ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO I.R.C.C.S

REGIONE DEL VENETO

DIAGNOSI E TERAPIA METABOLICA E FUNZIONALE IN ONCOLOGIA.
STATO DELL'ARTE E FUTURO NELLA REGIONE VENETO

PSMA e sperimentazione clinica

Laura Evangelista MD PhD

US Medicina Nucleare

Istituto Oncologico Veneto IOV – IRCCS, Padova

Padova, 24 Maggio 2019

Contenuti

- Sperimentazione clinica con i radiofarmaci
  - Definizioni
  - Normativa
- PSMA e sperimentazione clinica
- PSMA ed evidenze cliniche
- Nuovi orizzonti

Definizione

Il radiofarmaco è definito come «qualsiasi medicinale che quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario»

Requisiti di qualità, sicurezza e d efficacia d'uso sono indispensabili

DLvo 178/1991; DLvo 538/92 art. 8; DM 13/12/1991; DLvo 219/2006

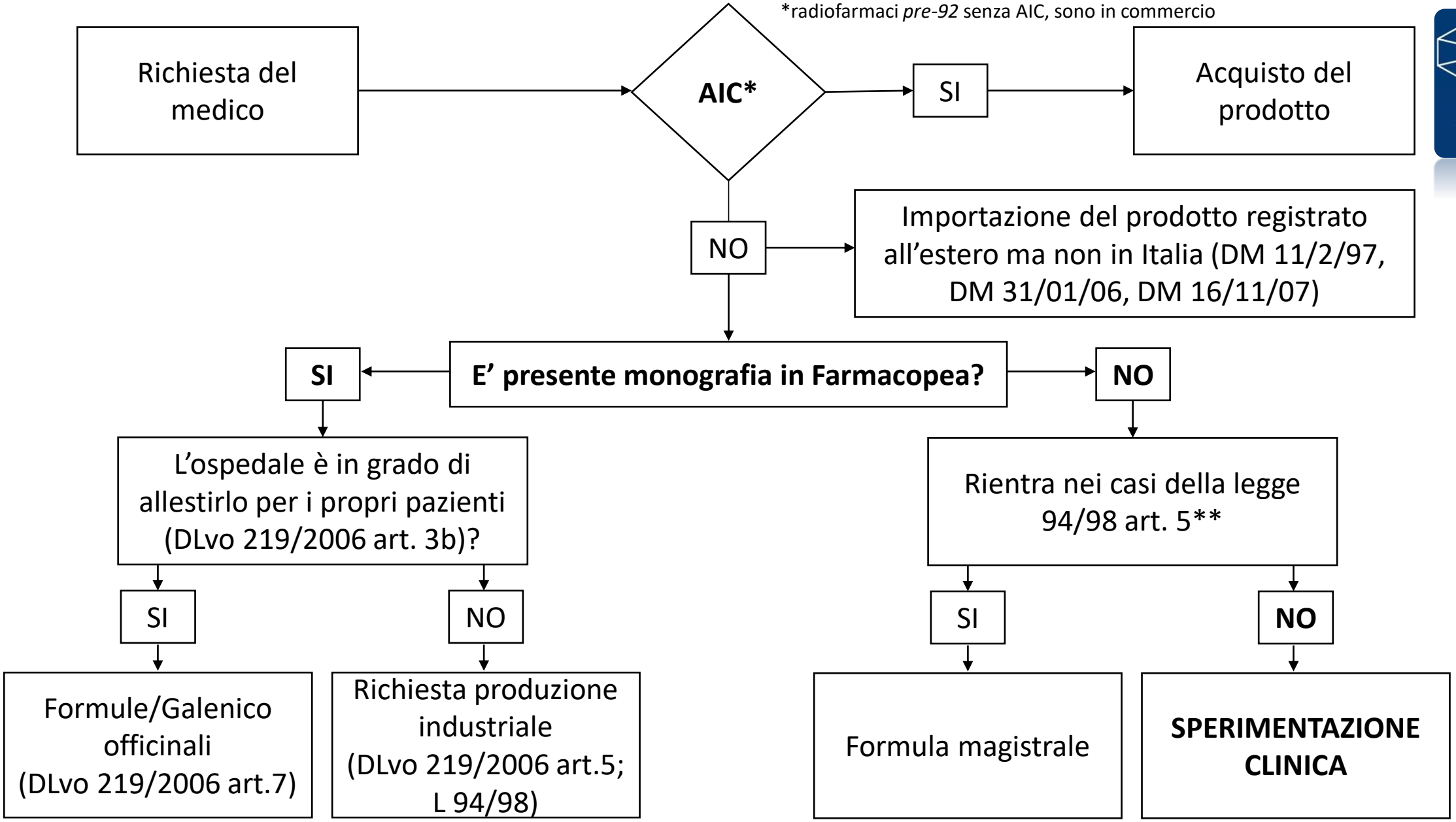
Radiofarmaci – produzione

	Qualità	Sicurezza	Efficacia
Radiofarmaci di origine industriale	AIC e AP	AIC e AP	AIC e AP
Radiofarmaci di produzione ospedaliera - preparazioni officinali[1] - preparazioni magistrali[2]	 NBP-MN NBP-MN	 Monografia Prescrittore	 Monografia Prescrittore

AIC: autorizzazione all'immissione in commercio; AP: autorizzazione alla produzione
[1]preparazioni magistrali (su prescrizione medica); [2]formulazioni officinali (su indicazioni della monografia)

DLvo 178/1991; DLvo 538/92 art. 8; DM 13/12/1991; DLvo 219/2006

*radiofarmaci *pre-92* senza AIC, sono in commercio



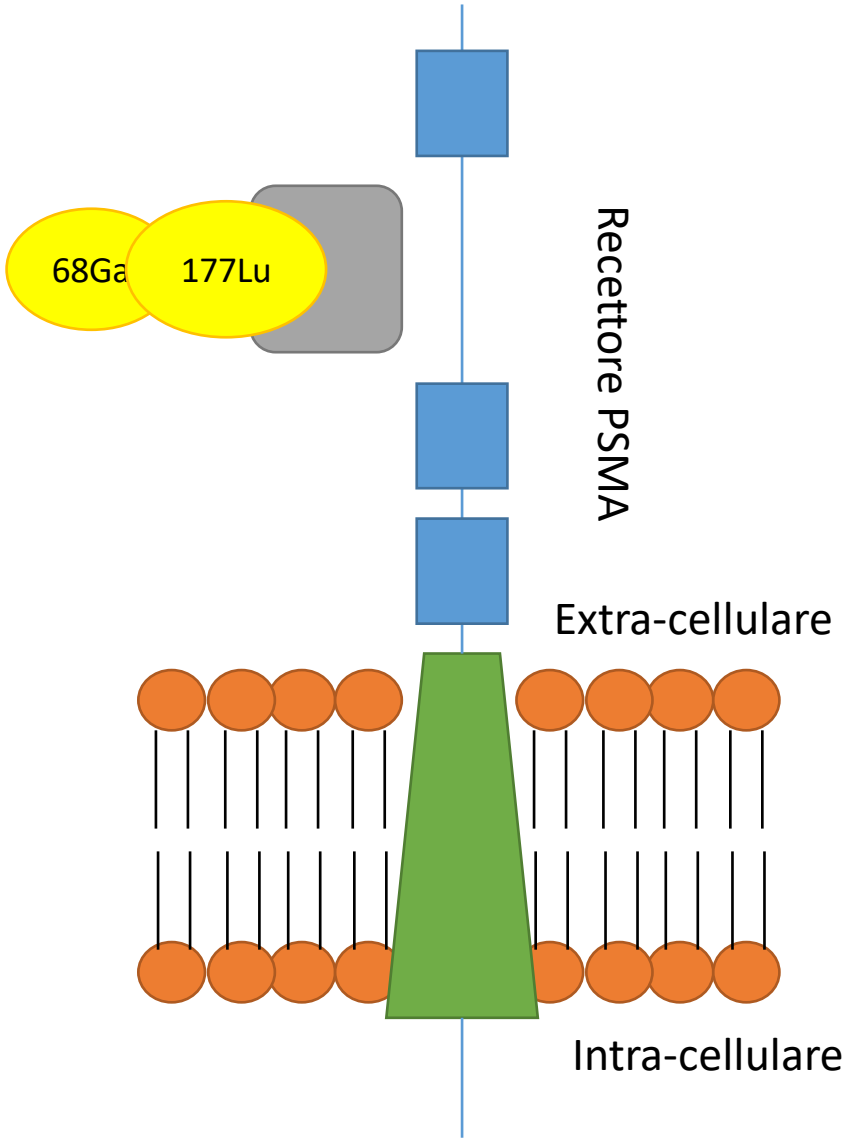
**Principi attivi utilizzabili: 1) contenute in medicinali industriali il cui commercio è autorizzato in Italia o in un Paese comunitario; 2) contenute in medicinali industriali che possiedono un'AIC revocata o non confermata per motivi non inerenti al rischio d'impiego; 3) descritti nelle farmacopee di Stati membri della UE.

Prostate specific membrane antigen (PSMA)

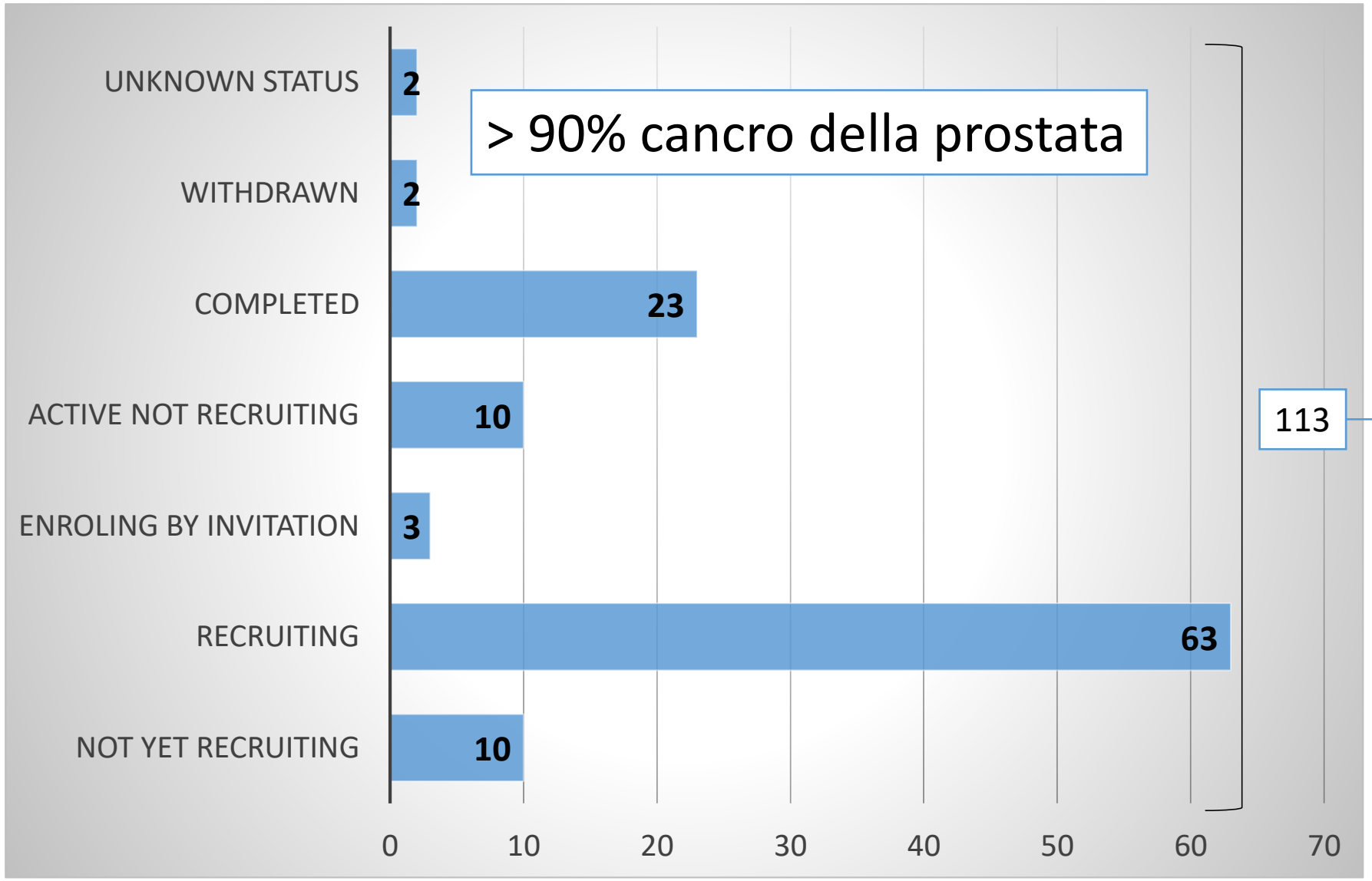
Glicoproteina transmembrana, over-espressa nel ca della prostata

Tre agenti per la marcatura:

- Anticorpi (interi/frammenti)
- Aptameri
- Inibitori a basso peso molecolare



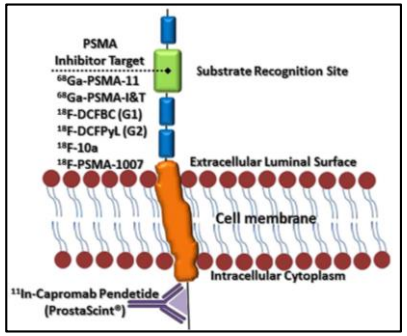
Radiolabelled PSMA - ongoing studies (ClinicalTrials.gov)



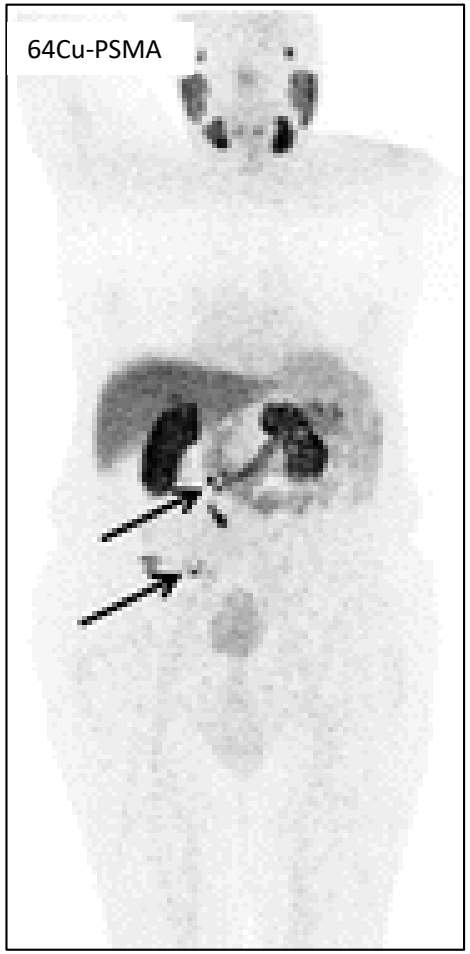
80% per uso diagnostico

20% per uso terapeutico

Radiolabelled PSMA: uso diagnostico



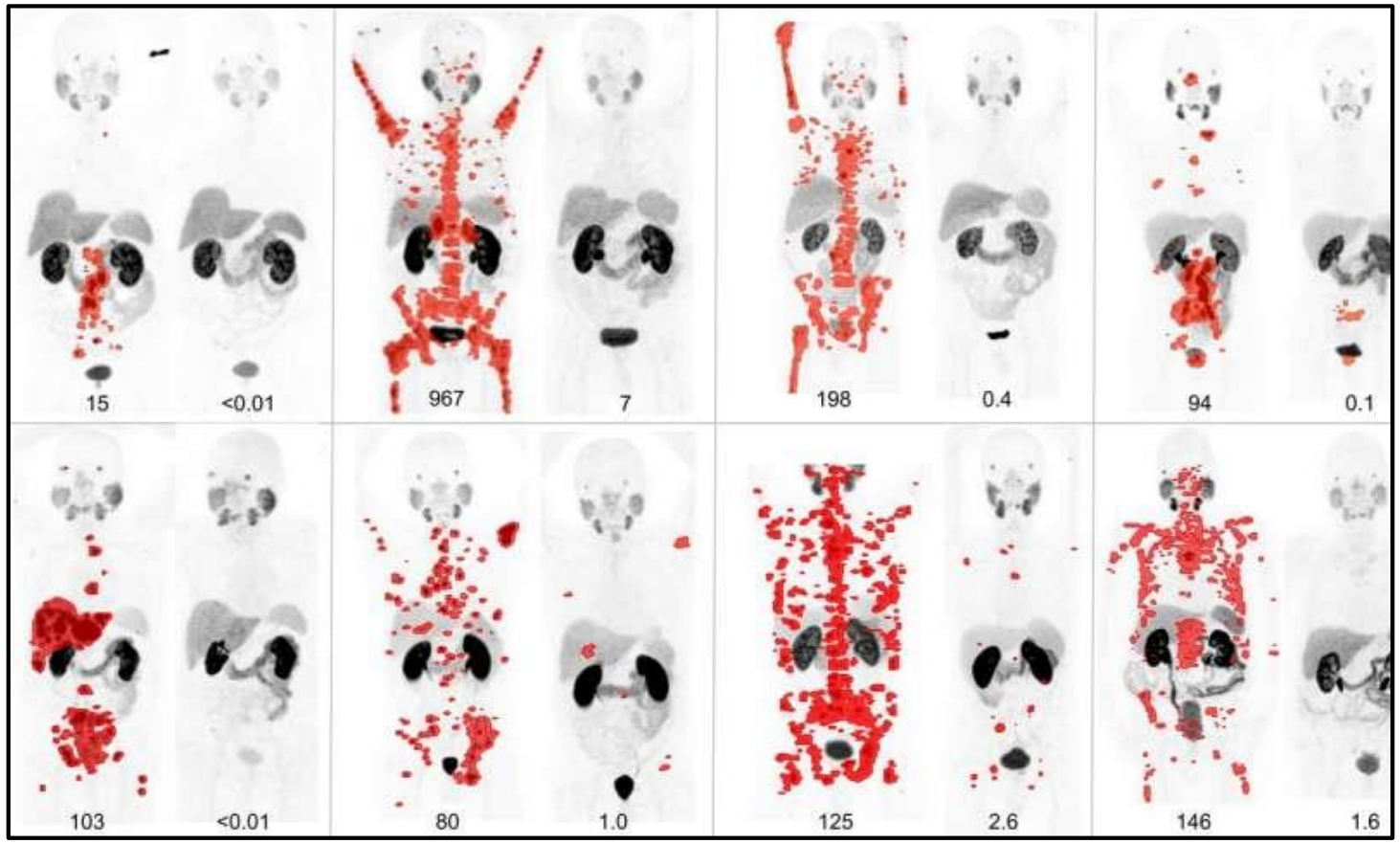
Isotopo	PSMA ligando	Biodistribuzione
68Ga	PSMA-11 PSMA-617 I&T	la ne la ne la in
18F	DCFPyL PSMA-1007	la in la in
64Cu	PSMA-617	o



Grubmüller et al. Cancer Biother Radiopharm. 2016;31:277-286; Giesel et al. JNM 2019; 60:362-368

Radiolabelled PSMA: per uso terapeutico

Terapia
177Lu-PSMA-617 (β-emitting) 177Lu-PSMA I&T (β-emitting) 225Ac-PSMA-617 (α-emitting)



Hofman et al Lancet Oncol 2018; 19:825; Kim et al Clin Nucl Med 2018; 43: 728; Kratochwill et al J Nucl Med 2018; 59:795

Radiolabelled PSMA: sperimentazione clinica - diagnostica

Phase I → Phase II → Phase III

Autore	RF	Anno pub.	N. pts
Giesel et al	18F-DCFPyL/18F-PSMA	2018	12
Grubmuller et al	64Cu-PSMA-617	2016	29
Weineisen et al	68Ga/177Lu-PSMA I&T	2015	2
Afshar-Oromieh et al	68Ga-PSMA 11	2013	37

Non sono disponibili risultati in letteratura!

Radiolabelled PSMA: sperimentazione clinica - terapia

Phase I → Phase II → Phase III

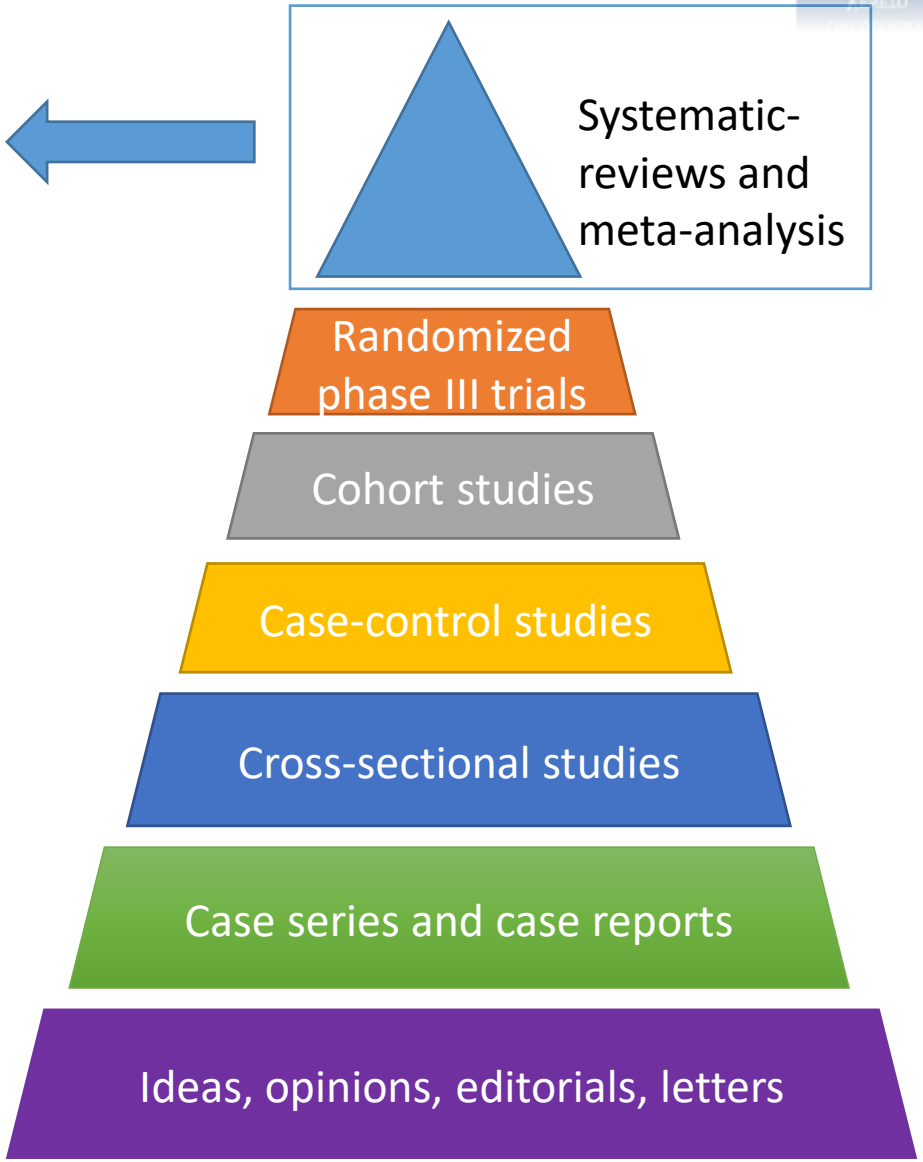
Authors	RF	Year pub.	N pts
Kratochwill et al	177Lu-PSMA-617	2015	1
Weineisen et al	68Ga/177Lu-PSMA I&T	2015	2
Kratochwill et al	225Ac-PSMA-617	2016	2

Authors	RF	Year pub.	N pts
Hofman et al	177-PSMA-617	2018	43

Non sono disponibili risultati in letteratura!

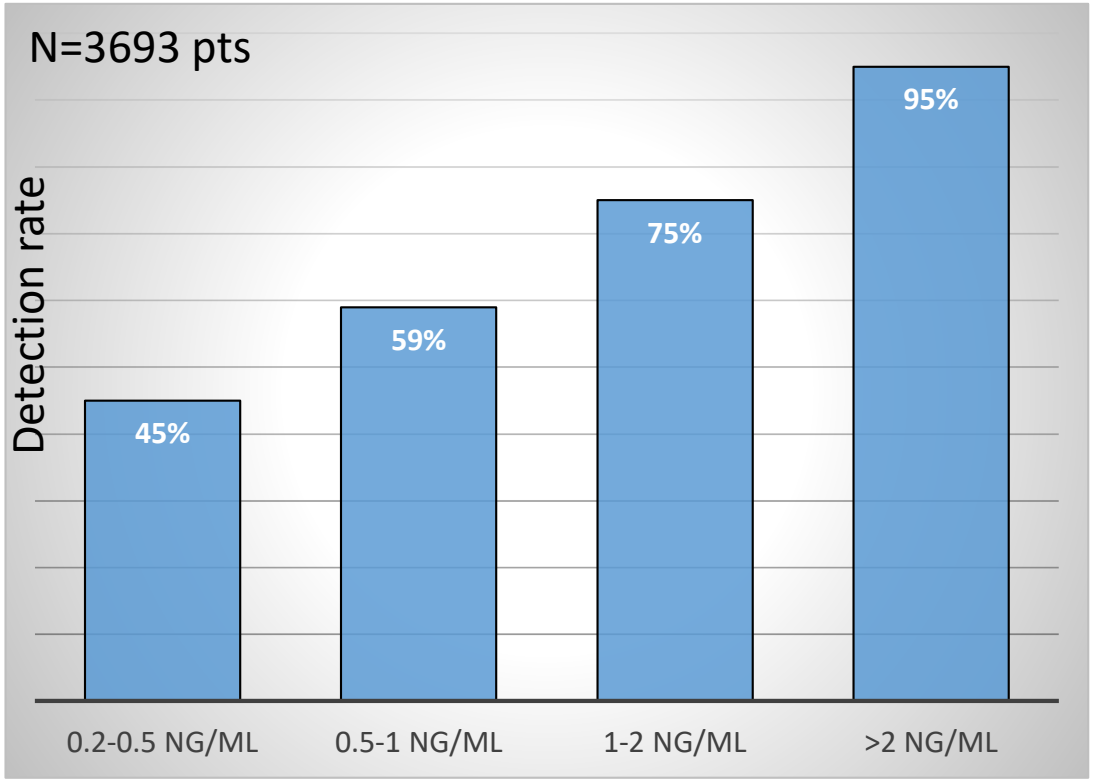
68Ga/18F-PSMA: evidenze cliniche

Autore	RF	Anno pub.	N. pts	Fase di malattia
Kim et al	Non specificato	2019	298	Stadiazione (N)
Tan et al	Non specificato	2019	5113	Ripresa biochimica
Treglia et al	68Ga-PSMA vs. Choline	2019	257	Ripresa biochimica
Wu et al	68Ga-PSMA	2019	1597	Stadiazione (N)
Liu et al	68Ga-PSMA vs. 18F-Choline	2019	898 vs. 2133	Ripresa biochimica
Pereira et al	68Ga-PSMA	2019	4790	Ripresa biochimica



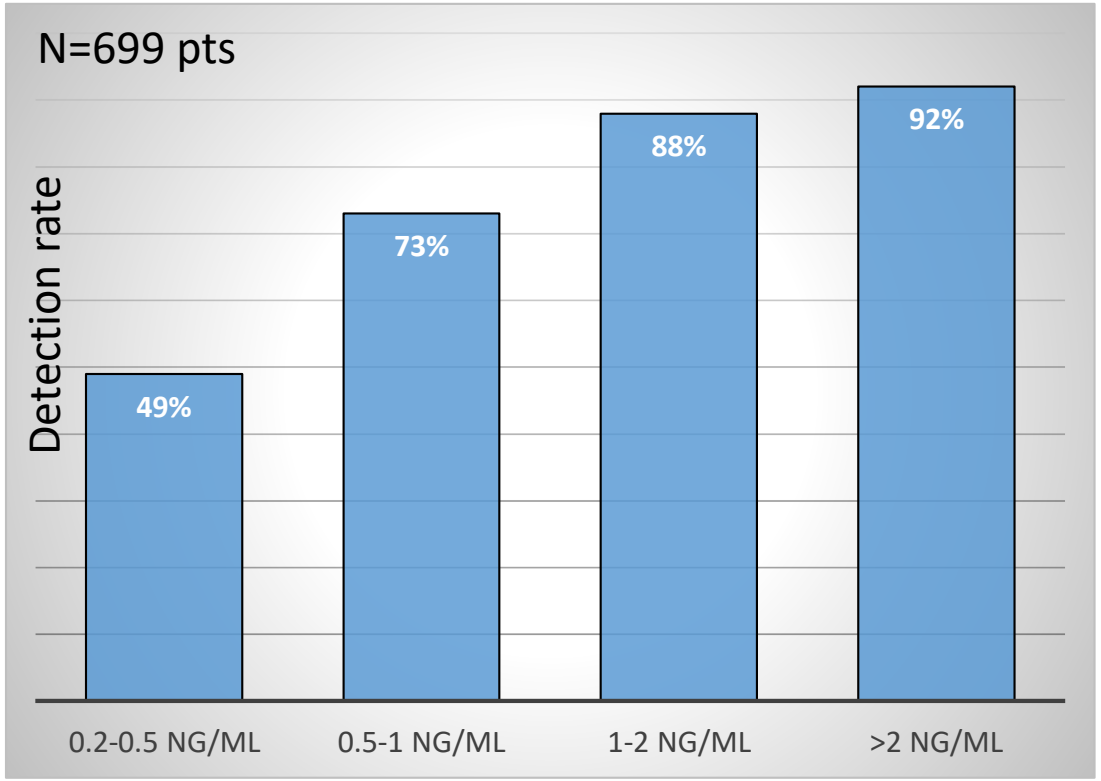
68Ga PSMA vs. 18F-PSMA

68Ga-PSMA-11/68Ga-PSMA I&T



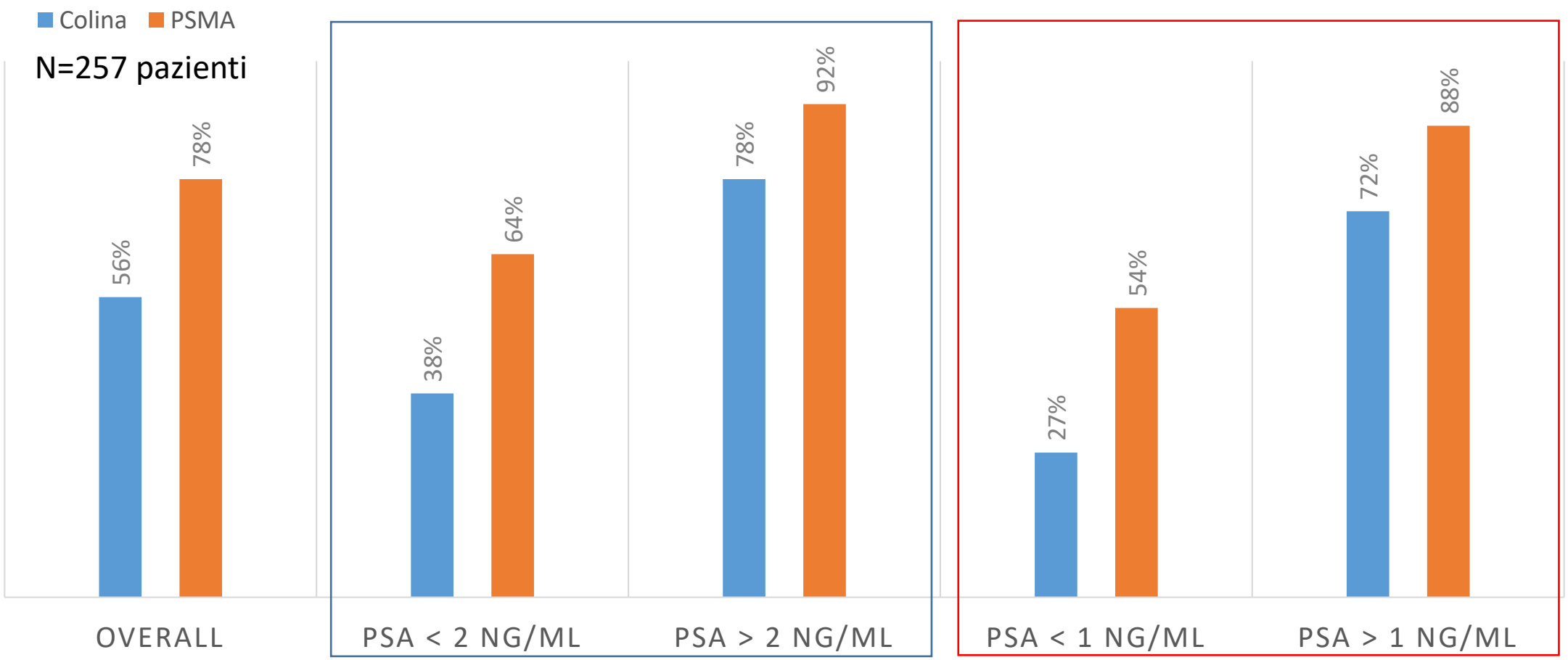
Perera et al. EAU 2019; in press

18F-DCFPyL/18F-PSMA-1007



Treglia et al. Cancers 2019; in press

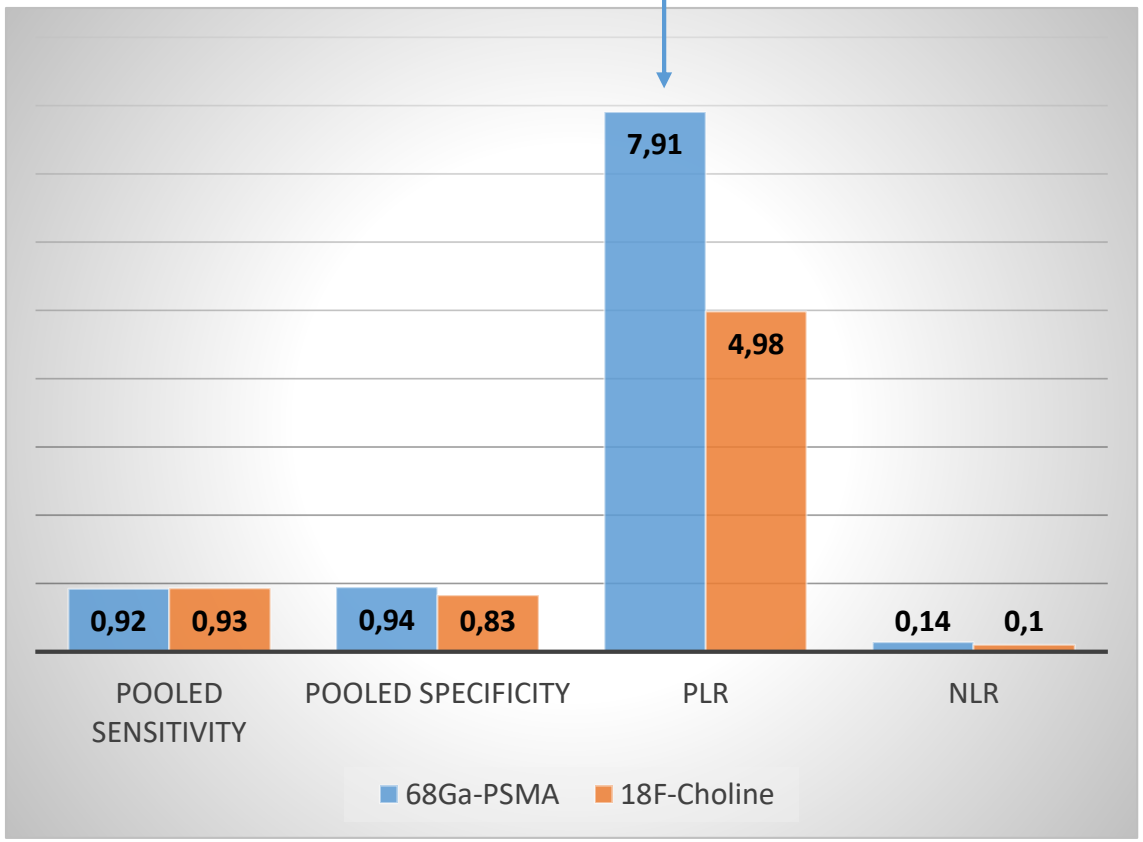
68Ga/18F-PSMA vs. 18F/11C-Colina (detection rate)

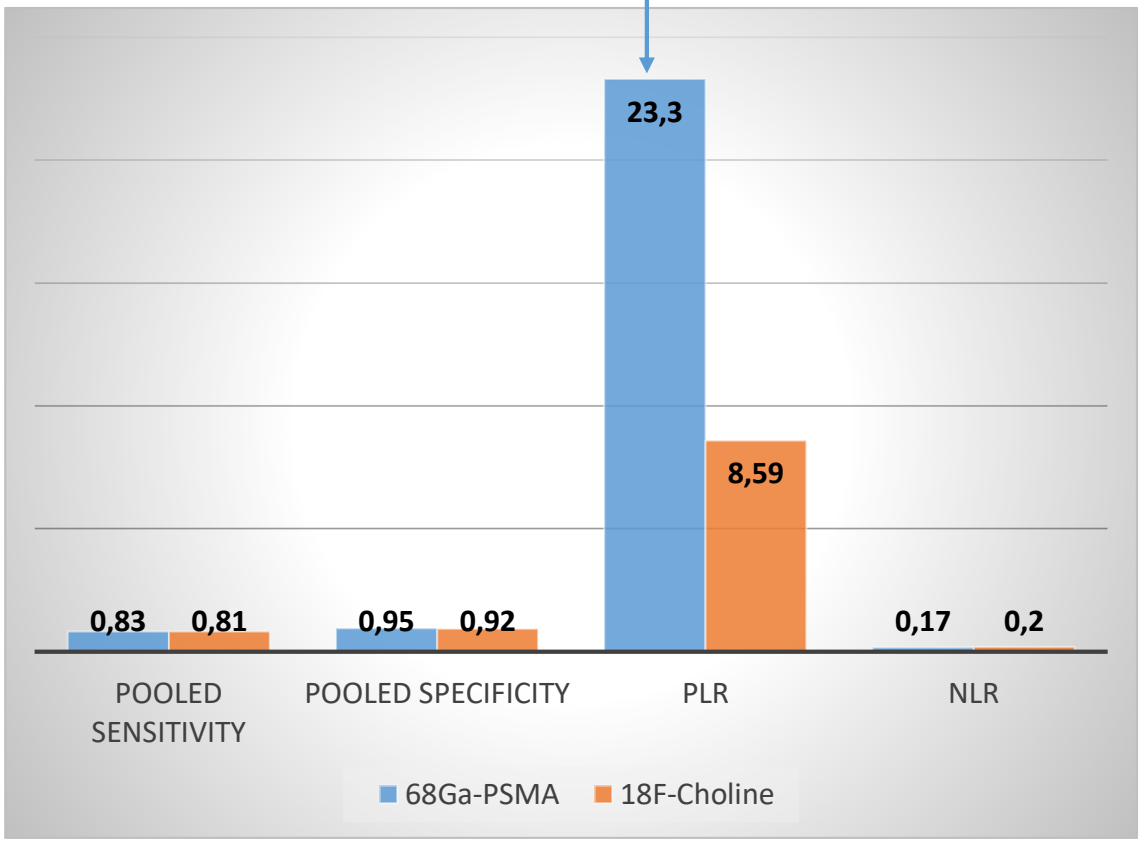


Treglia et al. AJNMMI 2019

68Ga PSMA vs. 18F Colina (accuratezza diagnostica)

Elevato numero di falsi positivi





Lin C-Y et al. Clin Nucl Med 2019; 44: 5

68Ga/18F-PSMA: take home messages

Maggiore detection rate rispetto alla Colina

Simile accuratezza diagnostica

Necessaria l'esperienza del lettore delle immagini, criticità e conoscenza della patologia prostatica*

Utile un training per la lettura ed interpretazione delle immagini**

Utilizzo di report strutturati (PSMA-RAD† o miTNM††)

*Ceci et al. CTI 2018; **Fendler et al. J Nucl Med 2017; †Rowe et al. J Nucl Med 2018; ††Eiber et al. J Nucl Med 2018

177Lu-PSMA: evidenze cliniche

N	Author	Year	PSA bas	Dose GBq	PSA post	N pts	% PSA riduz.	N cicli	HR per PSA red	HR per PSA>50%
1	Ahmadzadehfar et al	2015	298.5	5.6	8 weeks	10	50%	1	-	-
2	Ahmadzadehfar et al	2015	522	6	8 weeks	24	42%	1-2	-	-
3	Kratochwill et al	2016	ND	5.2	8 weeks	30	43%	1-3	-	-
4	Rahbar et al	2016	342	5.9	8 weeks	74	31%	1	-	-
5	Rahbar et al	2016	254.5	5.9	8 weeks	22	32%	1-2	-	-
6	Ahmadzadehfar et al	2017	510	6	2-months	52	44%	3-6	0.25	1.07
7	Brauer et al	2017	346	6.1	8 weeks	59	25%	1-7	0.42	NS
8	Ferdinandus et al	2017	325.5	6	8 weeks	40	33%	1	-	-
9	Rahbar et al	2018	ND	6.1	8 weeks	104	33%	1-8	0.38	0.64
10	Rahbar et al	2018	ND	6.7	8 weeks	40	38%	3	-	
11	Hofman et al	2018	189.8	6	8 weeks	30	57%	1-4	-	-
				6 GBq		485		4 cicli		

177Lu-PSMA: evidenze cliniche – 1

Tossicità

	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4
Xerostomia	26 (87%)	0	0
Linfocitopenia	11 (37%)	11 (37%)	0
Trombocitopenia	8 (27%)	3 (10%)	1 (3%)
Fatica	15 (50%)	0	0
Nausea	15 (50%)	0	0
Anemia	4 (13%)	4 (13%)	0
Neutropenia	8 (27%)	2 (7%)	0
Dolore	5 (17%)	1 (3%)	0
Vomito	10 (33%)	0	0
Anoressia	7 (23%)	0	0
Secchezza occhi	5 (17%)	0	0
Perdita di peso	3 (10%)	0	0

Prognosi

Author	Year	PFS		OS	
		PSA Decl/no d	PSA>50 % vs. <50%	PSA Decl/no d	PSA>50% vs. <50%
Ahmadzadehfar et al	2017	-	-	68 vs. 33 ws*	63 vs. 49 ws*
Brauer et al	2017	41 vs. 18 ws**	-	-	-
Rahbar et al	2018	-	-	68 vs. 44 ws	No diff.
Hofman et al	2018	7.6 mo		13.5 mo.	

*dopo il 1°ciclo; **considerando ALP< 200 vs. > 200

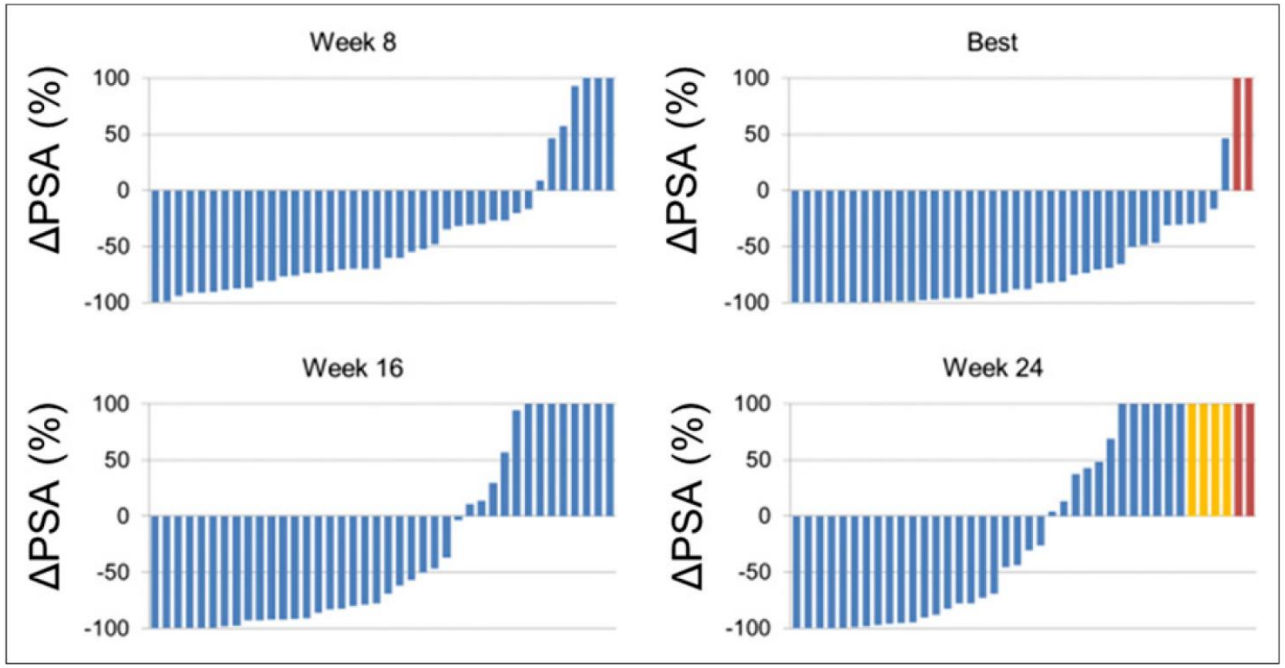
225Ac-PSMA: evidenze cliniche

Chemotherapy-naive

a=dopo 8 settimane; b=best response

Sathekge et al. EJNMMI 2019; 46:129-138

Metastatic CRPC (after chemo)



N=38 pazienti. Precedente trattamento (chemio-ormono-223Ra). PFS mediana: 7 mesi; OS mediana: >12 mesi

Kratochwill et al. JNM 2018; 59:795-802

177Lu/225Ac PSMA: take home messages

Efficacia terapeutica (riduzione del PSA)

- E' un trattamento efficace per la malattia in sede prostatica, linfonodale, scheletrica e viscerale*
- Nuovo trattamento potenziale nei pazienti con malattia metastatica (CRCPC)*
- Nuovo trattamento nei pazienti con malattia metastatica (HSPC)*
- No dati definitivi!

*Kairemo et al. CTI 2018

Radiolabelled PSMA: orizzonti futuri

Autori	Anno pubblicazione	Patologia	N pazienti
Tripathy et al.	2019	Paraganglioma	1
Perez et al.	2019	HCC	1
Pfob et al.	2019	Adenoma delle paratiroidi	1
Sasikumar et al.	2018	Glioma	15
Kunikowska et al.	2018	Glioblastoma	1
Damle et al.	2018	Carcinoma anaplastico della tiroide	1
Evangelista et al.	2018	Cancro del rene	40

Grazie per l’attenzione

laura.evangelista@iov.veneto.it

:@lauraevangelis9

: Laura Evangelista