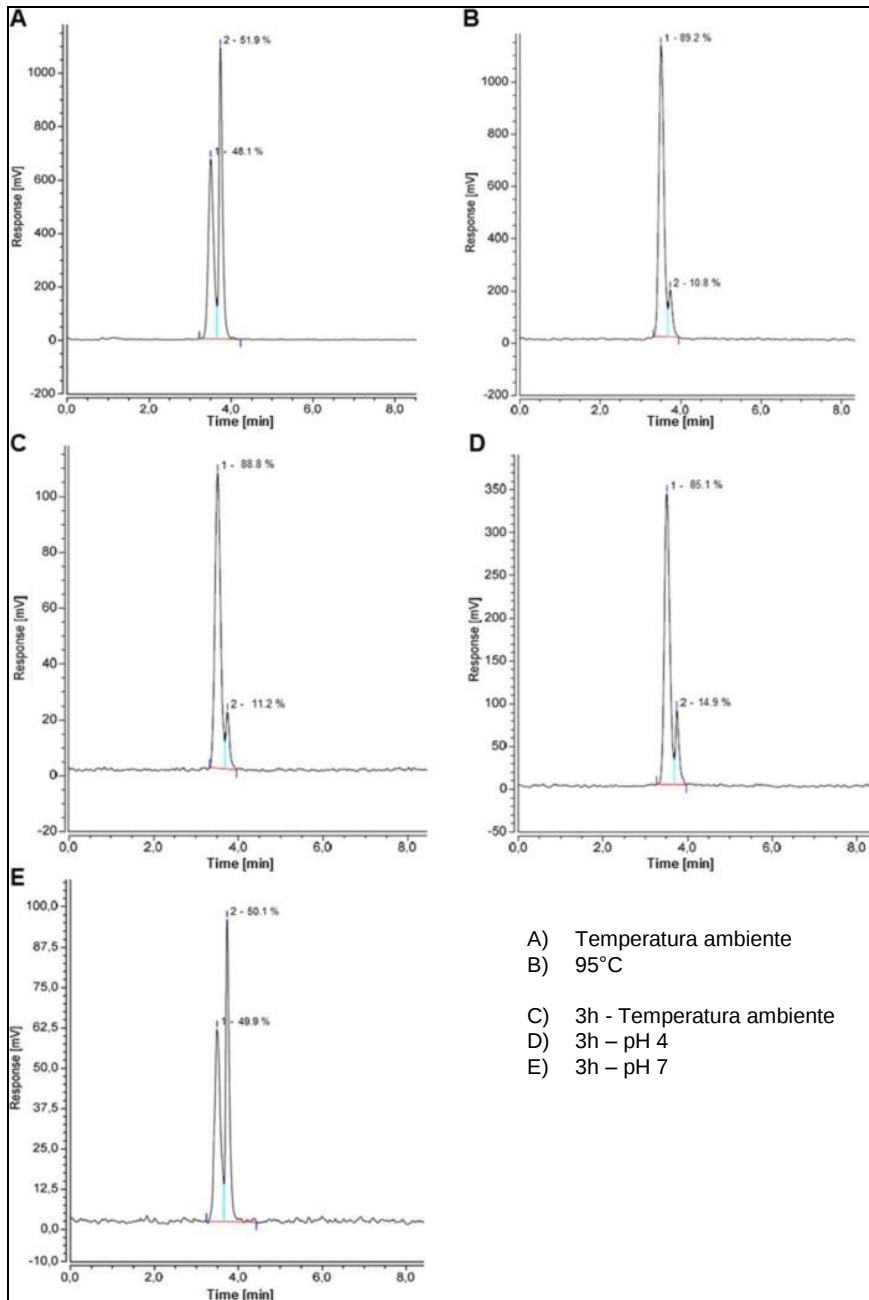
10-30 min 90°C pH~4.5



Efficient bifunctional gallium-68 chelators for positron emission tomography: tris(hydroxypyridinone) ligands. D.J.Berry



HBED-CC



➤ Formación de diastereoisómeros

➤ Temperatura de reacción

➤ Condiciones de almacenamiento

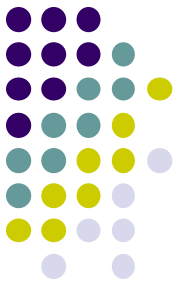
➤ pH

➤ Muchos autores concluyen que la funcionalidad no se ve comprometida

Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [68Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer

Matthias Eder et Al

Radiomarcaje de PSMA con ^{68}Ga



● Módulo de síntesis

- Síntesis pre-programadas



- Proceso laborioso de montaje
- Mayor tiempo de síntesis
- Menos actividad
- ^{68}Ge y otras impurezas son eliminadas durante el proceso

● Kit reactivo

- Elución directa al vial
- Montaje más simple
- Tiempo de síntesis menor
- Más actividad
- Posibles impurezas en el producto final (^{68}Ge)



Módulo de síntesis



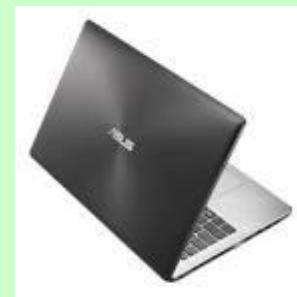
Reactivos GMP



Generador ^{68}Ga



Módulo de síntesis



Software

With special thanks to M. de Gregorio

Síntesis Automática: Paso a paso

1. Acondicionamiento de los cartuchos de purificación
2. Elución del generador
3. Concentración ^{68}Ga eluido
 - Purificación catiónica

4. Mezcla ^{68}Ga + PSMA
5. Reacción (Δ – DOTA / HBED-CC)
6. Enfriamiento del reactor

7. Purificación de ^{68}Ga -PSMA
8. Dilución
9. Filtración esterilizante

Tiempo total: 30 min



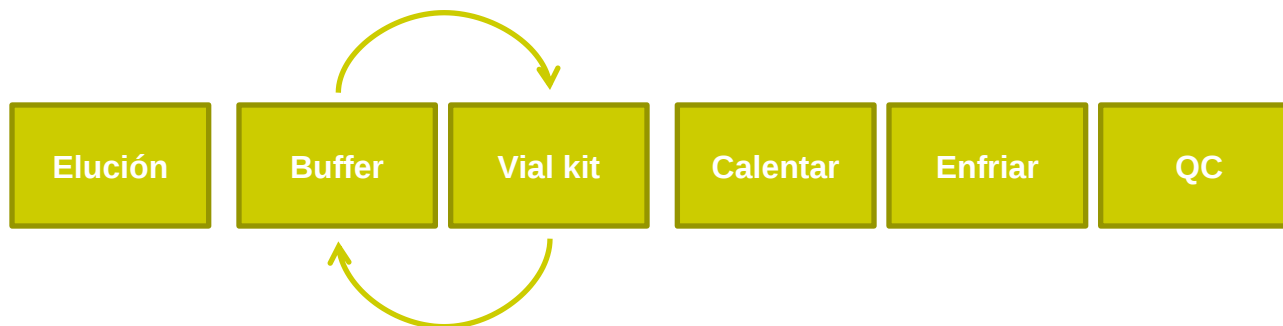
Kit reactivos



- Módulo de síntesis
 - DOTA-
 - HBED-CC



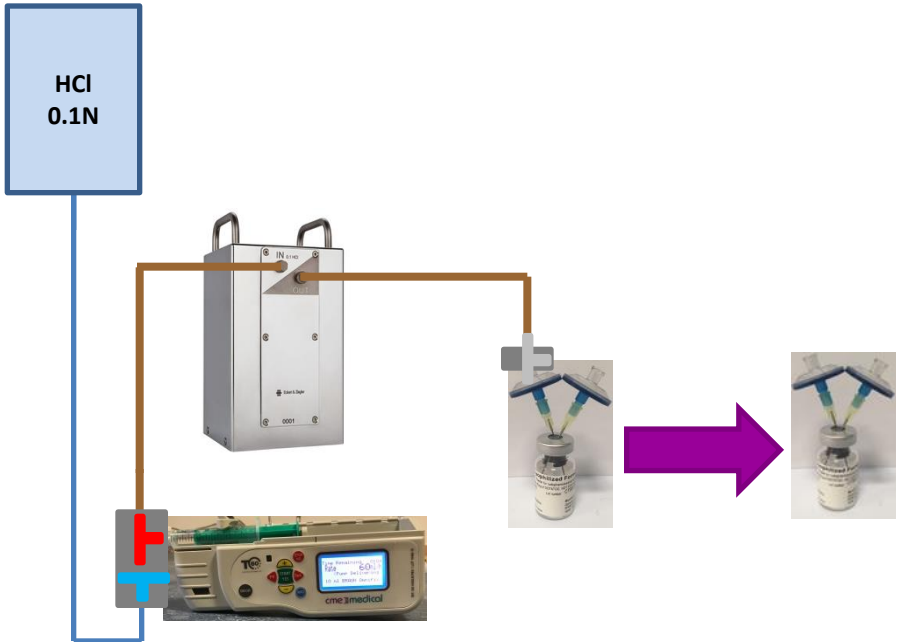
- Kit 2 pasos
 - DOTA-
 - HBED-CC

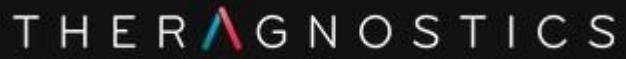


- Kit 1 paso
 - THP-



Kit reactivo: ^{68}Ga -THP-PSMA (GalliProst™)



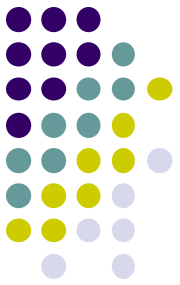




Elution	Incubation	QC
CHECK BEFORE START: - INLET Manifold open to Generator/Closed to HCl - No air bubbles in 10ml syringe or manifold - 10ml syringe properly inserted into pump - Pump has enough battery charge - >50% - OUTLET manifold open	- Close outlet manifold to generator - Remove outlet line - Leave vent filter until no bubbles - 5 minutes	- ITLC - HPLC (validation)

^{68}Ga -THP-PSMA: A PET Imaging Agent for Prostate Cancer Offering Rapid, Room-Temperature, 1-Step Kit-Based Radiolabeling

[Jennifer D. Young¹](#), [Vincenzo Abbate²](#), [Cinzia Imberti¹](#), [Levente K. Meszaros¹](#), [Michelle T. Ma¹](#), [Samantha Y.A. Terry¹](#), [Robert C. Hider²](#), [Greg E. Mullen¹](#) and [Philip J. Blower¹](#)



Comparación kit reactivos

THERAGNOSTICS

Method	Ga-68 added direct to kit vial	Additional reagents added to kit vial	Labelling pH	Heat	Purification	Time to final product (min)
Conventional semi-automated synthesis	NO	YES	4.0 to 5.0	YES	YES	45 to 60
Conventional two-step kit	YES/NO	YES	4.0 to 5.0	YES	NO	20 to 30
Galli™ one-step kit	YES	NO	3 to 7.5	NO	NO	1 to 5



PRODUCTS & SERVICES

> Toward cold kits for PET

ANMI has developed a new patented methodology for ^{68}Ga tracer that will drastically reduces investment as no hardware is necessary for the production. HBED-CC-PSMA (PSMA-11 or DKFZ-11) is the first direct radiolabelling kit under development allowing the synthesis of ^{68}Ga -labelled PSMA analogue within 10 min at room temperature.

Kit reactivo: ^{68}Ga -PSMA-11



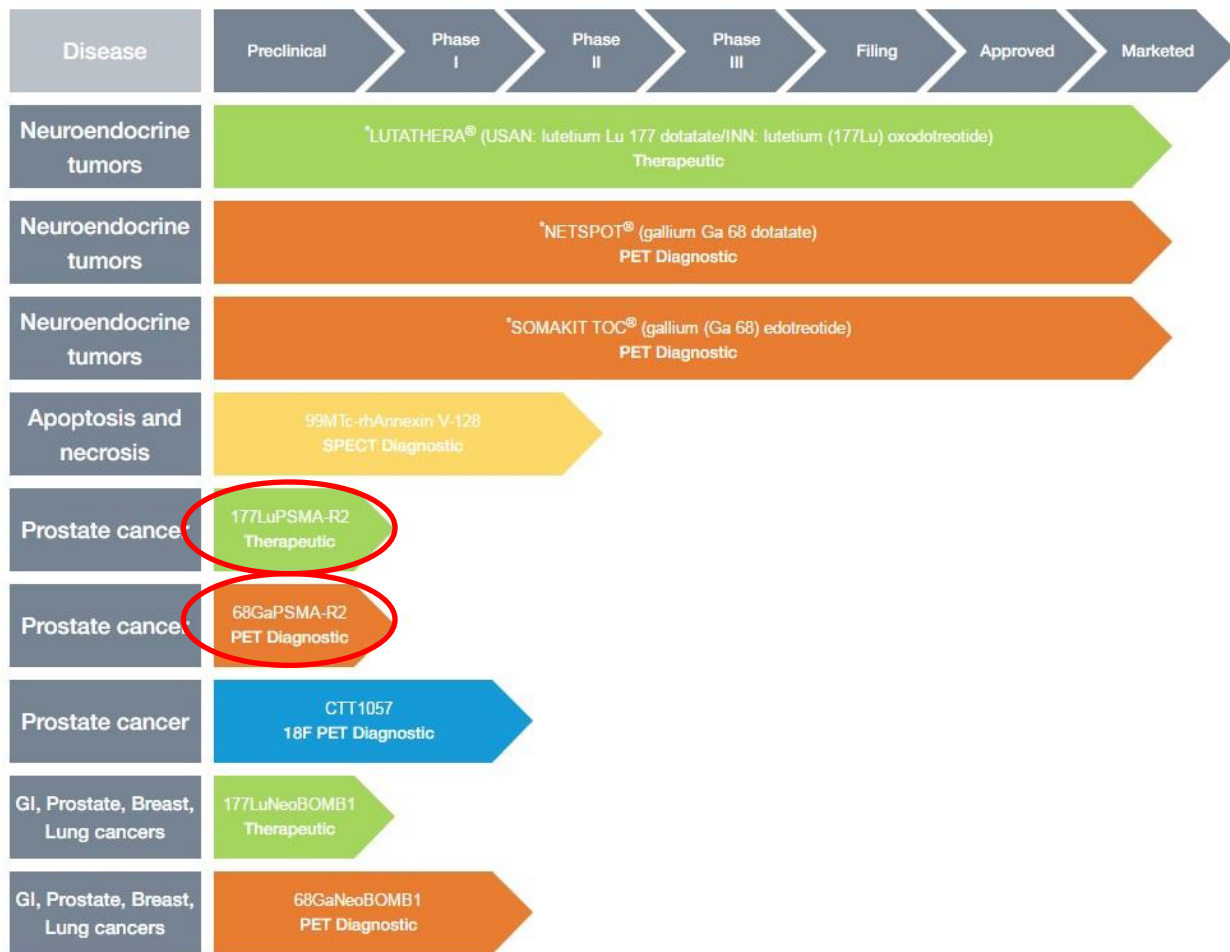
PSMA-11 Sterile Cold kit development



- Only PSMA-11 currently available in cold kit form
- For Clinical Trial use only
- Package containing all the components necessary to attach the radioactivity to a targeting agent (PSMA). The kit is used at room temperature and takes less than 5 minutes to radiolabel the product
- Dedicated buffer for different source of ^{68}Ga ($^{68}\text{Ge} < 0.001\%$)
- DMF type II under review by FDA (# 032631)
- Kit under clinical development in EU and US

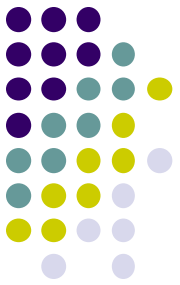


Non registered product - For Research Purposes Only



177Lu-PSMA-R2 and **68Ga-PSMA-R2**. 177Lu-PSMA-R2 and 68Ga-PSMA-R2 are in development to treat, image, monitor and stage prostate cancer. 177Lu-PSMA-R2 will be aimed at treating and monitoring prostate cancer and 68Ga-PSMA-R2 should act as its companion diagnostic and help diagnose and stage the disease. AAA has signed an exclusive license agreement with Johns Hopkins University in Baltimore, Maryland to develop and market PSMA-R2, in prostate cancer.

Propiedades ideales de un Kit de ^{68}Ga



Marcaje rápido
>95%
5-10 min

Temperatura
ambiente

pH suave

Alta actividad
específica

Elución directa
generador

Único paso

No purificación

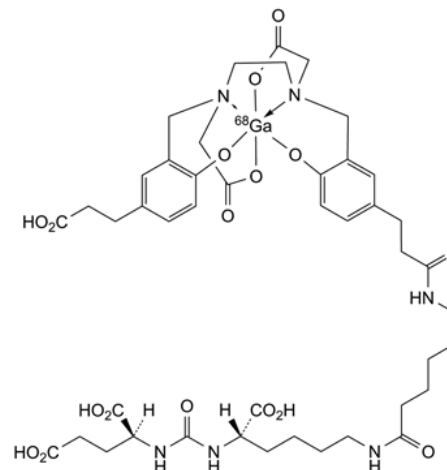
Tolerancia de
impurezas
metálicas

Robusto ante
variaciones

Par
Teragnóstico
adecuado

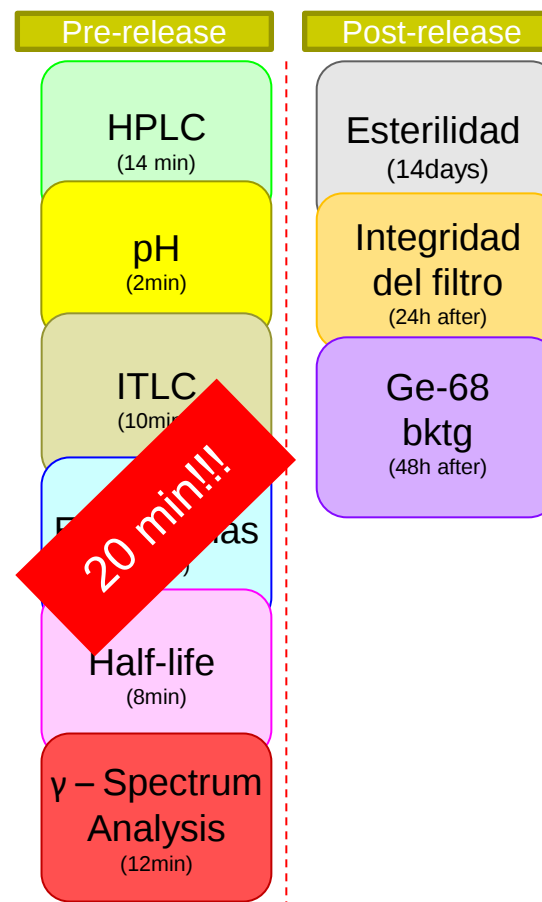
QC de ^{68}Ga -PSMA

Draft monograph of the European Pharmacopoeia for ^{68}Ga -PSMA-11

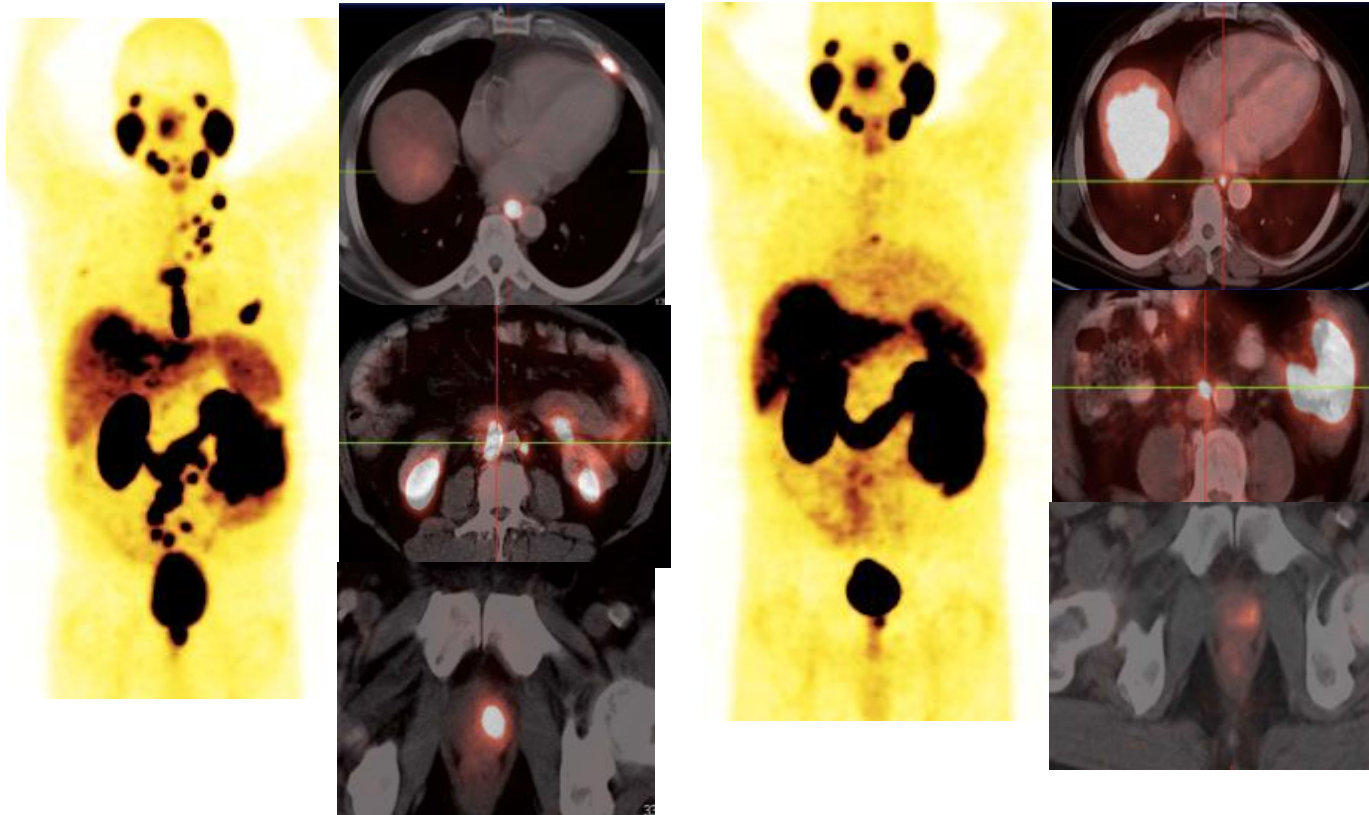


Gallium (^{68}Ga) PSMA-11 Injection

- Inspección visual
- pH
- Identidad química
- Pureza radioquímica
- Pureza radionucleídica
- ^{68}Ge breakthrough
- Periodo de semi-desintegración
- Endotoxinas
- Esterilidad
- Rendimiento de reacción
- Actividad



Radioterapia con derivados de ^{177}Lu PSMA (RLT)



Ga-68 PSMA PET/CT –
Cáncer de próstata afectando
vesículas seminales con ganglios
linfáticos y metástasis óseas

Terapia Lu-177 PSMA – 3 meses
con excelente respuesta.
La mayoría de las metástasis
positivas con PSMA no se aprecian

Lutetium-177 PSMA (LuPSMA) theranostics phase II trial: Efficacy, safety and QoL in patients with castrate-resistant prostate cancer treated with LuPSMA

**M.S. Hofman, S.Sandhu, P.EU, T.Akhust, A.Iravani,
G.Kong, S.Williams, S-P.Thang, D.Murphy, M.Scalzo, R.J.Hicks, J.Violet**
Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl_5, 1 September 2017

- Estudio Fase II: 30 pacientes PSMA PET/CT (+) con Carcinoma de Próstata Metastásico Resistente a la Castración (mCRPC)
- Hasta 4 ciclos con ^{177}Lu -PSMA-617 cada 6 semanas (4-8GBq)
- Evaluación de la respuesta después de 3 meses:
 - CT/ Gammagrafía ósea (RECIST)
 - PSMA y FDG PET/CT
 - PSA

Lutetium-177 PSMA (LuPSMA) theranostics phase II trial: Efficacy, safety and QoL in patients with castrate-resistant prostate cancer treated with LuPSMA

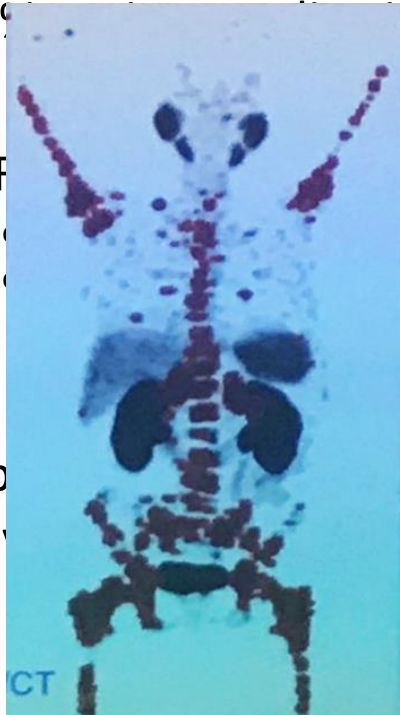
M.S. Hofman, S.Sandhu, P.EU, T.Akhust, A.Iravani,
G.Kong, S.Williams, S-P.Thang, D.Murphy, M.Scalzo, R.J.Hicks, J.Violet
Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl_5, 1 September 2017

Comparativa ^{68}Ga -PSMA PET/CT

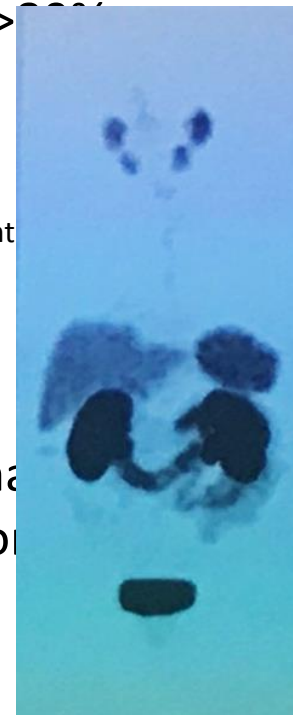
- (17/30) 57% pacientes disminución PSA >50%
- (11/30) 37% pacientes disminución PSA >90%

- Toxicidad/Effects:
 - Grado 1-2 diarrea y náuseas (15 pacientes)
 - Grado 1-2 fatiga (10 pacientes)

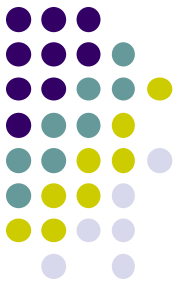
- Buena respuesta en 17 casos con una mejora y mejoría en la calidad de vida en 11 casos con mCRPC



Baseline
PSA 967



3 meses tras ^{177}Lu PSMA
PSA 7



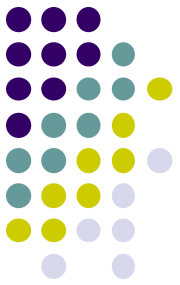
¿Por qué usar ^{177}Lu ?

- ^{177}Lu es un emisor β^- con una energía de emisión moderada (490KeV)

Radioisótopo	$T_{1/2}$ (días)	Tipo de radiación (MeV)	Penetración (mm)
^{131}I	8	$\beta(0.6)$, $\gamma(0.364)$	2
^{90}Y	2.67	$\beta(2.28)$	12
^{67}Cu	2.58	$\beta(0.54)$, $\gamma(0.185)$	1.8
^{186}Re	3.77	$\beta(1.08)$, $\gamma(0.131)$	5
^{177}Lu	6.7	$\beta(0.497)$, $\gamma(0.208)$	1.5

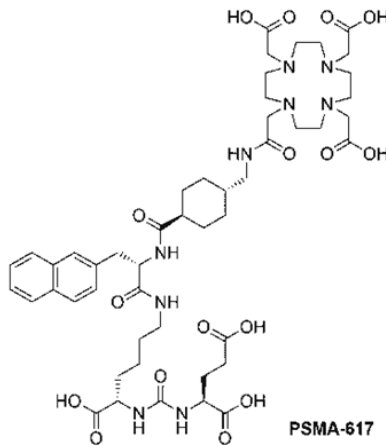
- Periodo de semi-desintegración de 6.73 días permite la deposición de altas dosis de radiación en el tejido diana

Inhibidores de PSMA marcados con ^{177}Lu



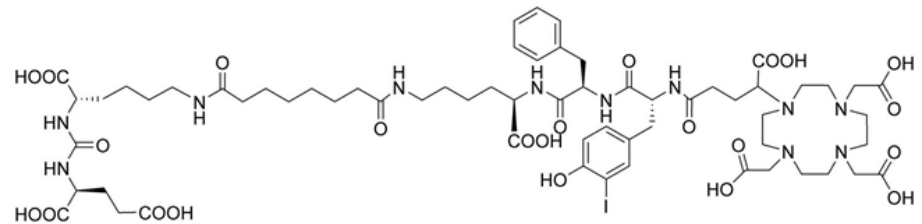
^{177}Lu -PSMA-617

- Más usado en pacientes
 - En combinación con ^{68}Ga -PSMA-11 (literatura publicada)
- Urea+Link+DOTA



^{177}Lu -PSMA-I&T

- I&T (Imaging and Therapy)
- Urea+Link+DOTAGA
- Marcaje con ^{68}Ga , ^{177}Lu



^{177}Lu -Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy

Richard P. Baum*1, Harshad R. Kulkarni*1, Christiane Schuchardt1, Aviral Singh1, Martina Wirtz2, Stefan Wiessalla1, Margret Schottelius2, Dirk Mueller1, Ingo Klette1, and Hans-Jürgen Wester2

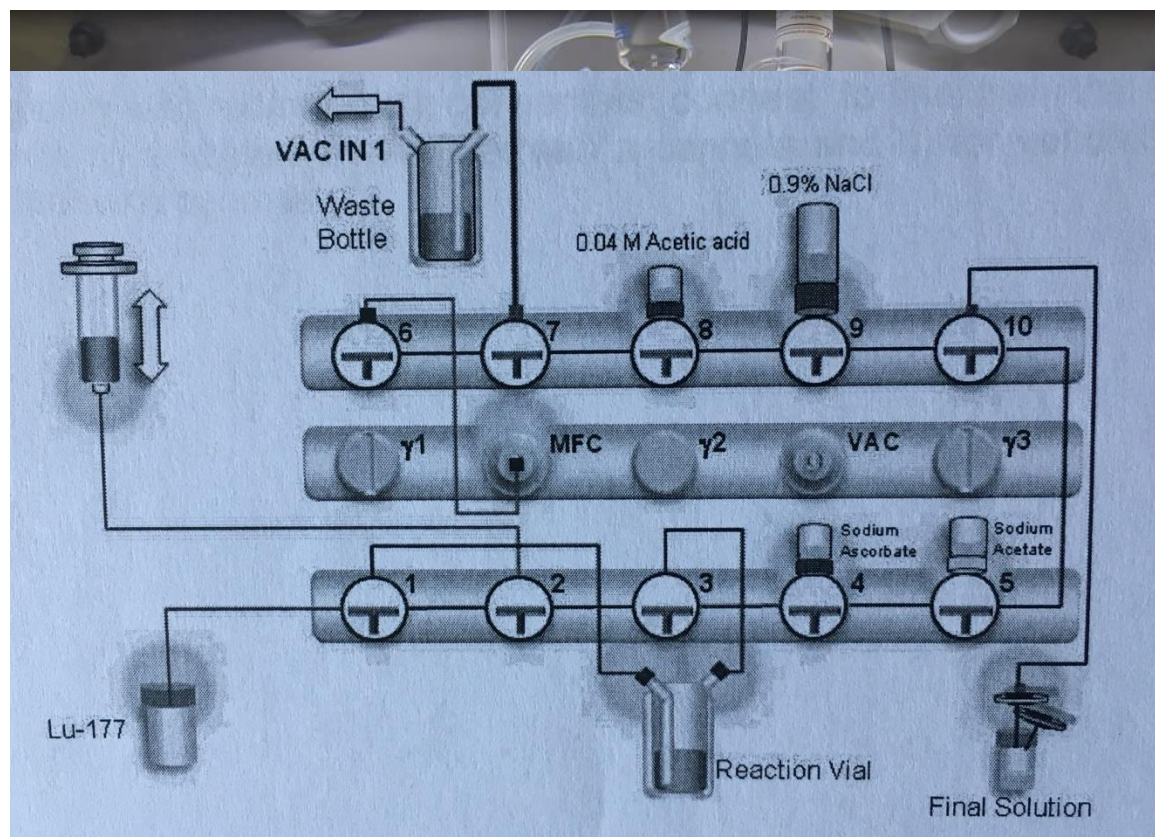
Síntesis Automática: Paso a paso

- 200-300 μ g PSMA-617
- 8-12 GBq ^{177}Lu
- Incrementar cantidades de partida hasta 50GBq

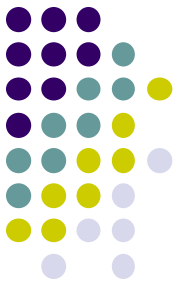
1. Mezcla ^{177}Lu + PSMA (buffer, antioxidante)
2. Reacción
3. Enfriamiento del reactor (~25°C)

4. Dilución
5. Filtración esterilizante

Tiempo total: 40 min



^{68}Ga – PSMA / ^{177}Lu -PSMA

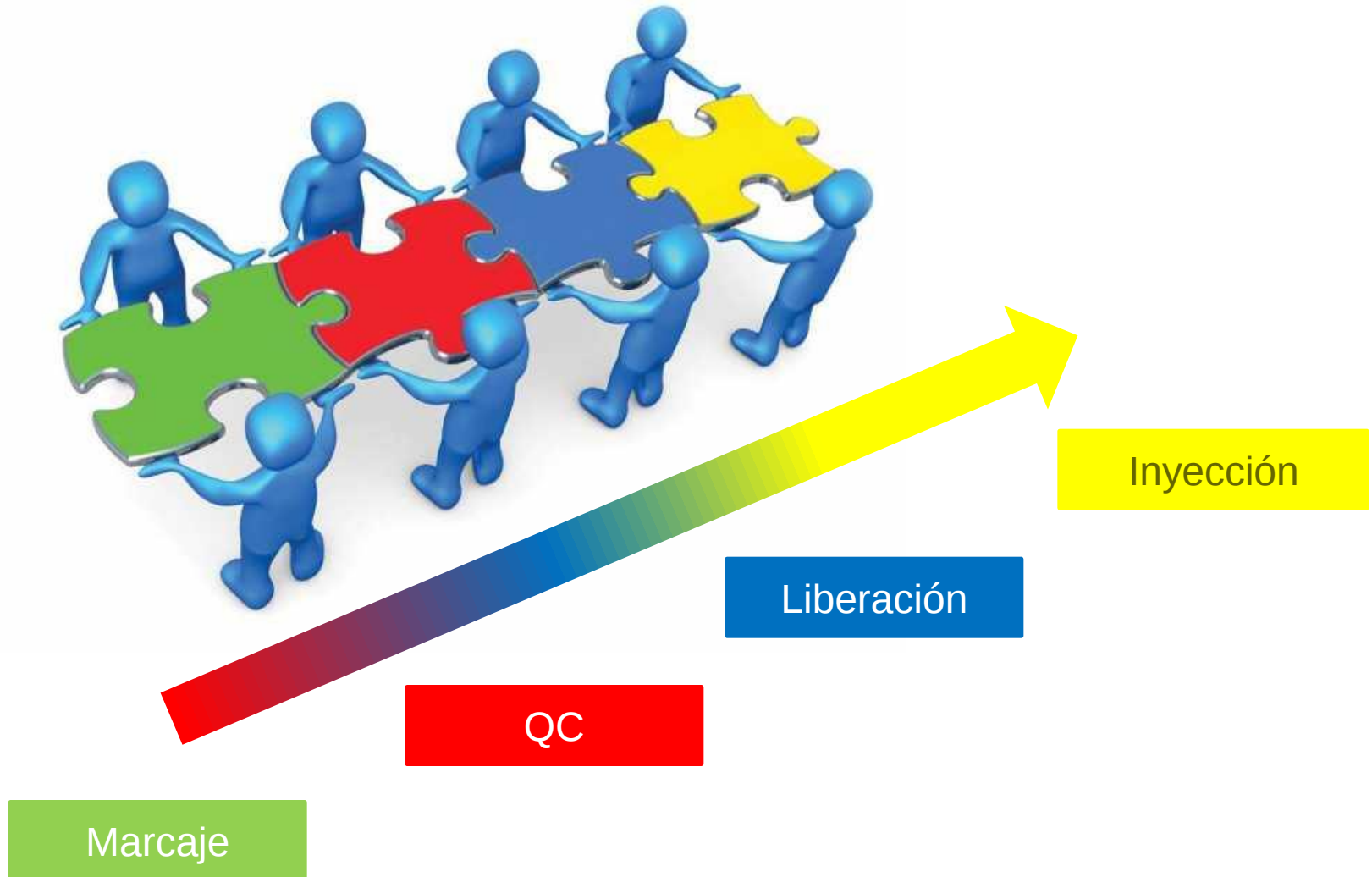


**¿El próximo gran desafío
de la Radiofarmacia
Hospitalaria?**

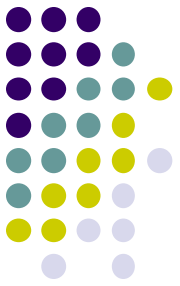
Muy probablemente... Sí

^{68}Ga : (NET)

Impacto en nuestra unidad en los últimos 4 años

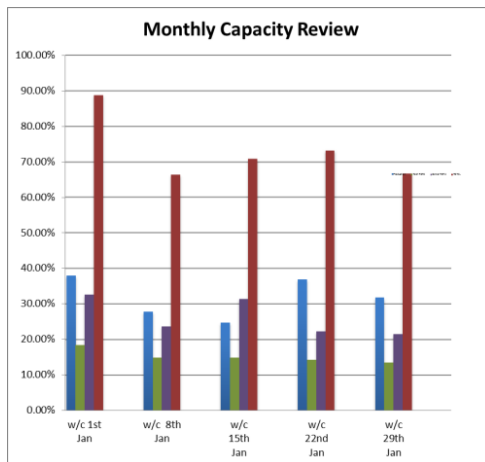


Impacto en nuestra unidad: Capacidad



- Radiofarmacia

- Personal disponible
- MHRA (<70%-80%)
- Capacidad (%)



GMPs → QA → QMS

GMP – Good Manufacturing Practice = Normas de Correcta Fabricacion
QA – Quality Assurance = Garantia de calidad
QMS – Quality Management System = Sistema de Gestion de la Calidad

- MN – Cámara PET/CT



- FDG / otros RFs
- Tiempo de cámara
- Lista de espera



Incidencia NET vs CaP

Incidence and survival in neuroendocrine tumours and neuroendocrine carcinomas (NETs/NECs) in England, 2013-2014



Public Health
England

Key messages

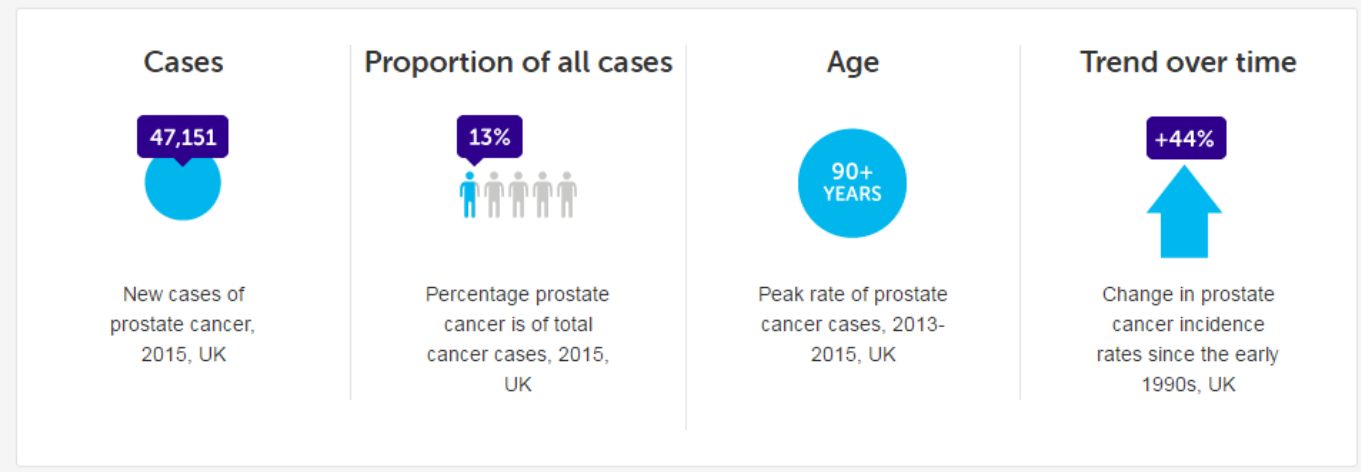
NETs/NECs have been identified at a national level for the first time.

Over 4,000 neuroendocrine neoplasms (8 per 100,000 persons) are diagnosed per year.

They are found at a mixture of sites in the body with a varying relationship between stage at diagnosis and survival.

This cohort could be used to explore the patient pathway in more detail at a national level.

Prostate cancer incidence statistics



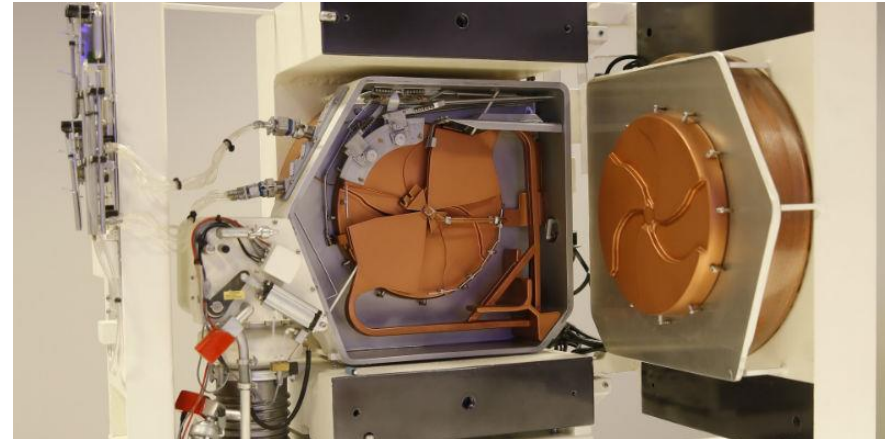
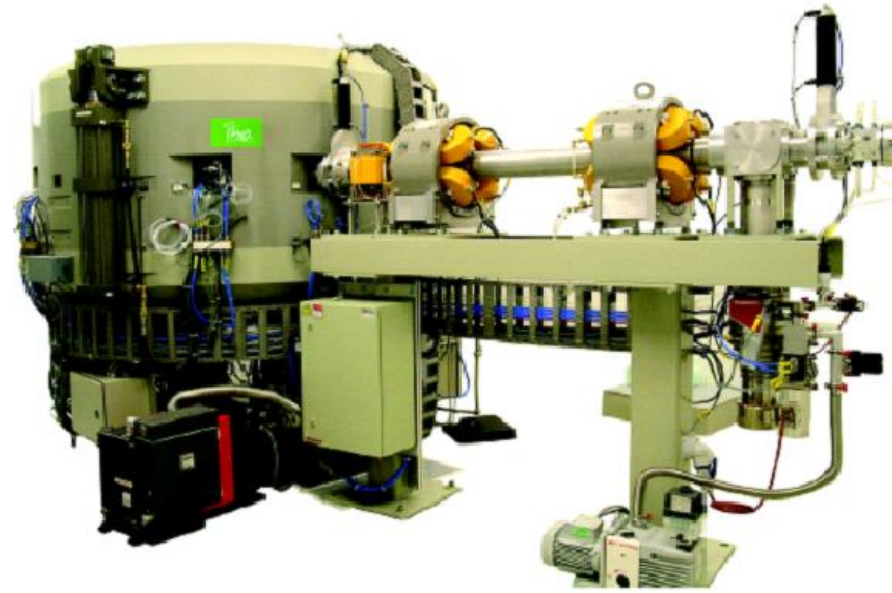
An estimated 280,500 men who had been diagnosed with prostate cancer between 1991 and 2010 were alive in the UK at the end of 2010.

Industria:

¿PSMA marcado con ^{18}F ?



- Ciclotrones comerciales
 - Incidencia/número de dosis
 - ^{18}F -PSMA 1007
 - Producciones en grandes cantidades
 - ¿Ratio Coste-efectividad más favorable?
 - ¿Modelo similar a FDG?
 - ¿Para cuando...?



Preparándonos para la nueva generación de imagen híbrida



**Primer PET/MRI instalado en Manchester (2017)
Primeros Ensayos Clínicos con ^{68}Ga -PSMA (Sep-2018)**

Desarrollo de ligandos “multiusos” de PSMA



IMAGING

PET

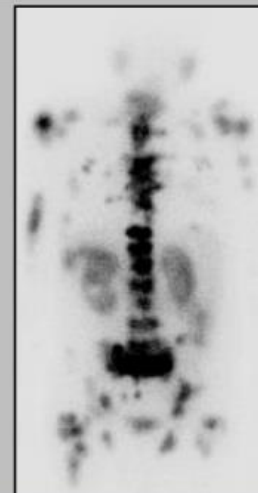
- Disease localisation in biochemical recurrence
- Primary staging
- Biopsy targeting
- Patient stratification for therapy
- Therapy planning
- Response evaluation



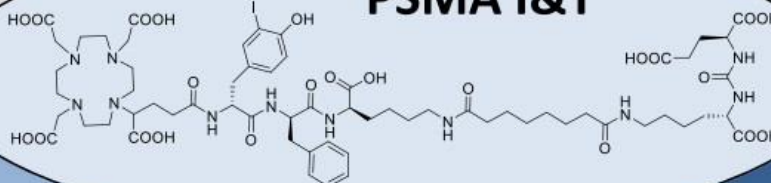
THERAPY

Targeted radionuclide therapy

- Currently compassionate use in metastatic castration resistant PCa (mCRPC)
- Potential use in earlier disease stages to be evaluated

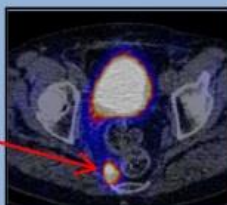
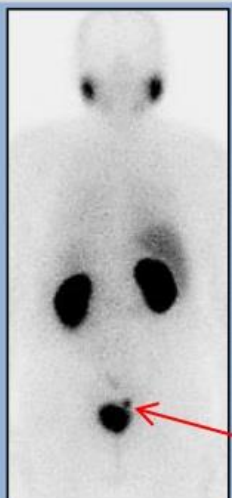


PSMA I&T



SPECT

- Imaging prior to RGS: planning of surgical extent by anatomical mapping of early recurrent disease
- Potential cost-effective imaging procedure where PET is not available

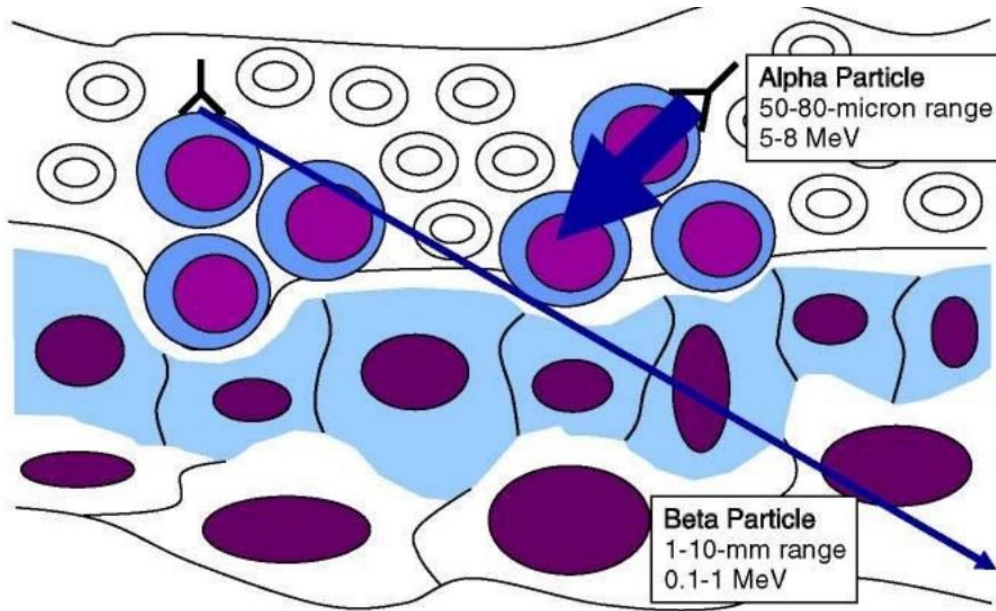
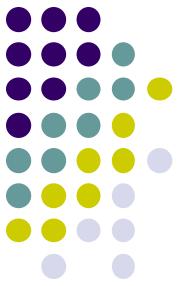


RGS

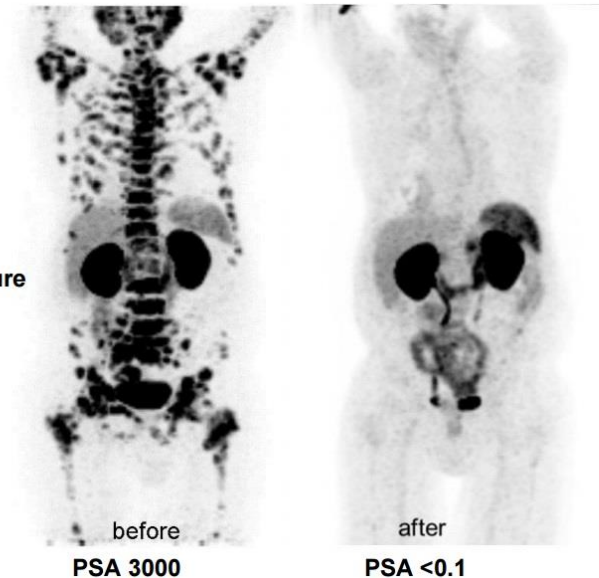
- Radioguided resection of small, atypically localized metastases in early recurrent disease
- Use in primary PCa to be evaluated

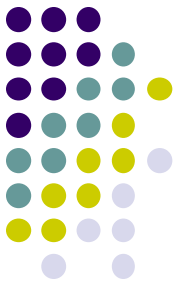


Futuro de PSMA: ^{225}Ac ...?



Lu-177 PSMA failure





¿Cual es el futuro de ^{68}Ga ...?

- ^{68}Ga –Bombesin → GRP receptors
- ^{68}Ga -Pentixafor → CXCR4; Mieloma múltiple
- ^{68}Ga -Bifosfonatos → Metástasis óseas → α -Bifosfonatos
- New developments in:
 - Imaging GLP-1R, CCK, MSH, GnRHR, NT receptors
 - Human epidermal growth factor receptor (HER) family
 - Imaging hypoxia, proliferation, glycolysis
 - Imaging of tumour with particulate agents (nanoparticles)

“Prospective of ^{68}Ga -Radiopharmaceutical Development. Theranostics 2014, Vol. 4, Issue 1”

Desafíos



Radiofarmacia

- Muchos tipos diferentes de ^{68}Ga PSMA:

- Metodología
- Biodistribución
- GMPs
- Ensayos clínicos
- Autorización

- ^{177}Lu PSMA producido localmente:

- Uso compasivo?
- Ensayos clínicos?
- GMPs

Medicina Nuclear

- Suficientes cámaras PET/CT?

- Listas de espera
- Presión asistencial
- FDG
- Otros RF (NET)

- Nuevos equipos híbridos (PET/MR)?

Industria Farmacéutica

- Alta incidencia de casos atrae interés:

- ^{18}F -PSMA – ciclotrón
- Mejor ratio coste-efectividad
- ^{177}Lu PSMA como dosis lista para su uso

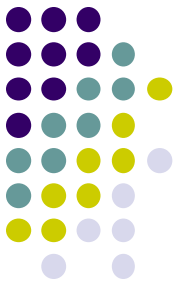
¿Inversión pública?
¿Planificación sanitaria?



NUEVAS FÓRMULAS PARA REDUCIR EL DÉFICIT SANITARIO



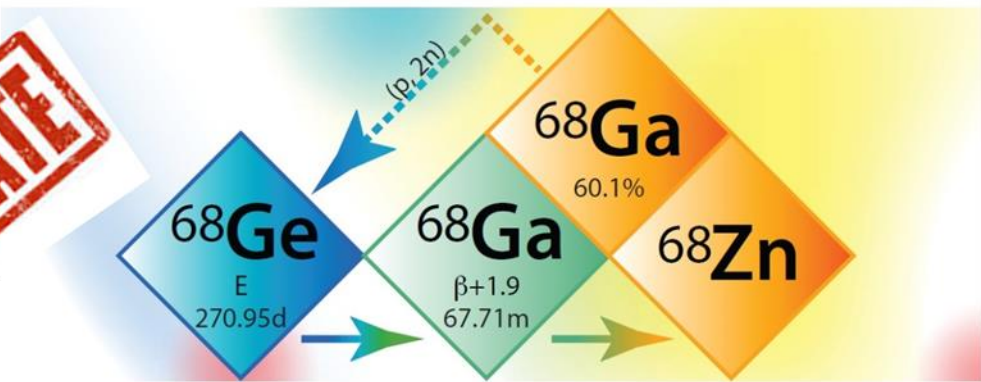
Abriendo una puerta a nuevos radiofármacos...



...para mejorar el diagnóstico y las oportunidades de tratamiento de nuestros pacientes

Muchas gracias por su atención

U.K.  Radiopharmacy Group



SAVE THE DATE

68Ge
E
270.95d

68Ga
 $\beta+1.9$
67.71m

68Ga
60.1%

68Zn

(p, 2n)

Programme _____

Directions _____

Ga-68 for Beginners

One day workshop on how to start a GMP Ga-68 manufacturing service

Friday 21st September 2018

St Bartholomew's Hospital West Smithfield, London EC1A 7BE

