Il radiofarmacista nelle preparazioni in Medicina Nucleare PET

Mattia Riondato

IRCSS AOU San Martino IST – Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro

PET: Positron Emission Tomography

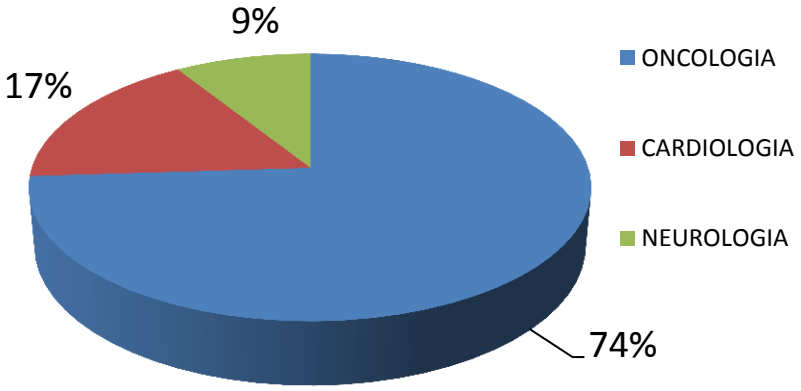
Tecnica diagnostica medico nucleare che si basa sull'impiego di radiofarmaci-positrono emettitori associato ad una tecnologia che ne consente l'imaging

Tecnica non-invasiva e di breve durata

Fornisce indicazioni funzionali (biochimiche, fisiologiche e patologiche) differentemente da altre tecniche di imaging come Radiologia, Ecografia e RMN (non funzionale)

Associata nella quasi totalità dei casi alla CT (nuove applicazioni anche con RMN)

Viene attualmente impiegata in oncologia, cardiologia e neurologia

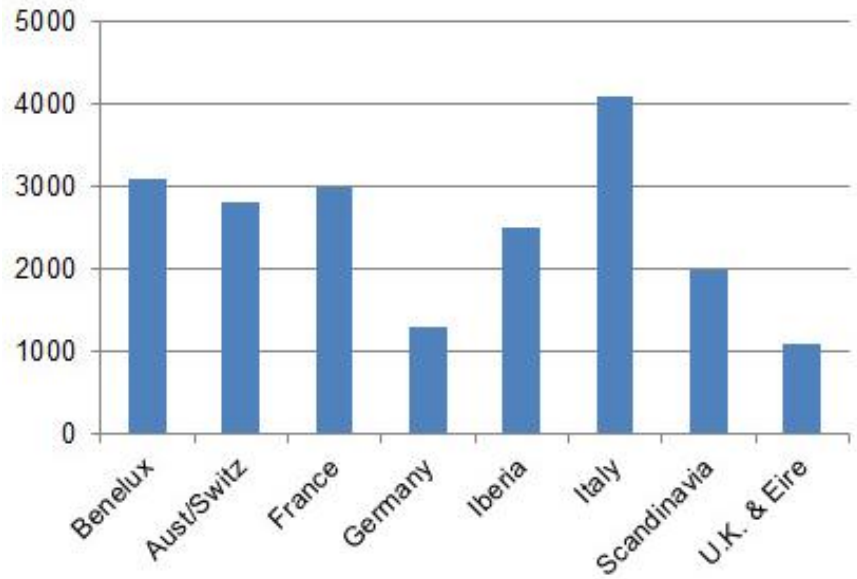


La Medicina Nucleare PET/CT: le dimensioni

1.774.000 indagini PET eseguite in USA (7% incremento/y, FDA, 2010)
oltre **900.000** indagini PET in UE (21% incremento/y, EAMN, 2011)

In Europa ci sono oltre **550** centri con PET/CT o PET - 64% pubblici e 36% privati (2010)

In Italia sono stati censiti oltre **80** centri dotati di tomografo PET e **35** ciclotroni

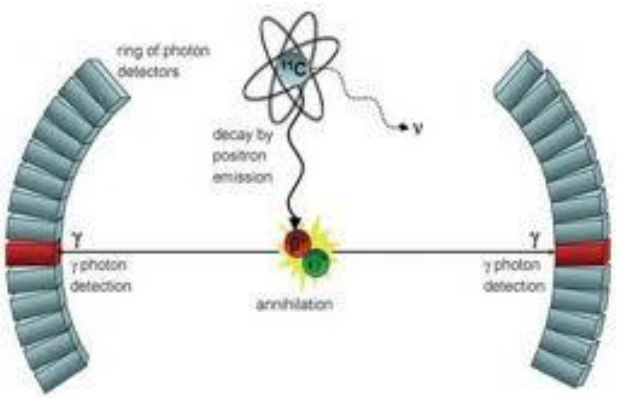


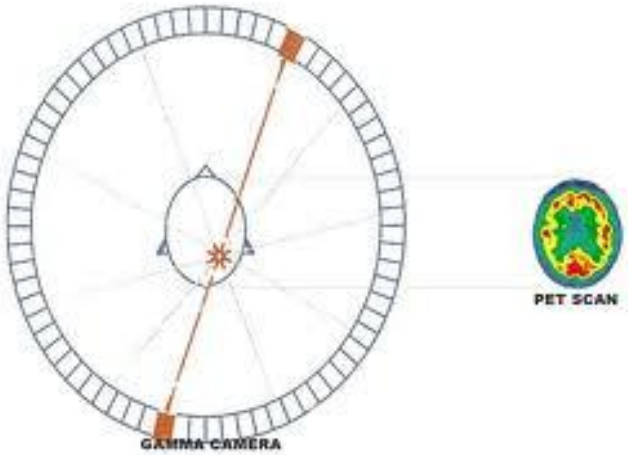
PET per milione di abitanti
(EAMN)

Presso la Medicina Nucleare dell'IRCCS San Martino-IST si eseguono **15-20** indagini diagnostiche PET/CT ogni giorno

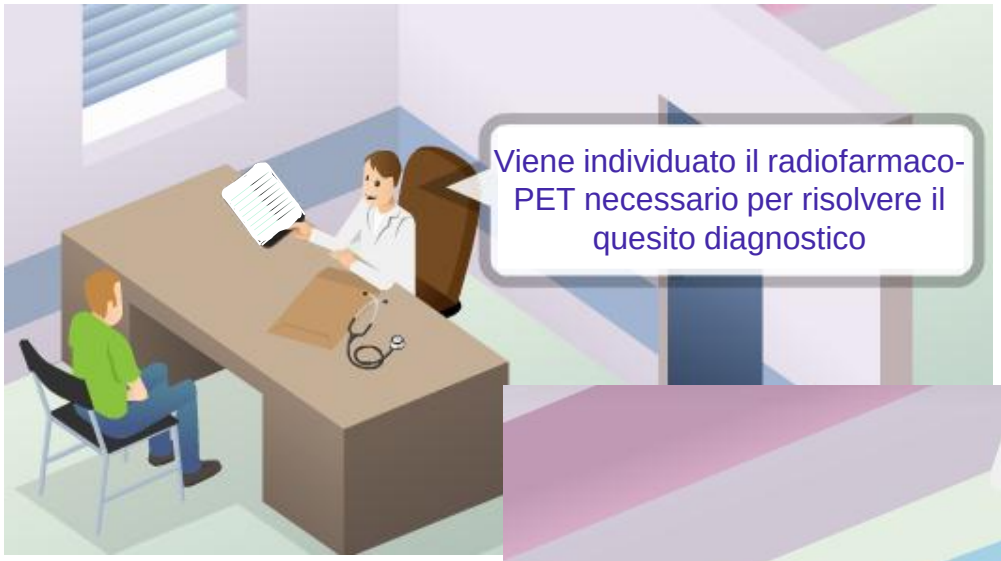
Caratteristiche del radiofarmaco-PET

- la struttura molecolare è fondamentale per la sua biodistribuzione, ma il vero “principio attivo” è la radiazione emessa
- sono somministrati in quantità ponderalmente minime e le reazioni avverse sono eccezionali (Radiofarmaco-Vigilanza)
- la radioattività si riduce rapidamente nel tempo (Fluoro-18, Carbonio-11, Gallio-68..)
- vengono preparati il giorno stesso dell’utilizzo e sono somministrati per i.e. (a parte qualche rara eccezione)
- necessitano generalmente del ciclotrone per la produzione del radioisotopo
- l’emissione è di un positrone, che a seguito del fenomeno di annichilazione produce due fotoni gamma coincidenti di 511keV

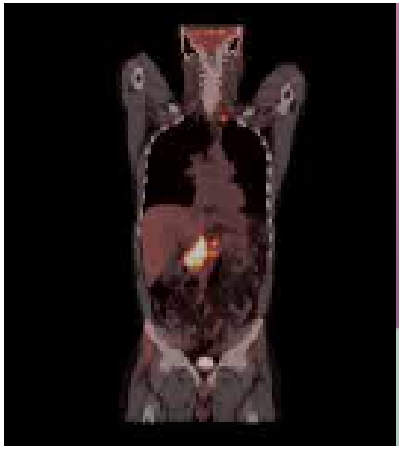




Anamnesi e somministrazione del radiofarmaco

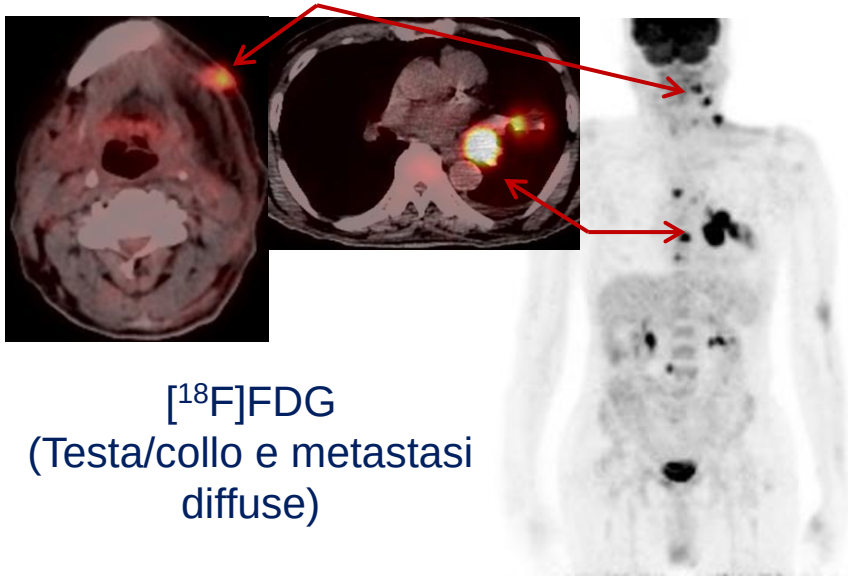


PET/CT: una tecnica di consolidato uso

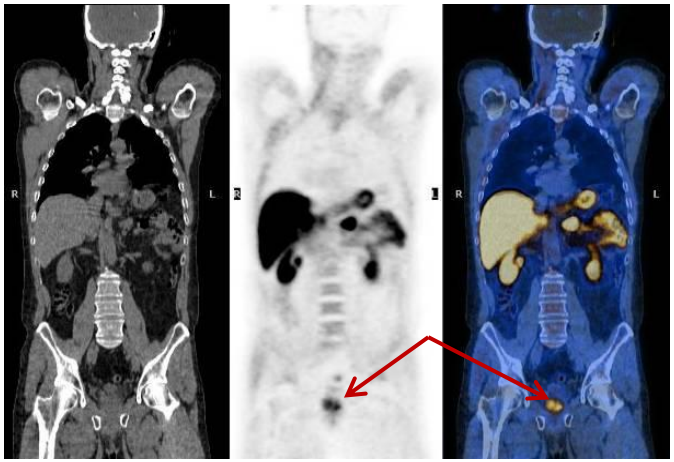


FUSIONE IMMAGINI TAC+PET

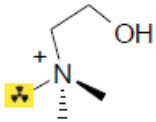
La PET/CT e i radiofarmaci positrono emettitori

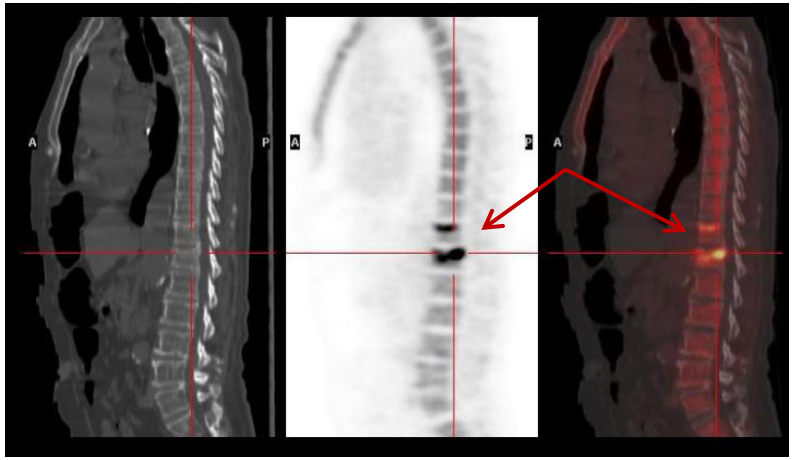


[^{18}F]FDG
(Testa/collo e metastasi diffuse)



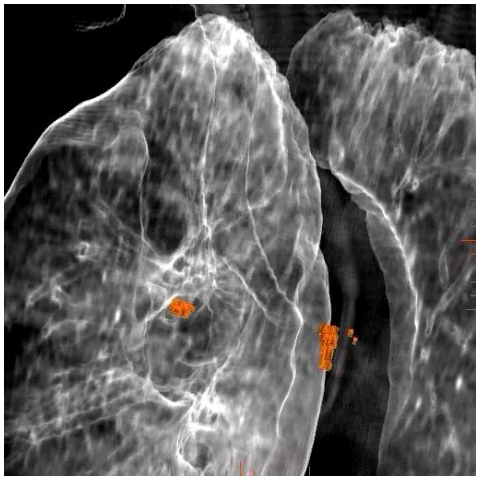
[^{11}C]Colina
(Cancro alla prostata)



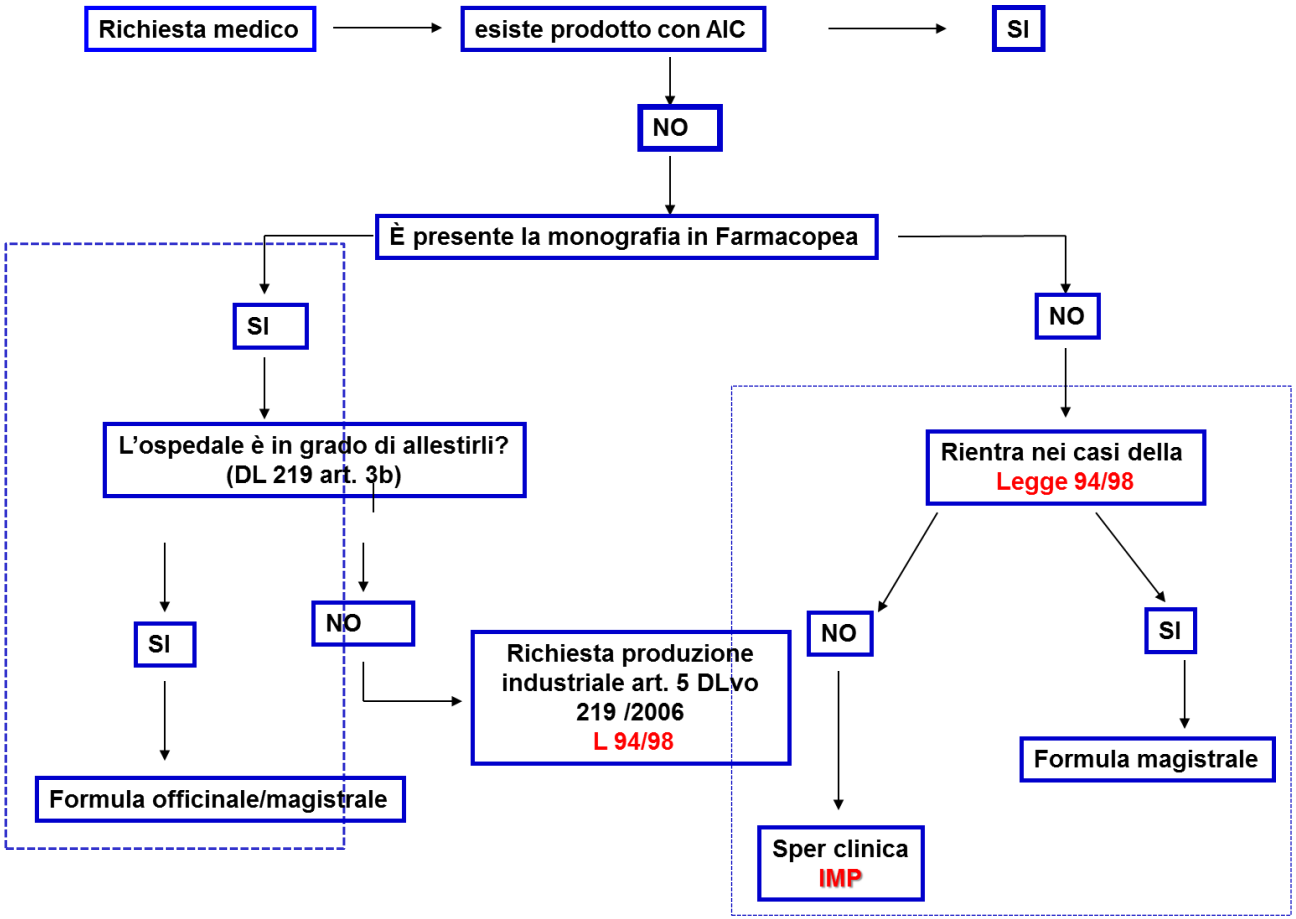


NaF

[^{18}F]Fluoruro
(paziente con metastasi ossee)



Come scegliere e disporre di un radiofarmaco



Medico Nucleare

Radiofarmacista

I radiofarmaci-PET in ospedale

I radiofarmaci-PET sono considerate delle preparazioni galeniche “ad elevata complessità” e vengono preparati nelle radiofarmacie presso le Medicine Nucleari

LA RADIOFARMACIA-PET OSPEDALIERA SI CARATTERIZZA PER:

1) elevata specializzazione del personale operante (radiofarmacista o chimico-farmaceutico, TSRM, fisico sanitario, biologo..)
2) classificazione farmaceutica degli ambienti secondo NBP-MN
3) presenza di sistemi automatizzati di produzione (moduli di sintesi) e frazionamento
4) presenza di sistemi per l’esecuzione di Controlli di Qualità per il rilascio per uso clinico (HPLC, GC, sistemi rilevazione endotossine batteriche etc.)
5) presenza di ciclotrone (quasi sempre presente tranne casi particolari)

I RADIOFARMACI VENGONO PREPARATI IN RADIOFARMACIA OSPEDALIERA

In base alle monografie della Farmacopea Europea
(oltre 60 monografie per i radiofarmaci)

Come IMP in sperimentazioni cliniche no-profit sulla base di dati riportati in letteratura

Le Norme di Buona Preparazione in MN

Le Norme di Buona Preparazione in Medicina Nucleare (NBP-MN) sono state pubblicate in G.U. il 21/07/2005 e sono entrate in vigore a partire dall'1 luglio 2011

«LA QUALITÀ DEL PRODOTTO SI COSTRUISCE DURANTE IL PROCESSO DI PREPARAZIONE E NON PUÒ ESSERE AFFIDATA SOLO AL CONTROLLO FINALE DEL PREPARATO»

GESTIONE DELLA CLASSIFICAZIONE AMBIENTALE DEI LOCALI

GESTIONE DELLE PROCEDURE OPERATIVE PER L'ESECUZIONE DELLE OPERAZIONI

COSTRUZIONE DI UN METODO DI GESTIONE PER LA TRACCIABILITÀ DEI RADIOFARMACI DAL LORO ALLESTIMENTO FINO ALL'USO CLINICO

COSTRUZIONE DI UN OPPORTUNO SISTEMA DI QUALITA'

Il ruolo della Farmacopea Europea

E' un riferimento normativo, e dunque uno strumento, **essenziale** per l'operato del radiofarmacista….e non solo. I fruitori sono:

- autorità di Registrazione e Controllo dei Medicinali
- produttori di materie prime e di prodotti medicinali finiti
- produttori dei materiali dei contenitori
- chi prepara medicinali (formule *magistrali e officinali*)

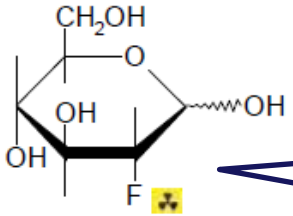
L'obiettivo è quello di armonizzare le legislazioni nazionali relative alla produzione, la circolazione e la distribuzione di medicinali in Europa

Il gruppo 14 e una commissione di esperti lavora per l'inserimento di nuove Monografie

Se è presente la monografia in EPh di un radiofarmaco-PET e ne viene eseguito l'allestimento ed i CQ nel rispetto di questa, NON è necessario intraprendere il percorso della Sperimentazione Clinica

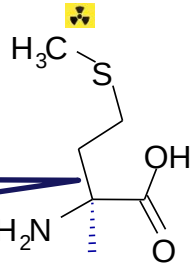
Monografie di radiofarmaci-PET in Eur. Pharm.

Acqua (15O) preparazione iniettabile (*1582*)
Ammoniaca (13N) preparazione iniettabile (*1492*)
Carbonio monossido (15O) (*1607*)
Fludeossiglucosio (18F) preparazione iniettabile (*1325*)
Flumazenil (*N*-[11C]metile) preparazione iniettabile (*1927*)
L-Metionina (11)metile) preparazione iniettabile (*1617*)
Ossigeno (15O) (*1620*)
Raclopride ([11C]metossi) preparazione iniettabile (*1924*)
Sodio acetato (11C) preparazione iniettabile (*1920*)
Sodio fluoruro (18F) preparazione iniettabile (*2100*)
FluoroDopa (18F) preparazione iniettabile *(1918)*
Gallio (68Ga) Edotreotide preparazione iniettabile *(2482)*



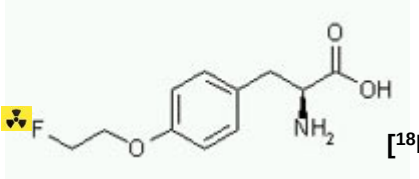
[18F]FDG

2014 *(Pharmaeuropa)*
Alovudine (18F) injection (2460) - [18F]FLT
Fluoromisonidazole (18F) injection (2459) - [18F]FMISO

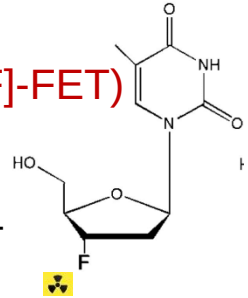


[11C]METIONINA

..in futuro
Choline (11C) (2462), [18F]Fluoro-Ethyl Choline, FETFluoroEthyl-L-Tyrosine ([18F]-FET)



[18F]FET

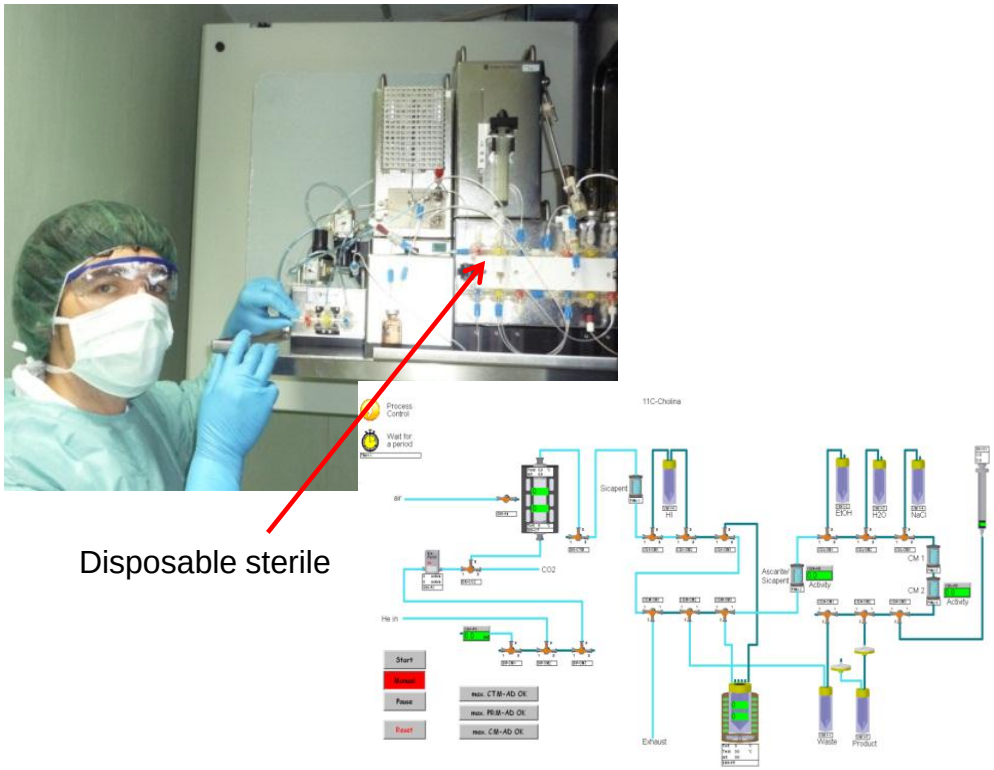


[18F]FLT

Sistemi automatizzati per la produzione di radiofarmaci-PET

- le radioattività soggette a sintesi radiochimica sono elevate
- viene garantita la riproducibilità di radiosintesi (non operatore-dipendente)
- l'ambiente di radiosintesi è in cella schermata e di grado farmaceutico «C»
- registrazione utile alla redazione di un batch-record
- GMP compliance

K Hamacher, J Nucl Med (1986)



Nuovi concetti di sistemi automatizzati

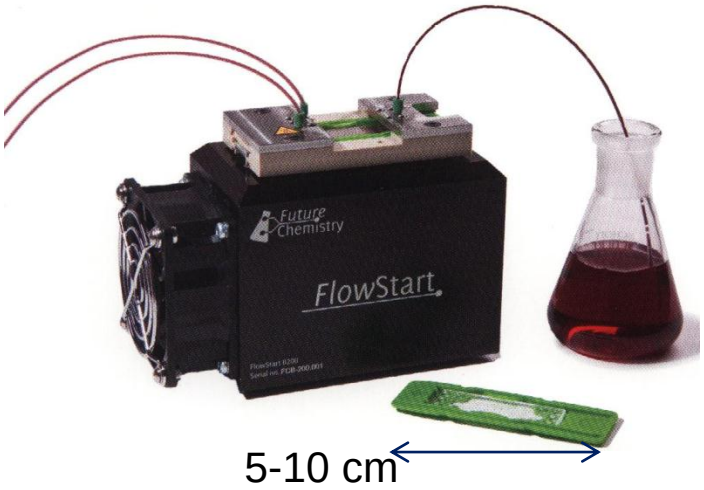
GOALS

- Riduzione del tempo di sintesi
- Aumento delle rese
- Sintesi traccianti ad alta attività specifica
- Batch personalizzato per radiofarmaco/paziente

Approccio microfluidico

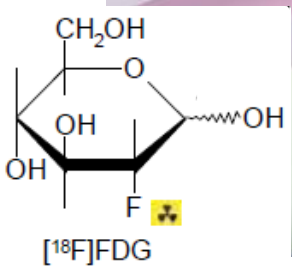
sintesi 30 volte più veloci (1-2 min)
minor consumo di reagenti (> Attività specifica)
dose on demand per uso clinico

Approccio chip-chemistry



C. Lee, Science (2005)

Produzioni ed uso quotidiano di [^{18}F]FDG

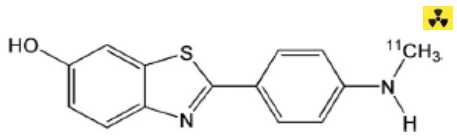


[^{18}F]FDG

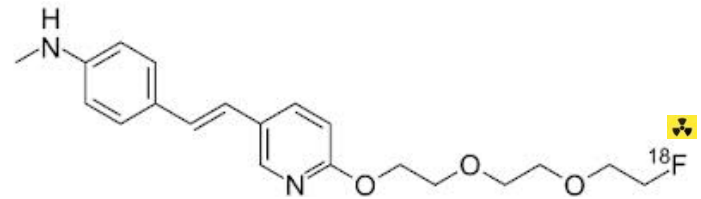
D.M.19 nov. 2003

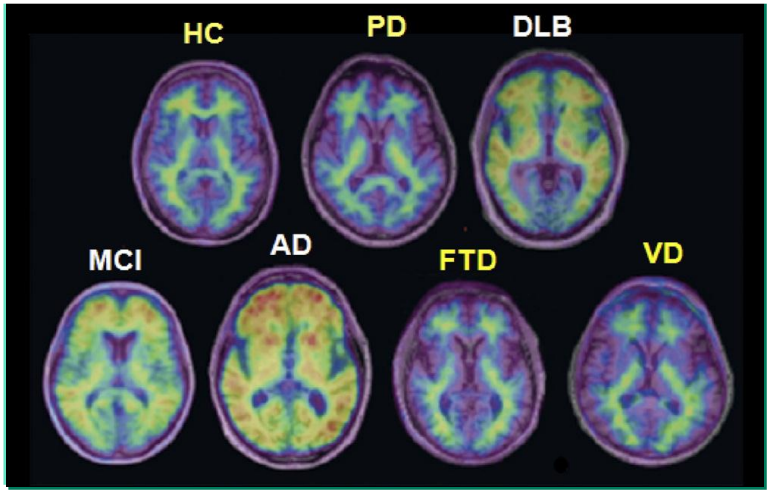
[^{18}F]Florbetapir: un radiofarmaco-PET non oncologico

FDA ha approvato l'uso di "Amyvid" per l'imaging della patologia di Alzheimer ad Aprile 2012 ed EMA in Ottobre 2012, ma le sperimentazioni cliniche sono ancora attive in Europa. Attualmente in Italia è autorizzato [^{18}F]FDG come estensione di indicazione riportato nell'allegato 6 (AIFA) per la diagnosi differenziale tra AzD e altre forme di demenza, in particolare la demenza vascolare e la demenza frontotemporale.



[^{11}C]PiB compound B





Uptake nei depositi cerebrali di β amiloide
Sensitività del **92%**
Specificità del **100%**

Compilazione del «**Radiopharmacy data form**» e preparazione delle dosi per i pazienti reclutati per lo studio

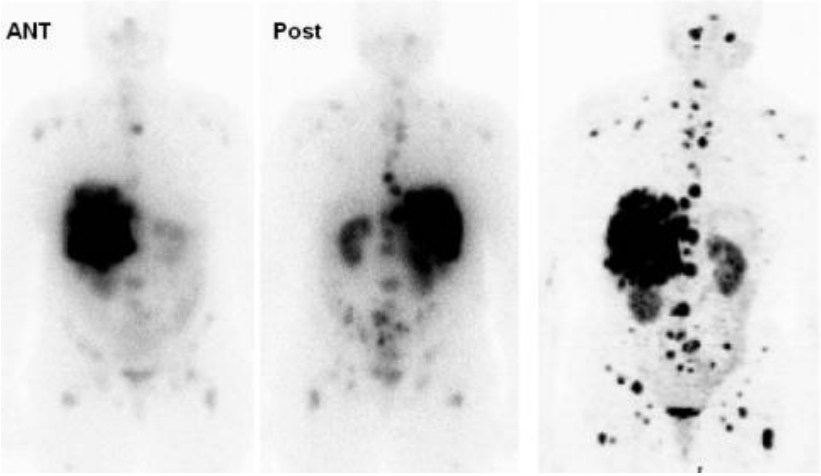
[^{68}Ga]DOTATOC per la valutazione dei NETs

La monografia ^{68}Ga-edotreotide injection è stata inserita in Farmacopea Eur. (Gennaio 2013). «[^{68}Ga]DOTATOC nella diagnostica per immagini mediante Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) per lo studio di neoplasie umane di derivazione neuroendocrina: analisi comparativa dell'impatto clinico e farmaco-economica con [^{111}In]Octreoscan]»

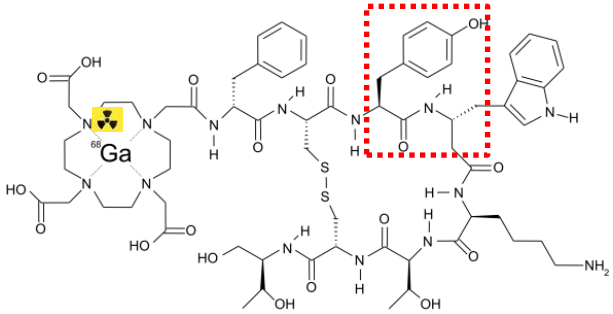
[^{68}Ga]DOTATOC vs [^{111}In]Octreoscan

[^{68}Ga]DOTATOC presenta una chiara superiorità :

-maggiore risoluzione spaziale strumentale
-maggiore accuratezza diagnostica (< falsi positivi)
-minor esposizione radioattiva del paziente
-riduzione dei tempi d'esame (da 48 ore a 20 min)
-rapida evasione delle richieste cliniche
-non necessita di un centro PET con ciclotrone



[^{111}In]Octreoscan (ant e post) **[^{68}Ga]DOTATOC**



HR Maecke, J Nucl Med (2005)

DOTATOC sst2
DOTATATE > sst2
DOTANOC sst2/sst3/sst5

V. Rufini, J Nucl Med (2006)

Il radiofarmacista nelle preparazioni in Medicina Nucleare PET

http://www.aimn.it/lex/lex.php
http://www.aimn.it/mail/mail.php
www.agenziafarmaco.it/
www.sifoweb.it/
http://www.ema.europa.eu
http://www.edqm.eu/en/European-Pharmacopoeia-1401.html
http://www.eanm.org/
www.fda.gov/
www.clinicaltrials.org

Mattia Riondato mattia.riondato@unige.it

IRCSS AOU San Martino IST – Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro