

Avances en investigación y desarrollo de radiofármacos terapéuticos

**IX Congreso Argentino de Protección
Radiológica**

Mendoza, 2-4 Octubre 2013

José Luis Crudo, *Ph.D.*

Jefe Div. Radiofarmacia básica y aplicada
Comisión Nacional de Energía Atómica



Sumario

- Comparación de los Radiofármacos (RF) terapéuticos vs los RF de diagnóstico
- RF empleados en Radioinmunoterapia (RIT).
- RF empleados en Terapia Radionucleídica de Receptores Peptídicos (PRRT).
- Protección radiológica del paciente: en RIT y PRRT
- Avances: situación local
- Conclusiones

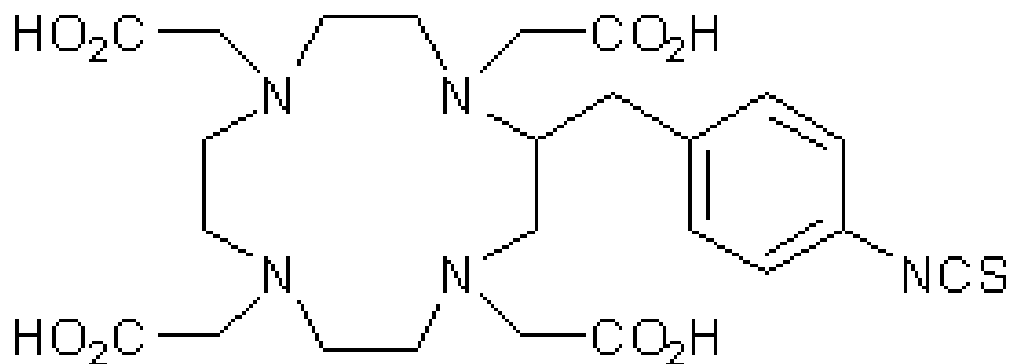
Cuadro comparativo de los requisitos de los RF según su aplicación

- | Uso diagnóstico | Uso terapéutico |
|---|--|
| • Obtener una buena imagen en cámara gamma o SPECT | • No es necesario obtener imágenes, pero es recomendable. |
| • Buena relación blanco / fondo. | • Optimizar la relación dosis blanco / fondo. |
| • No tiene demasiados requerimientos dosimétricos porque se trabaja con baja actividad y con emisores γ de baja energía (140 KeV). | • Minimizar la dosis en órganos críticos . |
| | • Dosimetría personalizada para cada RF particular realizada por un Experto calificado en dosimetría interna (en la Unión Europea) , estimando la MTD. |
| | • Las marcaciones requieren un estricto control de calidad realizado por un Radiofarmaceuta licenciado por la autoridad sanitaria correspondiente (en la UE). |

Potenciales emisores β^- para terapia radionucleídica.

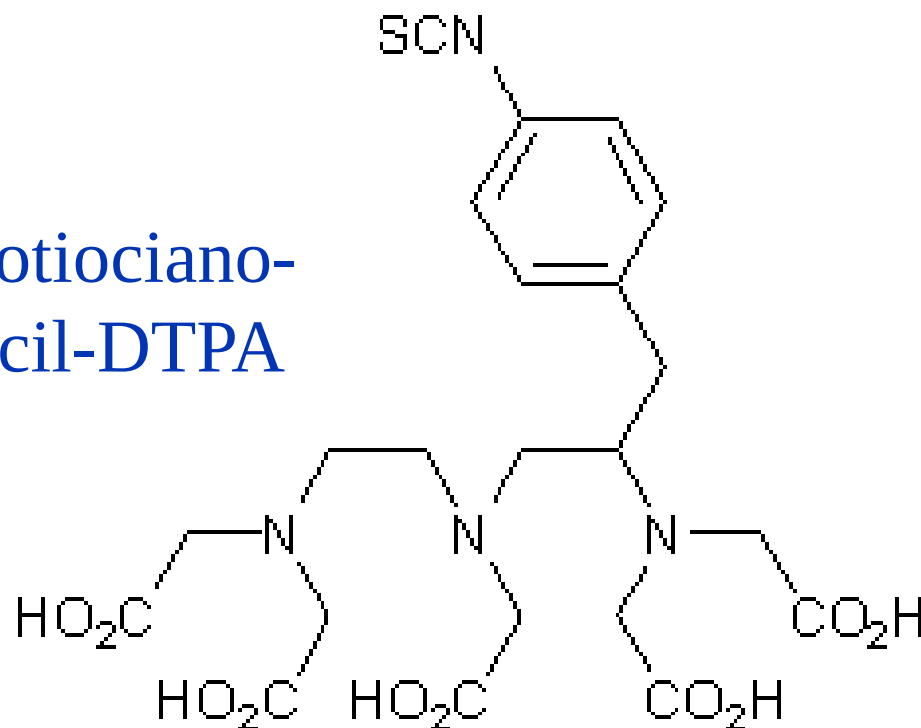
Radionucleído	Período de sem. (d)	Energía del e^- (KeV promedio)	Fotón γ E (KeV) Abundancia (%)
Grupo 1 >10% emisión γ . SE PUEDEN OBTENER IMÁGENES EN CÁMARA GAMMA Y SPECT			
Cobre-67	2.6	162	185(49)
Rodio-105	1.5	190	319(19)
Estaño-117m	13.6	127	159(86)
		152	
Yodo-131	8.0	181	364(81)
Samario-153	1.93	225	103(28)
Lutecio-177	6.7	133	208(11)
Renio-188	0.71	764	155(15)
Indio-194	0.80	808	328(13)
Grupo 2 < 10% emisión γ . NO SE PUEDEN OBTENER IMÁGENES EN CÁMARA GAMMA Y SPECT			
Fosforo-32	14.3	695	-
Estroncio-89	50.5	583	-
Itrio-90	2.7	935	-
Holmio-166	1.1	666	80(6.2)
Renio-186	3.71	329	137(9.2)

Agentes quelantes bifuncionales



p-isotiociano-
bencil-DOTA

P-isotiociano-
bencil-DTPA



Radiofármaco ideal para RIT

- Una unión muy estable del radionucleído al AcMo *in vitro* e *in vivo*
- Si se internaliza, el radionucleído debe permanecer retenido la mayor cantidad de tiempo dentro de la célula tumoral a pesar de los procesos de degradación (*esto depende del BFCA y del radionucleído*)
- Que pueda ser marcado con un alta actividad específica, de manera que una pequeña masa de AcMo pueda tener asociada un elevada actividad de radionucleído
- Debe mantener intacta su actividad biológica luego de ser marcado (inmunoreactividad)

Consideraciones generales acerca de los RF usados en RIT (I)

La eficacia terapéutica depende de:

- La cinética de la localización del AcMo
- La retención del radionucleído en la lesión
- La radiosensibilidad del tejido blanco

Consideraciones generales acerca de los RF usados en RIT (II)

Por ej. En el caso de las células de linfoma que son particularmente sensibles a la radiación y que están relativamente accesibles, el tratamiento con Zevalin® (^{90}Y -Ibritumomab tiuxetan) ha mostrado que la dosis entregada al tejido neoplásico es alrededor de **1000 veces** mayor que la dosis entregada al tejido normal.

RIT para linfoma no Hodgkin (LNH).

Ensayo AcMo vs AcMo + RIT

(aprobado por FDA en 2002, ANMAT 2008)

Rituximab (anti CD20): • Rituximab + Zevalin®:

- Pacientes con recaída
 - 48% a 57% de RC
 - Pacientes refractarios
 - 6% a 14% de RC
 - *Los efectos de muerte de células B se producen principalmente por Citotoxicidad mediada por Células Dependiente de Anticuerpos (ADCC) y son influenciados por los glicanos de la región Fc del AcMo. A eso hay que sumarle el efecto radiotóxico de la radiación β^- .*
- Pacientes con recaída
 - 65% a 80% de RC
 - Pacientes refractarios
 - 20% a 49% de RC

^{90}Y -DOTA-epratuzumab. Ensayo fase I/II para LNH

- AcMo humanizado anti CD22, expresado en linfoma
- A diferencia del Rituximab, este se **internaliza**
- A diferencia del Rituximab, **no se administra AcMo frío**
- 2 o 3 infusiones semanales ^{90}Y -DOTA-Epratuzumab (1.5 mg/Kg); 15 mCi o 20 mCi
- 64 pacientes con recaída/refractarios de LNH.
- Resultados **RC+ RP 62%** y **RC 48%**.
- **Hospital Universitario de Lund, Suecia**
- Hospital Universitario de Lille, Francia
- New Jersey, USA

Protección radiológica del paciente:

Optimización de las terapias



¿cuales son los órganos críticos ?

Médula ósea en RIT Riñones en PRRT (25 Gy)

**¿es posible reducir la dosis
absorbida en estos órganos?**

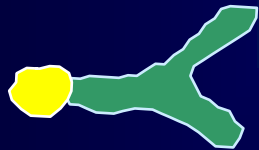
Disminuyendo el % de radionucleído libre o complejando el mismo con un agente quelante antes de inyectar

Sistema Avidina biotina
marcada en RIT

Infusión de aminoácidos
en PRRT

PAGRIT® (Pretargeted Antibody-Guided RIT) o sistema de 3 pasos

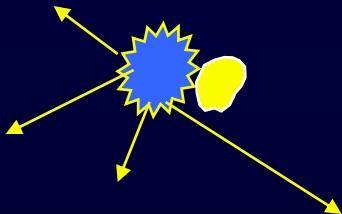
- Disminuye la dosis en Médula ósea por la farmacocinética mas veloz de la ^{90}Y -DOTA-Biotina respecto del ^{90}Y -DOTA-AcMo y aumenta la dosis en el tumor dado que se pueden unir tres ^{90}Y -DOTA-Biotina por cada avidina retenida en el tumor .
- Istituto Europeo di Oncología, Milano, Italia.



1. AcMos biotinilado. T=0 h

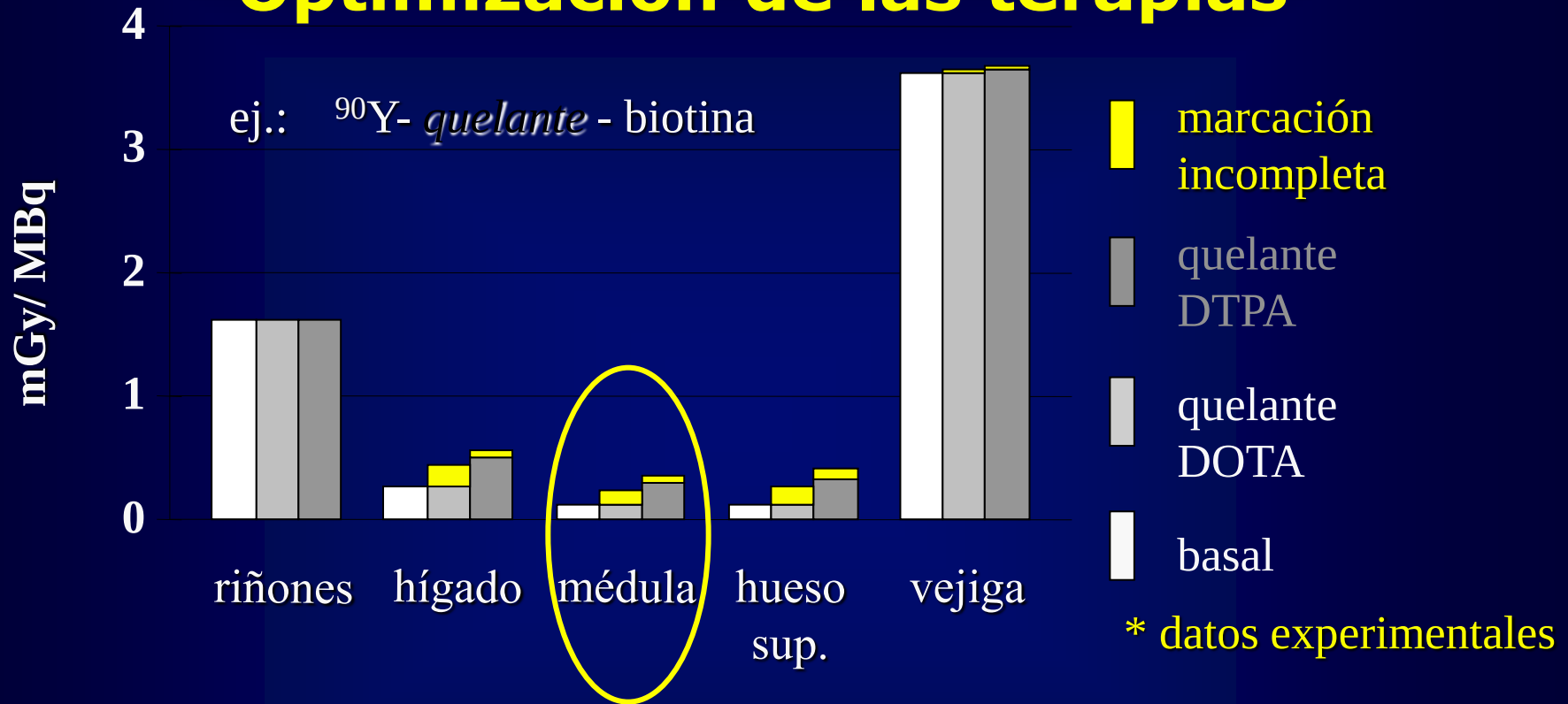


2. AVIDINA NATIVA. T= 24 h



3. ^{90}Y -DOTA-biotina. T=48 h

Protección radiológica del paciente: Optimización de las terapias



La dosis en médula se puede disminuir elevando el rendimiento de marcación

El ^{90}Y -DOTA-biotina es mas estable *in vivo* que el ^{90}Y -DTPA-Biotina y produce menor dosis en médula

Protección radiológica del paciente: Optimización de las terapias

¿es posible aumentar la dosis
absorbida en el tumor?

- Tanto ^{90}Y como ^{177}Lu son mas apropiados para **marcar AcMos que se internalizan** comparados con ^{131}I , debido a que presentan una mayor retención en el tumor => mayor dosis absorbida.
- La RIT basada en ^{177}Lu ha mostrado ser mas efectiva en el tratamiento de **tumores pequeños** comparada con la RIT basada en ^{90}Y , tanto en modelos computacionales como en experimentos en animales.

^{177}Lu Labeled mAbs for RIT of Cancers

^{177}Lu -J591 anti-PSMA mAb:

^{177}Lu via DOTA-trastuzumab:

^{77}Lu -Pertuzumab (Omnitarg):

^{177}Lu -DOTA-anti-CD20:

^{177}Lu -labeled MOv18 mAb:

^{177}Lu -7E11, anti-PSMA mAb:

^{177}Lu -hu3S193 anti-EGFR mAb:

^{177}Lu -labelled MG1 mAb:

^{177}Lu -huA33 mAb:

^{177}Lu -Antitenascin 81C6 mAb:

^{177}Lu -CC49, anti-TAG-72 mAb:

^{177}Lu -anti-CD105 (endoglin):

^{177}Lu -anti-VEGFR mAb:

^{177}Lu -G250 mAb:

^{177}Lu -Labeled ant-HER2 Affibody:

Prostate cancer

Breast cancer

Breast Cancer

Lymphomas

Ovarian Cancers,

Prostate Cancer

Prostate Cancer

Colorectal cancer

Colorectal Cancer

Glioma, melanoma, breast

Breast Cancer

Tumor angiogenesis

Tumor angiogenesis

Renal Cancer

Breast

^{177}Lu -DOTA-J591 Hu-mAb

Ensayo Fase I/II para Cáncer de próstata metastásico

- El J591 es un AcMo anti antígeno prostático específico de membrana (PSMA), desarrollado en el **New York- Weill Cornell Medical Center, USA**
- El PSMA es un antígeno de superficie expresado en todas las células de cáncer de próstata y en la **neo-vasculatura** de los tumores sólidos, pero ausente en tejido normal
- El tratamiento fue bien tolerado (**MTD= 70 mCi/m²**) y en las imágenes se observó un 100% de localización en metástasis en tejido blando y tej. óseo. Se observó respuesta objetiva y reducción (11%) y estabilización (45%) de los niveles de PSA. *Bander et al (2005);23:4591*

^{177}Lu -DOTA-Rituximab for patients with malignant lymphoma.

An update of a phase I/II study.

**F. Forrer¹, A. Lohri², C. Mamot³, R. Herrmann³,
H.R. Maecke⁴, J. Mueller-Brand¹**

Forrer F et al.. In vitro characterization of ^{177}Lu -radiolabelled chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and a preliminary dosimetry study. Eur J Nucl Med. Mol Imaging 2009, 36: 1443-1452

Hospital Universitario de Basilea, Suiza

Clinical Outcome

FDG-PET



Pre

^{177}Lu -DOTA-Rituximab



4d p.i.

FDG-PET



Post

Péptidos radiomarcados para PRRT

Target	Ligand	Diagnostic radiopharmaceutical	Therapeutic radiopharmaceutical
Somatostatin receptors	Somatostatin analogues	^{111}In -DTPA-D-Phe ¹ -Octreotide (-Pentetreotide)	^{111}In -Pentetreotide
		^{111}In -DOTA-Lanreotide	^{90}Y -DOTA-Lanreotide
		^{111}In -DOTA-Tyr ³ -Octreotide (-DOTATOC)	^{90}Y -DOTATOC
		$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Depreotide (P829)	Not available (n.a.)
		$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr ³ -Octreotide	n.a.
		$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Vapreotide (RC160)	n.a.
		^{111}In -DOTA-Tyr ³ ,Thr ⁸ -Octreotide (-DOTATATE)	^{177}Lu -DOTATATE
		^{68}Ga -DOTA-1-Nal ³ -octreotide (-DOTANOC)	^{90}Y -DOTANOC
CCK2-gastrin receptors	CCK-gastrin analogues	^{68}Ga -DOTATOC	^{90}Y -DOTATOC
		^{64}Cu -TETA-octreotide	n.a.
		^{111}In -DTPA-D-Asp ²⁶ -Nle ^{29,31} -CCK	n.a.
VIP receptors	VIP analogues	^{111}In -DTPA-d-Glu ¹ -Minigastrin	^{90}Y -DTPA-D-Glu ¹ -Minigastrin
		^{123}I -VIP	n.a.
GRP-receptors	Bombesin analogues	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TP3654	n.a.
		$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP527	n.a.
		^{111}In -DTPA-Pro ¹ Tyr ⁴ -bombesin	n.a.
		$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Demobesin	n.a.
NK-1 receptors	Substance P analogues	^{177}Lu -AMBA (or BBN8)	^{177}Lu -AMBA
		^{111}In -DTPA-Substance P	^{90}Y -DOTAGA-substance P
GLP-1 receptors	GLP-1 analogues	^{111}In -exendin-4	n.a.
NT-1 receptors	Neurotensin analogues	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -NT-XI	n.a.
Oxytocin receptors	Oxytocin analogues	^{111}In -DOTA-Lys ⁸ -vasotocin	n.a.
Catecholamine transport and storage	Catecholamine	^{18}F -DOPA	n.a.
		^{123}I -mIBG	^{131}I -mIBG
		^{18}F -dopamine	n.a.
Serotonin receptor	Serotonin	^{11}C -5-HTP	n.a.
GLUT (glucose transporter)	Glucose	^{18}F -FDG	n.a.

Sobreexpresados en tumores neuroendócrinos

Único autorizado para comercialización (Canadá, Brasil y a partir del 2014 en UE)

Los otros aprobados para terapia experimental desde 1998

Análogos sintéticos de la SS

SS14

NH₂-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH

Octreotide (8aa)

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr(ol)

[Tyr³]-octreotide (TOC)

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr(ol)

Lanreotide (LAN)

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr(ol)

[Tyr³]-octreotate (TATE)

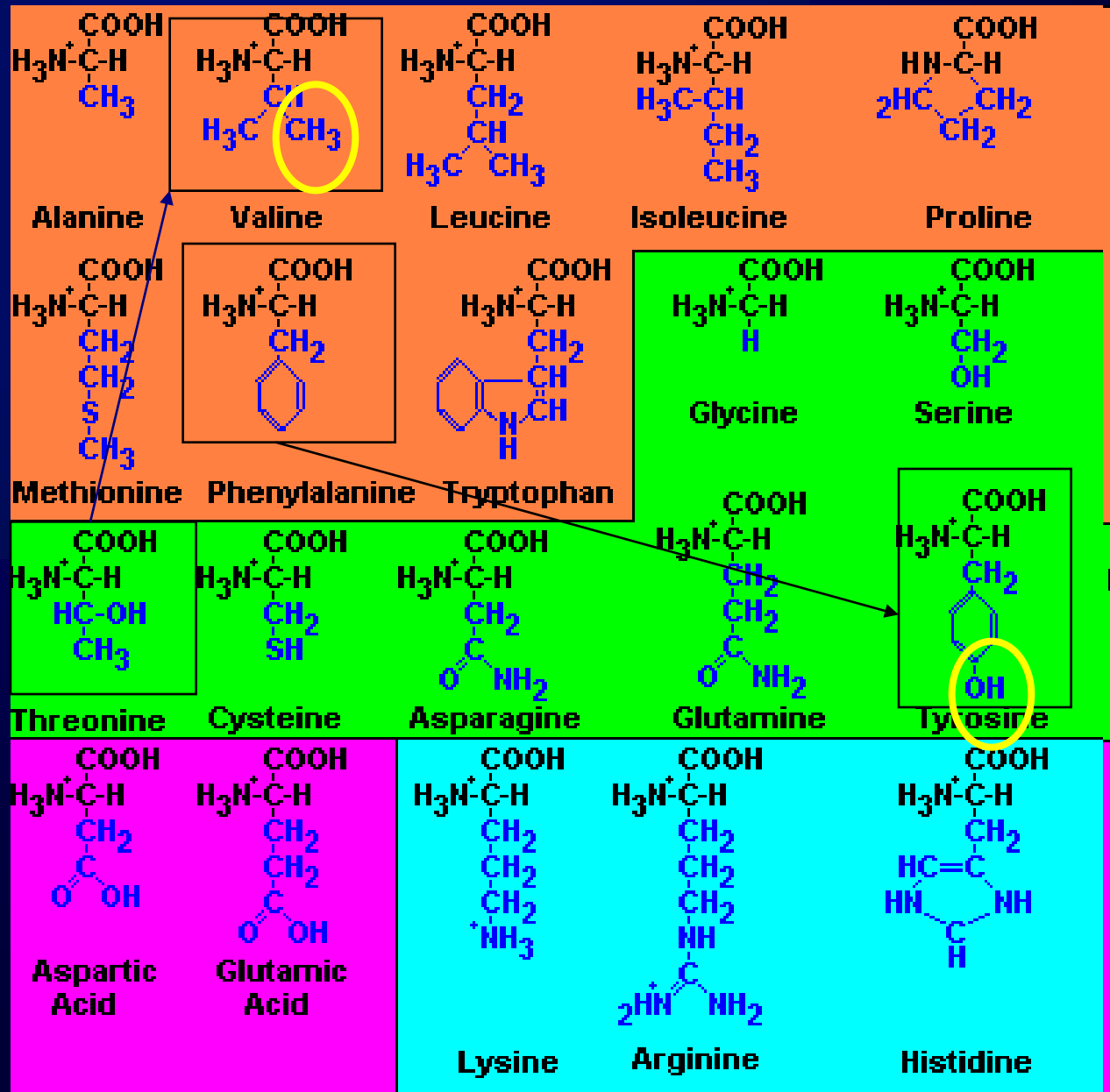
D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr

La **sustitución de un grupo funcional** de un aminoácido en la cadena peptídica, da origen a un nuevo análogo con **una K_d distinta** por cada subtipo de receptor SSTR1 a SSTR5.

Se selecciona el análogo con **mayor afinidad por receptores** y **menor reabsorción renal** para aumentar la rel. dosis tumor /riñón.

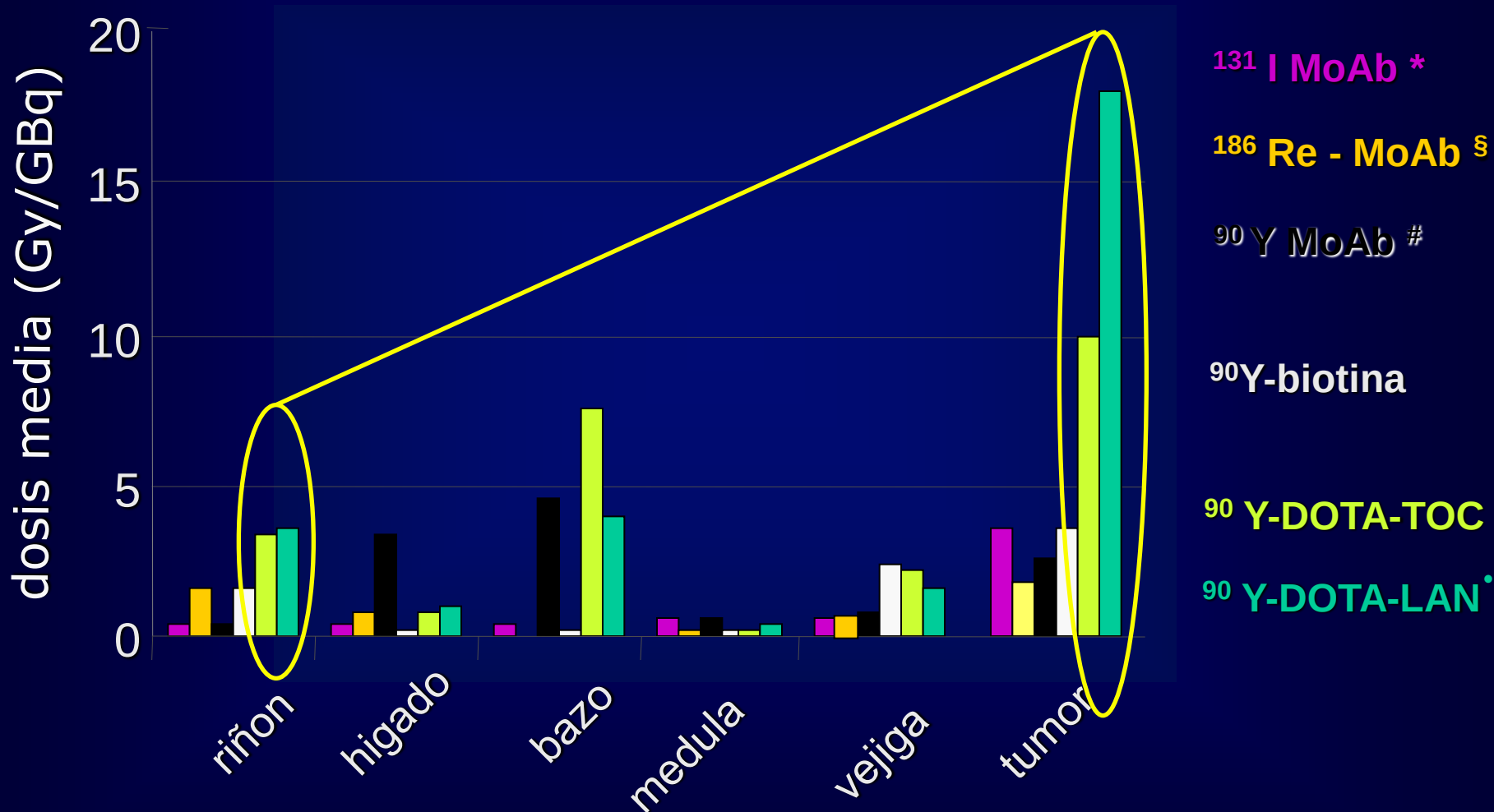
Análogos de la SS

- El cambio de Phe por Tyr da origen al TOC (mayor afinidad por SSTR2).
- El cambio de Thr por Val da origen a LAN (mayor afinidad por SSTR5).



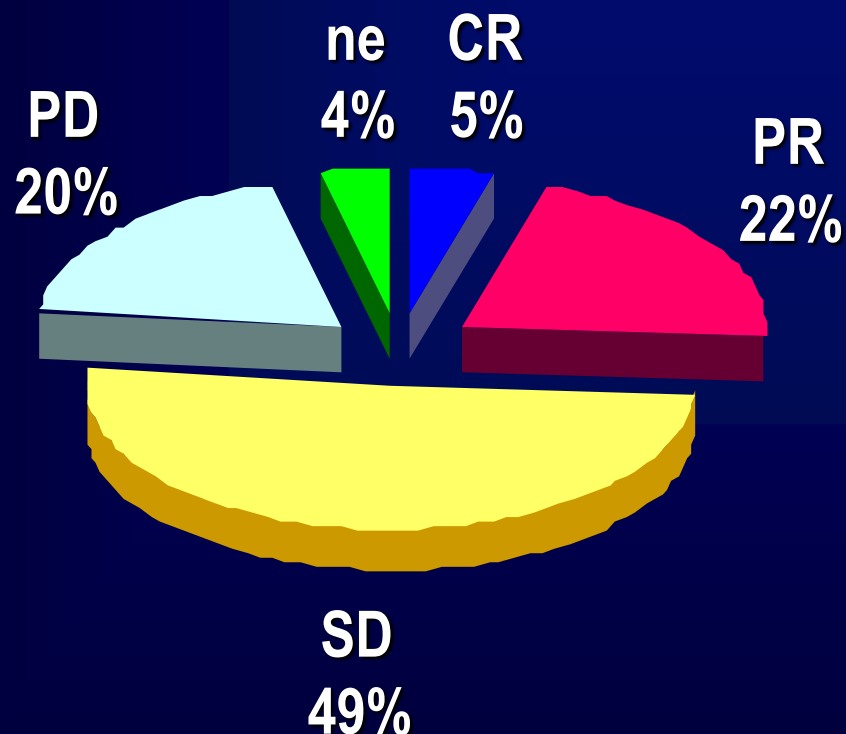
Péptido	sst ₂	sst ₃	sst ₅
In ¹¹¹ DTPA Octreotide	22	182	237
DOTATOC	11	389	114
DOTALAN	23	290	16
DOTATATE	1.5	>1000	547
[Y-DOTA- 1,NaI ⁹⁰] octreotide	3.3	26	10

Comparación dosis tumor/ riñón en PRRT



Overall objective responses (IEO)

(111 pts; $MCA \geq 200$ mCi)



^{177}Lu -DOTA-TATE

Duration of response:
range: **2 - 47 months**
median: **15 months**

Response rate: **27%**

Protección radiológica del paciente

1) Control de calidad de ^{90}Y -DOTA-TOC

- Dosis aditiva en Gy / GBq por ^{90}Y libre vs ^{90}Y -DOTA-TOC
- Médula ósea 3.3 Gy / GBq (dosis para ^{90}Y libre)
- (30 veces mayor que la dosis para ^{90}Y -DOTA-TOC)

• 2) Administración de aminoácidos (aa) en PRRT

- Disminuye la reabsorción del RF en el túbulo contorneado proximal
- La dosis en riñón disminuye entre un 9 y un 53 %, permitiendo aumentar la MTD, para el ^{177}Lu -DOTA-TATE
- Poster de estudios en animales con arginina y luego extrapolación a pacientes. Se disminuye la dosis en hasta un 25 %.

Avances: situación local (I)

- Participación en CRPs del OIEA:
- 1) “Labelling techniques of biomolecules for targeted radiotherapy” (1998-2002).
- Primeras radiomarcaciones de IgG-DTPA con ^{177}Lu de baja Ae (0.09 Ci/mg) (1998).
- RF basados en Renio-188 (AcMo antimelanoma, Rituximab, péptido RC-160, derivados de biotina)
- 2) “Radiopharmaceuticals labelled with ^{177}Lu for targeted therapy” (2006-2010).
- Producción a escala de laboratorio de ^{177}Lu de media Ae.
- Obtención de un kit de EDTMP y de DOTMP para marcar con ^{177}Lu para terapia paliativa del dolor producido por metástasis óseas.
- Obtención de ^{177}Lu -DOTA-lanreotide y ^{177}Lu -DOTA-Sustancia P y estudios dosimétricos en animales normales y extrapolación a pacientes.

Avances: situación local (II)

- 3) “Development and preclinical evaluations of ^{177}Lu and ^{90}Y labeled monoclonal antibodies and peptides for radionuclide therapy” (2011-2014)
- Producción a escala de laboratorio de ^{177}Lu de alta Ae (28.4 Ci/mg) al momento de marcación (2012)
- Obtención de ^{177}Lu -DOTA-minigastrina y ensayos de unión a receptores de colecistoquinina (CCK2)
- Obtención de ^{177}Lu -DTPA-Rituximab a partir de un kit liofilizado de DTPA-Rituximab de producción local y ensayos de inmunoreactividad usando células de Rají. Estudios dosimétricos en animales normales y extrapolación a pacientes normales.
- Obtención de ^{177}Lu -DOTA-Bombesina universal. Ensayos de estabilidad *in vitro* (2013)

Conclusiones

- La optimización de las terapias en RIT y PRRT es de vital importancia para maximizar la relación dosis tumor/ órganos críticos y aumentar la eficacia terapéutica.
- En este sentido juegan un rol crítico, los especialistas en dosimetría interna de RF y los Radiofarmaceutas.