

Формулы Фармации. 2022. Т. 4, № 3. С. 27–42

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Научная статья

УДК 615.038; 616-006.04; 539.1; 53.043; 53.047

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf239422>

Аспекты проблемы проведения клинических исследований современных таргетных радиофармацевтических препаратов

© 2022. Э. З. Рабинович¹, А. Ю. Савченко¹, В. Ю. Сухов², В. В. Перелыгин³

¹Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

²Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Рабинович Эдуард Зиновьевич; ramedusan@mail.ru

АННОТАЦИЯ. По результатам нашего исследования отражена точка зрения авторов на проблему проведения клинических испытаний радиофармацевтических лекарственных препаратов с учетом активного современного развития ядерной медицины. В связи с этим рассмотрены вопросы особенностей структуры таргетных радиофармацевтических лекарственных препаратов от их разработки до организации проведения клинических исследований в России и зарубежом. Раскрыты особенности того, что таргетные лиганды, доставляющие активные диагностические и терапевтические изотопы в опухолевые клетки, сами по себе не оказывают биологического действия, а основной активный компонент – радионуклид – используется в диапазоне разрешённых для диагностики и терапии доз излучения. В связи с этим обосновывается отсутствие необходимости проведения I фазы клинических исследований и упрощение дизайна II и III фаз исследований для диагностических радиофармацевтических лекарственных препаратов. Отдельно рассматриваются подходы к клиническим исследованиям терапевтических радиофармацевтических лекарственных препаратов с учётом известных доклинических и клинических результатов, их эффективности и радиационной безопасности. На примере клинического случая приведены сцинтиграммы исследований эффективности визуализации опухолей и метастазов с использованием различных диагностических радиофармацевтических лекарственных препаратов методами ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ, в результате чего мы обращаем внимание на особенности проведения клинических исследований в онкологии радиофармацевтических лекарственных препаратов с высокоэнергетическими и наиболее перспективными α -радионуклидами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические исследования; радиофармацевтические лекарственные препараты; таргетные лекарственные препараты; тераностика; дизайн лекарственных препаратов; ядерная медицина

СОКРАЩЕНИЯ:

РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты; РНД – радионуклидная диагностика; ПЭТ – позитронно-эмиссионный томограф; КТ – компьютерный томограф; ОФЭКТ – однофотонный эмиссионный компьютерный томограф; РПЖ – рак предстательной железы; PSMA – Prostate-specific membrane antigen; DOTA – Dodecane tetraacetic acid; GMP – надлежащая производственная практика; КИ – клиническое исследование; НЭО – нейроэндокринные опухоли; ПКТ – прокальцитонин; ЕАЭС – Евразийский экономический союз.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается усиление интереса врачей к радиофармацевтическим лекарственным препаратам. По прогнозу агентства MarketsandMarkets рынок ядерной медицины вырастет с 4,8 миллиарда долларов в 2021 году до 7,5 миллиарда к 2026 г. с совокупным среднегодовым темпом роста в 9%. В государственный реестр лекарственных средств внесены сведения о 107 радиофармацевтических лекарственных препаратах (РФЛП) тридцати непатентованных наименований, в которых использованы 19 изотопов [1, 2].

В современной ядерной медицине произошёл существенный прорыв в создании и клиническом применении РФЛП, содержащих таргетный носитель-вектор, обеспечивающий избирательную селективную доставку, накопление и удержание связанного с ним диагностического или терапевтического радионуклида непосредственно в клетки злокачественных опухолей, обеспечивая их эффективную диагностическую визуализацию или локальную радиотерапию без существенного лучевого поражения, как рядом лежащих, так и отдалённых органов и тканей. Этот подход был развит и внедрён в виде принципа тераностики, уникальность которого заключается в использовании одинаковой таргетной молекулы в составе РФЛП как для радионуклидной диагностики (РНД), так и для радионуклидной терапии (РНТ) [3].

В государственный реестр лекарственных средств внесены сведения о 107 РФЛП тридцати непатентованных наименований, в которых использованы 19 изотопов [4, 5]. По мнению фармацевтических специалистов для расширения номенклатуры используемых изотопов придется работать над импортозамещением с созданием аналогов незарегистрированных в России препаратов зарубежного производства, а также разрабатывать и производить отечественные оригинальные РФЛП, которые будут соответствовать мировому уровню [6–8].

Однако для оценки соответствия РФЛП мировому уровню, по нашему мнению, необходима организация клинических испытаний, соответствующих международным стандартам. Это сложная задача, решение которой в ближайшее время зависит в том числе от продолжения испытаний на протяжении всего жизненного цикла РФЛП до их вывода на рынок.

Следует отметить, что даже в странах с высоким развитием биомедицинских технологий не хватает ресурсов для проведения клинических испытаний новых РФЛП.

Цель исследования – обоснование отсутствия необходимости проведения клинических I фазы исследований и упрощение дизайна II и III фаз исследований для диагностических РФЛП. Отдельно рассматриваются подходы к клиническим исследованиям терапевтических РФЛП с учётом известных доклинических и клинических результатов их эффективности и радиационной безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследований являлись международные и российские нормативные правовые акты и документы фармацевтической отрасли. Методологическую основу исследований составил комплекс общенаучных методов изучения: аналитический, системно-структурный, сравнительный.

Для определения новых подходов и трактовки путей решения современного состояния клинических исследований РФЛП изучены и проанализированы научные материалы в полнотекстовых и реферативных базах.

Далее целенаправленно осуществлен обзор результатов особенностей клинических исследований, отдельно диагностических и терапевтических РФЛП, с учетом их химической структуры и соблюдения условий радиационной безопасности. Рассмотрен пример клинического случая применения терапевтического РФЛП в онкологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основное отличие известных нам РФЛП для тераностики это – наличие в их составе различных радиоизотопов со специальными характеристиками и составом вспомогательных веществ, обеспечивающих: связывание (мечение) таргетного носителя радиоизотопом, адекватные параметры для введения образующегося радиоактивного комплекса и его устойчивость в организме. При проведении диагностической и терапевтической процедур современные таргетные РФЛП в основном вводят внутривенно, чтобы обеспечить максимально быструю доставку комплекса с активным однофотонным или 2-х фотонным γ -излучающим изотопом с целью селективной и специфической ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ визуализацию опухоли и её метастазов с последующим как можно более быстрым внутривенным введением терапевтического РФЛП с аналогичным таргетным носителем, доставляющим высоко энергетический β или α -излучающий изотоп в опухолевые клетки. При этом возникает уверенность, что таргетный носитель также достигнет этих клеток-мишеней и осуществит локальную клеточную лучевую терапию. Важным является тот факт, что при методе тераностики, первичная РНД осуществляется как можно с меньшими дозами энергии излучения и незначительным временем полураспада изотопа с целью достижения как можно более быстрого выведения радиоактивного комплекса из организма, т.е. обеспечения оптимальной фармакокинетики. С этой целью чаще всего используется ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In , ^{67}Ga при ОФЭКТ/КТ и ^{18}F , ^{68}Ga при ПЭТ/КТ диагностике. При проведении РНТ используются радионуклиды с большим временем полураспада, обеспечивающие длительное локальное лучевое воздействие для достижения лучшего эффекта радиотерапии. Однако для этой цели наиболее приемлемы изотопы с оптимальным соотношением времени полураспада и мощности излучения. В настоящее время наиболее оптимальными и часто используемыми для РНТ являются β -эмиттеры: ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{188}Re , а особенно перспективными в плане будущего медицинского применения α -эмиттеры: ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{212}Pb , ^{229}Th .

Таргетные РФЛП представляют комплекс трёх основных компонентов: таргетная молекула – лиганд, бифункциональный хелатор и связывающий активный радионуклид (рис. 1).

В качестве таргетной молекулы (лиганда) в современных РФЛП для тераностики используют короткие пептиды (малые молекулы), являющиеся аналогами активных центров белковых рецепторов, гиперэкспрессируемых опухолевыми раковыми клетками. Так в наиболее продвинутой и используемой в настоящее время

тераностической схеме при РНД и РНТ распространённого метастатического рака предстательной железы (РПЖ) характерен возникающий при введении РФЛП комплекс: PSMA рецептор – PSMA пептид. В качестве же хелатора наиболее применяется DOTA, как для ПЭТ/КТ диагностики с ^{68}Ga , так и для РНТ с ^{177}Lu [9]. При этом единый для РНД и РНТ лигандно-хелатирующий комплекс имеет следующую химическую структуру (рис. 2а), а ^{68}Ga хелатируется в структуре DOTA, как показано на рис. 2б.

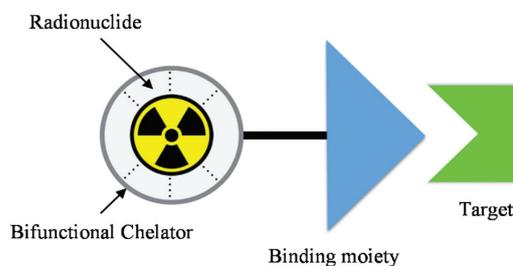
В свою очередь, пептидный лиганд, имеет конечную линкерную группу (линкёр) молекулярный фрагмент, ковалентно связанный с пептидом, имеющий реакционноспособные функциональные группы, которые обычно связаны с хелатором. Линкёр может быть соединён со спейсером, который далее связан с хелатором. В качестве линкёра используется одна или ряд аминокислот. Спейсер может представлять собой простую ковалентную связь, но может быть и добавочной химической структурой. Линкер и спейсер важны для улучшения фармакологических свойств, таких как аффинность к рецепторам, способность интернализироваться всему целевому комплексу с радионуклидом в опухолевые клетки, подходящее биораспределение, увеличение стабильности РФЛП в организме, в частности, при использовании высокоэнергетических терапевтических радионуклидов [10]. Особенности клинических исследований РФЛП на основе современных целевых пептидов изложены в основной части настоящей статьи.

Помимо класса РФЛП на основе целевых пептидов, другим классом целевых РФЛП, нашедшим широкое применение в онкологии, являются остеотропные терапевтические радионуклиды (^{89}Sr , ^{223}Ra) и комплексы бифосфонатных носителей с различными диагностическим и терапевтическим радионуклидами ($^{99\text{m}}\text{Tc}$; ^{188}Re , ^{153}Sm), селективно накапливающиеся в участках костного матрикса с повышенным метаболизмом путём конкурентного замещения кальция, в частности, при остеобластических метастазах злокачественных опухолей. Особое место занимают РФЛП для РНД и РНТ на основе бифосфоната 3 поколения – золедроновой кислоты (ЗК) с соответствующими радионуклидами, остеотропные не только к участкам скелета с остеобластическими, но и с остеокластическими метастазами [11, 12].

В соответствии с принципами тераностики химическая структура целевого комплекса у современных РФЛП для РНД и РНТ одинакова, что является принципиальным для оценки их эффективности и безопасности при проведении клинических исследований. Это обусловлено тем фактом, что целевой комплекс не является активным соединением, тем более фармакологической субстанцией, а безопасность и эффективность РФЛП зависит от дозы, биораспределения и выведения радионуклида, являющегося активным веществом РФЛП.

Особенности клинических исследований диагностических РФЛП

Диагностический радионуклид позволяет провести внешнее сканирование с визуализацией опухолевых очагов методом ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ за счёт связывания целевой молекулы лиганда с рецепторами опухолевых клеток с дальнейшим проведением, накоплением и удержанием радионуклида в клетках опухоли.



Bifunctional Chelator – бифункциональный хелатор, Binding moiety – связывающий компонент, Target – объект связывания, Radionuclide – радионуклид

Рис. 1. Схематическое изображение целевого радиофармацевтического препарата
Fig. 1. Schematic representation of a targeted radiopharmaceutical

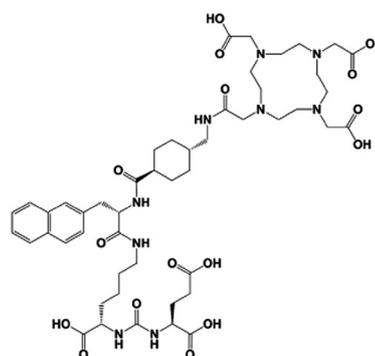


Рис. 2а. Хелатный комплекс PSMA-617-DOTA
Fig. 2а. Chelate complex PSMA-617-DOTA

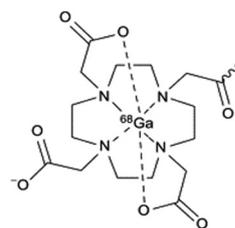


Рис. 2б. Связывание ^{68}Ga в структуре DOTA
Fig. 2b. Binding of ^{68}Ga in the DOTA structure

Существуют характеристики, которые важны в качестве исходных требований к РФЛП для успешного проведения клинического исследования диагностических РФЛП с оценкой эффективности и безопасности:

- распад радионуклида должен находиться в определённых диапазонах энергии излучения (150–200 кэВ при ОФЭКТ/КТ и 500–520 кэВ при ПЭТ/КТ) для достаточной чувствительности и качественной визуализации;
- достаточные количества РФЛП для томографического обнаружения и селективной визуализации (20–30 мкг лиганда для ОФЭКТ и 50–100 мкг для ПЭТ/КТ);
- не должны содержаться в инъекционном радиоактивном растворе твёрдые частицы и коллоиды (особенно для β -эмиттеров), т.к. при этом увеличивается доза облучения не таргетируемых систем и органов пациента;
- период полувыведения для РФЛП, визуализируемых ОФЭКТ/КТ, должен составлять не менее 3 часов, а для визуализации ПЭТ/КТ – до 1 часа;

- радионуклид не должен быть загрязнён другими радионуклидами того же элемента, ни даже его стабильными нуклидами;
- РФЛП должны иметь наибольшую удельную активность;
- таргетная молекула-лиганд должна быть не токсичной и не проявлять физиологических эффектов (одно из основных свойств);
- РФЛП должны быть приготовлены для быстрого использования и легко вводиться в организм;
- РФЛП должен быстро и точно достигать клеточной мишени по назначению.

Как ранее отмечалось, таргетный фрагмент РФЛП, состоящий из молекулы лиганда и хелатора, не оказывает физиологического и побочного действия в виде реакции на введение в организм. Поэтому его количество, даже при использовании в качестве таргетной молекулы известного фармакологически активного соединения, должно быть ниже пороговой дозы при однократном введении по схеме «доза–эффект». Например, при введении РФЛП для диагностики НЭО однократная доза октреотида или его модифицированного аналога составляет не более 30 мкг, что ниже дозы 100 мкг, приводящей к клинически определяемой реакции организма. При этом типе КИ единственным активным веществом является диагностический радионуклид, и его доза γ -излучения также должна быть в пределах разрешённого диапазона [13]. В этом отношении использование диагностических изотопов для визуализации с помощью ОФЭКТ/КТ предпочтительнее в плане радиационной безопасности в начальный период по сравнению с позитронными эмиттерами при ПЭТ/КТ, для проведения которого нужна доза в 3,5 раза выше. Однако, учитывая, что диагностические позитронные эмиттеры имеют короткий период полураспада (около 1 часа), а наиболее широко используемый эмиттер для ОФЭКТ/КТ (^{99m}Tc – 6 часов), общая поглощённая доза радиации организмом будет примерно одинаковой и безопасной для пациента. При этом основная лучевая нагрузка на организм при ПЭТ/КТ будет в большей степени определяться КТ, чем РФЛП [14].

В связи с отсутствием физиологического действия таргетного носителя и нахождении дозы облучения в пределах хорошо проверенного в многочисленных КИ

и разрешённого в нормативных документах диапазона γ -излучения, при проведении КИ диагностических РФЛП на онкологических больных не целесообразен выбор безопасной и эффективной дозы радионуклида, т.к. она заранее известна и нормирована. Поэтому при проведении КИ оценивается диагностическая эффективность по показателям чувствительности (по величине КДН), селективности (выявление локальных очагов) и специфичности (при возможности морфологического контроля ложных результатов). Также оцениваются фармакокинетические показатели: накопление в опухолевых очагах, в здоровых тканях и органах, распределение радионуклида в организме, темп его выведения, общая и локальная дозиметрия для оценка поглощённых доз в органах, тканях и во всем организме [15].

Исследование показало что, современные диагностические РФЛП как для ОФЭКТ/КТ, так и для ПЭТ/КТ визуализации, вводятся однократно и имеют короткий период полураспада, что не требует изучения их биологической токсичности. Однако существует риск первичного и отставленного неблагоприятного воздействия радиации на пациента при их применении. В связи с этим в настоящее время широко используемые изотопы в составе современных диагностических РФЛП подробно изучены с позиций радиационной безопасности и используются в диапазоне стандартных принятых доз излучения. Поэтому в процессе клинического исследования и применения РФЛП нет необходимости изучения радиационной безопасности в виде оценки биологической токсичности и достаточно проведения дозиметрического контроля пациента. Основные характеристики излучения наиболее применяемых изотопов для диагностических РФЛП приведены в таблице 1.

Основной вывод из приведённых характеристик радионуклидов для диагностических РФЛП: γ -эмиттеры имеют длительный период полураспада, но меньшие энергии излучения, что позволяет их производить в промышленных условиях или с использованием генератора, например, ^{99m}Tc , и поставлять в клинику для приготовления с использованием наборов-прекурсоров, изготовленных в условиях производства GMP и имеющих сертификат контроля качества в соответствии с утверждённой НД. Более того, длительный период

Радиационные характеристики диагностических изотопов

Табл. 1.

Radiation characteristics of diagnostic isotopes

Table 1.

Радионуклид Radionuclide	Тип эмиссии Issue type	$T_{1/2}$, час $t_{1/2}$, hour	Средняя энергия излучения, KeV Average radiation energy, KeV	Метод исследования Research method
^{99m}Tc	γ	6	140	ОФЭКТ/КТ SPECT/CT
^{123}I	γ	13	159	ОФЭКТ/КТ SPECT/CT
^{111}In	γ	67	143; 245	ОФЭКТ/КТ SPECT/CT
^{67}Ga	γ	77	93; 184; 300	ОФЭКТ/КТ SPECT/CT
^{68}Ga	β^+	1,1	511	ПЭТ/КТ PET/CT
^{18}F	β^+	1,8	511	ПЭТ/КТ PET/CT

полураспада γ -эмиттеров позволяет производить полностью готовые РФЛП в виде радиоактивных растворов для внутривенного введения в условиях специального производства в соответствии с требованиями РФ [16], проводить КИ и выводить их в оборот, например, отечественный РФЛП МИБГ I [13, 16, 17], используемый для диагностики НЭО, в том числе в детской клинической практике. С другой стороны, позитронные β -эмиттеры имеют короткий период полураспада и их производство в промышленных условиях не имеет смысла в плане невозможности оптимальной логистики. Поэтому производство РФЛП для проведения КИ необходимо осуществлять непосредственно в медицинских организациях, что требует соблюдения существующих нормативных требований РФ [17].

Также необходимо учитывать то, что для инъекционных ЛС [18], в РФ не требуется проведения КИ диагностических РФЛП, имеющих зарегистрированные аналоги с целью их регистрации и выведения на рынок. КИ не проводятся, в случае разработки генерика, зарегистрированного в РФ или за рубежом РФЛП в соответствии с регуляторными требованиями.

В случае незначительных изменений только структуры таргетного носителя с сохранением его дозы, не приводящих к его физиологическому и/или токсическому действию и при сохранении дозы диагностического радионуклида, нет необходимости проводить КИ, так как целью является улучшение диагностической эффективности обычно вследствие улучшения биораспределения, что может быть доказано в доклинических исследованиях и подтверждено в пострегистрационных КИ 4 фазы.

При проведении КИ диагностического РФЛП с другим таргетным носителем в сравнении с известным аналогом, но с одинаковым известным радионуклидом необходимо, чтобы исследователи заранее знали свойства и безопасность готового РФЛП или набора, включающего таргетный лиганд, вспомогательные вещества и характеристики зарегистрированного радионуклида или генератора для его элюирования. Приготовленный по утверждённой инструкции РФЛП не требует контроля качества перед началом КИ. Как уже отмечалось, в этом случае нет необходимости проведения 1 фазы КИ для оценки безопасности различных доз активного изотопа. В этом случае возможно проведение КИ по общему дизайну 2 и 3 фазы с подбором оптимальных доз как носителя, так и изотопа, направленных на определение эффективности и биораспределения по типу «доза-эффект». При этом целесообразно использование сравнительного дизайна при наличии зарегистрированного аналога или без использования сравнительного дизайна при отсутствии зарегистрированного аналога. При анализе данных проведённого КИ достаточно провести сравнение с опубликованными результатами КИ исследованного за рубежом аналога РФЛП.

В случае инновационного изменения структуры таргетного носителя с целью достижения улучшенного биораспределения и большей эффективности диагностики при соблюдении условия сохранения дозы активности используемого в РФЛП радионуклида достаточно проведения КИ 3 фазы, чтобы обеспечить быстрый выход в клиническую практику новых РФЛП.

Примером достижения оптимального результата такого подхода является разработка, регистрация и вывод в обращение отечественного РФЛП «Октреотид,¹¹¹In» (АО «Фарм-Синтез»), аналога известного зарубежного РФЛП «Октреоскан» (Новартис Фарма), для первичной предоперационной диагностики НЭО, вторичной диагностики метастатических НЭО и контроля их гормонального и химиотерапевтического лечения [19–21]. В отечественном РФЛП «Октреотид,¹¹¹In» использовался тот же таргетный носитель-пентетреотид, что и в РФЛП «Октреоскан». Однако был изменён состав набора-лиофилизата с целью упрощения производства и способа приготовления в клинике перед введением больному. Поэтому было проведено регистрационное КИ 3 фазы на 60 пациентах с использованием не сравнительного дизайна. Было показано благоприятное распределение РФЛП в организме и достигнута ПКТ в виде доказательства КДН равно или более 140% при визуализации первичных НЭО и их метастазов методом ОФЭКТ/КТ. Результаты не уступали опубликованным данным КИ РФЛП «Октреоскан». На рис. 3а и рис. 3б приведены характерные сцинтиграммы собственных исследований РФЛП «Октреотид,¹¹¹In».

В последние годы для диагностики НЭО с использованием РФЛП с γ -эмиттером исследуется ^{99m}Tc-HYNIC-TOC (или ^{99m}Tc-тектротид). В РФЛП в качестве таргетного лиганда используется октреотид, высоко аффинный к SS2 рецепторам, гиперэкспрессируемым НЭО. Преимуществом данного РФЛП является возможность широкого использования в клинической практике, вследствие доступности генераторного изотопа ^{99m}Tc и содержащих тектротид наборов к генератору технеция-99m, зарегистрированных в РФ в качестве медицинских изделий, для приготовления РФЛП непосредственно в клинике перед использованием.

Проведённые КИ показали высокую эффективность данного РФЛП. По данным литературы, чувствительность составляет 87%, специфичность – 86%, положительная прогностическая ценность – 95% и точность 87% [22].

Сцинтиграммы пациентов по данным собственных КИ с использованием ^{99m}Tc-тектротид представлены на рис. 4.

Представленные на рис. 4 сцинтиграммы показывают диагностическую эффективность РФЛП ^{99m}Tc-тектротид в качестве первичного прогностического тестирования НЭО. Кроме того, выявление опухолей мозга является важным и перспективным для дальнейших КИ с целью расширения показаний РФЛП, содержащих октреотид в качестве таргетного лиганда.

Использование ^{99m}Tc нашло развитие при создании, проведении КИ и внедрении диагностики и контроля лечения с помощью РФЛП, содержащих в качестве таргетного лиганда PSMA, гиперэкспрессируемый клетками РПЖ. Эти РФЛП (^{99m}Tc-PSMA) широко исследованы и показали достаточно высокую эффективность. В России данные РФЛП готовятся в клиниках из зарегистрированных наборов к промышленно выпускаемому генератору ^{99m}Tc. Учитывая широкое распространение в мировой практике, известный состав, большой объем КИ, доказавших эффективность и безопасность, данные РФЛП готовятся непосредственно в специальных отделениях клиник [23].

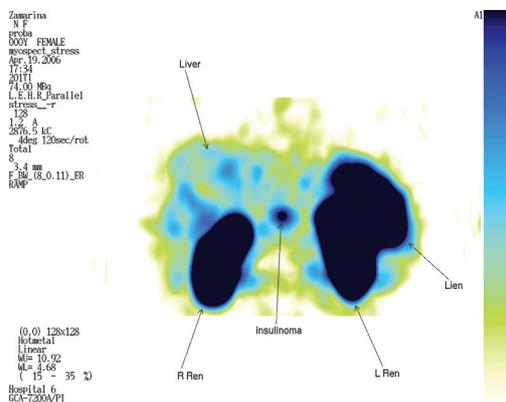
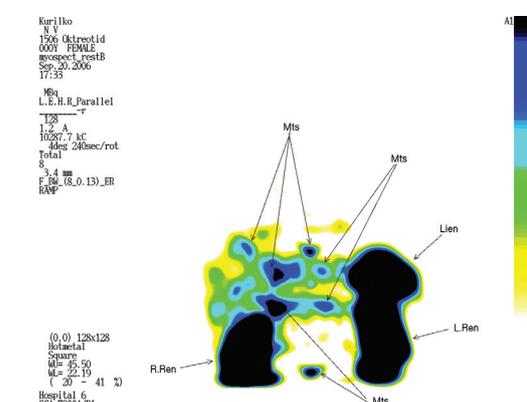


Рис. 3а. Визуализация первичной инсулиномы поджелудочной железы («Октреотид, ¹¹¹In»)
 Fig. 3a. Visualization of primary insulinoma of the pancreas («Octreotide, ¹¹¹In»)



Mts – метастазы / Mts – metastases
 Рис. 3б. Визуализация метастазов в печени и лимфатических узлах у больного со злокачественным АКГТ синтезирующим карциномом лёгкого
 Fig. 3b. Visualization of metastases in the liver and lymph nodes in a patient with malignant ACTH-synthesizing lung carcinoid

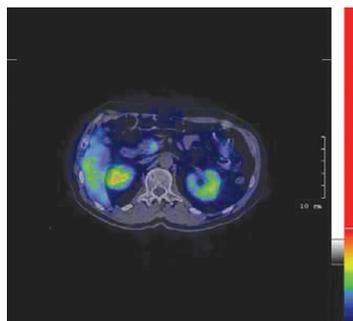
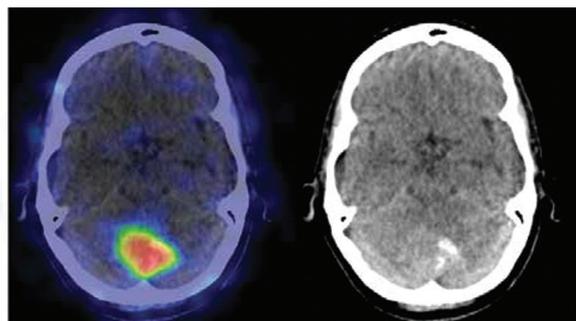


Рис. 4а. Очаг интенсивного накопления в проекции головки поджелудочной железы. Подозрение на НЭО для дальнейшего морфологического подтверждения
 Fig. 4a. A focus of intense accumulation in the projection of the head of the pancreas. Suspicion of NET for further morphological confirmation



Рис. 4б. Очаговая гиперфиксация трейсера при ОФЭКТ/КТ в заднечерепной ямке. Окончательный диагноз: менингиома затылочной доли
 Fig. 4b. Focal hyperfixation of the tracer during SPECT/CT in the posterior fossa. Final diagnosis: meningioma of the occipital lobe



На рис. 5 и 6 представлены скintiграммы результатов КИ с ^{99m}Tc-PSMA, полученные методом ОФЭКТ/КТ с высокой диагностической эффективностью при визуализации метастатического РПЖ [24].

Как уже отмечалось, несмотря на наличие зарегистрированных удобных и широко доступных РФЛП с γ -эмиттерами, в частности с ^{99m}Tc, в последние 2 декады за рубежом произошло развитие, проведение КИ, и внедрение в клиническую практику таргетных диагностических РФЛП с позитронными β -эмиттерами: ¹⁸F и ⁶⁸Ga, позволяющими осуществлять более эффективную визуализацию опухолевых очагов методом ПЭТ/КТ, в том числе, малого размера – менее 1 см. Представленные в таблице 1 характеристики этих радионуклидов указывают на короткий период полураспада при высокой энергии излучения, что затрудняет производство готовых растворов РФЛП для введения пациентам без дополнительного приготовления. Так, при использовании РФЛП с ¹⁸F эта

задача решается путём производства изотопа вблизи нескольких клиник с использованием Циклотрона и дальнейшим изготовлением РФЛП в условиях GMP. Получение ⁶⁸Ga более оптимально, так как используется генератор ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga. Однако получаемый из генератора элюат имеет высокую энергию излучения и требует доочистки с получением стерильного раствора для введения пациенту. С этой целью используется блок синтеза. В РФ как генератор, так и блок синтеза имеются в обращении, но высокая цена и отсутствие зарегистрированных наборов ограничивают использование этого метода только клиниками, имеющими аккредитацию на непосредственное изготовление готовых РФЛП.

На рис. 7 приведены скintiграммы исследования РФЛП ⁶⁸Ga-DOTATATE для диагностики и контроля эффективности терапии НЭО [25].

На рис. 8 приведены скintiграммы исследования диагностической эффективности РФЛП с лигандом ПСМА,

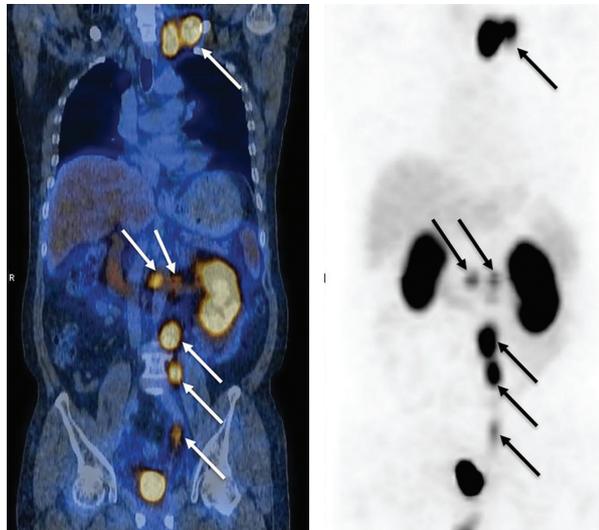


Рис. 5. Проекция максимальной интенсивности (справа) и совмещённые с КТ (слева) ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA ОФЭКТ/СТ изображения пациента 59 лет, ранее перенёсшего радикальную простатэктомию, через 2 часа после введения дозы 740 МБк. Были обнаружены множественные метастазы в лимфатические узлы (обозначены стрелкой), а в левом надключичном лимфатическом узле максимальное отношение опухоли к фону составляет 9,2

Fig. 5. Maximum intensity projection (right) and ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA SPECT/CT superimposed with CT (left) images of a 59-year-old patient who had previously undergone radical prostatectomy, 2 hours after a dose of 740 MBq. Multiple lymph node metastases were found (indicated by an arrow), and in the left supraclavicular lymph node, the maximum tumor-to-background ratio is 9.2

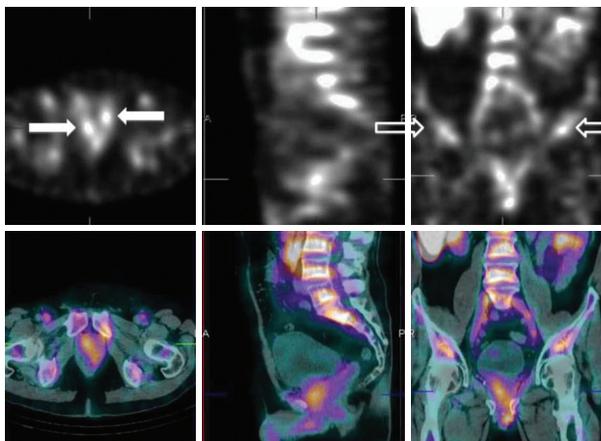


Рис. 6. ^{99m}Tc -PSMA: два очага активности в малом тазу (белые стрелки); неспецифическое поглощение (контурные стрелки); точная локализация очагов на совмещённых ОФЭКТ/КТ изображениях (нижний ряд)

Fig. 6. ^{99m}Tc -PSMA: two foci of activity in the small pelvis (white arrows); nonspecific uptake (outline arrows); exact localization of lesions on combined SPECT/CT images (bottom row)

меченным ^{68}Ga при РПЖ с целью планирования повторной терапии [26]

Представленный клинический случай показывает клиническую значимость проведения вторичной диагностики с РФЛП ^{68}Ga -ПСМА для планирования последующей селективной терапии метастазов РПЖ.

Рассмотренные РФЛП с ^{68}Ga для диагностики НЭО и РПЖ в настоящее время признаны наиболее клинически эффективными и получили широкое применение в клинической онкологии за рубежом. При этом важным является их доступность в широком обороте вслед-

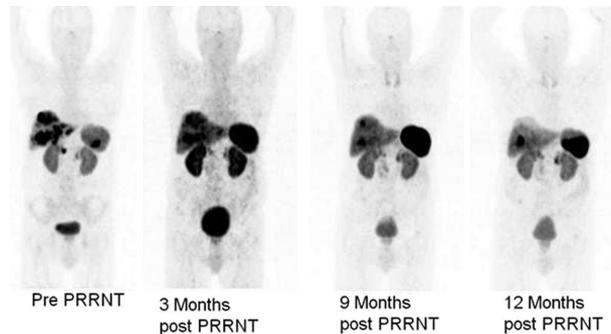


Рис. 7. НЭО – ВИПома, синдром Вернера-Моррисона, высокие дозы депо октреотида (Сандостатин ЛАР). После проведения одного цикла с 5 ГБк ^{90}Y -DOTATATE не было показаний к назначению депо октреотида через 3 месяца, увеличение веса на 15 кг, значительное сокращение опухоли (частичная ремиссия). После 1 года наблюдения – нормальная функция печени и почек Fig. 7. NET – VIPoma, Werner-Morrison syndrome, high doses of octreotide depot (Sandostatin LAR). After one cycle with 5 GBq ^{90}Y -DOTATATE, there was no indication for octreotide depot at 3 months, weight gain of 15 kg, significant tumor reduction (partial remission). After 1 year of observation - normal liver and kidney function

ствие их регистрации регуляторами, в частности FDA и ЕМА, после проведения широких КИ их эффективности и безопасности. Как ранее отмечалось, короткий период полураспада ^{68}Ga не позволяет производить РФЛП в виде готового раствора для введения пациенту. Поэтому за рубежом зарегистрированы и доступны наборы (киты) в виде лиофилизатов для приготовления РФЛП в клинике путём мечения ^{68}Ga , получаемым в виде элюата из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, который также зарегистрирован регулятором. В настоящее время в клинической практике за рубежом используются:

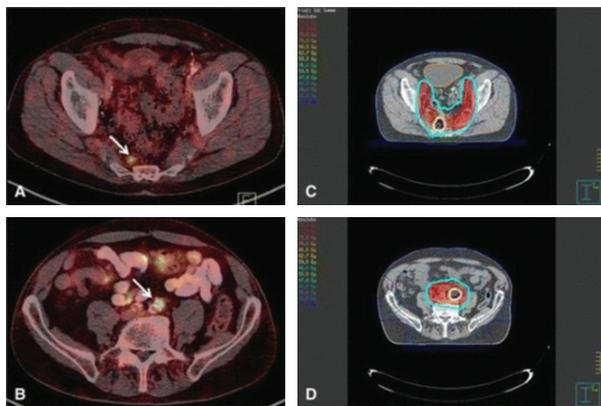


Рис. 8. Пациент с биохимическим рецидивом через 8,4 мес. после радикальной простатэктомии. ^{68}Ga -ПСМА-617 на ПЭТ/КТ выявил метастаз в пресакральной и ретроперитонеальной зонах. Проведено облучения на выявленные пресакральные и подвздошные очаги (буст 66 Гр). После ИМРТ ПСА снизился до 0,02 нг/мл

Fig. 8. Patient with biochemical recurrence after 8.4 months after radical prostatectomy. ^{68}Ga -PSMA-617 on PET/CT revealed metastasis in the presacral and retroperitoneal zones. Irradiation was performed on the identified presacral and iliac lesions (boost 66 Gy). After IMRI, PSA dropped to 0.02 ng/ml

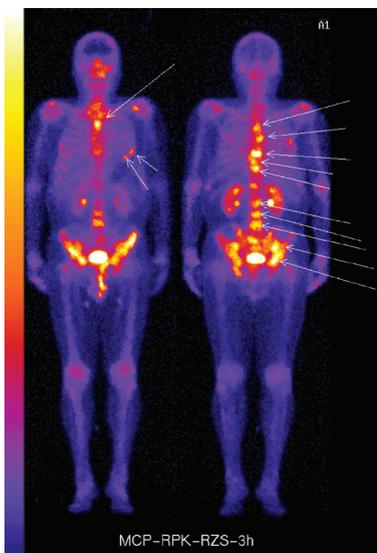


Рис. 9. Визуализация диссеминированного метастатического поражения осевого скелета и лицевой кости при проведении остеосцинтиграфии РФЛП Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Fig. 9. Visualization of disseminated metastatic lesions of the axial skeleton and facial bones during osteoscintigraphy RFLP Rezoscan, $^{99\text{m}}\text{Tc}$

«NETSPOT Kit» – лиофилизат для приготовления ^{68}Ga -DOTA-TATE (Novartis Farma, AG), зарегистрирован в Канаде, США, Швейцарии; «SOMAKIT TOC Kit» – лиофилизат для приготовления ^{68}Ga -DOTA-TOC (Novartis Farma, AG), зарегистрирован в странах ЕС и Британии; «LOCAMETZ Kit» – лиофилизат для приготовления ^{68}Ga -PSMA-11, (Novartis Farma, AG), зарегистрирован в США и Британии.

В мировой практике используют зарегистрированные диагностические РФЛП. Разработка, производство и регистрация дженериков таких РФЛП в РФ важна и вполне реальна. При этом, учитывая, что указанные

РФЛП не зарегистрированы в РФ и ЕАЭС, регистрационные КИ достаточно провести по не сравнительному дизайну 3 фазы, в которых основной целью будет анализ эффективности и биораспределения РФЛП с оценкой радиационной безопасности на основании дозиметрии и расчёта поглощённых доз. Регистрация и введение в оборот в РФ рассмотренных РФЛП позволит обеспечить их повседневное рутинное применение в специализированных отделениях клиник и онкологических диспансеров, оснащённых современным диагностическим оборудованием для ОФЭКТ/КТ и постепенно оснащающихся оборудованием для ПЭТ/КТ.

Преимущество такого подхода отчётливо проявилось в области разработки, проведения КИ, регистрации и внедрения в широкий оборот РФЛП для первичной диагностики, планирования и контроля лечения костных метастазов у больных с различными онкологическими заболеваниями. Данные РФЛП в РФ и в мире зарегистрированы и выпускаются в виде лиофилизированных наборов, содержащих в качестве таргетного лиганда бисфосфонат, а активный изотоп для лечения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ зарегистрирован в качестве субстанции и получается в виде элюата из генератора $^{99\text{m}}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. В настоящее время за рубежом для остеосцинтиграфии методом ОФЭКТ/КТ широко используется РФЛП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, в РФ зарегистрированы и используется в рутинной онкологической практике аналог РФЛП «Технефор, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » (ООО «Диамед») и инновационный отечественный РФЛП «Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » (АО «Фарм-Синтез»), в котором в качестве таргетного лиганда используется золедроновая кислота, обладающая наибольшей аффинностью к костным метастазам, как остеобластического, так и остеолитического типа [27]. На рис. 9 представлены остеосцинтиграммы больного с метастатическим РПЖ, выполненные РФЛП Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в процессе КИ 3 фазы. Данные остеосцинтиграфии показали высокую селективность и специфичность РФЛП, составляющие более 90%. Обращает внимание способность РФЛП выявить не только метастазы осевой части скелета, но и лицевой кости [27].

РФЛП «Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » был зарегистрирован в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения. В связи с тем, что содержащаяся в РФЛП Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ однократная доза золедроновой кислоты составляет 0,3 мг и на порядок ниже принятой терапевтической дозы, равной 4 мг, а доза $^{99\text{m}}\text{Tc}$ выбиралась в пределах установленного и принятого диапазона излучения, регистрационные КИ было проведено без 1 фазы с общим протоколом и дизайном 2–3 фазы, что обеспечило ускорение регистрации и вывод РФЛП в оборот.

В настоящее время зарегистрированные в РФ два РФЛП – Технефор, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и Резоскан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ широко используются в рутинной онкологической практике, в связи с доступностью, простотой приготовления в клинике, обеспечивая потребность онкологических центров и диспансеров без участия в обороте иностранных остеотропных РФЛП.

Особенности клинических исследований терапевтических РФЛП

Радионуклидная терапия (РНТ) определяется дозировкой высокоэнергетического радионуклида в составе таргетного комплекса к мишеням, ассоциированным

с опухолевыми клетками. РНТ представляет собой новый терапевтический метод лечения рака, обеспечивающий ряд преимуществ по сравнению с существующими терапевтическими подходами. В отличие от лучевой терапии излучение не вводится извне, а доставляется системно или местно-регионально, подобно иммунотерапии или биологически направленной терапии. Цитотоксическое излучение РФЛП доставляется к раковым клеткам с использованием таргетных носителей, которые либо специфически связываются с рецепторными мишенями с дальнейшей интернализацией внутрь клетки, либо накапливаются с использованием физиологических и физико-химических свойств, присущих опухолевым клеткам, что обеспечивает селективное, локальное терапевтическое действие, приводящее к прекращению роста опухоли вследствие гибели опухолевых клеток по схеме апоптоза или аутофагии [28]. В отличие от фармакотерапии рака РНТ не требует поиска и повреждения сигнальных путей, которые прерывают предполагаемые механизмы, обеспечивающие рост и метастазирование раковой опухоли. В связи с этим частота неудач фармакотерапии рака связана с тем, что препараты, выбранные для клинических исследований, воздействуют на биохимические пути, не достаточные для дальнейшей гибели клетки. После интернализации таргетного лиганда, вносящего терапевтический радионуклид в клетку, продолжается изотопный распад с выделением высокой энергии на малой длине, т.е. с высокой линейной плотностью энергии, что приводит к решающему повреждению жизнеспособности клетки – разрушению её ядерной и митохондриальной ДНК. Однако этот уровень повреждения отличается у разных изотопов. Так, ^{177}Lu излучает бета-частицы с энергией до 0,5 МэВ и гамма-излучение с энергией 113 кэВ. Наиболее высокоэнергетический β -изотоп – ^{188}Re излучает бета-частицы с энергией до 2.12 МэВ и гамма-излучение с энергией 155 кэВ на отрезке до 1 см. Поэтому Рений-188 считается высоко перспективным кандидатом для использования в терапевтических РФЛП. Но эти достаточно используемые в онкологии β -эмиттеры существенно уступают α -эмиттерам, так у наиболее используемого в современных КИ ^{225}Ac суммарно на распад приходится 5 альфа-частиц с общей энергией 28 МэВ на отрезке несколько микрон, т.е. с линейной плотностью на 3 порядка большей, чем у ^{188}Re . Для контроля распределения в организме с помощью ОФЭКТ/КТ может быть использовано гамма-излучение двух полос ^{225}Ac – 218 кэВ и 440 кэВ. Это энергетическое преимущество альфа-излучателей принципиально сказывается на их решающей способности к повреждению ДНК раковой клетки, заключающееся в разрыве обеих цепей ДНК и лишению возможности её репарации, т.е. к окончательной гибели. В то время, как бета-излучатели разрушают только одну цепь ДНК и раковая клетка сохраняет способность к репарации ДНК и выживанию (рис. 10).

Для повреждения излучением раковых клеток используются радионуклиды с различными эмиссионными свойствами – в первую очередь β -эмиттеры или сильнодействующие α -эмиттеры. В большинстве случаев локализацию терапевтического радионуклида можно визуализировать с помощью методов ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ

для оценки их нацеливания на опухоль и метастазы, что даёт существенное преимущество по сравнению с обычными терапевтическими подходами и позволяет оценивать область действия РНТ. Пациенты в стадии распространённого рака с отдалёнными метастазами по-прежнему имеют неблагоприятный прогноз, несмотря на продолжающиеся усилия в разработке и внедрении новых химиотерапевтических средств, биологических препаратов, ингибиторов иммунных контрольных точек и их различными комбинациями. По сравнению с другими вариантами системного лечения рака РНТ показала эффективность при минимальной токсичности. Кроме того, в отличие от химиотерапии, ответы на РНТ обычно не требуют многих месяцев (или циклов) терапии и часто наблюдаются после одной или максимум пяти инъекций. При этом побочные эффекты, такие как аллопатия или периферическая нейропатия, либо вообще не наблюдаются, либо обычно менее серьёзны, чем при химиотерапии.

Разработка и исследования РФЛП и их применение при РНТ – это междисциплинарная работа, включающая методы современной фармации, радиохимии, фармакологии, радиологии, онкологии, медицинской физики.

Особое проблемное положение занимают клинические исследования и медицинское применение РНТ. Большинство фармацевтических компаний и специалистов-исследователей КИО не знакомы с радиационными и радионуклидными аспектами РФЛП и использованием РНТ в онкологии. В течение предыдущих десятилетий РНТ была методом лечения в крайних случаях на последних стадиях рака и доступна только в ограниченных клинических испытаниях или в рамках палиативной помощи в небольшом количестве учреждений.

В настоящее время высокий потенциал РНТ, направленный против первичного и распространённого рака с отдалёнными метастазами, признается эффективным, безопасным, экономически и логистически возможным методом лечения, привлекая внимание фармацевтических компаний, клинических центров и врачей.

Недавнее регистрационное одобрение ряда РФЛП для РНТ в мире и в РФ после проведения доклинических и клинических исследований усилило интерес к РНТ и ее использованию в онкологии.

Действие на ДНК ионизирующего излучения



Рис. 10. Разрушение молекулы ДНК под действием β , γ и α излучения

Fig. 10. Destruction of the DNA molecule under the action of β , γ and α radiation

Радиационные характеристики терапевтических изотопов

Radiation characteristics of therapeutic isotopes

Радионуклид Radionuclide	Тип эмиссии Issue type	$T_{1/2}$, час $t_{1/2}$, hour	Энергия β/α -излучения, MeV Energy β/α -radiation, MeV	Энергия γ -излучения, KeV Energy γ -radiation, KeV
¹³¹ I	γ	192	0,81	384
¹⁵³ Sm	β	46	0,82	106
¹⁸⁸ Re	β	17	2,12	155
⁹⁰ Y	β	64	2,28	-
¹⁷⁷ Lu	β	80	0,5	113
²²³ Ra	β	137	28	-
²²⁵ Ac	α	120	28	218; 440

Ранее были зарегистрированы и нашли применение в клинической практике следующие таргетные РФЛП: MIBG-¹³¹I – за рубежом для лечения НЭО; ¹⁵³Sm и HEDP-¹⁸⁸Re – за рубежом и Самарий, ¹⁵³Sm, Оксацибор в РФ (АО «НИХФИ им. Л. Я. Карпова») для палиативной терапии костных метастазов. В последние годы произошёл прорыв в регистрации и внедрении в клиническую практику наиболее перспективных таргетных РФЛП, доказавших высокую эффективность и достаточную безопасность: «LUTATHERA» – инъекционный радиоактивный раствор ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE (Novartis Farma), зарегистрирован в Канаде, США, ЕС, Британии для РНТ широкого спектра НЭО; «PLUVICTO» – инъекционный радиоактивный раствор ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Novartis Farma), зарегистрирован в Канаде, США, Британии для РНТ распространённого РПЖ и первый в мировой практике таргетный РФЛП с α -эмиттером: «Ксофиго» – инъекционный радиоактивный раствор ²²³Ra, зарегистрированный в ЕС, РФ и ЕАЭС для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы с костными метастазами. За рубежом проводятся многочисленные ДКИ и КИ таргетных РФЛП с использованием других α -эмиттеров, в первую очередь, наиболее перспективного ²²⁵Ac, с целью дальнейшей регистрации.

В таблице 2 приведены радиационные характеристики основных радионуклидов, используемых в настоящее время в практической медицине и в широких клинических исследованиях.

Приведённые в таблице 2 характеристики основных используемых изотопов для РНТ объясняют существующую в настоящее время тенденцию по разработке, производству и применению терапевтических РФЛП для РНТ. Только для получения одного перспективного β -эмиттера ¹⁸⁸Re разработан и зарегистрирован в РФ и за рубежом генератор ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re, позволяющий производить на обычном фармацевтическом производстве наборы в виде лиофилизата для приготовления радиоактивного раствора для применения в клинике, путём мечения ¹⁸⁸Re. Данный подход использован при разработке и зарубежного РФЛП ¹⁸⁸Re-MDP (зарегистрирован) и отечественного «Золерен,¹⁸⁸Re» (3 фаза КИ). Остальные изотопы входят в состав зарегистрированных РФЛП, выпускаемых в виде радиоактивных растворов для внутривенного введения. Современный зарубежный и отечественный опыт показывает, что для терапевтических РФЛП слож-

но, дорого и не целесообразно создавать и обеспечивать специальные условия для их изготовления в клинике с целью проведения КИ и дальнейшего применения. Остается актуальной дальнейшая работа по разработке и регистрации РФЛП, по которым выполнены КИ с доказанной эффективностью и безопасностью. В первую очередь, реальна регистрация готовых инъекционных генериков указанных РФЛП без проведения КИ [29].

Учитывая, что зарегистрированный РФЛП ¹⁷⁷Lu-DOTA-PSMA, содержит запатентованный в ЕАЭС пептид PSMA-617 возможно проведение регистрационных КИ РФЛП, содержащим другой PSMA-пептид, например, PSMA-11, КИ такого РФЛП за рубежом также проведены и опубликованы. Поэтому регистрационные КИ полного аналога РФЛП по составу и дозам таргетного носителя и радионуклида достаточно провести по не сравнительному дизайну 3 фазы с оценкой эффективности и безопасности, сопоставляя полученные данные с опубликованными результатами КИ зарубежного аналога. Проведение КИ в рамках регистрации РФЛП ²²⁵Ac-DOTA-PSMA в настоящее время преждевременно, т.к. возможно потребует разработки новых таргетных носителей и выполнения экспериментальных ДКИ, так как, несмотря на доказанную в проведённых КИ высокую эффективность РФЛП с ²²⁵Ac и другими α -эмиттерами, радиационная безопасность их применения остается проблемой. Это обусловлено побочными эффектами в виде нарушения функции почек и, в особенности, слюнных желёз [30]. Однако проведение ограниченных КИ РФЛП с ²²⁵Ac в клинических центрах активно продолжается и направлено на поиск новых методов защиты от наблюдаемых радиационных побочных эффектов [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе систематических аналитических оценок количественных и качественных данных, полученных в ходе работы, по проблеме проведения клинических исследований современных таргетных радиофармацевтических лекарственных препаратов раскрыты особенности того, что таргетные лиганды, доставляющие активные диагностические и терапевтические изотопы в опухолевые клетки, сами по себе не оказывают биологического действия, а основной активный компонент – радионуклид – используется в диапазоне разрешённых для диагностики и терапии доз излучения.

По нашему мнению, отсутствует необходимость проведения клинических исследований I фазы и упрощение дизайна II и III фаз исследований для диагностических РФЛП.

А в процессе клинического исследования и применения современных диагностических РФЛП как для ОФЭКТ/КТ, так и для ПЭТ/КТ визуализации нет необходимости изучения радиационной безопасности в виде оценки биологической токсичности и достаточно проведения дозиметрического контроля пациента.

На основании того, что в мировой практике используют зарегистрированные диагностические РФЛП, разработка, производство и регистрация таких РФЛП (джереников) в РФ важна и вполне реальна. При этом, учитывая, что указанные РФЛП не зарегистрированы в РФ и ЕАЭС, регистрационные КИ достаточно провести по не сравнительному дизайну III фазы. В ходе нашего исследования преимущество такого подхода отчётливо проявилось в области разработки и проведения КИ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ефимов Н. В., Лебединец А. А. Актуальные вопросы клинических испытаний радиофармацевтических лекарственных препаратов на современном этапе развития ядерной медицины // *Формулы Фармации*. – 2021. – Т. 3. – № 4. – С. 92–95. DOI: 10.17816/phf106317
2. Федеральный закон от 12.04.2010 N61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (последняя редакция). // *Справочно-правовая система «ГАРАНТ»*: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/12174909/> (дата обращения: 02.08.2022).
3. Barca C., Griessinger C. M., Faust A., et al. Review. Expanding Theranostic Radiopharmaceuticals for Tumor Diagnosis and Therapy. *Pharmaceuticals* 2022, 15, 13. <https://doi.org/10.3390/ph15010013>.
4. Egorova B. V., Fedorova O. A., Kalmykov S. N. Cationic radionuclides and ligands for targeted therapeutic radiopharmaceuticals // *Russ Chem Rev.* – 2019. – Vol. 88. – No. 9. – P. 901–924.
5. St James S., Bednarz B., Benedict S., et al. Current Status of Radiopharmaceutical Therapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2021. – Vol. 109. – No. 4. – P. 891–901.
6. Kunos C. A., Rubinstein L. V., Capala J., et al. Phase 0 Radiopharmaceutical-Agent Clinical Development // *Front Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1310. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01310>
7. Alipour M., Baneshi M., Hosseinkhani S., et al. Recent progress in biomedical applications of RGD-based ligand: From precise cancer theranostics to biomaterial engineering: A systematic review // *J Biomed Mater Res A.* – 2020. – Vol. 108. – No. 4. P. 839–850. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36862>
8. Kunos C. A., Mankoff D. A., Schultz M. K., et al. Radiopharmaceutical Chemistry and Drug Development-What's Changed? // *Semin Radiat Oncol.* – 2021. – Vol. 31. – No. 1. P. 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2020.07.006>
9. Baum R. P., Kulkarni H. R. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET / CT to Personalized Radionuclide Therapy. *Theranostics.* – 2012, May 7, 2(5). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768024/>
10. Maecke H. R. Radiolabeled Peptides in Nuclear Oncology: Influence of Peptide Structure and Labeling Strategy on Pharmacology. *Molecular Imaging*, 2005 – Pp. 43–72. Part of the Ernst Schering Research Foundation Workshop book series (SCHERING FOUND, volume 49). https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-26809-X_3
11. Liepe K., Kotzerke J. A. Comparative study of ¹⁸⁸Re-HEDP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ⁸⁹Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun.* – 2007, Aug; 28(8):623–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625384/>
12. Kochetova T., Krylov V., Smolyarchuk M., Sokov D., Lunev A., Shiryayev S., Kruglova O., Makeenkova T., Petrosyan K., Dolgova A., Poluektov M., Galkin V., Kaprin A. ¹⁸⁸Re Zoledronic Acid in the Palliative Treatment of Painful Bone Metastases. *International Journal of Nuclear Medicine*, July-2017, 92–100. <https://core.ac.uk/download/pdf/230903908.pdf>
13. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010) (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 26 апреля 2010 г. N40) 92–100. Режим доступа: <https://rulings.ru/acts/Postanovlenie-Glavnogo-gosudarstvennogo-sanitarnogo-vracha-RF-ot-26.04.2010-N-40/> (дата обращения: 02.02.2023).
14. Son H. K., Lee S. H., Nam S., Kim H. J. Radiation dose during CT scan with PET/CT clinical protocols. 2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Showing 1–25 of 182. <https://ieeexplore.ieee.org/document/4179467>
15. Kunos C. A., Howells R., Chauhan A., Myint Z. W., Bernard M. E., Khouli R. E., Capala J. Radiopharmaceutical Validation for Clinical Use. *Review. Front. Oncol.* 2021 Mar 3;11: 630827. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33747951/>

16. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 57298-2016 «Радиофармацевтические лекарственные препараты. Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 ноября 2016 г. N1832-ст). // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: (дата обращения: 02.02.2023).
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2020 г. № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74947322/>. (дата обращения: 03.09.2022).
18. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://base.garant.ru/71546282/>. (дата обращения: 09.09.2022).
19. Yellin A., Zwas S. T., Rozenman J., Simansky D. A., Goshen E. Experience with somatostatin receptor scintigraphy in the management of pulmonary carcinoid tumors. *Isr Med Assoc J.* 2005 Nov;7(11):712–6. <https://www.researchgate.net/publication/7459933>.
20. Arab W. A. The Role of Somatostatin-Receptor Scintigraphy in the Diagnosis and Staging of Pulmonary Carcinoid Tumors. *Clinics in Oncology*, January 2018. <https://www.researchgate.net/publication/323538104>
21. Маркович А. А., Ширяев С. В., Гончаров М. О., Крылов А. С., Комановская Д. А., Рыжков А. Д. Оценка эффективности скintiграфии рецепторов соматостатина с ¹¹¹In-октреотидом в диагностике нейроэндокринных опухолей // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2018. – №. 3. – С. 44–51. DOI: https://doi.org/10.12737/article_5b179a86bf0387.39000853
22. Слащук К. Ю., Румянцев П. О., Дегтярев М. В., Серженко С. С., Баранова О. Д., Трухин А. А., Сирота Я. И. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной скintiграфии (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc-тектротидом // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2020. – №. 2. – С. 44–49. DOI: <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49>
23. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74947322/> (дата обращения: 05.09.2022).
24. Zhang J., Xu X., Lu L., Hu S., Liu C., Cheng J., Song S., Zhang Y., Shi L. Q. Evaluation of Radiation dosimetry of ^{99m}Tc-HYNIC-PSMA and imaging in prostate cancer. *Q. Shi. Scientific Reports*. – 2020. – V. 10. – P. 4179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144340/>
25. Baum R. P., Kulkarni H. R. THERANOSTICS: from molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy – the Bad Berka experience. *May 2012 Theranostics* 2(5):437–47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768024/>
26. Samer Ezziddin, В. Ю. Сухов. Таргетная радиолитическая терапия ПСМА – прорывные индивидуальные подходы к лечению по принципу тераностики. Доклад. X МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «НЕВСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ-2018».
27. Аполихин О. И., Сивков А. В., Ощепков В. Н., Рабинович Э. З., Новосельцева Е. В., Кешишев Н. Г., Никитинская Л. П., Шкабко О. В. Новый радиофармацевтический препарат Резоскан, ^{99m}Tc в диагностике патологических изменений скелета у больных раком предстательной железы // *ЭКУ*. – 2010. – № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-radiofarmatsevticheskiy-preparat-rezoskan-99mtc-v-diagnostike-patologicheskikh-izmeneniy-skeleta-u-bolnyh-rakom-predstatelnoy> (дата обращения: 10.02.2022).
28. Sia J., Szmyd R., Hau E., Gee H. E. Molecular Mechanisms of Radiation-Induced Cancer Cell Death. MINI REVIEW. *Front. Cell Dev. Biol.*, 13 February 2020. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00041>
29. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» // Справочно-правовая система «ГАРАНТ»: сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446338/>. (дата обращения: 06.09.2022).
30. Langbein T., Baum R. P. Salivary Gland Toxicity of PSMA Radioligand Therapy: Relevance and Preventive Strategies June 2018, *Journal of Nuclear Medicine* 59(8): jnumed.118.214379. <https://jnm.snmjournals.org/content/59/8/1172>
31. Morgenstern A., Apostolidis C., Kratochwil C., Sathegke M., Krolicki L., Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with ²²⁵Actinium and ²¹³Bismuth. Review. *Curr Radiopharm.* – 2018. – 11(3). – Pp 200–208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732998/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Эдуард Зиновьевич Рабинович – канд. биол. наук., доцент кафедры промышленной фармации Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», Москва, Россия, gamedusan@mail.ru

Алла Юрьевна Савченко – канд. мед. наук., заведующая кафедрой промышленной фармации Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», Москва, Россия, alursav@mail.ru

Вячеслав Юрьевич Сухов – канд. мед. наук, заведующий отделом ядерной медицины, врач-радиолог высшей квалификационной категории, академик Петровской академии наук и искусств, член Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), член Всероссийского межрегионального общества ядерной медицины (ВМОЯМ), координатор по международным связям ВМОЯМ, заместитель председателя Северо-Западного отделения общества, инструктор Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ), Учебного центра Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), Европейского общества терапевтической радиоонкологии (ESTRO), soukhov@mail.ru

Владимир Вениаминович Перелыгин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья была оформлена при поддержке ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»

Статья поступила в редакцию 01.09.2022 г., одобрена после рецензирования 18.09.2022 г., принята к публикации 30.09.2022 г.

Aspects of the problem of clinical trials of modern targeted radiopharmaceuticals

© 2022. Eduard Z. Rabinovich¹, Alla Yu. Savchenko¹,
Vyacheslav Yu. Sukhov², Vladimir V. Pereygin³

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education National Research Nuclear University «MEPhI», Moscow, Russia,

²Federal Budgetary State Institution "All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A. M. Nikiforova,), Saint Petersburg, Russia,

³Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Edward Z. Rabinovich, ramedusan@mail.ru

ABSTRACT. According to the results of our study, the authors' point of view on the problem of testing of radiopharmaceutical medicaments, is reflected, taking into account the active modern development of nuclear medicine. In the context, the issues of the structure characters of targeted radiopharmaceutical medicaments (RPM) are considered from their development to the organization of clinical trials in Russia and abroad.

The characters of the fact that targeted ligands delivering active diagnostic and therapeutic isotopes to tumor cells do not have a biological effect by themselves, and the main active pharmaceutical ingredient, radionuclide, is used in the range of radiation doses allowed for diagnosis and therapy. In this context, the absence of the necessity for the first phase of clinical trials and simplification of the design of the second and the third phases is justified for diagnostic RPM. Approaches to clinical research of therapeutic RPMs are considered separately, taking into account the known pre-clinical and clinical results of their effectiveness and radiation safety. By way of a clinical case, scintigrams of researches of the effectiveness of imaging tumors and metastases are presented using various diagnostic RFLP by SPECT-CT and PET-CT methods, at which point we pay attention to the characters of carrying out clinical trials in cancer medicine of RPM with high-energy and the most promising α -radionuclides.

KEYWORDS: clinical research; radiopharmaceutical drugs; targeted drugs; theranostics; drug design; nuclear medicine

REFERENCES

1. Efimov N. V., Lebedinets A. A. Topical issues of clinical trials of radiopharmaceutical drugs at the present stage of development of nuclear medicine // *Formulas of Pharmacy*. – 2021. – Vol. 3. – No. 4. – C. 92–95. (In Russ.). doi: 10.17816/phf106317. (In Russ.).
2. Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 N 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» (poslednjajaredakcija). Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://base.garant.ru/12174909>. (In Russ.).
3. Barca C., Griessinger C. M., Faust A., et al. Review. Expanding Theranostic Radiopharmaceuticals for Tumor Diagnosis and Therapy. *Pharmaceuticals* 2022, 15, 13. <https://doi.org/10.3390/ph15010013>.
4. Egorova B. V., Fedorova O. A., Kalmykov S. N. Cationic radionuclides and ligands for targeted therapeutic radiopharmaceuticals // *Russ Chem Rev*. – 2019. – Vol. 88. – No. 9. – P. 901–24.
5. St James S., Bednarz B., Benedict S., et al. Current Status of Radiopharmaceutical Therapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2021. – Vol. 109. – No. 4. – P. 891–901.
6. Kunos C. A., Rubinstein L. V., Capala J., et al. Phase 0 Radiopharmaceutical-Agent Clinical Development // *Front Oncol*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1310. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01310>
7. Alipour M., Baneshi M., Hosseinkhani S., et al. Recent progress in biomedical applications of RGD-based ligand: From precise cancer theranostics to biomaterial engineering: A systematic review // *J Biomed Mater Res A*. – 2020. – Vol. 108. – No. 4. – P. 839–850. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36862>
8. Kunos C. A., Mankoff D. A., Schultz M. K., et al. Radiopharmaceutical Chemistry and Drug Development-What's Changed? // *Semin Radiat Oncol*. – 2021. – Vol. 31. – No. 1. – P. 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2020.07.006>.

9. Baum R. P., Kulkarni H. R. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy. *Theranostics*. 2012, May 7, 2(5). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768024/>
10. Maecke H. R. Radiolabeled Peptides in Nuclear Oncology: Influence of Peptide Structure and Labeling Strategy on Pharmacology. *Molecular Imaging*. – 2005. – p 43–72. Part of the Ernst Schering Research Foundation Workshop book series (SCHERING FOUND, volume 49). https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-26809-X_3
11. Liepe K., Kotzerke J. A. Comparative study of ^{188}Re -HEDP, ^{186}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP and ^{89}Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun*. 2007 Aug;28(8):623-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625384/>
12. Kochetova T., Krylov V., Smolyarchuk M., Sokov D., Lunev A., Shiryayev S., Kruglova O., Makeenkova T., Petrosyan K., Dolgova A., Poluektov M., Galkin V., Kaprin A. ^{188}Re Zoledronic Acid in the Palliative Treatment of Painful Bone Metastases. *International Journal of Nuclear Medicine*. – July-2017. – Pp. 92–100. <https://core.ac.uk/download/pdf/230903908.pdf>
13. Osnovnye sanitarnye pravila obespecheniya radiacionnoj bezopasnosti (OSPORB-99/2010) (utv. postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 26 aprelya 2010 g. N 40) 92–100. Spravochno-pravovaya sistema “GARANT”: sayt. URL: <https://rulaws.ru/acts/Postanovlenie-Glavnogo-gosudarstvennogo-sanitarnogo-vracha-RF-ot-26.04.2010-N-40/>. (In Russ.).
14. Son H. K., Lee S. H., Nam S., Kim H. J. Radiation dose during CT scan with PET/CT clinical protocols. 2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Showing 1–25 of 182. <https://ieeexplore.ieee.org/document/4179467>
15. Kunos C. A., Howells R., Chauhan A., Myint Z. W., Bernard M. E., Khoulil R. E., Capala J. Radiopharmaceutical Validation for Clinical Use. *Review. Front. Oncol*. 2021 Mar 31; 6:30827. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33747951/>
16. Nacional’nyj standart RF GOST R 57298-2016 «Radiofarmaceuticheskie lekarstvennyye preparaty. Obshhie trebovaniya k organizacii izgotovleniya radiofarmaceuticheskikh preparatov v medicinskih organizacijah» (utv. prikazom Federal’nogo agentstva po tehničeskomu regulirovaniyu i metrologii ot 29 nojabrja 2016 g. N 1832-st). Spravochno-pravovaya sistema “GARANT”: sayt. URL: <https://base.garant.ru/71893274/>. (In Russ.).
17. Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya RF ot 12 nojabrja 2020 g. № 1218n «Ob utverzhdenii Porjadka izgotovleniya radiofarmaceuticheskikh lekarstvennyh preparatov neposredstvenno v medicinskih organizacijah». Spravochno-pravovaya sistema “GARANT”: sayt. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74947322/>. (In Russ.).
18. Reshenie Soveta Evrazijskoj jekonomicheskoy komissii ot 3 nojabrja 2016 g. N 79 “Ob utverzhdenii Pravil nadležashhej klinicheskoy praktiki Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza”. Spravochno-pravovaya sistema “GARANT”: sayt. URL: <https://base.garant.ru/71546282/>. (In Russ.).
19. Yellin A., Zwas S. T., Rozenman J., Simansky D. A., Goshen E. Experience with somatostatin receptor scintigraphy in the management of pulmonary carcinoid tumors. *Isr Med Assoc J*. 2005 Nov;7(11):712-6. <https://www.researchgate.net/publication/7459933>.
20. Arab W. A. The Role of Somatostatin-Receptor Scintigraphy in the Diagnosis and Staging of Pulmonary Carcinoid Tumors. *Clinics in Oncology*, January 2018. <https://www.researchgate.net/publication/323538104>
21. Markovich A. A., Shiryayev S. V., Goncharov M. O., Krylov A. S., Komanovskaya D. A., Ryzhkov A. D. Evaluation of the effectiveness of somatostatin receptor scintigraphy with ^{111}In -octreotide in the diagnosis of neuroendocrine tumors // *Medical radiology and radiation safety*. – 2018. – No. 3. – S. 44–51. DOI: https://doi.org/10.12737/article_5b179a86bf0387.39000853. (In Russ.).
22. Slashchuk K. Yu., Rummyantsev P. O., Degtyarev M. V., Serzhenko S. S., Baranova O. D., Trukhin A. A., Sirota Ya. I. Molecular imaging of neuroendocrine tumors using somatostatin receptor scintigraphy (SPECT/CT) with $^{99\text{mTc}}$ -tetrotilde // *Medical Radiology and Radiation Safety*. – 2020. – No. 2. – S. 44–49. DOI: <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49>. (In Russ.).
23. Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii ot 12.11.2020 № 1218n «Ob utverzhdenii Porjadka izgotovleniya radiofarmaceuticheskikh lekarstvennyh preparatov neposredstvenno v medicinskih organizacijah». Spravochno-pravovaya sistema “GARANT”: sayt. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74947322/>. (In Russ.).
24. Zhang J., Xu X., Lu L., Hu S., Liu C., Cheng J., Song S., Zhang Y., Shi L. Q. Evaluation of Radiation dosimetry of $^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-PSMA and imaging in prostate cancer. *Q. Shi. Scientific Reports*. – 2020. – V. 10, P. 4179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144340/>
25. Baum R. P., Kulkarni H. R. THERANOSTICS: from molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET / CT to personalized radionuclide therapy – the Bad Berka experience. May 2012 *Theranostics* 2(5):437–47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768024/>
26. Samer Ezziddin, V. Yu. Sukhov. Targeted radioligand therapy PSMA – breakthrough individual approaches to treatment based on the principle of theranostics. Report. X INTERNATIONAL CONGRESS “NEVSKY RADIOLOGICAL FORUM-2018”. (In Russ.).
27. Apolikhin O. I., Sivkov A. V., Oshchepkov V. N., Rabinovich E. Z., Novoseltseva E. V., Keshishev N. G., Nikitinskaya L. P., Shkabko O. V. New radiopharmaceutical Rezoscan, $^{99\text{mTc}}$ in the diagnosis of pathological changes in the skeleton in patients with prostate cancer // *ECU*. 2010. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyj-radiofarmaceuticheskiy-preparat-rezoskan-99mtc-v-diagnostike-patologicheskikh-izmeneniy-skeleta-u-bolnyh-rakom-predstatelnoy>. (In Russ.).

28. Sia J., Szmyd R., Hau E., Gee H. E. Molecular Mechanisms of Radiation-Induced Cancer Cell Death. MINI REVIEW. *Front. Cell Dev. Biol.*, 13 February 2020. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00041>

29. Reshenie Soveta Evrazijskoj jekonomicheskoy komisii ot 3 nojabrja 2016 g. N 78 "O Pravilah registracii i jekspertizy lekarstvennyh sredstv dlja medicinskogo primenenija". Spravochno-pravovaya sistema "GARANT": sayt. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446338/>. (In Russ.).

30. Langbein T., Baum R. P. Salivary Gland Toxicity of PSMA Radioligand Therapy: Relevance and Preventive Strategies June 2018, *Journal of Nuclear Medicine* 59(8);jnumed.118.214379. <https://jnm.snmjournals.org/content/59/8/1172>

31. Morgenstern A., Apostolidis C., Kratochwil C., Sathekge M., Krolicki L., Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with ²²⁵Actinium and ²¹³Bismuth. Review. *Curr Radiopharm.* 2018;11(3):200–208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732998/>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Eduard Z. Rabinovich – Cand. Sci. (Biol.) Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Institution of Higher Education National Research Nuclear University «MEPhI», Moscow, Russia, ramedusan@mail.ru

Alla Yu. Savchenko – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Industrial Pharmacy, Institution of Higher Education National Research Nuclear University «MEPhI», Moscow, Russia, alursav@mail.ru

Vyacheslav Yu. Sukhov – Cand. Sci. (Med.) Head of the Department of Nuclear Medicine, Institution "All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A. M. Nikiforova, radiologist of the highest qualification category, academician of the Petrovsky Academy of Sciences and Arts, member of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), member of the All-Russian Interregional Society of Nuclear Medicine (VMOYAM), Coordinator for International Relations of VMOYAM, Deputy Chairman of the North-West Branch of the Society, instructor of the International Atomic Energy Agency (IAEA), Training Center of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Society of Therapeutic Radiooncology (ESTRO), Saint Petersburg, Russia, soukhov@mail.ru

Vladimir V. Perelygin – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, vladimir.pereligin@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was framed with the support of LLC "North-Western Institute of Biomedical Problems and Environmental Protection"

The article was submitted September 01, 2022; approved after reviewing September 18, 2022; accepted for publication September 30, 2022.