

**CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN  
RADIOQUÍMICA Y APLICACIONES NUCLEARES**

**“ASPECTOS REGULATORIOS EN EL USO DE  
RADIOISÓTOPOS EMISORES DE PARTÍCULAS  
ALFA EN LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS”**

**Ing. Adriana Jiménez Amorós**  
**Alumno**

**Dr. Oscar Pozzi**  
**Director**

**Lic. Ana Clarisa López**  
**Co-Directora**

Buenos Aires, mayo 2020

Instituto Dan Beninson  
Universidad Nacional de San Martín  
Comisión Nacional de Energía Atómica

Argentina

## Índice

<b>Capítulo 1</b>	<b>Introducción</b>	<b>5</b>
<b>Capítulo 2</b>	<b>Diferencias entre radiofármacos emisores de partículas alfa y radiofármacos emisores de partículas beta</b>	<b>9</b>
2.1	Introducción	9
2.2	Rango	9
2.3	Transferencia Lineal de Energía LET	12
2.4	Ruptura de doble hebra DSB	14
2.5	Concentración de oxígeno OER	16
2.6	Eficiencia Biológica Relativa RBE	17
<b>Capítulo 3</b>	<b>Aspectos regulatorios en radiofármacos</b>	<b>20</b>
3.1	Introducción al marco regulatorio de medicamentos para uso en humanos	20
3.2	La regulación de radiofármacos en investigación	22
3.3	Problemática en la traslación de radiofármacos	24
3.4	Legislación y Guías aplicables a la regulación de radiofármacos	26
3.4.1	Ensayos preclínicos	26
3.4.1.1	Ensayos preclínicos según la FDA	27
3.4.1.2	Ensayos preclínicos según la EMEA	29
3.4.1.3	Ensayos preclínicos según la ANMAT	30
3.4.2	Ensayos Clínicos	31
3.4.2.1	Ensayos clínicos según la FDA	33
3.4.2.1.1	Solicitud de nuevo fármaco en investigación informe IND	33
3.4.2.1.2	BPF según la FDA	34
3.4.2.1.3	BPC según la FDA	35
3.4.2.2	Ensayos clínicos según la EMEA	35
3.4.2.2.1	Solicitud de un IMPD	36
3.4.2.2.2	BPF según EMEA	37
3.4.2.2.3	BPC según EMEA	37
3.4.2.3	Ensayos clínicos según ANMAT	39
3.4.2.3.1	Solicitud de MPI	39
3.4.2.3.2	BPC según AMAT	39
3.4.2.3.3	BPF según ANMAT	40
3.4.3	Primera vez en Humanos (First In Human)	40
3.4.3.1	Ensayos FIH según FDA	41
3.4.3.2	Ensayos FIH según EMEA	41
3.4.3.3	Ensayos FIH según ANMAT	42
3.4.4	Autorización de comercialización – MA (Marketing Authorisation)	42
3.4.4.1	MA según FDA	43
3.4.4.2	MA según EMEA	44

3.4.4.3	MA según ANMAT .....	45
3.5	Regulación Radiológica.....	45
<b>Capítulo 4</b>	<b>Dosimetría.....</b>	<b>48</b>
4.1	Introducción .....	48
4.2	Diferencia de dosis radiactiva entregada por las partículas “ $\beta$ ” –“versus las partículas “ $\alpha$ ”. .....	48
4.3	Ejemplos relevantes de tratamientos clínicos realizados con emisores alfa: .....	52
4.3.1	Tratamiento de leucemias con el anticuerpo monoclonal HuM195 marcado con el emisor alfa Bismuto-213:.....	52
4.3.2	Tratamiento de cáncer de próstata y sus metástasis con Actinio-225:.....	53
4.4	Criterios dosimétricos para radiofármacos emisores de partículas alfa.....	54
4.5	Consideraciones de dosimetría radiológica .....	58
<b>Capítulo 5</b>	<b>Radiofármacos terapéuticos basados en actinio-225 .....</b>	<b>61</b>
5.1	Introducción .....	61
5.2	Características que debe cumplir un radiofármaco.....	62
5.2.1	Características Físicas; Químicas y Radiológicas del Actinio -225.....	62
5.2.1.1	Decaimiento nuclear característico del Ac-225 .....	63
5.2.2	Métodos de producción del Actinio -225 .....	64
5.2.2.1	Ruta basada en desintegración .....	64
5.2.2.2	Rutas basadas en aceleradores .....	66
5.2.3	Características de la química de marcación .....	66
5.2.3.1	Molécula Fría Vector .....	67
5.2.3.2	Características dosimétricas del Actinio-225.....	68
5.3	Regulación de radiofármacos terapéuticos emisores de partículas alfa .....	68
5.3.1	Introducción .....	68
5.3.2	Experiencia clínica con radiofármacos para radioterapia con radioisótopos emisores alfa TAT.....	69
5.3.3	Estado actual de ensayos clínicos con el Ac-225 y el Bi-213 en la terapia dirigida con radioisótopos emisores de radiación.....	72
Marco regulatorio según FDA EMEA y ANAMT para radiofármacos para TAT de Actinio- 225.....		73
5.3.3.1	FDA .....	74
5.3.3.1.1	Ensayos Preclínicos.....	74
5.3.3.1.2	Ensayos FIH .....	76
5.3.3.1.3	Ensayos Clínicos .....	76
5.3.3.1.4	Marketing Authorisation .....	76
5.3.3.2	EMEA .....	77
5.3.3.2.1	Ensayos Preclínicos.....	77
5.3.3.2.2	Ensayos FIH- PEH.....	77
5.3.3.2.3	Ensayos Clínicos .....	77

5.3.3.2.4	Marketing Authorisation .....	78
5.3.3.3	ANMAT .....	78
5.3.3.3.1	Ensayos Preclínicos.....	78
5.3.3.3.2	Ensayos FIH – PEH .....	78
5.3.3.3.3	Ensayos Clínicos .....	79
5.3.3.3.4	Marketing Authorisation .....	79
5.3.4	Regulación Radiológica.....	79
5.3.4.1	NRC.....	79
5.3.4.2	ARN.....	79
<b>Capítulo 6</b>	<b>Discusiones .....</b>	<b>80</b>
<b>Capítulo 7</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>83</b>
<b>Bibliografía.....</b>		<b>85</b>

## Capítulo 1

### Introducción

El uso de los radiofármacos terapéuticos (RPT) por sus siglas en inglés se define por el suministro de átomos radiactivos a objetivos asociados a tumores. La radiofarmacia terapéutica es una modalidad que viene siendo usada desde hace muchas décadas para el tratamiento del cáncer, que ofrece varias ventajas sobre otros enfoques terapéuticos existentes como el uso de radiación externa.

Argentina ha sido uno de los países pioneros en el mundo en tener centros de medicina nuclear y uno de los primeros lugares donde se realizaron tratamientos con radioisótopos en humanos, esto gracias a un proyecto conjunto con del Departamento de energía de U.S.A. bajo el programa Átomos para la Paz para el diagnóstico y tratamiento de bocio endémico con iodo-131 en Mendoza [Stanbury, 1956].

Los primeros estudios para el tratamiento de hipertiroidismo con I-131 comenzaron en 1941 en el Massachusetts General Hospital de U.S.A. [Hertz, 1964], ya en 1949 en el Royal Cáncer Hospital (Londres, UK) se escalaron las dosis a valores entre 50-230 [mCi] en pacientes que tenían tumores inoperables de cáncer diferenciado de tiroides con metástasis, que básicamente eran mortales [Smithers, 1951]. Desde esos inicios hasta ahora como se ira explicando a lo largo de este trabajo se ha recorrido un largo camino donde se desarrollaron más radioisótopos y muchos radiofármacos. Hasta llegar actualmente a los radioisótopos emisores de partículas alfa cuya regulación es el objetivo del presente trabajo.

A diferencia de la radioterapia externa, la radiación no se administra desde fuera del cuerpo, sino que se administra de forma sistémica, similar a la quimioterapia o la terapia biológica dirigida y en algunos casos también por inyección en el sitio justo donde está alojado el tumor como en el caso de los tumores cerebrales (gliomas). La radiación citotóxica se administra a las células cancerosas o su microambiente directamente, utilizando vehículos de administración que se unen a receptores específicos de las células tumorales o se acumulan mediante una amplia variedad de mecanismos fisiológicos característicos de la neoplasia, lo que permite un enfoque terapéutico dirigido. Los radionucleidos con diferentes propiedades de emisión, principalmente partículas  $\beta$  o partículas  $\alpha$  altamente potentes, se utilizan para generar daño a las células.

En muchos casos, los radionucleidos terapéuticos pueden visualizarse mediante imágenes de Medicina Nuclear para evaluar la distribución del agente, lo que proporciona una ventaja sustancial sobre los enfoques terapéuticos existentes y permite un enfoque de medicina de precisión para la administración del radiofármaco terapéutico. La energía suministrada es detectada por equipos especiales (gamma-cámara) que generan imágenes que reflejan la concentración del radiofármaco en las distintas zonas del organismo [Chain, 2015].

Existen otros tipos de equipos de reciente desarrollo que permiten combinar las imágenes de medicina nuclear con las imágenes de tomografía computarizada (scanner), otorgando así más información. Ejemplos de ello son el SPECT-CT y el PET-CT [Clínica Alemana, 2021].

Durante muchas décadas, la Radiofarmacia Terapéutica ha sido una modalidad de tratamiento de último recurso y está disponible solo en pequeños ensayos clínicos o como parte de la atención compasiva de un pequeño número de instituciones en Europa y en los EE. UU, pero en menor proporción en el resto del mundo.

Sin embargo, el notable potencial de la Radiofarmacia terapéutica dirigida contra cánceres primarios, así como contra metástasis, cobra notoriedad desde hace pocos años como una modalidad de tratamiento eficaz, segura y económica y logísticamente viable, que recibe una atención renovada de las empresas farmacéuticas tanto pequeñas como grandes. La reciente aprobación por la FDA y la agencia Europea del primer radiofármaco basado en un emisor de partículas  $\beta$  para el tratamiento de tumores neuroendocrinos (Lu-177 DOTA- TATE, LUTATHERA), la aprobación de un radiofármaco de terapia emisor de partículas alfa  $\alpha$  para metástasis óseas y cáncer de próstata (Ra-223, XOFIGO) y los resultados preliminares clínicos y partículas  $\alpha$  ha reavivado el interés en la Radiofarmacia Terapéutica [Kluetz, 2014], [Yano, 2020].

Los radiofármacos de terapia basados en emisores de partículas  $\beta$  para el tratamiento de tumores, entre otros neuroendocrinos y feocromocitomas, fue aprobada hace muchos años comenzando con el yodo-131 como se mencionó antes, fósforo-32, luego ya vinieron radioisótopos emisores beta que permitían la síntesis de radiofármacos más sofisticados y específicos como el itrio-90 el cual luego fue reemplazado por el Lu-177 el cual es el emisor beta negativo más utilizado a nivel mundial.

El uso de radioisótopos emisores de partículas alfa es mucho más reciente, y las cuestiones regulatorias están en sus inicios. Hubo diferentes estudios clínicos durante la década de los 90, como se expondrá más adelante, pero la posibilidad de un uso clínico generalizado de los emisores alfa comenzó con la llegada del radio-223. A diferencia de otros emisores alfa el Ra-223 actualmente tiene una producción y suministro sustentable a nivel mundial y que por lo tanto fue el primero en buscar las aprobaciones regulatorias para su operativa comercial correspondientes, su uso fue aprobado en U.S.A. por la FDA en 2011 vía el procedimiento denominado “fast track” con el rótulo “droga de investigación” lo que permitió completar los estudios clínicos y en 2013 recibió la aprobación comercial. Si bien el Ra-223 solo fue autorizado para un uso limitado, para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (en general hecha por bloqueadores de receptores para andrógenos) con metástasis óseas presentes, esto marco la llegada ya masiva y clínica de los emisores alfa. Lamentablemente la tendencia del radio a acumularse en hueso y las limitaciones químicas para formar quelatos estables no ha permitido el diseño de estructuras químicas más complejas y sofisticadas lo cual limita el uso del Ra-223 en otros tipos de cáncer.

Otros emisores alfa tales como Astato-211, Bi-213 y Ac-225 poseen propiedades químicas que si han permitido el diseño de radiofármacos más sofisticados y específicos. Para los tres ha habido ensayos clínicos pero la falta de métodos de producción sustentables a niveles capaces de suministrar cantidades comerciales ha limitado su uso, avance y por tanto tampoco ha habido un avance en las normas regulatorias tendientes a su uso generalizado y/o comercial. Esto sigue siendo un desafío. Por ejemplo a finales de la década del 90 se utilizaron anticuerpos monoclonales marcados con Bi-213 en pacientes con leucemias [Juricic, 2002] realizados en USA en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center con excelentes resultados, pero la falta de suministro estable y en cantidades suficientes de Bi-213 no permitió el avance ni el uso

generalizado de esta tecnología. Más recientemente en 2016 se hicieron estudios clínicos en pacientes terminales con cáncer de próstata con un radiofármaco marcado con Ac-225 (Ac-225-PSMA-167) realizados conjuntamente entre el Departamento de Medicina Nuclear, Hospital Universitario en Heidelberg de Alemania y el Joint Research Centre Karlsruhe, Alemania [Kratochwil, 2016].

Dado que tanto:

- i) los resultados espectaculares que se obtuvieron para los pacientes terminales de cáncer de próstata, y
- ii) que el cáncer de próstata es el de mayor prevalencia en hombres, en 2012 según estadísticas publicadas por el Global Cancer Observatory de la Organización Mundial de la Salud (Globocan) más de un millón de hombres han tenido cáncer de próstata de los cuales 330.000 (aproximadamente 1/3) mueren con los otros métodos que la medicina tiene a su alcance.

Esto lanzo definitivamente proyectos de desarrollo de la producción en Ac-225 en diversos países con el objetivo de asegurar el suministro mundial y también lanzó el desarrollo y estudio de más radiofármacos y aplicaciones para estos radioisótopos.

El desarrollo de una producción sustentable del radioisótopo Ac-225 es la primera etapa de todo un proceso en desarrollo en varios países que culminara en el uso clínico más generalizado de sus radiofármacos para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, y por tanto asoma la necesidad de establecer regulaciones para este tipo de radioisótopos que por la naturaleza de su emisión, las altísimas dosis radiactivas (Gy) que se depositan en el tumor de manera muy localizada en rangos muy pequeños, el casi nulo crossfire y las bajísimas dosis depositadas en tejidos circundantes tiene particularidades y diferencias importantes con el comportamiento radiológico de los emisores beta negativos y por tanto esto deberá ser reflejado en la futuras regulaciones.

El objetivo de este trabajo final se enmarca justamente en estos dos aspectos:

- i) Los radioisótopos emisores de partículas alfa por la naturaleza de su emisión, las altísimas dosis radiactivas (Gy) que se depositan en el tumor de manera muy localizada en rangos muy pequeños, el casi nulo crossfire y las bajísimas dosis depositadas en tejidos circundantes tiene particularidades y diferencias importantes con el comportamiento radiológico de los emisores beta negativos que deberá ser reflejado en las futuras regulaciones.

Y también en que:

- ii) Siendo Argentina uno de los países, que junto con USA, Alemania y Canadá han anunciado que trabajan en proyectos específicos para el desarrollo de una producción sustentable de Ac-225 y por tanto en un futuro mediano en nuestro los tratamientos estarían disponibles esto indica que Argentina requerirá que nuestros organismos regulatorios tengan un marco regulatorio adecuado para el uso clínico de estos radioisótopo y sus radiofármacos para el tratamiento del cáncer.

El objetivo de este trabajo esencialmente es explorar y en lo posible identificar aquellos factores que diferencian los emisores alfa, usando el Ac-225 como modelo, de radioisótopos previos y que por tanto podrían afectar aspectos de las regulaciones para su uso clínico.

## Capítulo 2

### Diferencias entre radiofármacos emisores de partículas alfa y radiofármacos emisores de partículas beta

#### 2.1 Introducción

El radio-224 fue el primer emisor alfa usado con un propósito médico (energía alfa principal 5.60 [MeV] 94.9%). Fue utilizado a principios del siglo XX para tratar una serie de dolencias, sin embargo estas experiencias fueron revelando algunos efectos adversos en la salud de los pacientes debido a la administración de grandes dosis del radioisótopo producidas por acumulación en hueso.

En los comienzos de la tecnología que usaba radioisótopos como fuentes internas para el tratamiento del cáncer se tuvo limitaciones debido a la ausencia de radiofármacos lo suficientemente sofisticados que aseguraran captaciones específicas por eso se comenzó con el yodo-131 el cual tiene un mecanismo biológico per-se de acumulación de yodo en tiroides. En esta época el desarrollo de radiofármacos eran de los que se denomina de “segunda generación” cuya especificidad estaba basado en su afinidad de ser captados por ciertos órganos, pero no por estar diseñados ni dirigidos hacia mecanismos celulares específicos y diferenciados de la célula tumoral que aseguraran una captación altamente específica en el tumor. Debido a estas limitaciones que no permitían lidiar con radioisótopos que entregaran dosis tan altas lo cual tenía el riesgo inherente de también depositar dosis radiológicas no solo en el tumor sino también en tejidos sanos se fue avanzando en un enfoque hacia los emisores de partículas beta negativa. Si bien los beta negativos depositan menos dosis en el tumor esto se adaptaba mejor a radiofármacos de menor especificidad, y su mayor crossfire es un factor ventajoso a la hora de tratar tumores poco irrigados que no permite una distribución homogénea del radiofármaco

Como se escribió antes el uso del I-131 comenzó en la forma de (INa) en Argentina en la década del 50's en un proyecto conjunto con EEUU. Posteriormente se fueron usando radiofármacos más específicos como el I-131-MIBG o los anticuerpos monoclonales anti CD20 para tratamientos de linfomas. Años después en 1997 se informó acerca de la utilización de partículas alfa con fines terapéuticos en humanos, 94 años después que Alexander Graham Bell sugiriera colocar fuentes de radio "cerca de tumores" [Bell, 1903]. El emisor de partículas alfa utilizado en el ensayo clínico informado en 1997 fue el Bi-213 un radionucleido que no era identificado hasta ese momento como un radioisótopo de terapia [Geerlings, 1993]. Las partículas alfa desde entonces han sido objeto de múltiples investigaciones para el tratamiento terapéutico del cáncer.

#### 2.2 Rango

Las principales diferencias entre radioisótopos emisores alfa y beta se originan no solo a partir de las energías propias de las partículas sino también en el rango de distancia que recorren ambas partículas en tejido biológico (Tablas 1 y 2). Las partículas beta tienen energías intermedias entre 0,5 – 2,3 [MeV] y tienen un rango largo en tejido biológico que varían entre 1 – 12 [mm], las partículas alfa por su parte tienen energías entre 5 - 8 [MeV], pero estas depositan esa energía en un rango de distancia mucho más corto de tejido biológico (20 – 100 [µm]) (Figura 1). Estas

características opuestas implican diferencias drásticas a la hora de validar la “calidad de la radiación” que presentan emisores alfa y beta, en el caso de las partículas beta que poseen baja LET (Transferencia lineal de energía) la energía transferida al tejido varía entre 0,1–1,0 [keV/  $\mu\text{m}$ ], en cambio para partículas alfa de alta LET la energía transferida al tejido varía entre 60 – 230 [keV/  $\mu\text{m}$ ]. Esto le da a las partículas alfa un carácter citotóxico mayor produciendo los llamados “clusters de daño en el ADN” que son más difíciles de reparar [Vanpouille-Box, 2012].

Figura 1. Rango de las partículas alfa, beta y electrones Auger

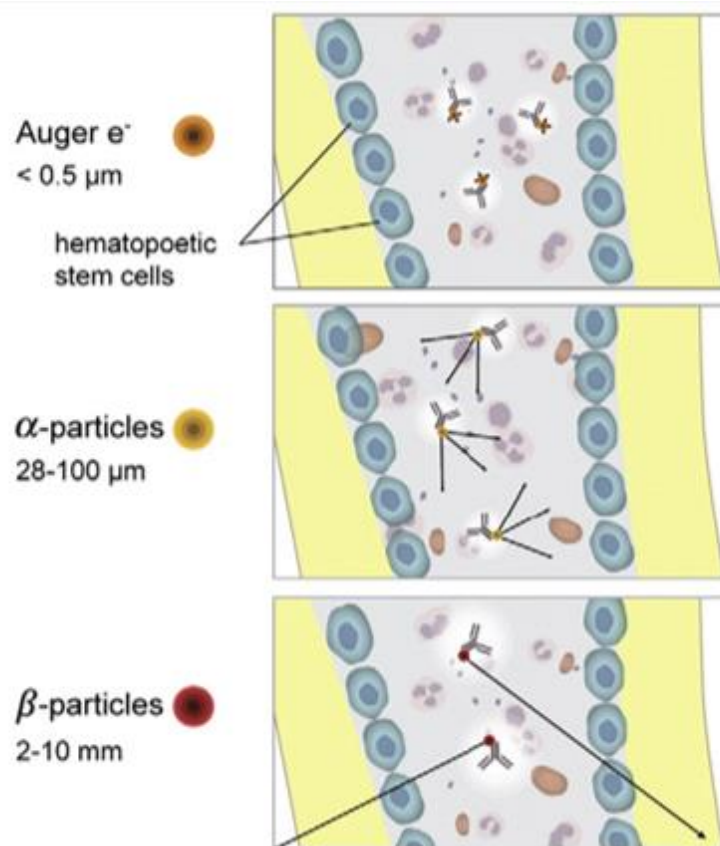


Figura 1. Radioinmunoterapia del cáncer con radiación de alta transferencia de energía lineal (LET) administrada por radionúclidos que emiten partículas  $\alpha$  o electrones Auger [Sadaf Aghevlian, 2017].

**Tabla 1. Propiedades de los radioisótopos Alfa**

Nucleidos	Periodo de semidesintegración	Principales emisiones	Energías (MeV)	Energía de Retroceso	Hijas	Periodo de semidesintegración	Decaimiento	Energías (MeV)
<sup>227</sup> Th	18.7 d	α	6.0	-	<sup>223</sup> Ra <sup>a</sup>			
<sup>225</sup> Ac	10.0 d	α	5.8	- 105 116  132 160	<sup>221</sup> Fr  <sup>217</sup> At <sup>213</sup> Bi  <sup>213</sup> Po <sup>209</sup> Tl <sup>209</sup> Pb <sup>209</sup> Bi	48 m  32.3 ms 45.6 m  4.2 μs 2.2 m 3.5 h Estable	α γ α α β <sup>-</sup> γ α β <sup>-</sup> β <sup>-</sup>	7 0.218 7 6 0.444 0.440 8 0.659 0.198 -
<sup>223</sup> Ra	11.4 d	α	5.7	108.4 126 140  128	<sup>219</sup> Rn <sup>215</sup> Po <sup>211</sup> Pb <sup>211</sup> Bi  <sup>211</sup> Po <sup>207</sup> Tl <sup>207</sup> Pb	3.96 s 1.78 ms 36.1 m 2.13 m  0.516 s 4.77 m Estable	α α β <sup>-</sup> α β <sup>-</sup> α β <sup>-</sup> -	6.8 7.4 - 6.6 - - - -
<sup>213</sup> Bi	45.6 m	α β <sup>-</sup> γ	6 0.444 0.440	132	<sup>213</sup> Po <sup>211</sup> Tl <sup>209</sup> Pb <sup>209</sup> Bi	4.2 μs 2.2 m 3.5 h Estable	α β <sup>-</sup> β <sup>-</sup>	8 0.659 0.198 -
<sup>212</sup> Bi	60.6 m	α  β <sup>-</sup>	6.1	-	<sup>212</sup> Po <sup>208</sup> Tl <sup>208</sup> Pb	0.3 μs 3.1 m Estable	α β <sup>-</sup> -	- -
<sup>211</sup> At	7.2 h	α  EC	5.9	116	<sup>207</sup> Bi <sup>211</sup> Po <sup>207</sup> Pb	33.4 año 0.516 s Estable	β <sup>-</sup> α -	- -

**Tabla 2. Propiedades de los radioisótopos Beta**

Nucleídos	Periodo de semidesintegración	Emisión primaria	Energía (KeV)	Rango máximo de beta en tejido biológico (mm)
<sup>188</sup> Re	17.0 h	$\beta^-$ $\gamma$	2120 150	10.6
<sup>186</sup> Re	3.8 d	$\beta^-$ $\gamma$	1077 137	5
<sup>177</sup> Lu	6.7 d	$\beta^-$ $\gamma$	497 208	2.5
<sup>166</sup> Ho	28.8 h	$\beta^-$ $\gamma$	1854 85	9.0
<sup>131</sup> I	8.0 d	$\beta^-$ $\gamma$	606 365	3.0
<sup>90</sup> Y	64.1 h	$\beta^-$	2284	11.4
<sup>67</sup> Cu	61.9 h	$\beta^-$ $\gamma$	575 185	2.8
<sup>47</sup> Se	80.4 h	$\beta^-$ $\gamma$	441 159	2.2
<sup>161</sup> Tb	6.9 d	$\beta^-$ $\gamma$	462 75	2.3

Un radiofármaco terapéutico emisor beta (TBT Targeted Beta Therapy) es el Renio-188, con un periodo de semidesintegración corto, emisión de una beta de alta energía, y la emisión de un gamma que permite estudios de imágenes y propiedades químicas que conducen a una química de marcaje radiactivo y biodistribución muy similar a la del tecnecio-99m [Dadachova, 2002], y ha surgido en los últimos años como un radioisótopo prometedor para la radioterapia dirigida en varias aplicaciones [Lacoeuille, 2018]. El Renio-188 se puede obtener in situ con una alta actividad específica a través de la elución de un generador W-188 / Re-188, y uno de sus usos es en la aplicación en terapia paliativa del dolor óseo, como Re-188-HEDP, su rango es de 10.6 [mm].

En el caso de partículas alfa, el Actinio-225 que se caracteriza por una desintegración en cascada, esta característica lo convierte en un candidato potencial para aplicaciones clínicas de terapia [Geerlings, 1993]. El Actinio-225 se puede obtener a partir de la desintegración de Uranio-233 o por irradiación de protones de Radio-226 en un ciclotrón a través del reacción Radio-226 (p,2n) Actinio-225 [Apostolidis, 2005]. Uno de los usos del Actinio-225 es en terapia de leucemia mieloide, usado como <sup>225</sup>Ac- HuM195; con un rango de 0.05-0.08 [mm] en tejido tumoral.

### 2.3 Transferencia Lineal de Energía LET

El interés en los radionucleidos emisores de partículas alfa para la terapia del cáncer está impulsado en las propiedades radiobiológicas de las partículas alfa en comparación con las de los electrones (Figura 2). La energía que deposita una partícula alfa a lo largo de su trayectoria o transferencia lineal de energía (LET) puede llegar a ser de dos a tres órdenes de magnitud mayor que el de emisores de partículas beta de baja LET. (Figura 3) [Sgouros, 2010].

A manera de ejemplo podemos dar a conocer los datos obtenidos en un trabajo de investigación reciente llamado *“High-linear energy transfer (LET) alpha versus low-LET beta emitters in radioimmunotherapy of solid tumors: therapeutic efficacy and dose-limiting toxicity of 213Bi-versus 90Y-labeled CO17-1A Fab' fragments in a human colonic cancer model Behr et al., Cancer*

Res., 55: 3825-3834”, realizado en 1995 y publicado en 1999 el cual sugiere que en tratamientos de radioinmunoterapia (RIT) con radiación de alto LET se observaron ventajas terapéuticas sobre los tratamientos convencionales con radiaciones de bajo LET, el objetivo de este estudio fue, evaluar la toxicidad y eficacia antitumoral de la radioinmunoterapia RIT con el emisor alfa Bismuto-213/Polonio-213, en comparación con el emisor beta Itrio-90, vinculado a un fragmento Fab' monovalente en un modelo de xenoinjerto de cáncer de colon en ratones.

En el modelo metastásico estudiado, todos los ratones usados como controles no tratados murieron por metástasis hepáticas que progresaban rápidamente a las 6-8 semanas después de la inoculación del tumor, mientras que se observó una curación confirmada histológicamente en el 95% de los animales tratados con 700 [μCi] de <sup>213</sup>Bi-Fab' 10 días después de la inducción del modelo que contrasta con una tasa de curación de solo el 20% en ratones tratados con 250 [μCi] de <sup>90</sup>Y-Fab'.

Estos datos muestran que la radioinmunoterapia (RIT) con emisores alfa puede ser terapéuticamente más eficaz que los emisores beta convencionales. Sorprendentemente, las dosis sanguíneas máximas toleradas fueron, de 5 a 8 [Gy], muy similares entre los emisores alfa de alto LET y beta de bajo LET [Behr, 1999].

**Figura 2. Densidad de ionización entre Radiación de Alto LET vs bajo LET**

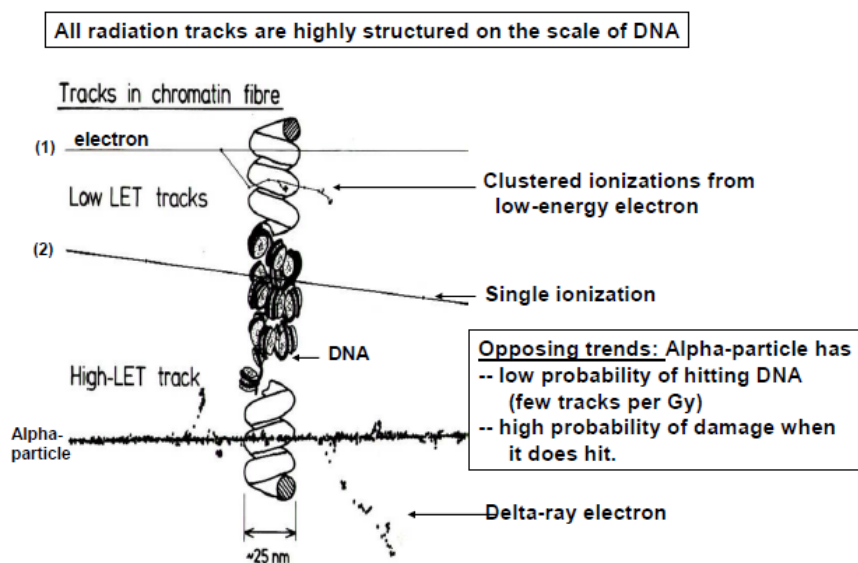


Figura.2 - Ilustración de la diferencia en la densidad de ionización entre radiación de bajo LET y alto LET. [D.T. Goodhead, CERRIE Workshop 2003].

Figura. 3 Diferencia entre el LET de una partícula Alfa vs la LET de una partícula beta

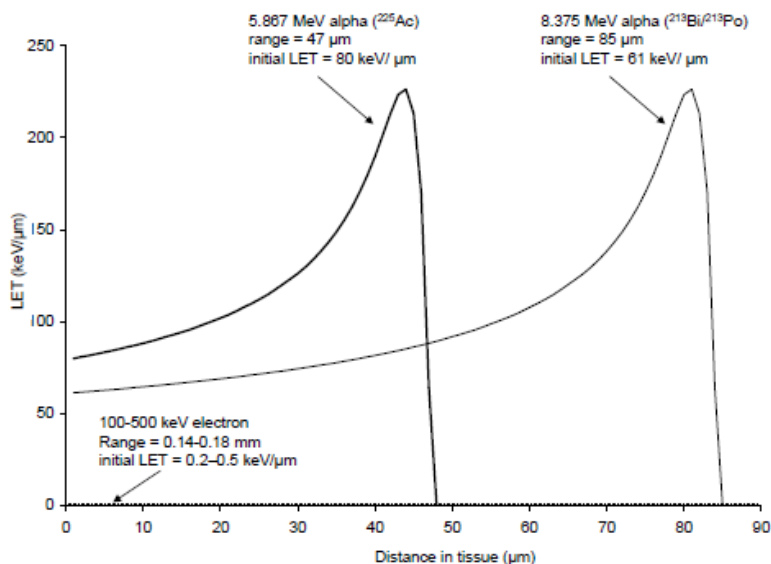


Figura 3. LET vs distancia recorrida en tejido para partículas alfa con dos energías cinéticas iniciales diferentes. Tenga en cuenta que las partículas alfa emitidas con una energía inicial más baja están más cerca de su pico de Bragg y, por lo tanto, comienzan con un LET más alto. La LET de electrones con energía inicial de 100 a 500 keV también se muestra en la parte inferior del gráfico para la comparación. La gráfica se generó utilizando datos de ICRU 49 (137).

#### 2.4 Ruptura de doble hebra DSB

La ruptura de doble hebra DSB (Double Strand Break por sus siglas en inglés) del ADN causada por partículas de alto LET, frente al daño causado en el ADN por partículas de baja LET se observan en la (Figura 4). Esta observación básica sustenta casi toda la radiobiología de las partículas alfa. [Sgouros, 2010]

Las diferencias entre las trayectorias de deposición de energía de ambas partículas, causan un efecto de daño distinto. Las partículas beta de trayectoria sinuosa pueden producir daño en múltiples sitios de impacto en el ADN, generando una rotura de simple cadena, la cual es reparable. Por otro lado las alfa depositan su energía en una trayectoria lineal y generando roturas de doble cadena las cuales no son reparables de forma eficiente por la maquina celular.

Figura 4. Ruptura de doble hebra

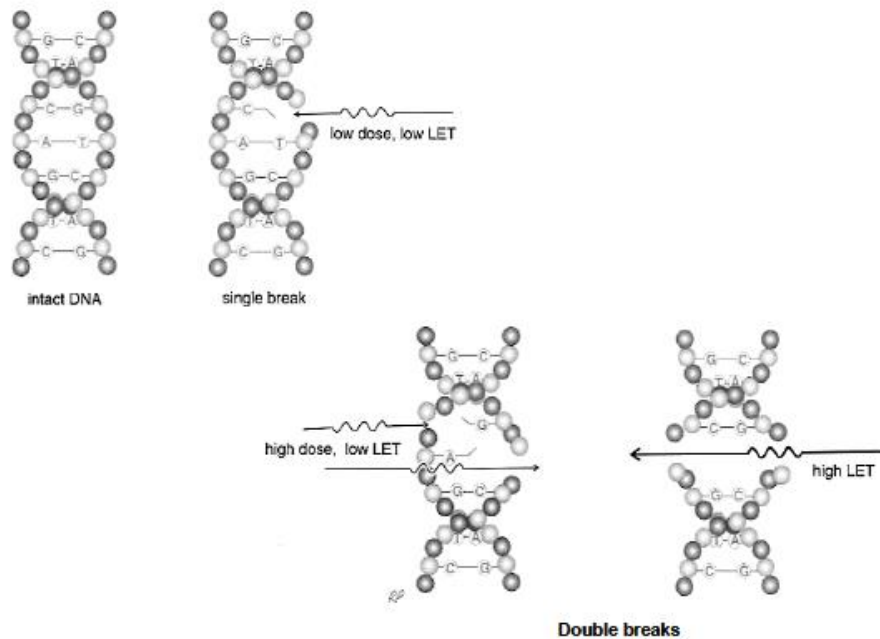


Figura 4: Alta LET tiene una alta probabilidad de producir ruptura de doble hebra en el ADN mientras que la probabilidad de inducción de DSB a bajas LET se vuelve comparable solo en dosis absorbidas. [Powsner, 1998]

Algunos experimentos y simulaciones de Monte Carlo acerca del recorrido y las ionizaciones producidas por partículas de alto LET sugieren diferentes tipos de DSB, estos diferirían en su "complejidad" o agrupamiento de pequeños segmentos individuales de ADN dañado. [Charlton, 1989], [Goodhead, 1989], [Michalik, 1992].

Para altas dosis absorbidas, tanto las partículas de alto LET como las de baja LET producen un número similar de DSB pero una proporción de los DSB que surgen a partir de la radiación de alto LET muestran cierta complejidad y esto hace que su recuperación sea muy lenta o simplemente que no ocurra.

Se ha previsto entonces una jerarquía de DSB en el que los DSB "simples" son generados tanto por radiaciones de alto LET como de baja LET y estos se reparan con mayor rapidez. Los DSB más "complejos" son raros para radiaciones de bajo LET, pero frecuentes para los de alta LET y su reparación es más lenta.

Finalmente, existen los DSB "altamente complejos" que surgen como grupos de ionización más severos, generados solamente por radiación de alto LET, no se reparan o se reparan incorrectamente, por lo tanto, dan lugar a los efectos biológicos observados por la radiación de alta LET. (Figura 5) [Sgouros, 2010].

Figura 5. DBS Ruptura de doble hebra

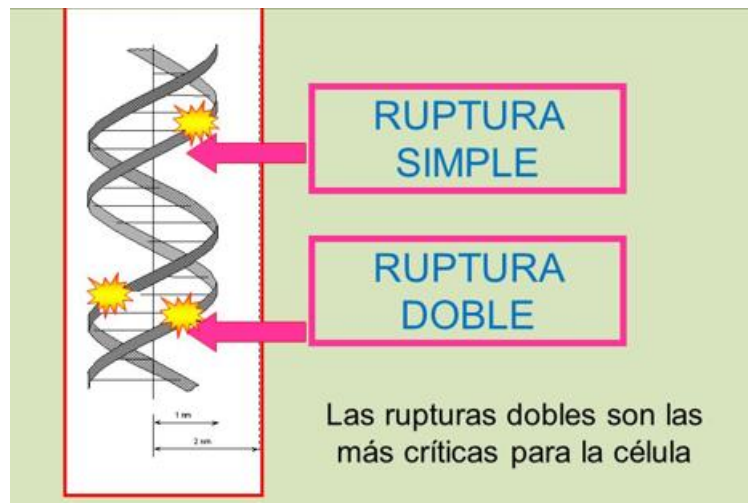


Figura 5. Representación gráfica de la ruptura de doble hebra en el ADN (fuente: <https://studylib.es/doc/3165687/radiación-y-cancer-catedra-jose-celestino-mutis>).

## 2.5 Concentración de oxígeno OER

La influencia de la concentración de oxígeno ha sido reconocida como un factor importante en la respuesta de las células a la radiación. Se tiene establecido que los tumores hipóxicos son hasta tres veces menos radiosensibles. [Rojas, 1989].

El oxígeno es el radiosensibilizador universal. La existencia de oxígeno en el momento de la radiación, potencia a la formación de radicales libres. Muchos de los cambios químicos que se producen como resultado de la irradiación son reversibles si el oxígeno no está presente [Bastías, 2001]. El efecto está fuertemente relacionado con el alto LET, así se muestra en la (Figura 6). Las partículas beta de baja LET son menos eficientes para impactar en el ADN y por lo explicado anteriormente suelen generar roturas de simple cadena, las cuales son reparables, pero el efecto citotóxico va en aumento debido a la presencia de radicales libres producidas por radiación indirecta con partículas de baja LET, por lo que generalmente los radiofármacos emisores beta son dependientes de la concentración de oxígeno.

Las partículas alfa en cambio son independientes del nivel de oxígeno en el tejido, la presencia de muerte celular para partículas de alto LET se da mayormente por ruptura de doble hebra y no así por ruptura de simple hebra y formación de radicales libres con en el caso de radiación de bajo LET, y su efectividad biológica relativa (RBE) por sus siglas en inglés alcanza su valor máximo en condiciones de hipoxia o ausencia de oxígeno.

Entonces se puede ver el OER como un efecto mediado por radicales libres, donde la presencia de oxígeno ayuda a fijar estos radicales libres, que son los que luego pueden inducir daño en el ADN, o dificultan la reparación del daño [Ewing, 1979]. En este caso el efecto de reducir el OER con radiación alfa puede explicarse por la independencia a la presencia de oxígeno característico de las partículas de alto LET para inducir el daño directo al ADN (versus los oxígeno dependientes, es decir los que son mediados por daño al ADN con radicales libres).

Figura 6. OER en función de LET

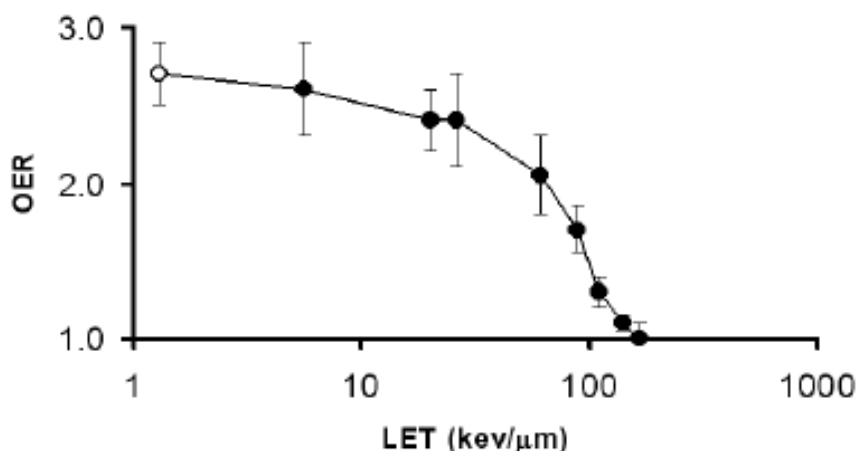


Figura 6 – OER en función de LET. Los OER se midieron utilizando cultivos derivados de riñón humano células incubadas en aire o nitrógeno. Los círculos cerrados corresponden a partículas alfa de diferentes energías generadas por ciclotrón. El círculo abierto corresponde a rayos X de 250 kVp (LET promedio  $\approx 1,3$  keV /  $\mu\text{m}$ ). [Barendsen, 1966].

## 2.6 Eficiencia Biológica Relativa RBE

La influencia de la tasa de dosis absorbida en la supervivencia celular para emisiones de baja LET está bien establecida. A medida que se reduce la tasa de dosis y se prolonga el tiempo de exposición, el efecto biológico a una dosis determinada generalmente se reduce. Este efecto se explica principalmente porque las tasas de dosis más bajas proporcionan un mayor intervalo de tiempo para la reparación del daño en el ADN.

Dado que el daño por irradiación con partículas de alto LET no es fácilmente reparado, la tasa de dosis o incluso el fraccionamiento de esta dosis no deberían afectar a la supervivencia celular.

La eficiencia biológica relativa (RBE) por su siglas en inglés dependen de la tasa de dosis que se imparte con radiación ionizante de partículas de baja LET, cuanto más baja es la tasa de dosis, mayor será la sobrevivencia celular. Pero para interacciones con radiación ionizante de partículas de alta LET la efectividad biológica relativa varía poco con la tasa de dosis. [López, 2020].

El efecto biológico de la radiación ionizante está influenciado por la dosis absorbida, la tasa de dosis y la calidad de la radiación. La calidad de la radiación se caracteriza por la distribución espacial de la energía impartida y por la densidad de ionizaciones por unidad de longitud de trayecto, LET " transferencia lineal de energía" [Zirkle, 1932]. [Valentin, 2003].

Dependiendo del efecto considerado, una mayor densidad de ionización a lo largo de una trayectoria aumentará la probabilidad de inducir un efecto biológico. (Figura 7, Figura 8)

Figura 7. RBE vs LET

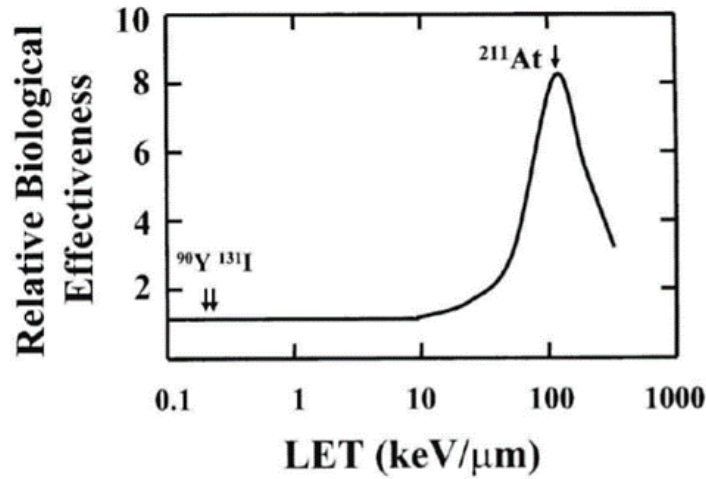


Figura 7. Variación de la Eficacia Biológica Relativa (RBE) de la radiación en función de la Transferencia Lineal de energía (LET). Debido a que el LET promedio para partículas  $\alpha$  es  $\sim 97$  [keV / mm] en comparación con  $\sim 0.2$  [keV / mm] para Itrio-90 y Iodo-131, el RBE para Astatino-211 es considerablemente más alto.

Figura 8 Supervivencia celular Vs Dosis (RBE)

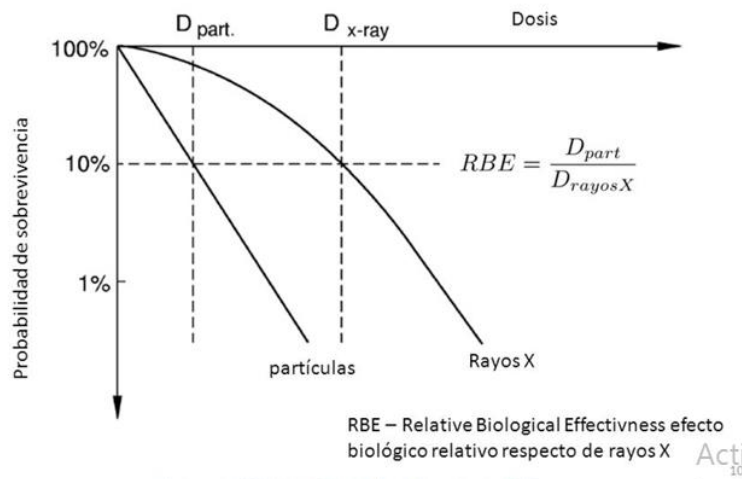


Figura 8. Representación gráfica de lo que representa el RBE, comparación de la dosis necesaria para lograr el mismo porcentaje de supervivencia celular usando como referencia a la dosis emitida por Rayos X. [Kraft, 2000]

En comparación con las partículas beta, las partículas alfa exhiben una alta densidad de eventos de ionización a lo largo de su trayectoria. Las energías emitidas por partículas beta generalmente varían en energía desde varios MeV hasta tan solo varios keV con valores LET que van desde aproximadamente 0,1 a 1 [keV/μm]

Las partículas alfa emiten energías en un rango que varía entre 2 a 10 [MeV] con valores de LET que van desde 60 a 230 [keV/μm]. La dosis absorbida por el tejido resultante de partículas alfa,

probablemente produzca efectos biológicos considerablemente mayores que la misma dosis absorbida suministrada por partículas beta (todo esto dependiendo del efecto que se esté considerando). En radiobiología, RBE es igual a la proporción de dosis absorbidas de dos tipos de radiación que producen el mismo efecto biológico especificado. [Valentin, 2003].

[Smith, 1989], y se calcula como la dosis absorbida de una radiación de referencia  $D_r(x)$  necesario para producir un efecto biológico  $(x)$  (ej: Rayos X, Rayos Gamma, o partículas beta); dividido por la dosis absorbida de la radiación que quiero comprar  $D_t(x)$  para lograr el mismo efecto biológico.

$$RBE(X) = \frac{D_r(x)}{D_t(x)}$$

Figura. 9 RBE vs LET

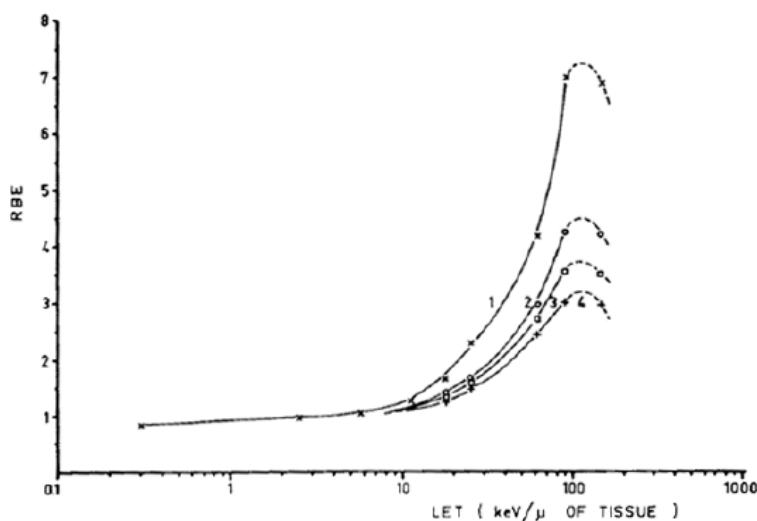


Figura. 9 Relación LET-RBE. RBE para fracciones de supervivencia de células de 1: 0,8, 2: 0,2, 3: 0,05 y 4: 0,005. Se utilizaron 1. partículas alfa con LET 24,6-140 keV / μm; 2. deuterones con LET 5.6-17.4 keV / μm; 3. Rayos X con LET 2,5 y 6 keV / μm; 4. partículas beta con LET = 0,3 keV / μm. Células renales de origen humano (T1) se utilizaron para todos los experimentos. (Copiado de Barendsen GW, et al. Rad Res 18: 196-119, 1963.).

En la (Figura 9) se puede ver como las partículas alfa de mayor LET son más efectivas que los deuterones, Rayos X y partículas de bajo LET. Para partículas alfa, el RBE aumenta con el aumento de LET hasta que alcanza un pico ligeramente superior a 100 [keV / μm] y declina después.

Esta disminución se atribuye al hecho de que una vez que las células mueren, la energía aplicada por las partículas alfa de alto LET después de un tiempo, es simplemente un desperdicio de energía ya que no aumentara en la probabilidad de muerte celular.

## Capítulo 3

### Aspectos regulatorios en radiofármacos

#### 3.1 Introducción al marco regulatorio de medicamentos para uso en humanos

Es a partir de la Segunda Guerra Mundial, cuando se inicia en los países occidentales la producción artificial de isótopos radiactivos y cuando se desarrolla realmente su aplicación clínica, que ha ido evolucionando y perfeccionándose hasta nuestros días. Es en esa época cuando aparecen las primeras regulaciones para su control, que estaban orientadas principal y fundamentalmente a los aspectos de la protección radiológica, debido a su potencial peligrosidad [Cortés-Blanco, 2003].

Sin embargo, la creciente producción de radiofármacos a nivel mundial impulsó la necesidad de implementar una legislación sanitaria, ya que son sustancias que se administran a las personas con fines diagnósticos y/o terapéuticos, y esta característica hace que se los considere como medicamentos [Cortés-Blanco, 2003].

Las primeras regulaciones de los radiofármacos como sustancias medicinales surgen en los años sesenta, cuando Bélgica y Gran Bretaña establecen el registro sanitario como condición necesaria para poder llevar a cabo su comercialización y uso.

La consideración de medicamento que las disposiciones legales otorgaron a los radiofármacos logró un cambio radical, para este tipo de productos, sobre todo por la obligación de someterse a un procedimiento de registro que les faculta a poder ser legalmente comercializados y utilizados, cumpliendo normas de calidad muy estrictas [Cortés-Blanco, 2003].

El aseguramiento de la calidad de los medicamentos es un concepto amplio e integral, que va desde la investigación hasta el desarrollo del mismo, entre medio se analiza la producción, almacenamiento, distribución, fármaco vigilancia, y la información que llega al profesional encargado de prescribir un medicamento al paciente.

Cada uno de estos elementos es imprescindible para garantizar que el medicamento tenga calidad certificada. El aseguramiento de calidad es un concepto absoluto y esto se logra mediante normas y procedimientos que se ejecutan con rigor.

Tres entidades se encargan de que esto se cumpla: la FDA (Food and Drug Administration), en Estados Unidos, la Agencia Europea de Evaluación de los Medicamentos (EMA), y una entidad armonizadora, que es el ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Las dos primeras son verdaderas entidades reguladoras, son el modelo para que autoridades competentes de todo el mundo se guíen en las disposiciones o pautas que sugieren, la tercera, el ICH, es una iniciativa de armonización reguladora que reúne a las autoridades de Japón, Estados Unidos, la Unión Europea y Canadá, las que, junto con la industria farmacéutica de investigación, generan una serie de pautas y orientaciones dirigidas a optimizar la calidad de los medicamentos, en aspectos que van

desde la investigación y el desarrollo de fármacos, hasta guías sobre buenas prácticas de manufactura [Cousiño, 2008].

Un artículo científico en Página 12 del 11 de septiembre de 2004, relata cómo en 1962 en Argentina los primeros ensayos radiobiológicos se habrían realizado en el Instituto de Medicina Experimental (Actual Hospital Roffo). Sin embargo ya en 1949 el doctor Hector Perinetti junto a un equipo de Harvard y colaboradores del Hospital Central, habrían realizado los primeros estudios usando el radioisótopo Yodo-131 para determinar las causas del bocio endémico en Mendoza. Cabe resaltar que este trabajo fue el primero en el mundo en usar un radioisótopo para estudios epidemiológicos.

En el año 1958 se creó el Laboratorio de Medicina Nuclear en el Hospital de Clínicas, y en el año 1962 este llegaría a ser el Centro de Medicina Nuclear, mantenido desde 1966 por la Universidad de Buenos Aires (UBA) y la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA).

La Comisión Nuclear de Energía Atómica CNEA en 1991, armó en conjunto con la Universidad de Cuyo y la provincia de Mendoza, la “Fundación Escuela de Medicina Nuclear” [Garabetyan, 2004].

Un informe de la CNEA resalta que el uso de radionucleidos en medicina nuclear en la Argentina empezó en 1951 pero no fue hasta fines de 1960, con la llegada de un experto enviado por el OIEA (Organismo Internacional de Energía Atómica), que se estableció su uso regular como agentes para radiodiagnóstico. Fue el Dr. Norman Veall, de la Escuela de Medicina del Guy's Hospital de Londres, quién sentó las bases y conocimientos, que ayudaron a desarrollar las aplicaciones médicas y biológicas de los radioisótopos que permitieron a profesionales argentinos iniciarse en dicho tema.

En 1961 apareció el primer trabajo latinoamericano sobre Radiofarmacia, y al año siguiente gracias a una visita del Doctor. M. Tubis (EE.UU.), se implementó una mejora en el control de calidad de los productos terminados. Durante varios años se produjeron regularmente radiofármacos, especialmente compuestos de Yodo-131.

El nivel de actividad procesada hizo que a mediados de 1974 se instalaran celdas en la Planta de Producción de Ezeiza, mecanizándose el proceso. En este mismo período, la planta comenzó a entregar regularmente Yodo-131 nacional sin portador ni reductor para la preparación de radiofármacos [Mitta, 1978].

La evidente demanda de producción de radiofármacos en Argentina hizo que se haga necesario el poder regularlas. La ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos) institución que nace bajo resolución ministerial 1490/92, es la entidad que está encargada de regular y evaluar el cumplimiento de los requisitos que debe cumplir un radiofármaco desde que nace como proyecto hasta que el mismo pueda ser comercializado [Anmat, 2017].

La facultad que tiene ANMAT de regular a los radiofármacos es definida mediante la disposición ANMAT 2009/07. La ANMAT al igual que las autoridades reguladoras competentes en el mundo se apoya en recomendaciones internacionales como las hechas por la ICH, FDA y la EMEA, adecuando estos requerimientos a un formato propio en su legislación nacional.

### 3.2 La regulación de radiofármacos en investigación

Todos los radiofármacos son definidos como medicamentos, esto incluye también a los KITS, radionucleidos precursores, y generadores. Hoy en día el desarrollo de radiofármacos está llevando a la industria farmacéutica a diseñar, investigar e invertir en estudios clínicos desde la fase I a la fase III para lograr obtener la autorización de comercialización o MA (Marketing Authorisation) por sus siglas en inglés.

Kolenc Peitl et. al. Publicó un trabajo sobre traslación clínica de Radiofármacos en 2018 [Kolenc Peitl, 2019]. En este trabajo se menciona que la información sobre el radiofármaco que se debe proveer mediante los ensayos preclínicos y clínicos difiere en las distintas etapas del desarrollo. (Figura 10).

Figura 10. Desarrollo de la traslación clínica de los radiofármacos

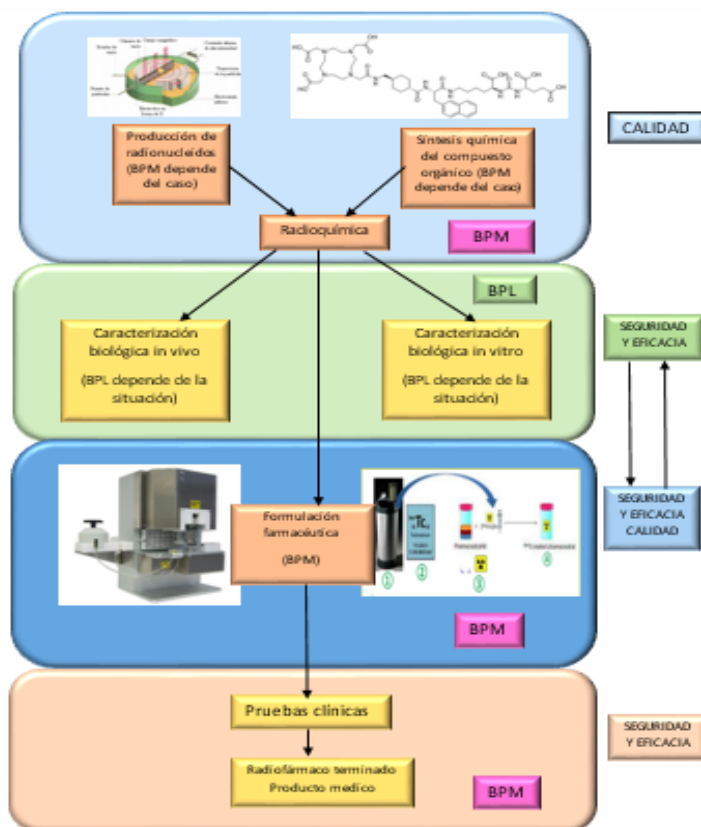


Figura 10. Panel Celeste: Producción; Síntesis química del compuesto frío; y Radioquímica. Panel Verde: Ensayos preclínicos, in vitro e in vivo. Panel Azul: Síntesis y Radiomarcado. Panel Rosa: Ensayos Clínicos. [Clinical translation of theranostic radiopharmaceuticals: Current regulatory status and recent examples. Petra Kolenc Peitl]

Las etapas principales son:

- 1.- Síntesis del radiofármaco y caracterización fisicoquímica, en esta etapa se incluye la producción del Radioisótopo y la síntesis del compuesto frío: la radioquímica es la estrella de esta etapa para aportar información sobre la calidad del radiofármaco;

- 2.- Caracterización biológica, donde suelen realizarse ensayos en líneas celulares tumorales y modelos animales para demostrar seguridad y eficacia del compuesto;
- 3.- Formulación farmacéutica, donde se desarrolla la formulación de los kits y producto final, incluyendo la validación en sistemas de radiosíntesis modulares semiautomáticos, esta etapa brinda información tanto de la calidad como de la seguridad y eficacia del compuesto antes de ser usado por primera vez en humanos
- 4.- Ensayos clínicos: en esta etapa se evalúa el radiofármaco en humanos, siguiendo las guías de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) para evaluar la seguridad y eficacia.

En Europa, se recomienda usar como material de partida (starting materials) drogas con clasificación BPF. Esto, junto al protocolo de radiosíntesis adecuado y validado, asegura que el producto final cumpla BPF, requisito indispensable para aplicarlo en humanos. Con respecto a los ensayos de caracterización biológicos, algunos ensayos deben ser bajo BPL, como los de toxicidad, y otros podrían no estar bajo esta clasificación, como las biodistribuciones y ensayos de unión in vitro.

En los últimos años hubo un gran aumento en el material de carácter científico respecto a nuevos radiofármacos. Uno de los factores más influyentes es la mayor accesibilidad a los equipos PET/CT; PET/RMN y a los nuevos radionucleidos emisores de positrones (Flúor-18, Galio-68, Estroncio-89). Esto revolucionó el campo de la medicina Nuclear diagnóstica por ser una técnica poco invasiva, y muy útil para el diagnóstico de muchas patologías clínicas. El área de los Radiofármacos Terapéuticos también tuvo un giro abrupto a partir de la publicación de las imágenes de remisión completa en un paciente con cáncer de próstata metastásico, luego del tratamiento con el radiofármaco  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-618. (Figura 11). Los resultados de este tratamiento fueron revolucionarios en el área de la oncología, ya que no existe combinación de terapia alguna que muestre semejante eficacia [Hadaschik, 2016].

**Figura 11. Tratamiento de Cáncer de Próstata Metastásico**

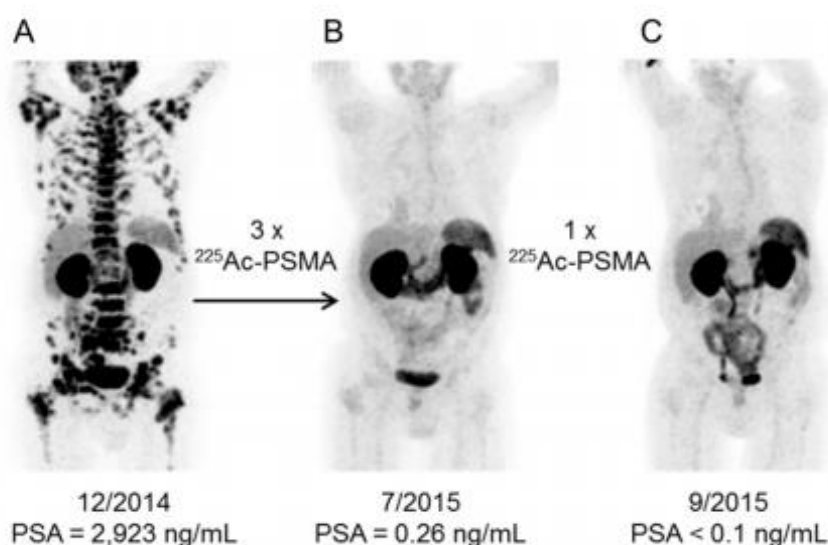


Figura 11: Clemens Kratochwil et al., 2016. Primer paciente con Cáncer de Próstata Metastásico tratado con  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 (imagen con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11)

Este crecimiento acelerado por investigar nuevos radiofármacos lleva a una mayor presión hacia la autoridad competente para tener requisitos específicos en cada etapa y poder asegurar que se dé cumplimiento a los estándares de calidad requeridos, hasta finalmente registrar a los nuevos radiofármacos para su producción y comercialización.

La capacidad de las autoridades regulatorias para mantenerse actualizadas ha jugado un papel importante en la regulación de las nuevas tecnologías y tratamientos emergentes, así pasó desde la regulación del Yodo, Tecnecio-99 metaestable; radiofármacos PET, radiofármacos de terapia basados en emisores beta negativo y más recientemente en los tratamientos con radiofármacos alfa.

### 3.3 Problemática en la traslación de radiofármacos

En Europa la Directiva 2001/20 tardó varios años en mostrar el impacto negativo que la regulación causó en el desarrollo de nuevos radiofármacos. Ya en el año 2014 la EANM (European Association of Nuclear Medicine) publicó un documento descriptivo para la preparación de un IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier), además de emitir su opinión respecto de las dificultades de los grupos de investigación en esta área [Todde, 2014]. Los puntos más críticos que enfrentan los investigadores en la Unión Europea se pueden resumir de la siguiente manera:

- 1.- Los requisitos para grandes ensayos clínicos desarrollados por empresas farmacéuticas son las mismas que para unidades pequeñas como las académicas, hospitales o universidades
- 2.- Algunos radiofármacos tienen monografías en la farmacopea de la Unión Europea (Ph.Eur), pero pocos están registrados como productos. Es así que existen muchos casos en los que un radiofármaco será considerado como un IMP (Investigational Medicinal Product), incluso si su seguridad y eficacia se ha demostrado en el uso clínico durante muchos años. Un ejemplo que podemos citar es el (Carbono-11 colina, Flúor-18 Fluorocetolona, etc.).
- 3.- Otro problema importante es la necesidad del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) durante la preparación del radiofármaco en investigación. En general los problemas se centran en la logística ejemplo: tamaño de la instalación, número de unidades radioquímicas disponibles, personal capacitado, etc. Estos requerimientos se traducen en inversiones económicas grandes, las que para un centro típico de medicina nuclear, imagen molecular y PET en Europa son difíciles de solventar, especialmente considerando que a menudo los ensayos clínicos se llevan a cabo en un número relativamente pequeño de pacientes.
- 4.- Y por último que los ensayos clínicos requieren la preparación de una enorme cantidad de documentación específica, una parte significativa de la misma está representada por el IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier), que es un ensayo para un nuevo fármaco en investigación.

Es así que se puede ver que las instituciones europeas de investigación en el campo de imagen molecular y terapia con radiofármacos pueden estar en peligro de no poder registrar sus radiofármacos por la suma de factores anteriores. [Todde, 2014]

El impacto final de la Directiva 2001/20 fue la alarmante disminución de los ensayos clínicos con radiofármacos, en contraste con los novedosos avances científicos en el área. Debido a esto, la comisión Europea inició una revisión de la norma resultando en la Regulación (EU) No 536/2014, la cual tiende a simplificar la aprobación de ensayos clínicos a través de un portal electrónico.

Esta regulación se enfoca por primera vez en requisitos que permiten que los radiofármacos de diagnóstico estén exentos de las buenas prácticas de fabricación o manufactura BPF (BPM) Pero no se han publicado directrices específicas destinadas a proporcionar orientación que permita a los patrocinadores enfocarse en la obtención de la autorización de comercialización de radiofármacos de diagnóstico y terapéuticos. [EPC 536, 2014]

Sin embargo la Regulación (EU) No 536/2014 no menciona ningún cambio respecto a otro de los problemas más críticos para que un nuevo radiofármaco llegue a los pacientes: la traslación de los desarrollos preclínicos a los ensayos clínicos.

Tratando de subsanar este panorama, es que nuevos documentos de orientación regulatorios por parte de las autoridades regulatorias Europeas y estadounidense han sido recientemente revisados encontrándose algunos en etapa de borrador y otros finalizados: estos describen nuevas recomendaciones para las pruebas preclínicas de seguridad y eficacia de radiofármacos, allanando el camino hacia la traslación clínica segura.

La EMEA y la FDA parecen haber reconocido la necesidad de un enfoque más específico para los radiofármacos en esta etapa crítica de traslación moviéndose ambas autoridades en una dirección similar enfocando y perfeccionando los requisitos de datos de seguridad preclínicos con radiofármacos. [Schwarz, 2019]

Un ejemplo de esto es la guía que propuso la FDA en 2018 “Nonclinical Study Recommendations (Microdose Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs n.d)”. Estas recomendaciones están destinadas a estudios preclínicos, y tienen la intención de refinar las recomendaciones de estos ensayos para radiofármacos usados en diagnóstico, dadas las características especiales de bajas dosis (microdosis) y dosis única (monodosis). Hasta ese año en EE.UU., los estudios de toxicología debían realizarse en laboratorios que cumplan con requisitos de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). Los cambios recientes en EE.UU. mediante la FDA, han permitido que estos estudios se puedan realizar en otro tipo de laboratorios universitarios como los existentes en departamentos de anatomía o medicina veterinaria, lo que se traduce en una importante reducción de costos en fase preclínica. También cabe recalcar que en Europa, los estudios de toxicología que no cumplan con los requisitos de buenas prácticas de laboratorio (BPL) hasta ahora no se aceptan.

Casi simultáneamente a la guía anterior, la FDA también publicó un borrador de orientación titulado “Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations for radiotherapeutics”. El objetivo de esta guía es “proveer información para asistir a los patrocinadores en el diseño de un estudio preclínico apropiado para el desarrollo de nuevos radiofármacos para terapia del cáncer”, y ofrecer recomendaciones en algunos aspectos de la radiomarcación”, además abarcan la terapia con radiofármacos basados en radionucleidos emisores alfa, beta o gamma.

Estas recomendaciones ayudarían en gran medida a los patrocinadores a diseñar estudios apropiados en etapa preclínica previos a los primeros ensayos en humanos (PEH) o por sus siglas en inglés FIH (First In Humans). [Schwarz, 2019]

Teniendo en cuenta que el desarrollo de radiofármacos se ha convertido en una iniciativa de interés mundial, es importante que los datos de los ensayos clínicos multirregionales puedan ser aceptados por las autoridades reguladoras en todas las regiones y países. Los primeros antecedentes en EE.UU. en reconocer datos de otros ensayos clínicos de radiofármacos fueron las recientes aprobaciones por parte de la FDA de Flúor-18 Axumin en 2016 y Galio-68 Netspot® en 2017, estos radiofármacos fueron respaldados por datos de ensayos clínicos en otros países. Este fue un cambio histórico de cómo se recolectaron datos de ensayos clínicos para ser usados en Estados Unidos.

La nueva guía “General Principles for Planning and Design of Multiregional Clinical Trials (MRCTs) Guidance for Industry” se finalizó en julio de 2018. Esta guía está destinada a la planificación y el diseño de MRCT con el objetivo de aumentar la aceptabilidad de los datos de presentaciones ante autoridades regulatorias globales. Esto podría potencialmente reducir el costo y acelerar el desarrollo de nuevos radiofármacos de diagnósticos y terapéuticos. [Schwarz, 2019]

### **3.4 Legislación y Guías aplicables a la regulación de radiofármacos**

#### **3.4.1 Ensayos preclínicos**

Los estudios farmacológicos se fueron realizando durante varios años como parte de la evaluación preclínica de los productos farmacéuticos de uso humano. [ICH, 2001]

Los datos farmacológicos y toxicológicos de los estudios en animales (investigación preclínica) son remitidos como parte de una solicitud para una nueva investigación farmacológica. Si estos datos demuestran que el fármaco es suficientemente seguro y eficaz, se podrán llevar a cabo estudios en la especie humana (investigación clínica), los datos obtenidos en etapas preclínica y clínica son posteriormente enviados a las autoridades regulatorias como soporte de la solicitud para la autorización de comercialización de un nuevo radiofármaco. [cita El Manual Merck. 10ª Edición. Pág. 2595.]

Los estudios clínicos se realizan para demostrar la eficacia y la seguridad del producto, comenzando con una exposición en un número pequeño de sujetos (Fase I temprana). Esta exposición luego se incrementa por la dosis, duración y/o tamaño de grupo de pacientes expuestos. El marco de seguridad para usar un nuevo fármaco en humanos se basa en la demostración de seguridad del producto a través de ensayos previos (preclínicos). [Bucceri, 2005]

Hablando particularmente de los radiofármacos, los estudios farmacológicos en etapa preclínica deben proporcionar información sobre la farmacocinética y toxicidad del radiofármaco. Esto debe incluir pruebas in vitro de estabilidad y otros parámetros, como la lipofilidad o la unión a proteínas del suero, pero principalmente estudios in vivo en modelos animales tanto sanos como enfermos. Estos datos deben complementarse con información científica sobre los estudios in vitro, perfil funcional (agonista o antagonista), afinidad y especificidad del ligando y el blanco molecular y efectos en otros órganos/tejidos no blanco. En el caso concreto del paso de ensayos

preclínicos hacia los ensayos clínicos para radiofármacos terapéuticos, la obtención de datos sobre la eficacia terapéutica en modelos animales también debe tenerse en cuenta.

Para los radiofármacos, los datos de seguridad preclínicos también deben incluir investigaciones de dosimetría. Estos son una parte esencial de la evaluación de la seguridad y radiotoxicidad de un radiofármaco ya que la aplicación de radiactividad es el riesgo dominante de teratogenicidad, genotoxicidad y cancerogenicidad, que en medicamentos convencionales se evalúa en pruebas separadas y dedicadas. [ICH, 2009]

La naturaleza química de los nuevos radiofármacos basados en péptidos o anticuerpos que reconocen blancos moleculares exigen que se evalúe nuevos parámetros, como la toxicidad de la molécula fría, estas se mencionan en las nuevas guías nombradas anteriormente.

Las principales guías relacionadas a estos ensayos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 3: Marco Regulatorio de Ensayos Preclínicos para las autoridades regulatorias de EEUU (FDA), UE (EMA) y Argentina (ANMAT)		
FDA	EMA	ANMAT
ICH M3(R2) Para fármacos en general	ICH M3 (R2) EMA/CPMP/ICH/286/1995 Para fármacos en general	ICH M3 (R2) EMA/CPMP/ICH/286/1995 Para fármacos en general
<ul style="list-style-type: none"> <li>FDA-2017-D-5297</li> </ul> “Microdose Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations” <ul style="list-style-type: none"> <li>Toxicología sin BPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EMA/CHMP/SWP/686140/2018</li> </ul> Guideline: “ Non clinical requirements for RP” 2018 Draft- Borrador <ul style="list-style-type: none"> <li>Énfasis Toxicidad de ligando frío.</li> <li>BPL</li> </ul>	6677/10 Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. Sección A Punto N°4 Principios Generales. Subsección 4.3 y 4.4. Fármacos en General. <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios preclínicos deben cumplir con BPL</li> </ul> Los productos en investigación deben fabricarse, manejarse y almacenarse según la Buena Práctica de Fabricación (BPF).
<ul style="list-style-type: none"> <li>FDA-298-D-1772</li> </ul> “Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry” <ul style="list-style-type: none"> <li>Toxicidad del ligando, radiotoxicidad, marcación.</li> <li>Guidance for Industry Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals</li> <li>BPL CFR 21 PARTE 58</li> </ul>		

#### 3.4.1.1 Ensayos preclínicos según la FDA

La ley federal actual en Estados Unidos requiere que un medicamento sea objeto de una solicitud de comercialización aprobada antes de ser transportado o distribuido a través de las fronteras estatales. Debido a la necesidad que tiene un patrocinador de llevar su fármaco en investigación a investigadores clínicos en diferentes estados, se ve obligado a buscar una exención de este requisito legal.

La solicitud de registro de una “Nueva droga en investigación” o IND (Investigational New Drug) es el medio por el cual el patrocinador obtiene técnicamente esta exención de la FDA. Según la perspectiva de esta agencia reguladora, el objetivo principal del patrocinador durante el desarrollo preclínico de un nuevo fármaco, es determinar si el producto farmacológico es razonablemente seguro para su uso inicial en humanos y si el compuesto presenta una actividad farmacológica que justifique su desarrollo comercial. O sea, el estudio preclínico debe proveer información sobre la seguridad y eficacia, siendo esta última la justificación de su desarrollo comercial.

Cuando un producto se identifica como candidato viable para un mayor desarrollo, el patrocinador se centra en recopilar los datos y la información necesarios para establecer que el producto no expondrá a los seres humanos a riesgos irrazonables, cuando se utilice en estudios clínicos limitados en las primeras etapas. Para poder realizar un IND de manera sistemática y ordenada separando los datos obtenidos de los ensayos y estudios de los componentes del radiofármaco, el patrocinador se puede ayudar de un archivo Drug Master File (DMF) que es una presentación en formato electrónico que se presenta a la (FDA) que podría proporcionar datos confidenciales y detallados sobre las instalaciones, los métodos, las entidades químicas o moleculares utilizadas en la fabricación, procesamiento, envasado, manipulación y almacenamiento de una o más sustancias farmacéuticas o productos farmacéuticos. [FDA, 2018]

El papel de la FDA en el desarrollo de un nuevo medicamento comienza cuando el patrocinador del medicamento (generalmente el fabricante o el comercializador potencial), después de haber examinado la nueva molécula para determinar la actividad farmacológica y la potencial toxicidad aguda en animales, quiere probar su potencial diagnóstico o terapéutico en humanos.

En ese momento, la molécula cambia de estado legal bajo la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos y se convierte en un nuevo medicamento sujeto a requisitos específicos del sistema regulador de medicamentos. [FDA, 2021]. Según la ley federal de EE.UU. 21 CFR Parte 312, la FDA evalúa la fuente y la preparación de un nuevo producto farmacéutico destinado al uso humano en virtud de una solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND).

Hasta el año 2018, la única guía que establecía las pautas para llevar a cabo un estudio preclínico era la guía ICH M3 (R2) al igual que en Europa. Esta guía está enfocada en cubrir aspectos generales a fármacos convencionales y no tiene en cuenta las características particulares de los radiofármacos. A partir de ese año, se publicaron casi en simultáneo dos nuevas guías, una específica para radiofármacos diagnósticos y otra específica para terapéuticos.

La guía “Microdose Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations” (Medicamentos para Diagnóstico Radiofarmacéutico en Microdosis): es la primera en reconocer las propiedades especiales de los radiofármacos. El objetivo de esta guía es asistir a los patrocinadores en los ensayos preclínicos recomendados como base científica de apoyo para los ensayos clínicos y la autorización comercial de radiofármacos diagnósticos basados en microdosis. En esta guía se reducen o eliminan los requisitos de toxicología que no aportan información relevante y aclara otros requisitos para la etapa preclínica de los radiofármacos de diagnóstico en microdosis para estudios de la fase I a la III. El mayor impacto de estas modificaciones es que los estudios toxicológicos pueden llevarse a cabo en universidades u otros

institutos sin cumplir BPL. Además, la guía ayuda a los patrocinadores a facilitar la realización de ensayos optimizando los tiempos, reduciendo el número de animales en los ensayos, y el uso de recursos para el desarrollo de medicamentos. Esta guía provee recomendaciones complementarias a las guías para la industria, así como para investigadores y revisores de estudios exploratorios de IND y a la guía ICH M3 (R2).

La preparación de un IND para un radiofármaco terapéutico, podría apoyarse en la guía llamada “Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry” (Radiofármacos oncológicos de terapia: estudios preclínicos y recomendaciones para la radiomarcación). Esta guía tiene directrices muy claras de los pasos e información que debería seguir un radiofármaco terapéutico para finalmente poder ser comercializado, y además da cumplimiento al título 21 del Código de Regulaciones Federales, parte 361.11 Medicamentos Radiactivos para ciertos usos en investigación (Radioactive drugs for certain research uses). [cita Code of Federal Regulation 361.1 - CITE: 21CFR361.1]. En esta nueva guía se abordan temas específicos como la evaluación de toxicidades debidas a la administración sistemática de la molécula fría, (también llamada molécula directora o ligando), la radiotoxicidad y la radiomarcación de los compuestos. Esta guía suplementa información relevante a la guía para la industria sobre “Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic RPs - Guidance for Industry” (Evaluación preclínica de radiotoxicidad tardía de radiofármacos terapéuticos) y cubre temas que no son abordados en otras guías de la FDA o ICH.

Finalmente es importante resaltar que en el caso de la aplicación terapéutica se puede requerir de pruebas adicionales de toxicidad, en particular en fases posteriores del desarrollo clínico. Esto es exigido por la FDA en un documento de orientación reciente para evaluar los efectos de toxicidad tardía de los radiofármacos terapéuticos. “Guidance for Industry Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals” y cumplimiento de las normas de BPL según el registro CFR21 parte 58 de la FDA, para los ensayos que lo requieran [FDA, 2011].

#### **3.4.1.2 Ensayos preclínicos según la EMEA**

Según la Directiva europea 2001/20, en la etapa preclínica el cumplimiento adecuado de las evaluaciones e información requerida es indispensable para la generación del “IMPD-Informe del Producto Medicinal en Investigación”. El IMPD incluye información relacionada con la calidad, fabricación y control de cualquier Producto Médico en Investigación (IMP Investigational Medicinal Product”).

La EANM (European Association of Nuclear Medicine) publica un documento en el 2014 donde menciona que. “La preparación de un IMPD, para un radiofármaco en un ensayo clínico es una propuesta desafiante para científicos radiofarmacéuticos que trabajan a pequeña escala. La gran cantidad de información para ser ensamblada, y la estructura de un IMPD aún es poco adaptable a las características de los radiofármacos”. [Todde, 2014]

En lo que respecta a desarrollos preclínicos, la EMEA adopta la guía llamada “ICH M3 (R2) ICH guideline M3(R2) on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals” (Estudios de seguridad preclínica para llevar a cabo ensayos clínicos en humanos y obtener autorización de comercialización) [ICH, 2009] El objetivo de este documento es recomendar estándares internacionales y promover la armonización de los

estudios de seguridad preclínicos recomendados como base científica de los ensayos clínicos en humanos. Esta guía promueve el uso seguro y el desarrollo ético de los productos farmacéuticos y no contiene ninguna especificación para radiofármacos.

Una de las dificultades que fue planteada es la falta de una guía específica que contemple las cualidades especiales de los radiofármacos. Un radiofármaco está generalmente formado por una parte fría y otra radiactiva por lo que se deberá evaluar la toxicidad de ambos componentes mediante estudios de dosimetría y toxicidad del compuesto frío ej. Quelante y péptido.

Y es en noviembre del 2018, que la EMEA publicó un borrador dedicado a los requisitos de ensayos preclínicos exclusivamente para radiofármacos. Esta guía llamada “Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals” (Guía sobre los requerimientos para ensayos preclínicos de radiofármacos) aborda tanto su uso diagnóstico como terapéutico, y proporciona orientación que permite evaluar la farmacología y la seguridad de la parte “fría” o “no radiactiva” de un radiofármaco, en particular establece requisitos para las pruebas de toxicidad, que se debe cumplir previo a la solicitud de una autorización de ensayo clínico. Tiene en cuenta distintos tipos de moléculas directoras como por ejemplo péptidos y anticuerpos. [Schwarz, 2019]. Esta guía no contempla cambios en los requerimientos de BPL para los ensayos de toxicidad.

### **3.4.1.3 Ensayos preclínicos según la ANMAT**

Con la finalidad de que un radiofármaco sea aprobado para ser utilizado en la terapia de personas por la ANMAT, se debe proporcionar la información relativa a la seguridad del compuesto a través de la evaluación preclínica al igual que en la U.E. y EE.UU.

La Disposición 6677/2010 “Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica”, en su artículo.4.3. declara que: “Los estudios de farmacología clínica deben estar precedidos por estudios preclínicos, toda vez que sea pertinente según el tipo de ingrediente farmacéutico activo (IFA) a estudiar, que demuestren que el producto en investigación posee una ventaja terapéutica potencial y que los riesgos para los participantes se justifican en relación con los beneficios esperados”. Con respecto a las Buenas Prácticas, el artículo 4.4. Especifica que: “Los estudios preclínicos deben realizarse según la Buena Práctica de Laboratorio (BPL) y los productos en investigación deben fabricarse, manejarse y almacenarse según la Buena Práctica de Fabricación (BPF).” (Dispo. 6677/2010 ANMAT). [Anmat, 2010 ]

El grupo encargado de evaluar el cumplimiento de las disposiciones anteriores es la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), esta Administración tendrá las funciones de autorizar y fiscalizar los estudios de farmacología clínica en el ámbito de su competencia.

De manera similar a la recaudación de datos presentados a la FDA con un IND, o en la EMEA con un IMPD, es el MPI (Monografía del Producto en Investigación) el informe que recolecta y agrupa información necesaria para poder finalmente llegar a registrar un nuevo radiofármaco en Argentina.

Cabe hacer notar que en Argentina no hay una guía específica para caracterización preclínica de los radiofármacos por lo que se hace muy difícil establecer un diseño de ensayo preclínico que contemple las particularidades de los radiofármacos y a su vez los requerimiento de seguridad abordados en la 6677/10.

Sin embargo, en Argentina se realizan desarrollos de radiofármacos terapéuticos de última generación. Según trabajos publicados por investigadores de la CNEA, la evaluación de radiofármacos terapéuticos basado en Lutecio-177 es realizada a través de los siguientes ensayos: caracterización físico-químico (pureza radioquímica y radionucleídica), ensayos de estabilidad in vitro, estudios biológico in vitro y biodistribuciones en modelos animales, donde se evalúa su comportamiento biológico, su metabolismo, vías de excreción y la dosimetría en animales, identificando el órgano crítico y limitante de dosis (órgano no blanco con mayor dosis absorbida). Finalmente para evaluar la radiotoxicidad del radiofármaco se extrapolan los datos dosimétricos obtenidos en animales a humanos, de esta forma puede calcularse la máxima actividad tolerable que servirá como referencia para posibles ensayos clínicos en pacientes. [Trotta, 2015]

### 3.4.2 Ensayos Clínicos

Todos los nuevos medicamentos deben ser sometidos a los estudios clínicos antes de que sean aprobados para uso en humanos por las autoridades regulatorias, como por ejemplo la FDA en los EE.UU, la EMEA en la Unión Europea, o la ANMAT en Argentina. [ACS, 2021]

Los ensayos clínicos se realizan para probar la eficacia y seguridad de los medicamentos, dispositivos y otras formas de tratamientos nuevos, así como aquellos ya aprobados. Además son herramienta importante en el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades graves, como el cáncer.

Este tipo de investigación propone lograr un gran avance en el conocimiento intentando trasladar los hallazgos preclínicos a la etapa clínica. Según Perez et al., “Si uno logra un equilibrio entre la necesidad de desarrollar nuevas terapias y una protección adecuada para los participantes, la sociedad se beneficiará sin sobrecargar injustamente a ninguno de sus miembros”. [Perez, 2019]

Muchos estudios clínicos buscan nuevas formas de detectar, diagnosticar o medir la extensión de una enfermedad. Algunos incluso estudian maneras de prevenir el surgimiento de enfermedades. Los investigadores clínicos se basan en ensayos en humanos voluntarios para probar estos métodos, siguiendo una serie de etapas que van desde la Fase 0 a III. En la Fase 0 se llevan a cabo ensayos exploratorios que permiten tomar decisiones preliminares para establecer si un radiofármaco funcionará como se quiere en humanos. La Fase I corresponde fundamentalmente a estudios de farmacocinética y farmacodinamia, abarcando los primeros ensayos en humanos, normalmente en voluntarios sanos, para evaluación preliminar de la tolerancia, evidencia de acciones farmacológicas, rangos y regímenes seguros de dosificación, absorción, distribución, metabolismo y excreción; en esta fase no se estudia la eficacia del fármaco o intervención médica. La Fase 2 comprende la investigación inicial del efecto del tratamiento; se realiza con un número limitado de pacientes o sujetos que padecen la enfermedad para estudiar una actividad biológica específica, se diseñan los estudios para dar respuestas definitivas sobre la seguridad del fármaco y su utilidad terapéutica, exigiendo una monitorización rigurosa de cada paciente. Finalmente la Fase 3 incluye un amplio rango de ensayos en los que participan numerosos investigadores para valorar la eficacia y seguridad de un fármaco nuevo bajo condiciones similares a aquellas que se puedan esperar de dicho fármaco cuando éste se encuentre en el mercado y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la medicación estudiada. Los efectos tóxicos predecibles del fármaco en estudio tendrán que haber sido descubiertos en las Fases I o II ya que en la Fase III se debe establecer la incidencia de los efectos secundarios comunes e idealmente indicar qué

tipo de pacientes tienen un riesgo potencial para desarrollar efectos secundarios menos frecuentes. Estos estudios constituyen el soporte para la autorización del registro y comercialización de un fármaco a una dosis y para una indicación determinada. Algunos medicamentos continúan siendo evaluados luego de su aprobación para comercialización, por lo que a esta etapa se la llamó Fase IV.

Las regulaciones y guías actualmente vigentes en Estados Unidos, Unión Europea y Argentina para esta Ensayos Clínicos se muestran en la Tabla 4.

<b>Tabla 4: Marco Regulatorio de Ensayos Clínicos para las autoridades regulatorias de EEUU (FDA), UE (EMA) y Argentina (ANMAT)</b>		
FDA	EMA	ANMAT
Solicitud de un nuevo Radiofármaco en investigación		
21 CFR 312 "Solicitud de un nuevo fármaco en investigación" (IND)	Directiva 2001/20/EC (IMPD) reemplazada por la Regulation 536/2014	6677/10 MPI
Providing regulatory submissions in electronic format: certain human pharmaceutical product applications and related submissions using the eCTD specifications—guidance for industry (PET RF exentos de eCTD)	Guidance Documents applying to clinical trials guidance on IMP/NIMP  Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning the investigational medicinal products in clinical trials (IMPD)	1480/11
BPF		
21 CFR Part 210. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing Processing, packing, or Holding of Drugs.	2017/1572 (BPF) reemplazando a 2003/94/EG	ANMAT 3827/2018 (Anexo 19 sobre BPF para RF)
21 CFR Part 211. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.	Eudralex Vol 4(GMP; Anexo 3 para RF) y Anexo 13 para IMP	IAEA – TECDOC- 1782 (BPRF solo diag. )
21 CFR 212 Current good manufacturing practice for positron emission tomography drugs. (BPF para RF PET)	IAEA – TECDOC- 1782 (BPRF solo diag.)	
IAEA – TECDOC- 1782 (BPRF solo diag.)		
BPC		
ICH E6(R2) BPC	ICH E6 (R2). BPC	ICH E6 (R2) BPC

ICH E17 (CT multicentricos)	ICH E17 (CT multicentricos)	ICH E17 (CT multicentricos)
	2005/28/EC (BPC)	6677/10 BPC

### 3.4.2.1 Ensayos clínicos según la FDA

Como se mencionó en el apartado de Ensayos Preclínicos, en los Estados Unidos debe cumplirse con el registro de un informe IND ante la FDA, como parte del cumplimiento de los ensayos clínicos de un fármaco en investigación, el IND está especificado en la regulación 21 CFR 312 “Solicitud de un nuevo fármaco en investigación”, esta etapa es indispensable para lograr la autorización de comercialización MA. [FDA, 2017]

#### 3.4.2.1.1 Solicitud de nuevo fármaco en investigación informe IND

El IND debe cumplir con 8 componentes para su presentación ante el comité de revisión de la FDA.

- 1- El primero es un plan general de investigación clínica preparado por el investigador a cargo, debe incluir el motivo de la selección del compuesto, y el objetivo del estudio de investigación.
- 2- El segundo componente, es la creación de un Folleto del investigador (Investigator’s Brochure), que es un documento completo que resume datos relevantes de estudios en seres humanos recopilados a través de ensayos preclínicos y otros ensayos clínicos, si un IND involucra a una sola institución, no se necesita realizar un Folleto investigador.
- 3- El tercer componente es un protocolo de ensayo clínico que describe el estudio que se realizó en humanos. [SEFH, 2021] (Figura 12).
- 4- 4.- El cuarto componente es un documento que describe la producción, es llamado documento de química, fabricación y controles (CMC Chemistry, Manufacturing, and Controls) por sus siglas en inglés. La información de la CMC generalmente incluye un procedimiento para la radiosíntesis y purificación, una lista de las materias primas y un diagrama de flujo del proceso general. En el CMC también deben estar descritos los métodos de la producción de radionucleidos, incluido el material del blanco, especificación de producción de precursores, redacción de procedimientos operativos específicos y un informe de logística que incluya información del área donde se encontraran los reactivos.
- 5- 5.- El quinto componente abarca una sección sobre toxicología, en este apartado es requerido desarrollar especificaciones de control de calidad para definir el lanzamiento del radiofármaco para uso humano. La masa química permitida en el producto final se define mediante estudios de toxicología, y son requeridas tres validaciones para cada lote cumpliendo con los controles completos de calidad. Se utilizan pruebas de estabilidad que permiten determinar la vida útil del producto farmacéutico.

- 6- 6.- Como sexto componente se debe adjuntar una sección de dosimetría en animales en el caso de radiofármacos pero este punto no está definido en los requerimientos del IND según el documento [FDA, 2013].
- 7- 7.- El séptimo componente es la revisión institucional seguida de la aprobación por parte de la Junta evaluadora, de la institución donde se llevará a cabo la investigación. La junta revisa el cumplimiento de los protocolos clínicos, las calificaciones obtenidas por los investigadores clínicos y los documentos de consentimiento.
- 8- 8.- Y finalmente el octavo componente es el formulario de reporte, que es un documento que contiene la recopilación de datos, este formulario debe asegurar la preservación y la calidad de los datos recaudados. [FDA(2), 2018]

**Figura 12. Fases de la elaboración de un IND**

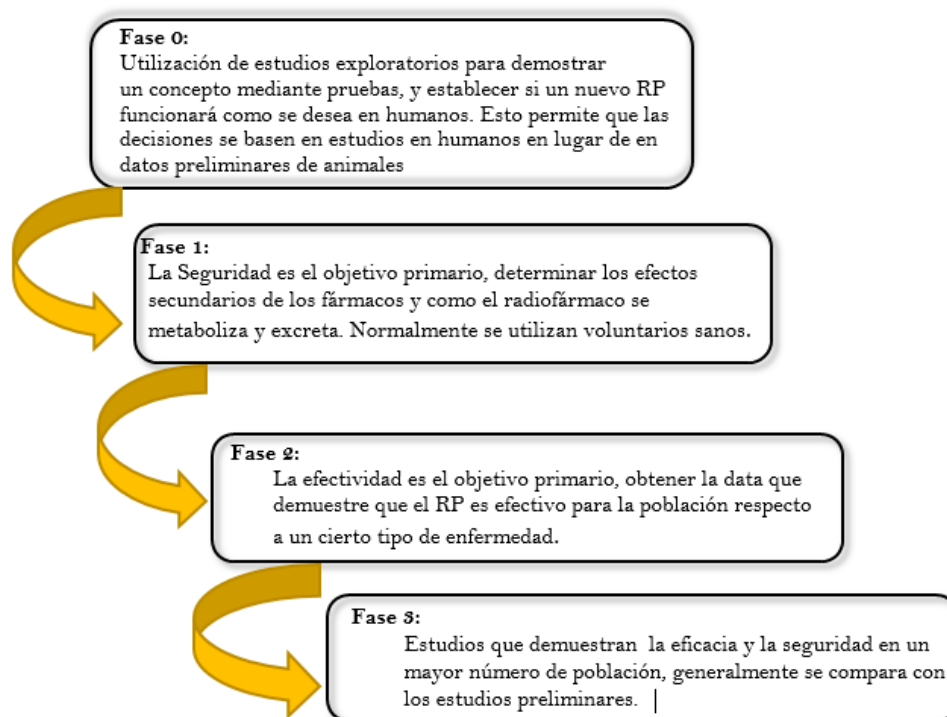


Figura 12. Fases que se debe cumplir en la etapa clínica de un fármaco en investigación y en la realización del tercer componente de un IND [FIRST-IN-HUMAN REGULATORY HARMONIZATION • Schwarz et al.]

### 3.4.2.1.2 BPF según la FDA

La regulación 21 CFR, en su Parte 210 “Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing Processing, packing, or Holding of Drugs” (Buenas prácticas de fabricación actuales en el procesamiento de fabricación, envasado o almacenamiento de medicamentos) así como en la parte 211 “Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.” (Buenas prácticas de fabricación actuales para productos farmacéuticos terminados.) Cubren los aspectos generales de calidad para las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para los medicamentos, incluyendo los radiofármacos terapéuticos.

Sin embargo, en el caso de los radiofármacos de PET, es la regulación 21CFR Parte 212 “Current Good Manufacturing Practice for Positron Emission Tomography Drugs” (Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos de PET) la que cubre los aspectos de calidad.

Por otra parte, la guía “Providing regulatory submissions in electronic format: certain human pharmaceutical product applications and related submissions using the eCTD specifications—guidance for industry” (Proporcionar presentaciones reglamentarias en formato electrónico: ciertas aplicaciones de productos farmacéuticos humanos y presentaciones relacionadas utilizando las especificaciones eCTD - guía para la industria), también menciona a los radiofármacos de PET de forma específica, pudiendo estos solicitar estar exentos de presentar la documentación en formato electrónico (Electronic Common Technical Document Conformance ; eCTD), reemplazándolo con documentos en PDF siguiendo la estructura del CTD. Esta exención se puede otorgar siempre que se cumplan 3 requisitos: 1) el sponsor produce los Radiofármacos PET en una sola instalación; 2) Los Radiofármacos PET son una de las pocas drogas reguladas por la FDA producidas por el sponsor; 3) el sponsor explica que, cumpliendo los criterios anteriores, no puede cumplir con los requerimientos de eCTD. [FDA(2), 2018]

#### **3.4.2.1.3 BPC según la FDA**

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC o GCP según sus iniciales en inglés), son estándares internacionales de calidad ética y científica, en el diseño, realización, registro y reporte de ensayos que involucran la participación de humanos. El cumplimiento de esta norma proporciona la garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo están protegidos (en conformidad con los principios en la Declaración de Helsinki), y además la garantía de que los datos del ensayo clínico son creíbles.

En el año 2018 la FDA adoptó una guía específica para el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas “E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) Guidance for Industry” “esta guía está es la adaptación de en un documento propuesto por el del ICH la guía ICH E3 que hace recomendaciones sobre la información que debe incluirse en un informe de estudio clínico central de un estudio individual de cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico realizado en seres humanos.

#### **3.4.2.2 Ensayos clínicos según la EMEA**

En la legislación de la Unión Europea existen diferencias en la terminología con que se nombran de los documentos usados como directrices legales para regular un radiofármaco. Una de estas la diferencia que existe entre el término “Reglamento” y “Directiva”.

Un "Reglamento" se define como un acto legislativo vinculante y es inmediatamente aplicable en su totalidad en todos los Estados miembros y anula las leyes nacionales. Una "Directiva" es un acto legislativo que establece objetivos que todos los países de la UE deben alcanzar y traducir en su legislación nacional en un plazo definido. [FPC, 2018]]

En la UE la legislación relacionada con los ensayos clínicos se rige por el Reglamento 536/2014 que deroga a la directiva 2001/20 “Reglamento de Ensayos Clínicos”; aunque el Reglamento entró en vigor el 16 de junio de 2014, el momento de su aplicación depende del desarrollo de un portal y una base de datos de ensayos clínicos de la UE, razón por la cual aún no ha sido usada. El objetivo de esta nueva reglamentación es la de crear armonización, colaboración, intercambio de

información y toma de decisiones entre estados miembros de la UE. El reglamento establece un proceso de evaluación y presentación electrónica para ensayos clínicos realizados en varios estados miembros (Reglamento de Ensayos Clínicos 2018).

Este nuevo reglamento se centra sustancialmente en la seguridad del paciente y evaluación de riesgos, simplificando los procedimientos de aprobación que a su vez facilitan en la entrega de documentación para ensayos clínicos transnacionales con la creación del portal centralizado de envío. [Peñuelas, 2019]

#### **3.4.2.2.1 Solicitud de un IMPD**

La elaboración de un IMPD para un nuevo radiofármaco que se pretende usar en un ensayo clínico es un requisito tanto de la antigua directiva como de la nueva regulación. El expediente de medicamento en investigación (IMPD) (Figura 13) requiere que los patrocinadores envíen información sobre la calidad y fabricación del medicamento en investigación, pruebas toxicológicas y/o farmacológicas incluidas en el Protocolo, e información clínica sobre el medicamento en investigación (IMP), incluyendo el Folleto del Investigador (Investigational Broucher) a la Autoridad Competente (AC) correspondiente de cada Estado miembro de la UE.

La guía llamada “Harmonization of U.S., European Union, and Canadian First-in-Human Regulatory Requirements for Radiopharmaceuticals: Is This Possible?”; menciona en su tabla número 2 del documento que la estructura general de un IMPD considera datos de la calidad del fármaco, farmacología preclínica y toxicología, experiencia en ensayos clínicos previos FIH, y todos los riesgos y beneficios asociados al uso del nuevo fármaco. [Schwarz(2), 2019]

Según Peñuelas et al. En su trabajo titulado “The new Regulation on clinical trials in relation to radiopharmaceuticals: when and how will it be implemented? “ el nuevo Reglamento introduciría cambios sustanciales en el campo de radiofármacos de diagnóstico según definiciones como: “preparación de radiofármacos utilizados como medicamentos de diagnóstico en investigación que se lleva a cabo en hospitales, centros de salud, o clínicas, por farmacéuticos u otras personas legalmente autorizadas, y si los medicamentos en investigación son destinados a ser utilizados exclusivamente en hospitales, centros de salud o clínicas que participan en el mismo ensayo clínico, y se encuentren en el mismo estado miembro” [Art. 61.5.b del Reglamento 536/2014].

Es importante considerar las diferencias que establece el nuevo reglamento entre radioisótopos de terapia y (algunos) radiofármacos de diagnóstico. Los radiofármacos terapéuticos no tienen ningún tratamiento especial en la nueva regulación 536/2014 y se consideran en todos los aspectos de la misma forma que cualquier otro medicamento utilizado en un ensayo clínico, cumpliendo normas de BPL, además de normas de BPC. [Peñuelas, 2019]

Sin embargo, Peñuelas et al. Menciona que si bien solo los radiofármacos de diagnóstico están cubiertos por la exención de BPF, también se podría exentar a los radiofármacos terapéuticos considerados magistrales, si se sigue la legislación de la UE en el artículo 61.5.c, que se refiere específicamente a este caso de medicamentos que son contemplados en el artículo 3, puntos 1 y 2 de la Guía 2001 / 83 / CE. En estos párrafos se define el término “magistral” y el texto habla de “preparación” y no de “fabricación”, y propone estudiar el documento de Decristoforo & Patt, 2017 para un panorama más amplio. Según esta definición, la Fórmula Magistral debe prepararse

por un farmacéutico o bajo su responsabilidad, siempre requiere receta médica, y se ha de preparar para un paciente concreto, identificado y, en consecuencia, no se puede preparar a gran escala. En el caso de Radiofármacos, la persona responsable debería ser un Radiofarmaceuta. [CGCOF, 2021].

#### **3.4.2.2.2 BPF según EMEA**

La directiva 2001/83/EC, en su artículo 40 menciona la necesidad de cumplir BPF para la preparación de radiofármacos. Esta directiva también reconoce que la responsabilidad de la preparación de radiofármacos debe recaer sobre una Persona Calificada (QP). Sin embargo la traslación de esta Directiva a las regulaciones nacionales difiere entre países, por ejemplo, en algunos países el QP debe ser un farmacéutico mientras que en otros no, incluso en algunos países el QP no es requerido directamente.

La directiva 2003/94/EG establece los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Fabricación en relación con los medicamentos de uso humano cuya fabricación requiere la autorización contemplada en el artículo 40 de la Directiva 2001/83/CE y con respecto a los medicamentos en investigación de uso humano cuya fabricación requiera autorización referida en el artículo 13 de la Directiva 2001/20 / CE. Esta directiva diferenciaba productos medicinales de uso en humanos y los IMP. Es por ello, que siguiendo el lineamiento de la Regulación 536/2014, la directiva 2003/94/EG es reemplazada por la EU 2017/1572 “Principles and guidelines of Good Manufacturing Practice for medicinal products for human use”, suprimiendo la referencia a Productos médicos de investigación en Humanos (IMP).

El volumen 4 de Eudralex “Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use” es la guía específica para seguir GMP. Esta guía consta de 3 partes y anexos: la primera “Requerimientos Básicos para productos Médicos”, la segunda Requerimientos Básicos para Principios Activos usados como Material de Partida” y la tercera “Documentos relacionados a GMP”. El Anexo 3, “Manufacture of Radiopharmaceuticals” (Fabricación de Radiofármacos) especifica más detalles para la producción de Radiofármacos bajo GMP. El Anexo 13 “Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014” establece las herramientas adecuadas para abordar temas específicos respecto a las BPF relativos a medicamentos en investigación. Las herramientas son flexibles para proporcionar cambios a medida que aumenta el conocimiento del proceso y a la etapa de desarrollo del producto.

También es importante mencionar que la EANM Asociación Europea de Medicina Nuclear publicó la guía orientativa sobre Buenas Prácticas de Radiofarmacia (cGRPP) para la preparación a pequeña escala de radiofármacos. “Good Radiopharmaceutical Practice (GRPP) la cual está descrita en la guía: “Guidelines on Good Radiopharmacy Practice (GRPP)”

#### **3.4.2.2.3 BPC según EMEA**

La guía de Buenas Prácticas Clínicas E6 (R2) Paso 5, “Guideline for good clinical practice E6(R2) Step 5” entró en efecto desde Junio del 2017. El objetivo de esta Guía ICH de BPC es proporcionar un estándar unificado para la Unión Europea (UE), Japón y los Estados Unidos para facilitar la

aceptación mutua de datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras en estas jurisdicciones.

La Directriz ICH E17 sobre principios generales para la planificación y diseño de ensayos clínicos multirregionales “ICH guideline E17 on general principles for planning and design of multi-regional clinical trials” entró en vigencia desde el 2018. El propósito de esta guía es describir los principios generales para la planificación y el diseño de MRCT (Multiregional Clinical Trial) con el objetivo de aumentar la aceptabilidad de los MRCT en presentaciones regulatorias globales.

Figura 13. Proceso de creación de un IMPD

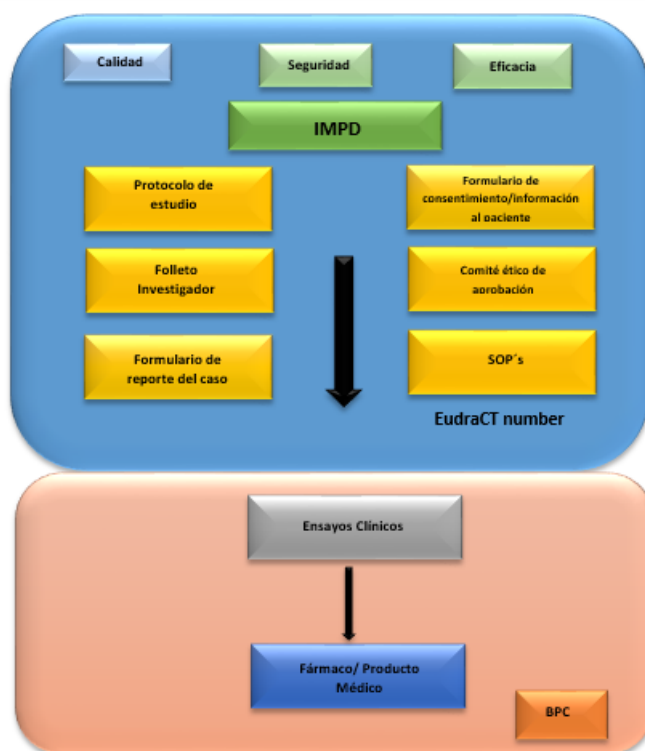


Figura 13. Esquema del proceso de creación de un IMPD. Panel azul.- Expediente de medicamento en investigación (IMPD) que contiene toda la información obtenida en los tres paneles superiores de la Figura (calidad aspectos del radionúclido, ligando y radiofármaco final producción / preparación de formulaciones; aspectos de seguridad y eficacia de estudios preclínicos en animales) junto con algunos otros documentos clave como el protocolo del estudio, el Folleto Del Investigador o el consentimiento informado formularios a varios POE permite la presentación del ensayo bajo número EudraCT designado. Panel naranja.- Después de la aprobación, se puede iniciar un ensayo clínico y potencialmente podría conducir a un medicamento. Producto (radiofármaco) con Autorización de Comercialización [Clinical translation of theranostic radiopharmaceuticals: Current regulatory status and recent examples Petra Kolenc Peitl, 2018]

En Abril del 2018 se hace efectiva la Guía orientativa sobre los requisitos de la documentación de calidad química y farmacéutica relativa a los Medicamentos en Investigación en ensayos clínicos “Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning the investigational medicinal products in clinical trials”, la cual

fundamentalmente considera los datos de calidad del radiofármaco. Esta orientación debe considerarse en relación con el Regulación (UE) N° 536/2014 sobre ensayos clínicos sobre medicamentos de uso humano. El objetivo de esta guía es armonizar la documentación requerida para iniciar un ensayo clínico en los estados miembros de la UE, ya que en la actualidad los ensayos clínicos son frecuentemente diseñados como estudios multicéntricos en los que suelen participar varios países. En esta guía se diferencian claramente los requerimientos para un *dossier* para Ensayos Clínicos (CTD) o uno para la Autorización Comercial (MAD). Aborda la documentación referida a la calidad química y farmacéutica de in IMP y Productos Médicos Auxiliares que contengan péptidos sintéticos y sustancias radiomarcadas.

La toxicología y farmacocinética se puede apoyar en la guía ICH M3 (CPMP/ICH/286/95) Guía de orientación sobre estudios de seguridad preclínica para la realización de ensayos clínicos en humanos para productos farmacéuticos”, mencionada en el apartado de Ensayos Preclínicos.

### **3.4.2.3 Ensayos clínicos según ANMAT**

#### **3.4.2.3.1 Solicitud de MPI**

En la Disposición 6677/10 “Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica” en su apartado 3 “Monografía del Producto en Investigación” describe al MPI como una compilación de datos clínicos y preclínicos del producto, para proporcionar información necesaria que será usada en los ensayos y licencias posteriores, en este apartado se describen los requisitos de estructura e información necesaria que deberá cumplir un MPI. [Anmat, 2010]

#### **3.4.2.3.2 BPC según AMAT**

En la Argentina la ANMAT basa su legislación para ensayos clínicos en la Disposición 6677/2010, como se describe en el Artículo 1º [Anmat, 2010]. Cumpliendo normas de BPL y BPF en la investigación de radiofármacos de diagnóstico y terapia sin distinción.

En el año 2011 la ANMAT publicó la “Guía para Investigaciones con Seres Humanos” Disposición N° 1480/11, reemplazando a la anterior Resolución N° 1490 de 2007 “Guía de buenas prácticas de investigación clínica en seres humanos

En el 2017 publicó una disposición sobre los requisitos y condiciones que deben cumplir los Centros Asistenciales para ser autorizados a realizar Estudios de Farmacología Clínica de Fase I y/o Bioequivalencia, también incluye disposiciones respecto a la infraestructura necesaria para llevar adelante estos ensayos, y los requisitos que deberían cumplir los profesionales que participan del ensayo [Anmat (2), 2017].

El 12 de Junio del 2019 en la página web del gobierno Argentino se publicó un artículo que dio a conocer que en una reunión del ICH (International Conference of Harmonization) la ANMAT obtuvo su ingreso como miembro observador. Actualmente entre los miembros plenos se encuentran las autoridades de Brasil, Canadá, China, Estados Unidos, Japón y entre otros, y agencias de la Unión Europea.

El ingreso como “Observador” es la antesala a formar parte del Consejo como “Miembro Regulatorio”, es así que Argentina Adhiere a la ICH por lo tanto, la ICH 6 y la ICH 17 son guías que Argentina puede seguir.

### 3.4.2.3.3 BPF según ANMAT

En 2018 una nueva directriz de BPF fue publicada por la ANMAT 3827/2018” *Guía De Buenas Prácticas De Fabricación Para Elaboradores, Importadores/Exportadores De Medicamentos De Uso Humano*”, el anexo 19 describe requerimientos y prácticas específicas aplicables a la producción de radiofármacos cumpliendo BPF.

Finalmente la guía proporcionada por el OIEA para la cumplir con las normas de en los ensayos clínicos, es un instrumento interesante que puede ser usada por los patrocinadores IAEA-TECDOC-1782 “*Good Practice for Introducing Radiopharmaceuticals for Clinical Use*”, cuyo objetivo es proveer recomendaciones para llevar a cabo ensayos en humanos con nuevos radiofármacos, cuya calidad, seguridad y eficacia ya han sido establecidas. En esta guía solo se mencionan radiofármacos para diagnostico por PET y SPECT, sin referencia alguna a los terapéuticos.

### 3.4.3 Primera vez en Humanos (First In Human)

La primera investigación en humanos (FIH, por sus iniciales en inglés) involucra una amplia variedad de estudios donde el factor común es probar una nueva invención farmacéutica nunca antes probada en humanos. Además, es un tema de interés para la investigación ya que se han reportado fallas en proyectos de investigación que causaron daños graves e incluso la muerte de algunos participantes sanos.

Por ejemplo, en 2016 Francia reportó graves daños neurológicos en 5 voluntarios sanos, produciendo la muerte en uno de ellos durante un ensayo FIH. Las autoridades francesas realizaron un detallado análisis del mismo encontrando graves fallas de seguridad, como aumentos pronunciados de dosis secuenciales administradas a pacientes sin suficiente tiempo para chequear su seguridad. [Kimmelman, 2017].

Desde hace algunos años es que las autoridades regulatorias consideran a los ensayos clínicos de Fase I temprana como una etapa crítica para la traslación de nuevas drogas a la etapa clínica, reconociendo la necesidad de adoptar protocolos específicos más seguros para su uso por primera vez en humanos (FIH). Actualmente en Europa, Estados Unidos y Argentina existen guías específicas enfocadas a esta etapa específica de la traslación.

La tabla siguiente es una representación de las guías y legislación a seguir en esta etapa.

Tabla 5: Marco regulatorio para los ensayos FIH para las autoridades regulatorias de EEUU (FDA), UE (EMA) y Argentina (ANMAT)		
FDA	EMA	ANMAT
Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry” (VI - FIH DOSE SELECTION)	Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products	Disposición. ANMAT 9929/19 “Consideraciones especiales para estudios de farmacología clínica fase I”,
Expansion Cohorts: Use in First-In-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry”		

<p>“Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers”</p>		
--	--	--

### 3.4.3.1 Ensayos FIH según FDA

Recientemente la FDA ha publicado dos guías en relación a los ensayos clínicos por primera vez en humanos (FIH).

En agosto del 2018 la FDA publicó el primer borrador de la guía “Expansion Cohorts: Use in First-In-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry” (Cohortes de expansión: uso en los primeros ensayos clínicos en humanos para acelerar el desarrollo de fármacos oncológicos y biológicas, guía para la industria) cuyo propósito es brindar asesoramiento a los patrocinadores con respecto al diseño y la conducta de los ensayos FIH. Esta guía de contenido general proporciona datos interesantes a la hora de redactar el IND de un radiofármaco ya que considera información para incluir en la solicitud de investigación de nuevos medicamentos (IND) y salvaguardas para proteger a los pacientes inscritos en estudios de nuevos medicamentos (IND) y salvaguardas para proteger a los pacientes inscritos en estudios de cohorte de expansión FIH.

Desde 2005 está disponible una guía que direcciona de manera general el uso de una nueva entidad molecular en ensayos FIH, llamada “Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers”. Esta guía describe tanto la terminología como el proceso para evaluar la máxima dosis inicial recomendada para los primeros ensayos clínicos en humanos en voluntarios adultos sanos, y garantizar la seguridad de los voluntarios. Los objetivos de esta guía son: establecer una terminología coherente para discutir la dosis inicial; proporcionar factores de conversión comunes para obtener una dosis equivalente humana (HED); y delinear una estrategia para seleccionar la máxima dosis inicial que se puede administrar a voluntarios adultos sanos, independientemente del uso clínico proyectado. [FDA, 2005]

Sin embargo la guía mencionada en el apartado de Ensayos Preclínicos, la “Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals” es más específica en el caso de radiofármacos, ya que en su apartado “VI - FIH DOSE SELECTION” brinda lineamientos y recomendaciones a cerca de la estimación de dosis en la que los radiofármacos terapéuticos deben basarse cuando realizan ensayos FIH, enfocando esta estimación a dos factores: la dosis radiactiva administrada (actividad administrada) y la dosis del producto farmacéutico (molécula fría). [FDA(3), 2018]

### 3.4.3.2 Ensayos FIH según EMEA

En febrero de 2017 la EMEA publicó una guía sobre ensayos FIH. La guía se titula “Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products” (Guía sobre estrategias para identificar y mitigar los riesgos de los ensayos Primera Vez en Humanos y ensayos clínicos tempranos con medicamentos en investigación) y en su introducción menciona que “el objetivo de los ensayos FIH es evaluar cómo actúa un nuevo medicamento (IMP) cuando es usado por primera vez en humanos, estudiar la farmacología humana, la tolerabilidad y la seguridad y comparar cómo los efectos observados en

estudios preclínicos se trasladan en humanos.” Este documento incluye consideraciones con respecto a aspectos cualitativos, aspectos preclínicos, selección de dosis, diseño y gestión de ensayos clínicos para FIH y ensayos clínicos tempranos. Esta revisión está enfocada a ayudar a las partes que intervienen en la traslación de los estudios preclínicos a estudios clínicos tempranos y a identificar los factores de riesgo que influyen en el uso de un IMP por primera vez en humanos. [EMA, 2017]. Es de carácter general, no existe ningún apartado que tenga en cuenta aspectos específicos de los radiofármacos.

### 3.4.3.3 Ensayos FIH según ANMAT

Recién en 2019 se publica la Disposición ANMAT 9929/19 “Consideraciones especiales para estudios de farmacología clínica fase I”, donde se especifican algunas condiciones particulares que se deben tener en cuenta en la traslación de un fármaco que se va a aplicar por primera vez en humanos. Por ejemplo, en el apartado 11.2.3 respecto el Protocolo, se solicita información específica sobre el plan de dosificación y el análisis de riesgos y planes de contingencia para la participación de sujetos en los estudios FIH. Esta disposición es complementaria a la Disposición ANMAT 6677/10 “Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica”. [Bol. Of., 2019].

Sin embargo actualmente Argentina no cuenta con guías o recomendaciones específicas que contemplen aspectos dosimétricos debido a las características nucleares del radioisótopo que forma parte del radiofármaco

### 3.4.4 Autorización de comercialización – MA (Marketing Authorisation)

La autorización de comercialización es el proceso en el que se revisan y evalúan las pruebas que respaldan a un medicamento para su comercialización, finalizado mediante la concesión de una licencia para su venta.

Este proceso se realiza dentro de un marco legal que define los requisitos necesarios para una solicitud exitosa hacia la autoridad reguladora, revisión de los detalles sobre el procedimiento de evaluación basado en criterios de calidad, eficacia y seguridad, además de las circunstancias en las que una autorización de comercialización ya otorgada puede ser retirada, suspendida o revocada. [MHRA, 2014]

Las guías orientativas para esta etapa final se describen en la Tabla 6 :

Tabla 6: Guías y regulaciones para obtener la Autorización Comercial (MA) según la FDA, EMEA y ANMAT.		
FDA	EMEA	ANMAT
21 CFR 314 (NDA)	Regulación 726/2004	2009/07
	Directiva 2001/83/EC Directive 2003/94/EC Directive 2004/27/EC	
	Eudralex Vo2 (MA) Eudralex Vol 3 (Scientifics Guidelines)	
	EMEA/CHMP/QWP/306970/2007 - “Committee for human medicinal products (CHMP) Guideline on Radiopharmaceuticals	

### 3.4.4.1 MA según FDA

La legislación de los EE.UU. para la aprobación de la autorización de comercialización (MA, Marketing Authorisation) de un nuevo fármaco sigue la resolución “21 CFR Parte 314 Solicitudes de Aprobación de la FDA para Comercializar un Nuevo Medicamento”.

El propósito de esta guía es establecer un proceso de revisión de medicamentos, para facilitar la aprobación de los fármacos que demostraron ser seguros y efectivos. Esta regulación también está destinada a establecer un sistema eficaz para la vigilancia de los medicamentos autorizados a comercialización por parte de la FDA. [FDA, 2020].

En EE.UU. cada nuevo medicamento antes de su comercialización debe aprobar un NDA (New Drug Application). Esta solicitud de nuevo medicamento es el vehículo a través del cual los patrocinadores de medicamentos le proponen formalmente a la FDA que apruebe un nuevo fármaco para la venta y comercialización.

Los datos recopilados durante los estudios preclínicos y los ensayos clínicos en humanos de un nuevo fármaco en investigación (IND) pasan a formar parte de la NDA. Los datos que el comité revisor evalúa en esta etapa, se centran en la seguridad y eficacia de los medicamentos, los métodos usados en la fabricación del fármaco y en analizar si los controles utilizados para mantener la calidad del fármaco son adecuados para preservar la identidad, potencia, calidad y pureza del fármaco. La documentación que requiere un NDA cuenta de manera ordenada la historia del fármaco, incluyendo los eventos durante etapas preclínica y clínicas (Figura 14).

**Figura 14. Etapas en la aprobación de un nuevo fármaco por la FDA.**



Figura 14: Etapas en la aprobación de un nuevo fármaco por la FDA. 1- Ensayos Preclínicos; 2- Solicitud de IND; 3- Ensayos Clínicos; 4-Solicitud de NDA; 5- Revisión de FDA; 6- Resolución de la FDA

Una vez que los documentos son presentados, un comité revisor se prepara para la evaluación CDER (Center for Drug Evaluation and Research), este comité está conformado por un grupo interdisciplinario de profesionales que después de un tiempo establecido deberá tomar la

decisión de aprobar o enviar a reevaluar el fármaco para poder mejorarlo y volver a aplicar con un NDA. (Figura 15)

Figura 15. Revisión de un NDA



Figura 6: Revisión de un NDA por un comité CDER [cita: An NDA at the FDA Understanding the Drug Approval Process]

### 3.4.4.2 MA según EMEA

La Agencia Europea de Medicamentos es responsable de la evaluación científica de las solicitudes de autorizaciones de comercialización centralizadas en la Unión Europea. Este procedimiento de autorización de comercialización permite a las empresas farmacéuticas presentar una única solicitud de autorización de comercialización a la EMEA para comercializar el medicamento y ponerlo a disposición de los pacientes y profesionales sanitarios en todo el Espacio Económico Europeo sobre la base de una única autorización de comercialización . [EMA, 2021]

Además existen otras dos formas para registrar un producto farmacéutico, el primero y más tradicional es a través de las autoridades regulatorias nacionales y mediante convenios de reconocimiento mutuo entre distintos estados miembros, usado principalmente por los radiofármacos de diagnóstico basados en Tc-99m y F-18. El segundo, es un mecanismo más nuevo, donde se obtiene la MA por medio de procedimientos de registro descentralizados, en donde el producto se presenta en simultáneo en varias naciones, y la agencia líder evalúa y aprueba el producto para los otros estados involucrados; los generadores de Galio-68 fueron los primeros de esta área en usar esta modalidad.

Sin embargo, cuando se trata de productos terapéuticos, el proceso centralizado es mandatorio. El Ra-223, el primer emisor alfa aprobado para uso en humanos, siguió este camino.

La solicitud de registro comercial debe seguir un formato CTD (Common Technical Documentation) según la guía ICH M4.

Con respecto al marco regulatorio, la Unión Europea para la obtención de la autorización de comercialización responde a la regulación 726/2004 y a la Directiva 2001/83/EC, Directiva 2003/94/EC y Directiva 2004/27/EC.

El capítulo 1 “Marketing Authorization” (MA) del Volumen 2 de Eudralex “Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use” (Legislación sobre notificación a los solicitantes y directrices reglamentarias para medicamentos de uso humano) describe todos los requerimientos para la solicitud de comercialización [Volumen 2 Eudralex].

El volumen 3 de Eudralex fue reemplazado por una serie de guías llamadas “Scientific Guidelines” que agrupan todas las guías publicadas por la EMEA siguiendo el formato CTD, entre ellas la guía mencionada en el apartado de Ensayos Preclínicos “ Non-clinical Requirements...”, entre otras.

Desde el año 2007, la EMEA también provee a los patrocinadores la guía EMEA/CHMP/QWP/306970/2007 - “Committee for Human Medicinal Products (CHMP) - Guideline on Radiopharmaceuticals”. Esta guía describe directrices acerca de la información necesaria que un patrocinador debe presentar en el caso específico de radiofármacos, para la solicitud de autorización de comercialización o variaciones de los medicamentos autorizados. [EMA(2), 2017]

La fabricación de radiofármacos se debe llevar a cabo de acuerdo con los principios de BPF de productos medicinales. Como mencionamos anteriormente en el apartado de Ensayos Clínicos, el Anexo 3 de la guía “Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products” aborda lineamientos específicos para radiofármacos.

#### **3.4.4.3 MA según ANMAT**

El 2018 la ANMAT publica la disposición N° 2009/07, que tiene como principio garantizar la comercialización de un producto médico seguro, que no suponga un riesgo para los pacientes, logrando conseguir altos estándares de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos autorizados. Esta normativa es a la que se debe apegar un patrocinador argentino cuando quiere obtener la autorización de comercialización para su producto médico. En el anexo 1 de la misma se detallan todos los requerimientos solicitados para el registro de los Medicamentos denominados Preparaciones Radiofarmacéuticas para Diagnóstico de uso “in vivo”. Es importante destacar que, dada la temporalidad de su redacción (año 2007), en este documento solo se mencionan radiofármacos de diagnóstico sin hacer referencia a los de terapia.

Como se mencionó en otro apartado, todos los productos comerciales deben ser fabricados bajo BPF. [Anmat, 2018]

### **3.5 Regulación Radiológica**

La protección radiológica en radioterapia tiene aspectos singulares porque Los radionucleidos no sellados se utilizan con actividades mucho mayores que las que se emplean habitualmente e medicina nuclear, para diagnóstico. La incorporación de dosis tan altas en pacientes puede requerir hospitalización en salas específicamente diseñadas, equipadas con blindaje y control de la contaminación.

Los criterios para la liberación de un paciente o el caso de tratamiento ambulatorio se deben determinar en función de la dosis potencial expuesta a familia y amigos. Los pacientes que reciben radiofármacos con fines terapéuticos se convierten en fuentes radiactivas con dosis más grandes y periodos más largos que los pacientes que reciben radiofármacos de diagnóstico.

Se deben tomar medidas especiales de protección cuando se va a tener contacto con otras personas, el personal del hospital que se ocupa de suministrar el radiofármaco de terapia al paciente necesita una formación especial y experiencia específica y calificada en medidas de seguridad, a comparación del personal ocupacionalmente expuesto (POE) a radiaciones ionizante habituales. En estas situaciones, las orientaciones específicas de protección radiológica deben proporcionarse a pacientes y cuidadores.

Desde 1928 existe un organismo internacional independiente, la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP), que emite recomendaciones y presta asesoramiento sobre todos los aspectos relacionados con la protección contra las radiaciones ionizantes. [CSN, 2021]

La guía orientativa para para la protección radiológica en casos específicos de terapia con radiofármacos es el *ICRP PUBLICATION 140" RADIOLOGICAL PROTECTION IN THERAPY WITH RADIOPHARMACEUTICALS"* aprobada por la comisión en noviembre del 2018 y trata los siguientes puntos principales:

- El tratamiento con radiofármacos requiere protocolos de administración que justifiquen y optimicen el tratamiento. Deben realizarse estimaciones de la dosis absorbida individual para la planificación del tratamiento y verificación post administración de las dosis tanto a tumores como a tejidos normales.
- Se debe prestar especial atención a las mujeres embarazadas y los niños expuestos a radiación ionizante. El embarazo suele estar contraindicado en la terapia con radiofármacos. Se debe interrumpir la lactancia en pacientes que reciben radiofármacos de terapia.
- Las fuentes de radiación utilizadas en la terapia con radiofármacos pueden contribuir a las exposiciones al personal médico y a otras personas que puedan pasar tiempo dentro o adyacentes a habitaciones que contienen tales fuentes. La reducción significativa de la dosis de radiación y control de la contaminación puede lograrse mediante el uso de procedimientos apropiados, instalaciones y salas diseño, incluido el blindaje cuando corresponda, así como la educación y la formación para promover la concienciación y la participación en la protección radiológica. Prevención de accidentes y la revisión de las prácticas seguras en la terapia con radiofármacos debe ser una parte integral parte del diseño de instalaciones, equipos y procedimientos administrativos.
- Los médicos deben proporcionar toda la atención médica necesaria de acuerdo con los principios de protección radiológica de justificación y optimización. Las acciones de protección radiológica que puedan ser necesarios para la atención médica no deben retrasar procedimientos médicos o cirugías que salvan vidas. El personal debe estar informado y capacitado con respecto a los niveles de radiación del paciente.

La decisión de hospitalizar o dar de alta a un paciente después de la terapia debe tomarse en base a las orientaciones y normativas existentes, así como sobre la situación individual del paciente, considerando factores como la actividad residual en el paciente, los deseos del paciente, y

consideraciones familiares (en particular, la presencia de niños o familias con mujeres embarazadas). Se debe proporcionar información para orientar la protección radiológica en el hogar a pacientes y cuidadores. [ICRP 140, 2019]

## Capítulo 4

### Dosimetría

#### 4.1 Introducción

La terapia dirigida con partículas alfa (TAT Targeted Alpha Therapy) ha mostrado resultados muy prometedores en los últimos años, haciendo que este tipo de terapia sea superior en comparación con la quimioterapia y tratamientos con emisores beta para ciertos tipos de cáncer.

Como se describe en capítulos anteriores, esto se debe principalmente a que las partículas alfa poseen una alta transferencia lineal de energía (LET) comparadas con radiofármacos de emisores beta. Las características físicas y radiobiológicas que presenta el tratamiento de las partículas alfa (Tabla 7) hacen que sean agentes de ionización más efectivos y finalmente brinden un tratamiento de terapia localizada, usando transportadores específicos (ej. péptidos, anticuerpos, etc.).

Tabla 7. Características de las partículas alfa y beta		
Tipo de radiación	$\alpha$	$\beta$
Masa (u.m.a)	4.001	$5.4558 \times 10^{-4}$
Velocidad (km/s)	15	270.000
Tipo de interacción	electronic stopping colisiones tipo Rutherford colisiones elásticas	Desaceleración por efecto campo eléctrico nuclear
Transferencia de energía	curva de Bragg	espectro continuo $\rightarrow$ exponencial
Alcance	40-100 $\mu\text{m}$	0.5 – 12 mm
Trayectoria	lineal	tortuosa
E(min.) - E(máx.)	5-9 MeV	50-2300 keV
LET (keV/ $\mu\text{m}$ )	80-100	0.1-1

#### 4.2 Diferencia de dosis radiactiva entregada por las partículas " $\beta^-$ " versus las partículas " $\alpha$ ".

La dosimetría ofrece un medio para estandarizar la eficacia de diferentes tratamientos basados en radiación, esto ayuda a comprender los efectos que tiene la radiación al interactuar con materia biológica.

Con el objetivo de mostrar la diferencia de dosis depositada por partículas alfa en comparación con las partículas emisoras beta negativo, a continuación se presenta un cálculo demostrativo en el que se adopta la suposición de que todo el material radiactivo es entregado en el tumor con una distribución homogénea de energía [Zalutsky, 2001], [Pozzi, 2005].

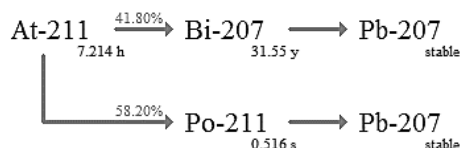
$$D[\text{Gy}] = \left( N_{\text{átomos}} \left[ \frac{\text{Bq}}{\text{s}^{-1}} \right] \right) * \left( E_{\text{partícula}} [\text{MeV}] * 1.6 \times 10^{-13} \left[ \frac{\text{MeV}}{\text{Kg}} \right] \right) * (\text{Fracción de deposición de energía}) \quad (1)$$

El cálculo deberá contemplar el esquema de decaimiento del radioisótopo, y computar cada emisión.

Para emisores **alfa**, se puede asumir que el volumen objetivo es al menos igual al rango de las partículas alfa y por lo tanto toda la energía será depositada en el mismo, por lo que la fracción de energía depositada será igual a la unidad.

$$D[Gy] = \left( N_{\text{átomos}} \left[ \frac{Bq}{s^{-1}} \right] \right) * \left( E_{\text{Particula}} [MeV] * 1.6 \times 10^{-13} \left[ \frac{J}{\frac{MeV}{Kg}} \right] \right) \quad (2)$$

Como ejemplo tomaremos el caso del Astat-211, para el cual se calcula la energía promedio de las partículas alfa tomando en consideración el número de emisores alfa existente en su esquema de desintegración, como se aprecia a continuación.



At-211		
Alpha Emissions:		
Energy (keV)	Intensity (%)	
5869.5	100	5869.5
5210	0.0086	0.4
5141	0.0023	0.1
4997	0.001	0.0
E ponderada	$\Sigma =$	5870.1

Po-211m		
Alpha Emissions:		
Energy (keV)	Intensity (%)	E * %/100
8883	7.04	625
8305	0.25	21
7995	1.66	133
7275	91.05	6624
E ponderada	$\Sigma =$	7403

$$E_{\text{Promedio,partícula}} = \sum_{i=1}^{i=n} E_{\alpha i} * \text{Probabilidad de ocurrencia} \quad (3)$$

Entonces para este caso tenemos:

$$E_{\text{Promedio,partícula}} = (5.87 \text{ MeV} * 0.41) + (7.4 \text{ MeV} * 0.58) = 6.7 [\text{MeV}]$$

Para los emisores **beta negativo**, estos poseen un mayor rango por lo que se debe tener en cuenta la posibilidad de que no toda la dosis sea impartida en el tumor. Entonces se debe calcular la fracción de dosis que es depositada en tejido tumoral, que será función de la energía de la partícula beta (siendo mayor para las menos energéticas) y del tamaño del objetivo.

En el trabajo de J.Siegel. y M.Stabin titulado "Absorbed Fractions for electrons and beta particles in spheres of various sizes" se calcularon estas fracciones, para una serie de valores de energía depositada por una partícula, usando esferas de agua de diferentes tamaños y con densidad  $\rho = 1$  [g/ml]. Se recopilaron en una tabla los resultados de la energía promedio depositada durante la interacción, y estos resultados son útiles para usar como una aproximación de lo que sería la

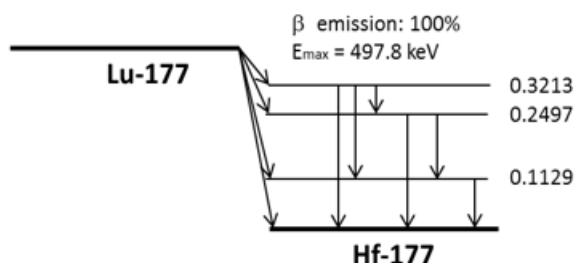
interacción de radiación beta negativa con una célula que tiene una densidad aproximada de  $\rho=1.3$  [g/ml] [Siegel, 1994].

Ayudándonos de los datos obtenidos en las tablas publicadas por estos autores, se pueden estimar las fracciones de energía depositada para los principales radioisótopos de tratamiento beta negativo para distintos diámetros de esfera.

**Tabla 8.**  
**Fracción de energía depositada por distintos radioisótopos emisores de partículas beta negativo en un volumen a diferentes rangos de energía de partícula y diferentes diámetros de esfera.**

Isótopo	MeV	0.49	1.13	2.88	6.20
XX	0.20	0.93	0.98	0.99	1.00
Lu-177	0.50	0.82	0.92	0.97	0.99
I-131	0.61	0.78	0.90	0.96	0.98
Mo-99	1.21	0.55	0.78	0.92	0.96
Cu-64	1.68	0.37	0.69	0.88	0.94
Y-90	2.28	0.14	0.57	0.83	0.92

Como ejemplo tomaremos el caso del Lutecio-177 y su esquema de decaimiento, para el cálculo de energía promedio de partícula. Ec (2).



Lu-177			
Beta Emissions:			
Endpoint	Intensity		
Energy (keV)	(%)	$\Delta E$	$E * \%/100$
498.3	78.6		391.7
385.35	9.1	112.95	35.1
248.63	0.053	249.67	0.1
176.98	12.2	321.32	21.6
E ponderada		$\Sigma =$	448.5

$$E_{\text{Promedio,partícula}} = 448.5 \text{ [keV]}$$

Mientras que para la fracción de energía depositada su valor dependerá del tamaño del objetivo, para radios pequeños  $r_1= 0.49$  [cm] el factor será 0.82; y para un radio mayor  $r_2= 6.2$  [cm] el factor será 0.99.

En la gráfica siguiente se muestra la comparación de la energía depositada por el Astatio-211 (emisor alfa) versus el Lutecio-177 (emisor beta), para distintos tamaños de objetivos. En esta se puede apreciar la enorme diferencia de dosis depositada por ambos tipos de partículas:

Figura 16. Energía absorbida por Astatio-211 vs Lutecio-177

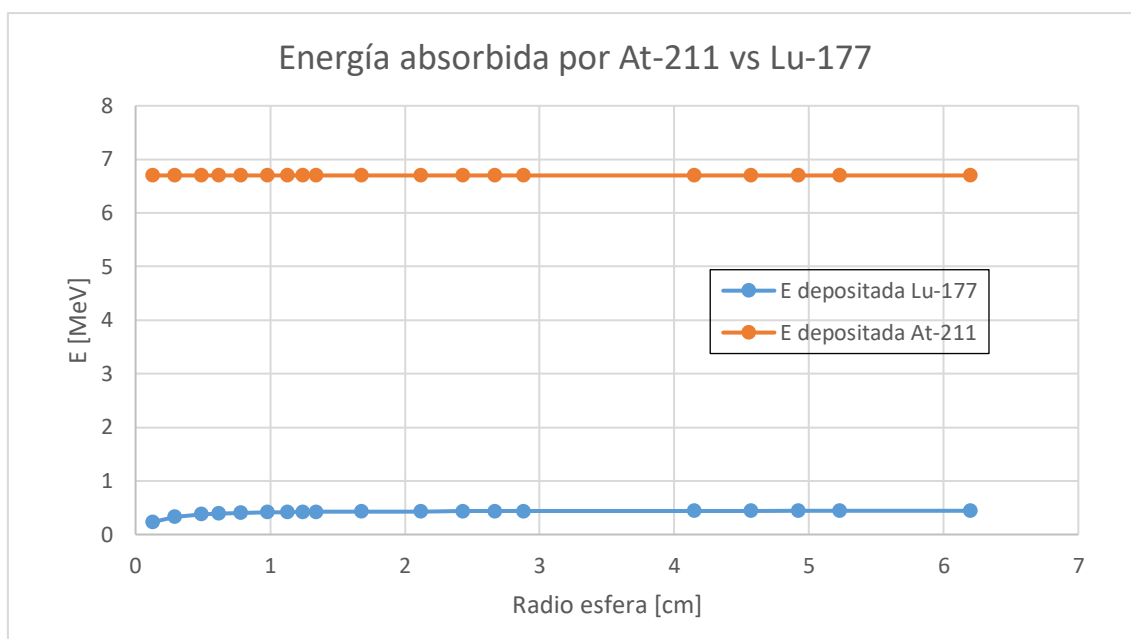


Figura 16. Fracción absorbida para partículas beta, fuente uniformemente distribuida en esfera de densidad 1 [g/ml]- Para Lutecio-177 E promedio=0,4885 [MeV]

Tabla 9. Resumen de datos obtenidos para radioisótopos emisores de partículas beta negativo

Radio esfera (cm)	Fracción absorbida
0,13	0,52
0,29	0,74
0,49	0,84
0,62	0,88
0,78	0,90
0,98	0,93
1,13	0,94
1,24	0,94
1,34	0,95

1,68	0,96
2,12	0,96
2,43	0,97
2,67	0,97
2,88	0,98
4,15	0,99
4,57	0,99
4,92	0,99
5,23	0,99
6,2	0,99

#### 4.3 Ejemplos relevantes de tratamientos clínicos realizados con emisores alfa:

Buscando resaltar la diferencia en los resultados del tratamiento con radiofármacos alfa en comparación radiofármacos beta, nombraremos algunos ejemplos del uso de emisores alfa en estudios clínicos que enfatizan estas ventajas:

##### 4.3.1 Tratamiento de leucemias con el anticuerpo monoclonal HuM195 marcado con el emisor alfa Bismuto-213:

Este trabajo fue realizado a fines de la década de los noventa y fue publicado en el 2002, con el nombre "Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia"; para el trabajo de investigación se usó el anticuerpo monoclonal (mAb) HuM195 que se une al CD33 una glicoproteína que se presenta en las células de leucemia mieloide [Juricic, 2002].

Desde el punto de vista dosimétrico en el trabajo se publicaron datos muy interesantes que se muestran a continuación:

**Tabla 10. Dosimetría para partículas alfa y partículas beta**

**Table 2. Dosimetry for  $\alpha$  and  $\beta$  particle-emitting M195 and HuM195 conjugates**

Isotope	Absorbed dose (mSv/MBq)			Red marrow/liver absorbed dose ratio	Red marrow/whole-body absorbed dose ratio
	Red marrow	Liver	Whole body		
<sup>131</sup> I	2.7 ± 3.1	0.8 ± 0.3	0.16 ± 0.06	3.4 ± 3.3	14.4 ± 13.6
<sup>90</sup> Y	6.8 ± 4.8	4.0 ± 2.5	0.49 ± 0.04	1.9 ± 1.0	13.9 ± 9.0
<sup>213</sup> Bi	9.8 ± 6.4	5.8 ± 2	0.0004 ± 0	1.7 ± 1.0	27 300 ± 17 700

Values are expressed as mean ± SD.

El tratamiento buscó lograr la máxima dosis posible impartida en la médula ósea (Red Marrow) que es el órgano que anida al tumor que se desea eliminar, y además busca lograr una alta especificidad de deposición de dosis. Esta alta especificidad se mide como porcentaje de dosis que se deposita, respecto la dosis total impartida en el sistema óseo en cuerpo entero en [Gy].

La tabla anterior es una evidencia notable de la diferencia que existe entre la dosis depositada por los radiofármacos emisores alfa y radiofármacos emisores beta, en un estudio clínico.

#### 4.3.2 Tratamiento de cáncer de próstata y sus metástasis con Actinio-225:

En 2016 en Alemania el departamento de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Heidelberg en conjunto con la European Commission Joint Research Centre Institute for Transuranium; realizaron un estudio clínico llamado “<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted alpha-Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer”; en él se usó una molécula sintética de peso molecular muy bajo y farmacocinética rápida lo que ayudaba a favorecer la entrega de dosis.

Para hacer posible este estudio se tuvo que recurrir al artículo 37 de la declaración de Helsinki, declarando que: *“Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen, u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de expertos, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.”*

Gracias a este marco jurídico, es que en Alemania se realizaron ensayos clínicos en dos pacientes con cáncer de próstata terminal [Kratochwil, 2016].

Los tratamientos de este tipo de tumor hasta ese momento eran realizados con un radiofármaco emisor beta negativo Lutecio-177 PSMA, presentando algunos resultados positivos, sin embargo para los casos más severos el Lutecio-177 no proveía la dosis radiológica adecuada, incluso el uso de este radiofármaco está contraindicado para algunos pacientes porque genera dosis excesiva en medula ósea.

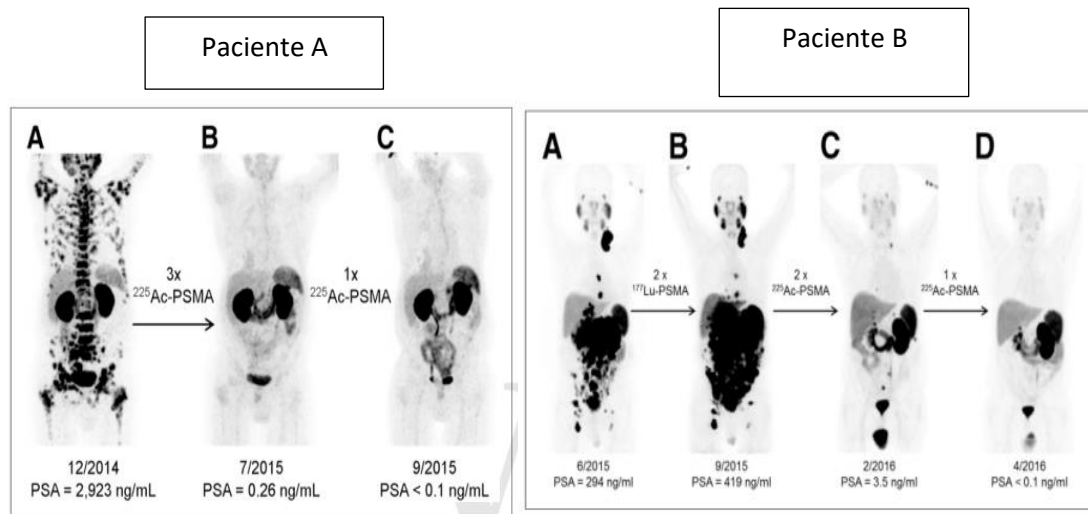
Para el estudio, se denominó a uno de los pacientes como paciente A y al otro como paciente B; el paciente A había recibido tratamiento con radiofármacos emisores beta pero el uso estaba contraindicado por la alta dosis en medula ósea; en el paciente B el tratamiento con Lutecio -177 PSMA había sido ineficaz, lo que desencadenó una peor condición en el paciente después de dos ciclos de tratamiento con 200 [mCi] (7.4 GBq) de Lutecio177-PSMA.

Se decidió proceder con el tratamiento con Actinio-225, y después de haber sido tratados con 2 a 3 ciclos de 2.7 [μCi/Kg] equivalentes a 189 [μCi] en una persona de 70 [Kg], ambos pacientes lograron una remisión total de sus tumores, un resultado jamás observado anteriormente.

Este caso demostró las propiedades superiores de los radiofármacos basados en emisiones de partículas alfa en el tratamiento de cáncer. Otro dato a considerar es la enorme diferencia entre la actividad suministrada con ciclos de 200 [mCi] de Lutecio-177 versus 200 [μCi] para el Actinio-225.

En la siguiente (Figura 17) tomada del trabajo citado se puede apreciar los resultados obtenidos:

Figura 17. Tratamiento de cáncer de próstata metastásico



**FIGURE 1.** <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT scans of patient A. Pretherapeutic tumor spread (A), restaging 2 mo after third cycle of <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 (B), and restaging 2 mo after one additional consolidation therapy (C).

**FIGURE 3.** <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT scans of patient B. In comparison to initial tumor spread (A), restaging after 2 cycles of  $\beta$ -emitting <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 presented progression (B). In contrast, restaging after second (C) and third (D) cycles of  $\alpha$ -emitting <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 presented impressive response.

En el proceso surgieron algunos inconvenientes respecto a las regulaciones establecidas para los tratamientos con radiofármacos marcados con radioisótopos. En un principio se siguieron los criterios respecto a la actividad a administrar a pacientes según los resultados de los estudios clínicos realizados con emisores beta negativos teniendo en cuenta el riesgo estocástico a largo plazo de inducción de cáncer. Pero como describimos anteriormente, estos criterios dosimétricos no son válidos para los radiofármacos emisores de partículas alfa.

Esto impulsó a los autores a buscar criterios dosimétricos que sean adecuados para los radiofármacos emisores de partículas alfa como se ve en su trabajo “Targeted alpha-Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with <sup>225</sup>Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding” [Kratochwil, 2017].

Es claro observar como los criterios dosimétricos están conectados también con la parte regulatoria para su utilización.

#### 4.4 Criterios dosimétricos para radiofármacos emisores de partículas alfa

Las propiedades características de las partículas alfa como su corto alcance, de 10 a 100 [μm] que es la distancia de solo 2 a 10 células y su alto LET ayudan a aumentar drásticamente la probabilidad de inducir daño en el ADN y conducir a la apoptosis de las células.

Otro aspecto interesante es que la emisión de rayos gamma durante la desintegración de radiofármacos emisores alfa ayuda en gran medida a realizar imágenes cuantitativas de SPECT para estudios de biodistribución [Robertson, 2018].

La dosimetría es una herramienta muy importante que nos permite estudiar las propiedades de la radiación y sus efectos en tejido humano, ayudando a comparar diferentes metodologías terapéuticas.

El método actual de cálculo de dosis efectiva por exposición a radiación externa contempla factores como: el tipo de radiación y órgano de deposición de esta radiación, además considera que las partículas alfa depositan toda su energía de manera homogénea en el órgano blanco. Pero este tipo de consideraciones no son realmente; puesto que el número de partículas alfa que logra atravesar una célula es muy baja, y por lo tanto, la fluctuación estocástica se vuelve muy importante.

De igual manera en el caso de una partícula alfa que logra atravesar una célula, gran cantidad de su energía será depositada en el área de interacción, depositando un remanente bajo de energía o nada de energía en las células adyacentes al tumor, por lo tanto la dosis recibida en los tejidos sanos son muy bajas [Sgouros, 2010].

Por lo tanto, se hace necesario considerar la naturaleza de la deposición de energía en un objetivo pequeño, y analizar la deposición de alta energía en corto rango, ya que algunas células dentro del tejido blanco pueden interactuar con partículas alfa y otras no. El rango de partículas alfa es comparable a estructuras celulares y subcelulares, por lo que es necesario entender que el efecto biológico de la radiación alfa en una célula es lo que realmente debe tenerse en cuenta [Huang, 2012].

Considerando todas las características que se deben tener presente, el establecimiento de un protocolo de dosimetría confiable es muy necesario en el diseño de un target alpha therapy (TAT), los estudios de dosimetría pretenden evaluar las distribuciones estocásticas y el espacio donde se distribuye la dosis, estas evaluaciones permiten predecir la posible toxicidad y respuesta ante el tratamiento del tumor. Es por esa razón que estudios detallados de microdosimetría en combinación con dosimetría macroscópica del órgano completo deben realizarse en etapas preclínicas.

Como ejemplo citaremos el trabajo de microdosimetría a escala de microestructura en órganos publicada por Hobbs et al [Hobbs (1), 2012] [Hobbs (2), 2012]; en este trabajo se desarrolló un modelo computacional que ayuda a representar microestructuras en el riñón y medula ósea, donde se aplicó Ra-223 que fue el primer radiofármaco emisor alfa que ha recibido la aprobación de licencia de comercialización (MA) por parte de la FDA para el tratamiento de pacientes de cáncer de próstata resistente a castración con metástasis en hueso [Yano, 2020].

Figura 18.

Distribuciones de dosis a escala celular para emisores alfa Ra-223 y emisores beta I-131

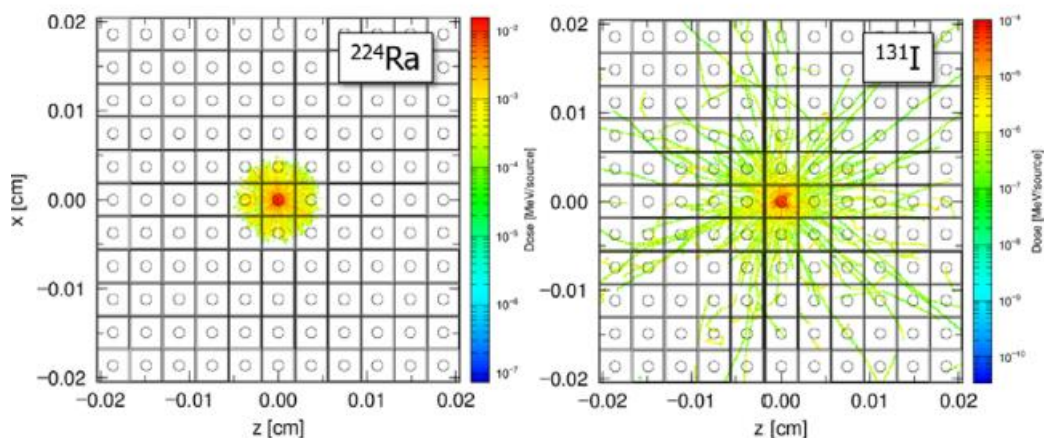


Figura 18. Distribuciones de dosis a escala celular para emisores alfa y beta ( $^{224}\text{Ra}$  y  $^{131}\text{I}$ ) calculadas por PHITS. Las cajas y las esferas representan células y núcleos celulares, respectivamente. Se supuso que los radionucleidos se habían acumulado en el núcleo de la célula para la simulación. [cita]

Tabla. 11 Características de los modelos microdosimétricos para dos escalas diferentes.

Scale	Organ microstructure	Cellular and subcellular structure
Physical quantities to be evaluated	Absorbed dose in organ microstructure	✓ Cellular S-value ✓ Probability density of absorbed dose in cell & cell nucleus
Main purpose	Estimation of normal tissue complication	✓ Estimation of therapeutic effect
Related autoradiography technique	Alpha camera	✓ Florescence imaging ✓ Solid-state track detector

Claramente la dosimetría de radiofármacos alfa presenta una serie de desafíos; antes de que se estudiara el tratamiento con radiofármacos emisores de partículas alfa, la actividad suministrada a un paciente era la que definía la dosis máxima tolerada del paciente, en los ensayos clínicos y posteriores tratamientos [Chouin, 2011][Hobbs, 2011][Song, 2007][Huang, 2012].

Pero este enfoque tiene suposiciones que se podían sostener en el caso de tratamiento con radiación de bajo LET y mayor rango, como los emisores beta, o incluso en el caso de radiación externa, pero difíciles de sostener en el caso de las emisiones alfa.

La falta de homogeneidad de distribución de dosis en el tumor debido a la heterogeneidad en el número de receptores para un radiofármaco, y los problemas de irrigación del tumor, logran que la concentración de radiofármaco depositado en el tumor no sea uniforme. Este no es inconveniente crucial en el caso de radiación de bajo LET ya que gracias a su mayor rango y crossfire se puede lograr una homogeneización de la cantidad de radiación que recibe el tumor en zonas de buena y mala irrigación, esto ayuda a eludir el problema de la falta de homogeneidad de dosis.

Existen documentos que proporcionan pautas para realizar el cálculo dosimétrico descrito en las publicaciones Nro. 21 [Bolch, 2009] y 22 [Sgouros, 2010] del Comité de Dosis Médica de Radiación Interna. Cuando se realizan estudios in vitro (estudios de supervivencia celular), calcular la distribución de actividad es una tarea un poco más sencilla, ya que el estudio consiste en el conteo de la absorción de la energía en la superficie celular o dentro de la célula, en una solución con características conocidas de estudio. Sin embargo, para aplicaciones clínicas, estas idealizaciones dan paso a geometrías tisulares y de actividad compleja.

En el estudio de la dosimetría necesaria en ensayos clínicos y FIH (First In Human – Trials) ensayos primero en humanos; para el caso de emisores de partículas alfa la dosimetría requiere de conocimientos de la distribución de la actividad en función del tiempo a nivel celular y subcelular también se hace necesario tener una representación precisa de la geometría a ese nivel de interacción [Neti, 2007].

La determinación de dosis radiactiva en la administración del fármaco en ensayos FIH es importante, normalmente se considera la radiactividad y masa, donde el factor más determinante será la radiactividad y no la masa (Tabla 11).

En un proyecto de revisión científica del desarrollo de radiofármacos emisores alfa que realiza Tsuneo Yano y un grupo de profesionales especialistas en Japón, [Yano, 2020] se evaluaron los requisitos para ensayos FIH y ensayos clínicos de radiofármacos convencionales emitido por la FDA y la EMEA. Se consideró la diferencia existente entre la regulación entre partículas de alto LET; y la de radiofármacos de bajo LET, evaluando cómo establecer requisitos específicos de dosimetría a nivel celular mediante un ensayo histopatológico usando experimentación en animales bajo diferentes parámetros dispuestos a variación como la dosis y el tiempo, estudiando la distribución tisular de los fármacos TAT.

En el caso de fármacos convencionales el enfoque es totalmente diferente como se muestra en la tabla siguiente, en este caso la modelación de datos recolectados en etapas preclínicas, y la incorporación de tecnología de imágenes es necesaria, y normalmente se siguen dos enfoques de evaluación: el basado en NOAEL (non observable adverse effect level), en el que no se observan efectos adversos y es obtenido a partir de datos toxicológicos, y el MABEL (mínimum anticipated biological effect level) mínimo nivel de efecto biológico anticipado, calculado a partir de datos farmacológicos, usados para determinar la dosis inicial de ensayos clínicos FIH.

**Tabla 12. Determinación de dosis en ensayos FIH First In Humans**

Type of drugs	The most important determining factor of administration dose	Evaluation methods of toxicity	Evaluation methods
Conventional drugs	Mass	NOAEL approach	MABEL approach
Conventional beta-ray radiotherapy	Radioactivity	+ Dosimetry	1) Conventional calculation of exposure dose
TAT	Radioactivity	+ Micro-dosimetry	1) A unique mathematical model 2) Histopathological tests

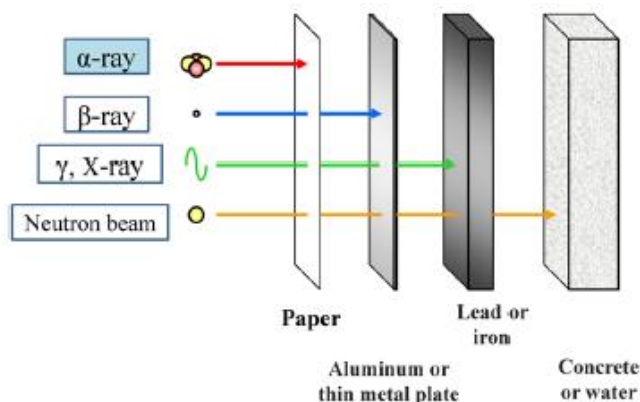
Por lo tanto, es muy importante que las autoridades regulatorias tomen en cuenta que para el caso de radiofármacos emisores de partículas alfa, la legislación debe contemplar que la dosis absorbida en este caso no se relaciona con la toxicidad orgánica. Y reconocer que la dosis efectiva calculada de manera convencional no es aplicable a los emisores alfa porque estas cantidades de dosis están destinadas a evaluar el riesgo estocástico a largo plazo de inducción de cáncer [Pozzi, 2013].

#### 4.5 Consideraciones de dosimetría radiológica

La producción, control de calidad y regulación sanitaria de radiofármacos marcados con partículas alfa presentan algunos problemas, los métodos de conjugación de radionucleidos para formar radiofármacos son similares a los de PET y SPECT, sin embargo, la regulación radiológica es significativamente diferente entre radionucleidos emisores de positrones, rayos gamma, beta y emisores de partículas alfa.

Al momento de garantizar la seguridad de los trabajadores y el público, se debe cumplir requisitos radiológicos. La transmitancia es diferente dependiendo del tipo de radiación, como se ve en la (Figura 19). Las partículas alfa se pueden proteger con una hoja de papel, rayos beta con una placa de aluminio o plástico, rayos X y rayos gamma con láminas de plomo, los neutrones pueden protegerse con agua.

Figura 19. Blindaje necesario para distintos tipos de radiación



Cuando se pretende desarrollar un radiofármaco de terapia con emisores alfa (TAT) se debe tener en cuenta, que los estándares de calidad requieren de continuidad y consistencia, pero cuando existe un cambio de síntesis manual a síntesis automática los estándares de calidad en la marcación pueden cambiar, y dado que los productos TAT son administrados por vía intravenosa, garantizar la esterilidad es un requisito para BPF.

Además, de manera general en la fabricación de radiofármacos se deben considerar aspectos de protección radiológica sobre todo durante las etapas de producción y manipulación; debido a la gran cantidad de radiactividad que se maneja respecto a cuándo es utilizada en pacientes.

Cuando se realiza una síntesis manual es muy probable encontrarse con este problema, es por eso que se hace cada vez más necesario cambiar a síntesis automatizada en etapas tempranas y a establecer un proceso de fabricación que además considere la seguridad ocupacional.

El control de calidad (QC) también debe realizarse a productos sintetizados; entonces para evitar la pérdida de mano de obra, dinero y tiempo debido a reevaluaciones, es importante considerar el método final de síntesis en las primeras etapas del desarrollo. En el trabajo propuesto por este grupo de científicos japoneses, se recomienda para este caso hacer uso del concepto de calidad por diseño (QbD), el cual es un enfoque sistemático para el desarrollo que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza la comprensión de productos, procesos y su control, basado en ciencia sólida y riesgo de calidad administración [Yano, 2020 ].

La exposición a los trabajadores es un problema para considerar también en la etapa de radiosíntesis por la posible emisión de rayos X y rayos gamma  $\gamma$ , que se pueden producir en la desintegración de los productos TAT. La necesidad de contemplar aspectos de protección radiológica basada en los cálculos de tasa de dosis efectiva es necesario para la fabricación de un TAT, y por lo tanto es necesario tomar en cuenta el blindaje radiológico basado en el cálculo de los coeficientes de dosis efectiva [Bellamy, 2017], como se muestra en la (Tabla 12) para el Actinio-225 y el Astatio-211, generalmente después de realizar los cálculos necesarios se puede decir que un blindaje suficientemente adecuado es el de una celda caliente, que es muy usada en centros PET.

**Tabla 13. Emisión de rayos gamma y tasa de dosis efectiva coeficientes de radionucleidos Astatio-211 y Actinio-225 para uso clínico**

$$\text{Effective dose rate: } E (\mu\text{Sv/h}) = \Gamma \times Q / r^2$$

Effective Dose Rate Coefficients:  $\Gamma$ , Radioactivity of nuclides:  $Q$  (MBq), Distance:  $r$  (m)

Nuclide	Radiation	Half life	Emission Gamma Rays (Release rate 10% or more)	Effective Dose Rate Coefficients $\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$
<sup>211</sup> At	$\alpha$	7.21 h	687 keV (0.26%)	$5.80 \times 10^{-3}$
<sup>225</sup> Ac	$\alpha$	10.0 d	218 keV (12%) ... from <sup>221</sup> Fr 440 keV (27%) ... from <sup>213</sup> Bi	$6.97 \times 10^{-3}$
<sup>18</sup> F	$\beta^+$	110 m	511 keV (194%)	$1.39 \times 10^{-1}$
<sup>213</sup> Bi	$\alpha$	45.6 m	440 keV (27%)	$2.36 \times 10^{-2}$

El Actinio-225 no emite rayos gamma, pero sus radioisótopos hijas como el Francio-221 y el Bismuto-213, si emiten rayos gamma, el Francio-221 emite un rayo gamma de 218[keV] con una probabilidad de ocurrencia del (12%) y Bsmutoi-213 emite un rayo gamma de 440[keV] con una probabilidad de ocurrencia de (27%). Es por esta razón que el blindaje debe contemplar este tipo de emisiones. La máxima unidosis de Actinio-225 es de alrededor de 40[MBq] aproximadamente 1.8 [mCi], y la máxima cantidad de Actinio-225 que se produce en un sintetizador es de

aproximadamente 100[MBq] o 2.7 [mCi]; la dosis efectiva que se produce en este caso a 1 metro de distancia es de 0.7 [ $\mu$ Sv/h].

Asumiendo que el Actinio-225/Bismuto-213 están en equilibrio, el rango de dosis efectiva producida por el Bismuto-213 es de aproximadamente 2.36 [ $\mu$ Sv/h] a 1 metro de distancia. Esta estimación puede ser 2 a 3 veces mayor a la dosis efectiva producida por 50 [GBq] de Flúor-18 a 1 metro de distancia cuando se tiene un blindaje de 6 [cm] de plomo.

En un generador de Actinio-225/ Bi-213 se usan alrededor de 5[GBq], por lo que es esencial tener un blindaje ya que la dosis efectiva a 1 metro de distancia es de 118 [ $\mu$ Sv/h]. Si el blindaje del generador no fuese suficiente, una alternativa sería instalar una celda caliente blindada con plomo. Es así como aseguramos que la producción de un producto TAT pueda ser posible sin el riesgo de exposición externa [Yano, 2020].

## Capítulo 5

### Radiofármacos terapéuticos basados en actinio-225

#### 5.1 Introducción

Argentina forma parte del reducido grupo de países junto a Estados Unidos, Francia, Alemania y Rusia que están trabajando en el desarrollo de tecnologías de producción que permitan asegurar el suministro de los radioisótopos emisores de partículas alfa para tratar distintos tipos de cáncer, incluso en estados avanzados.

Esta iniciativa de la CNEA (Comisión Nacional de Energía Atómica) busca el dominio de la tecnología de producción de manera independiente para lograr el abastecimiento local y regional de este tipo de radioisótopos y situarse como uno de los principales productores a escala mundial.

Según las investigaciones realizadas hasta el momento, existen cuatro radioisótopos emisores de partículas alfa que pueden usarse a nivel clínico: Bismuto-213, Actinio-225, Astatato-211 y Radio-233. Este último sirve solo para tratar tumores asociados con el sistema óseo y ya cuenta con aprobación de uso en Estados Unidos (FDA) y es accesible a nivel comercial. En cambio, los otros tres podrían utilizarse en una amplia variedad de tumores y ya han mostrado resultados clínicos excelentes en estudios realizados en Europa y Estados Unidos, principalmente.

El Doctor Oscar Pozzi es el impulsor y jefe del Proyecto Alfa y del Departamento de Investigación y Desarrollo en Radiofarmacia de la CNEA, y trabajó con esta tecnología durante cinco años en la Universidad de Duke, EEUU. Para aclarar el funcionamiento de esta terapia, Pozzi plantea una analogía: *“Si pensamos en una batalla, el radioisótopo alfa es el arma y el transportador es el soldado que la lleva hasta la línea de fuego y comienza un ataque muy específico sobre las células tumorales. Esto es mucho más específico y efectivo que bombardear, por ejemplo, con un cañón de largo alcance como sería el caso de una radioterapia, que ataca el tumor pero también a todos los tejidos que lo rodean”*.

Leucemias, linfomas, melanomas, gliomas, tumores de próstata y de ovario son ejemplos de los tipos de cáncer que podrían tratarse con esta terapia; pero las investigaciones aún continúan para perfeccionar los tratamientos y para extender sus usos a otros tipos de cáncer.

La tecnología de producción de radioisótopos emisores de partículas alfa actualmente solo está en poder de Estados Unidos, Alemania, Rusia y parcialmente, Francia. El suministro actual es limitado y alcanza para realizar unos 200 tratamientos experimentales por año.

Por ese motivo, la CNEA que se destaca por ser una institución pionera en investigación en la región y que además tiene una amplia trayectoria en el desarrollo y producción de radioisótopos para medicina, ha decidido comenzar un proyecto propio para el dominio de la tecnología de producción de Bismuto-213 y Actinio-225, cuyo objetivo final es lograr el abastecimiento local y regional de este tipo de radioisótopos.

El Proyecto ALFA que cuenta con el apoyo del Organismo Internacional de Energía Atómica (IAEA) requiere del trabajo de un equipo multidisciplinario de profesionales y, si bien está aún en su fase

inicial, ya participan en él más de 20 profesionales entre investigadores del Centro Atómico Ezeiza y el Centro Atómico Bariloche. [FCDN, 2021]

## 5.2 Características que debe cumplir un radiofármaco

A principios de los 2000, en EE.UU. se realizaron los primeros ensayos clínicos con Astat-211 unido a un anticuerpo monoclonal. Zalutsky et al.; ya mencionaba que a pesar de las grandes expectativas que se tenía para el uso de radiofármacos emisores alfas, que se realizaban en EE.UU., la traslación de los mismo era lenta y dificultosa debido a la necesidad de identificar al radioisótopo con mejores características nucleares y dosimétricas, incluyendo su metodología de producción y métodos de radiomarcación.

### 5.2.1 Características Físicas; Químicas y Radiológicas del Actinio -225

El Actinio, es el elemento más ligero de la serie de actínidos, fue descubierta por primera vez por André Louis Debierne en 1899, y luego varios años más tarde por Friedrich Oskar Giesel. [Kirby HW. The discovery of actinium. Isis 1971; 62:290.] Desde entonces, un total de 32 isótopos de Actinio, que van desde Actinio-205 hasta Actinio-236, han sido identificados o producidos sintéticamente y caracterizados. De estos isótopos, sólo Actinio-227 y Actinio-228 están presentes en la naturaleza como parte de las cadenas de desintegración naturales de Uranio-235 y Torio-232, respectivamente [Fry, 2013] [Bhat, 1992].

En los últimos años, ha resurgido el interés en el Actinio, este interés es motivado por su uso potencial en TAT. Sin embargo la comprensión misma de la química de este elemento está muy limitada, debido al limitado suministro y a la alta radiactividad de todos sus isótopos, esta comprensión incompleta sobre las propiedades fundamentales del Actinio ha ralentizado el desarrollo de nuevos métodos de quelación fundamental en el uso de este radionucleido en TAT. Sin embargo la química estructural del  $Ac^{3+}$  nos puede proporcionar información útil sobre cuáles podrían ser las preferencias de coordinación de este ion, este conocimiento es valioso en el diseño de nuevos métodos de quelación. [Thiele, 2018]

Las propiedades químicas y estructurales conocidas del ion Actinio, se muestran en la (Tabla 13), y describen cómo estas características se pueden aprovechar para el diseño de ligando. [Thiele, 2018]

Tabla 14. Propiedades químicas y estructurales de  $Ac^{3+}$  y  $La^{3+}$

Property <sup>a</sup>	$Ac^{3+}$	$La^{3+}$
6-Coordinate ionic radius (Å)	1.12	1.03
$pK_{1h}$	9.4	8.5
$\eta$ (eV)	14.4	15.4
$E_A$	2.84	3.90
$C_A$	0.28	0.379
$I_A$	10.14	10.29
Hydration number	$10.9 \pm 0.5$	$9.2 \pm 0.37$
M-O <sub>H2O</sub> (Å)	2.59(3) <sup>b</sup> , 2.63(1) <sup>c</sup>	2.54(3)

$pK_{1h}$ : primera constante de hidrólisis;  $\eta$ : dureza química absoluta;  $E_A$ : contribución electrostática a las constantes de formación de Lewis complejos ácido-base;  $C_A$ : contribución covalente a la formación constantes de complejos ácido-base de Lewis;  $I_A$ : ionicidad en la unión,  $E_A / C_A$ .

La química de coordinación y la unión metal-ligando en moléculas complejas con Actinio está impulsada principalmente por las interacciones electrostáticas y restricciones estéricas. El gran radio iónico del  $\text{Ac}^{3+}$  da lugar a la formación de complejos cinéticamente lábiles.

Debido a su falta de polarizabilidad el  $\text{Ac}^{3+}$  se clasifica como un ácido de Lewis “fuerte” [Pearson, 1963] por lo tanto se predice que preferirá una base de Lewis “fuerte”, no polarizable y electronegativa tales como los donantes de oxígeno aniónicos.

Diamond y Seaborg [Diamond, 1954] en un estudio de las características de elución de los elementos transuránicos en ácido clorhídrico por intercambio catiónico en resina, concluyeron que los actínidos son más propensos a formar iones complejos con cloruro que los lantánidos. Su explicación fue que había una covalencia parcial en los enlaces de los actínidos que implican la hibridación de los orbitales 5f.

Por varios años la posibilidad de usar el Ac-225 como radionucleido terapéutico, estuvo limitada a la disponibilidad de quelantes adecuados capaces de unir de manera estable el radionucleido, y de controlar el destino de sus hijas [Lambrecht, 1997].

#### 5.2.1.1 Decaimiento nuclear característico del Ac-225

El Actinio-225 es un emisor alfa de vida relativamente larga con un periodo de semidesintegración relativamente largo ( $T_{1/2} = 9.9$  d) [Pommé, 2012]. Se descompone en cascada hasta llegar al isótopo Bismuto-209 de ( $T_{1/2} = 1.9 \times 10^{19}$  a) considerado prácticamente isótopo estable. Fig(20) [Suliman, 2013]

La ruta predominante de desintegración que tiene el Actinio-225 produce cuatro partículas alfa netas, con energías que van de 5.8 a 8.4 [MeV] y rangos tisulares asociados de 47 a 85 [ $\mu\text{m}$ ] [Sgouros, 2010].

La desintegración en cascada incluye dos desintegraciones beta de 1.6 y 0.6 [MeV] de energía máxima, con emisiones gamma posteriores útiles para ser usadas en imágenes in vivo, tanto en la ruta de desintegración por Francio-221 que se da con una probabilidad del 11.6 % y una energía de 218[keV], y la ruta de Bismuto-213 que se da con una probabilidad mayor de emisión del 26,1% y una energía de 440 [keV]. Su larga vida media y las múltiples partículas alfa generadas en la cadena de desintegración hacen que Actinio-225 sea particularmente un radionucleido citotóxico.

El Bismuto-213 es un emisor alfa/beta mixto con un periodo de semidesintegración de ( $T_{1/2} = 46$  min.), se desintegra principalmente a través de emisión beta negativa con un periodo de semidesintegración ultra corto, a un emisor alfa puro Polonio-213 de ( $T_{1/2} = 4.2$  s) y una energía de 8.375 [MeV] con una probabilidad del 97,8% (Figura 7). El restante 2.2% decae a Talio-209 por emisión alfa que puede ser de  $E = 5,549$  [MeV], con un 0,16% de probabilidad de aparición, o de,  $E = 5,869$  [MeV] con un 2,01% de probabilidad de aparición. Tanto Po-213 como Talio-209 decaen a través de emisiones beta negativo a Plomo-209 de ( $T_{1/2} = 3.25$  h) y este finalmente también por desintegración beta negativo al isótopo estable Bismuto-209 de ( $T_{1/2} = 1.9 \times 10^{19}$  a).

Los 8.375 [MeV] que emite la partícula alfa emitida por Polonio-213 tienen una longitud de trayectoria de 85[ $\mu\text{m}$ ] en tejido humano y contribuye con más del 98% de la energía de partícula

alfa emitida por desintegración de Bismuto-213 y es por eso que se considera como el principal responsable de los efectos citotóxicos.

Con el 92,7% la energía total emitida por la partícula de Bismuto-213 se origina en desintegración alfa, mientras que solo el 7,3% de la energía es contribuida por la desintegración de partículas beta, incluida la desintegración del Plomo-209 [Sgouros, 2010]. La desintegración de Bismuto-213 va acompañada de la emisión de un fotón de 440 keV con una probabilidad de emisión del 26,1%, que se puede detectar utilizando equipos SPECT equipadas con colimadores de alta energía, lo que permite el seguimiento de biodistribución del Bismuto-213 y la conducción de estudios farmacocinéticos y dosimétricos.

Figura 20. Decaimiento del Actinio-225

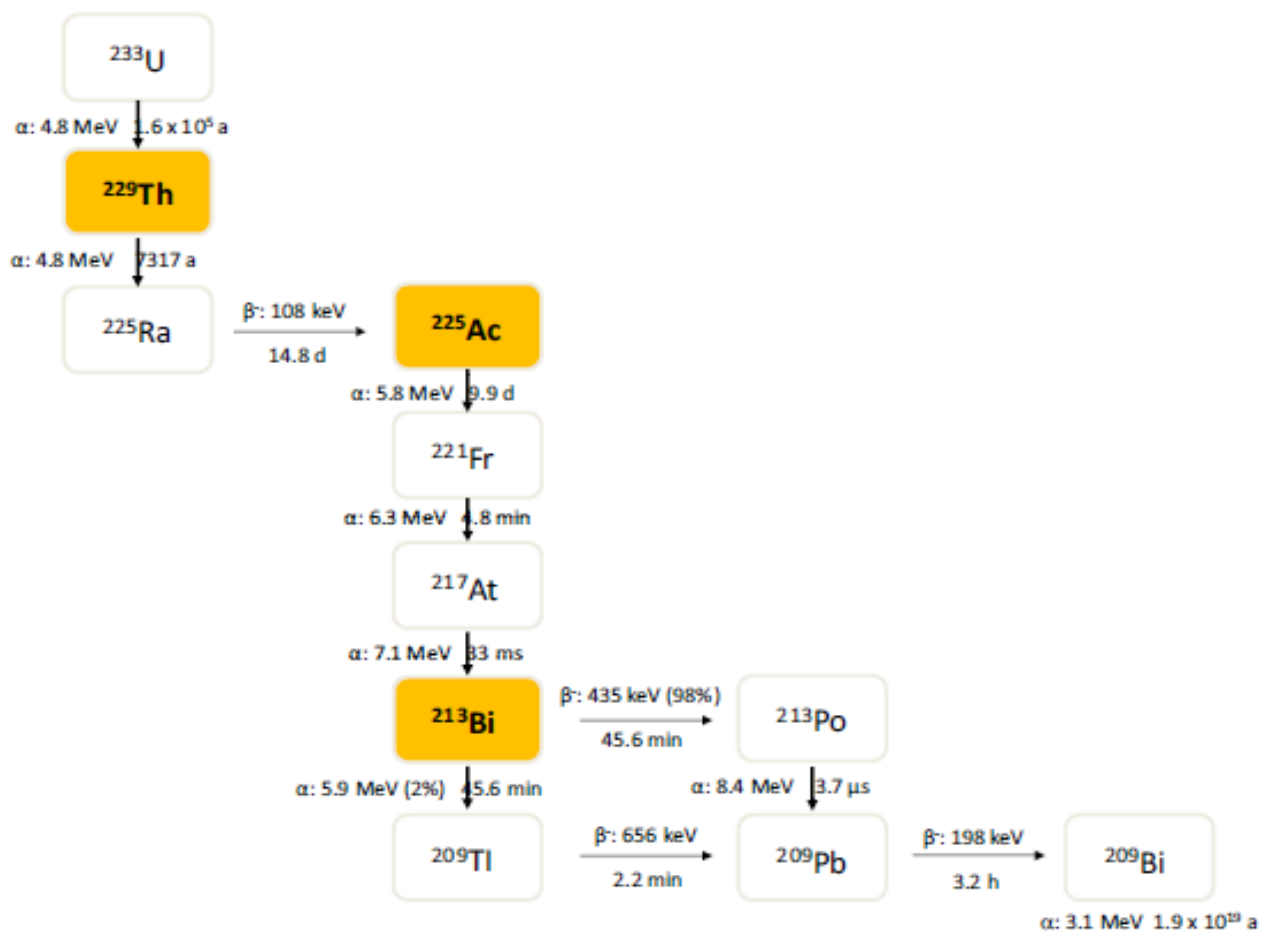


Fig. (1). Decay chain of <sup>233</sup>U.

## 5.2.2 Métodos de producción del Actinio -225

### 5.2.2.1 Ruta basada en desintegración

El Actinio se encuentra de manera natural como Actinio-227 en asociación con los radionucleidos de Uranio. Sin embargo puede obtenerse Actinio-225 a partir de la desintegración de Uranio-233, o a partir de la irradiación del Ra-226 por un flujo térmico de neutrones en un reactor nuclear,

produciendo reacciones nucleares  $(n,\gamma)$ , en el producto final se logra obtener una mezcla de elementos entre ellos Torio-229 y Actinio-225. [Schenkel, 1995]

Tabla 15. Métodos de producción del Actinio

Facility	Nuclear Reaction
Reactor (thermal neutrons)	$^{226}\text{Ra}(3n,g)^{229}\text{Ra} \rightarrow ^{229}\text{Ac} \rightarrow ^{229}\text{Th}$ (plus $^{228}\text{Ra}$ target)
Accelerator (electrons)	$^{226}\text{Ra}(g,n)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
Accelerator (low energy particles)	$^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ $^{226}\text{Ra}(a,n)^{229}\text{Th}$ $^{226}\text{Ra}(p,pn)^{225}\text{Ra}$ $^{232}\text{Th}(p,x)^{229}\text{Th}$
Accelerator (high energy particles)	$^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ac}$ $^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
Accelerator (high energy neutrons)	$^{226}\text{Ra}(n,2n)^{225}\text{Ra}$
Hot Cell Facility ( $^{233}\text{U}$ processing)	$^{229}\text{Th}$ decay to $^{225}\text{Ac}$

El Laboratorio Nacional de Oak Ridge (ORNL), perteneciente al Departamento de Energía de los EE.UU. y el Instituto de Elementos Transuránicos en Karlsruhe en Alemania, usaron Actinio-225 en ensayos clínicos, la producción del Actinio-225 que usaron, fue por desintegración del Uranio-233 que se produjo en el programa de reactores reproductores de sales fundidas de EE.UU. y estuvo en almacenamiento a largo plazo en ORNL. [Miederer, 2008] [Apostolidis, 2005]. En el material que queda post irradiación (desecho) se encuentra una alta actividad específica y alta pureza de Torio-229 que debe ser separada de dicho material resultante de la producción original de Uranio-233. Este Torio-229 produce Actinio-225 como un radionucleido “libre de portador” y es adecuada en las aplicaciones de uso clínico.

El Actinio-225 del Oak Ridge fue marcado directamente con un anticuerpo monoclonal en la fase I del tratamiento de la leucemia [Jurcic, 2006]. Hasta el año 2018 todas las pruebas clínicas y la gran mayoría de pruebas preclínicas donde se usó Actinio-225 y Bismuto-213 se han realizado con Actinio-225/Bismuto-213 obtenido de la separación radioquímica del Torio-229. El JRC Karlsruhe ha sido el primer laboratorio en ofrecer  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  a socios clínicos a mediados de la década de 1990, ha producido aproximadamente 13 [GBq] (aprox. 351, 4 [mCi]) de Actinio-225 anualmente para investigación preclínica y pruebas clínicas realizadas tanto en el CCI Karlsruhe como en colaboración con una amplia red de clínicas asociadas [Morgenstern, 2018]. En cambio la producción anual máxima de Actinio-225 en ORNL es de aproximadamente 33 [GBq] (aprox. 891.9 mCi). El Actinio-225 producido en el Karlsruhe y ORNL se ha aplicado ampliamente en el tratamiento de pacientes. En general, la producción mundial actual de Actinio-225 a partir de Torio-229, equivale a aproximadamente 68 [GBq/año] (aprox. 1837 [mCi]). Este nivel de suministro permite la realización de estudios preclínicos y es suficiente para el tratamiento de varios cientos de pacientes por año. Sin embargo, el suministro actual de Actinio-225 es ciertamente insuficiente para un uso generalizado y de rutina en hospitales de todo el mundo. En

consecuencia, una variedad de métodos alternativos para la producción a gran escala de Actinio-225 están siendo investigados. [Morgenstern, 2018]

#### 5.2.2.2 Rutas basadas en aceleradores

Las formas alternativas de producir Actinio-225/Bismuto-213 incluyen la irradiación de Torio-232 con protones altamente energéticos; y la irradiación del Radio-226 en Ciclotrones de energías medias.

La producción de Actinio-225 con el uso de un ciclotrón en blancos de Torio-232, hace uso de protones de alta energía que están disponibles en grandes aceleradores, para poder producir cantidades significativas de Ac-225, lo que representa un problema en costos diseño y espacio [Weidner, 2012].

La irradiación de Torio-232 conduce a una producción significativa de impurezas radionucleídicas que deben eliminarse a través de pasos posteriores de separación radioquímica en varios pasos [Aliev, 2014].

La principal desventaja del proceso de irradiación de Torio-232 es la producción de Actinio-227 de periodo de semidesintegración de ( $T_{1/2}=21.8$  años) con niveles de actividad del 0.1 a 0.2% de la Actividad del Actinio-225 [Griswold, 2016]. Estos isótopos no se pueden separar radioquímicamente, y es por esta razón que el producto final contiene como impureza al Actinio-227 razón por la cual, en la aplicación clínica estos niveles de impureza deben evaluarse cuidadosamente [Abergel, 2017].

El proceso más prometedor de producción de Actinio-225 a gran escala es la que se logra a partir de la irradiación de Radio-226 en un acelerador de partículas en este caso un Ciclotrón. El blanco de Radio-226 es irradiado con positrones, y se logra la reacción Radio-226 (p, 2n) Actinio-225. [Morgenstern, 2018]

La producción puede ser realizada con un alto rendimiento y de manera rentable en ciclotrones de tamaño mediano a energías por debajo de los 20 [MeV]. Una ventaja importante de este proceso es que ningún otro isótopo de Actinio se produce, lo que da al Actinio obtenido una alta pureza isotópica.

La coproducción del Actinio-226 y Actinio-224 se pueden minimizar mediante la selección de energías de protones adecuadas. Es importante también destacar que durante el proceso estos isótopos de Actinio de periodo de semidesintegración cortos se desintegran a niveles bajos de dosis durante el tiempo requerido para el enfriamiento del blanco. Y aunque el manejo de los blancos de Radio-226 es técnicamente exigente, la producción de Actinio-225 en ciclotrón parece ser hasta el momento el método de elección más rentable a gran escala. [Morgenstern, 2018]

#### 5.2.3 Características de la química de marcación

El potencial para el uso de emisores de partículas alfa para el tratamiento de tumores sólidos y metástasis fue destacado por el éxito del Ra-dio-223 RaCl<sub>2</sub> (Xofigo®). Sin embargo en comparación con el Radio-223 el Actinio-225 tiene una cadena de desintegración con la presencia de múltiples emisiones alfa, y una diferencia sustancial adicional que podría verse como una ventaja, el poder ser quelado fácilmente con DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano1,4,7,10-tetraacético) con alta estabilidad, lo que permite un ataque

dirigido al tumor, y su largo periodo de semidesintegración permite la producción centralizada y el uso como nanogenerador de partículas alfa in vivo [McDevitt, 2001] con un total de cuatro emisiones alfas durante su desintegración hacia el isótopo estable Bismuto-209 logrando una deposición total de aproximadamente 28 [MeV] en total [Ma, 2001].

La marcación de biomoléculas con  $^{225}\text{Ac}$  con DOTA se debe a su naturaleza radiometálica, la síntesis rápida se puede realizar mediante calentamiento por microondas a 95[° C] durante 5 minutos y pH= 9, con rendimientos superiores al 99% y actividades específicas de 0,1 [Bq/nmol] [Kratochwil, 2016].

Actualmente se han realizado estudios de nuevas moléculas de quelación para el Actinio-225 que permitan una mayor estabilidad in vivo, se encontró que la H<sub>2</sub>macropa cumple con este requerimiento, esta molécula se une rápidamente al Actinio-225 a temperatura ambiente conduciendo a un complejo de alta estabilidad in vivo, por lo que es una alternativa valiosa para el marcado de biomoléculas sensibles al calor con Actinio-225, pero estos estudios deben confirmarse con estudios adicionales con actividades terapéuticas en el rango de [MBq] [Thiele, 2017].

El Bismuto-213 tiene una química de marcación bien establecida, pudiendo obtener complejos estables con BFCAs derivados de DTPA y DOTA. La marcación de DOTA-peptidos con Bismuto-213 alcanza rendimientos de 99% y actividades específicas de 50[MBq/nmol] en solo 5 minutos de reacción [Kratochwil, 2014].

### 5.2.3.1 Molécula Fría Vector

Otro de los factores decisivos en el éxito de la terapia TAT es encontrar a la mejor “molécula fría” vector, que lleve al radionucleido al blanco molecular.

Las moléculas frías en la terapia con radioisótopos emisores de partículas alfa, incluyen anticuerpos, péptidos o pequeñas moléculas. Los anticuerpos son favorables con la biodistribución cuando existe alta captación tumoral y baja acumulación en tejido sano, sin embargo cuanto mayor la circulación sanguínea del anticuerpo, se incrementara el riesgo de mielotoxicidad. Por otro lado las moléculas pequeñas y los péptidos exhiben mayor penetración del tumor y eliminación en menor tiempo [Haberkorn, 2017].

El radiomarcado de conjugados DOTA con Actinio-225 requiere condiciones extremas (altas temperaturas, pH extremos) que no siempre son compatibles con biomoléculas sensibles como los anticuerpos [Dahle, 2006].

McDevitt y col. desarrolló un método de radiomarcado de dos pasos en el que un isotiocianato funcional derivado del quelante DOTA se marca radiactivamente y luego se conjuga con el anticuerpo a 37 [° C] [McDevitt, 2002]. Aunque este método produce bajos rendimientos radioquímicos (de hasta un 10%) debido a la hidrólisis del resto de isotiocianato.

Maguire y col. En un trabajo posterior propuso un método de un solo paso para el radiomarcado del Actinio-225 con anticuerpos monoclonales, lo que permite rendimientos radioquímicos mayores de hasta el 80% [Maguire, 2014].

A principios de los 2000's la terapia con análogos de somatostatina (SST) radiomarcados con  $^{90}\text{Y}$  o  $^{177}\text{Lu}$  mostraron los primeros resultados alentadores de la radioterapia metabólica (Targeted Radionuclide Therapy) para tratamiento de tumores neuroendocrinos. Actualmente una de estas moléculas marcadas con  $^{177}\text{Lu}$ , el DOTA-TATE, ya se encuentra aprobada para su comercialización desde enero del 2018 (AAA- Novartis). Existe numerosos trabajos de análogos de SST radiomarcados con Actinio-225, sin embargo fue otra molécula, el antígeno prostático específico de membrana PSMA-617, el cual mostró su máximo potencial recién en 2016 al, mostrando la remisión completa de un paciente con cáncer de próstata metastásico con el radiofármaco  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617.

### 5.2.3.2 Características dosimétricas del Actinio-225

Durante los últimos 20 años, la Terapia Alfa dirigida (TAT) ha progresado mucho desde los estudios in vitro a estudios in-vivo y en ensayos clínicos [ELGQVIST, J., (Editor), Targeted alpha therapy. Current Radiopharmaceuticals (2011) (Issues 3 and 4)]. La dosis recibida por tejidos normales son los que proporcionan una limitación a la hora de evaluar la dosis inyectada y calcular la dosis que será realmente impartida al tumor. Sin embargo los tratamientos TAT pueden lograr la remoción del cáncer usando el máximo de dosis tolerable (MTD Maximum Tolerance Dose) en tejido sano.

La dosimetría de radiofármacos marcados con partículas alfa es un desafío debido a la naturaleza misma de las partículas alfa de corto alcance y alto LET y la expresión del antígeno heterogéneo de las células cancerosas. Esto hace que sea inapropiado al momento de investigar la eficacia terapéutica de un TAT la evaluación macroscópica. Por lo tanto es la microdosimetría la que evalúa de manera más precisa esta eficacia de un TAT que es función de la geometría celular, configuración fuente-objetivo, sensibilidad celular y factores biológicos.

En 2018 el investigador Clemens Kratochwil y un grupo de científicos realizaron un estudio titulado "*Targeted  $\alpha$ -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding*" donde se evaluó entre algunos temas cuales serían los órganos de dosis límite en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, en los pacientes del estudio realizado en Alemania que se dio lugar gracias al amparo en la normativa que propone el parágrafo 37 de la declaración de Helsinki ; se hizo énfasis en este trabajo en el acápite "Tratamiento de cáncer de próstata y sus metástasis con Ac-225": del Bloque C) de nuestro trabajo.

Las conclusiones en el trabajo de Clemens Kratochwil, muestran que para el tratamiento con  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 ; las glándulas salivales, los riñones, y la médula ósea son órganos potencialmente limitantes de la dosis, y los valores expuestos en este trabajo son comparables a los informados en otros trabajos de investigación como para el  $^{131}\text{I}$ -MIP-1095 [Zechmann, 2014] y  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 [Kratochwil (2), 2016].

## 5.3 Regulación de radiofármacos terapéuticos emisores de partículas alfa

### 5.3.1 Introducción

Solo unos pocos radionucleidos emisores de alfa son adecuados para aplicación clínica en terapia dirigida con partículas alfa [Seidl, 2014]. Con la excepción del emisor Radio-223 usado en

tratamiento óseo, la mayor parte de la experiencia clínica conocida hasta hoy es con el Actinio-225 ( $T_{1/2} = 9.9$  d) y su nucleído hijo de corta duración el Bismuto -213 ( $T_{1/2} = 46$  min).

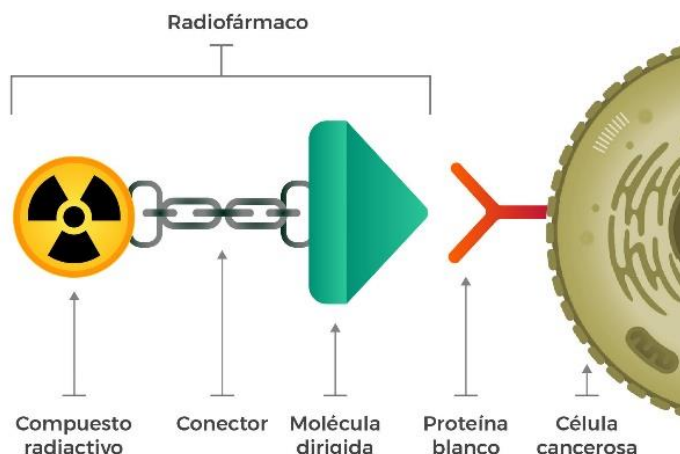
Los métodos de producción de Actinio-225/Bismuto-213, van desde extracción radioquímica de fuentes de Torio-229, así como de procesos impulsados por aceleradores que ofrecen una descripción general de la existencia de la experiencia clínica, con un enfoque especial en los recientes resultados de tratamientos de cáncer de vejiga, glioma, tumores neuroendocrinos y cáncer de próstata. [Morgenstern, 2018].

### 5.3.2 Experiencia clínica con radiofármacos para radioterapia con radioisótopos emisores alfa TAT

En el mercado de la radiofarmacia terapéutica RPT existen actualmente muchos radiofármacos en uso y otros más en desarrollo como se puede apreciar en la Tabla 7, de los 30 agentes RPT enumerados 13 son radionucleidos que se desintegran por emisión de partículas alfa.

La RPT puede implicar la entrega directa de elementos radiactivos (Figura 21), pero además una amplia variedad de moléculas frías que forman parte del radiofármaco, estas han sido usadas como vehículos para el tratamiento localizado de diferentes tipos de cáncer, (Figura 22). Esto incluye a moléculas pequeñas, péptidos y anticuerpos monoclonales radiomarcados, estos son las estructuras que más se usan en los radiofármacos investigados clínicamente [Kong, 2019].

Figura 21. Componentes de un Radiofármaco



Crédito [Instituto Nacional del Cáncer NCI]

Tabla 16. Radiofármacos de terapia y su etapa de desarrollo

RPT agent	Company	Indication	Properties	Development phase	NCT number	Refs
Radium-223 chloride*	Bayer	Bone metastasis	Calcium analogue	Commercially available	–	56,127-131
<sup>90</sup> Y-loaded glass microspheres	BTG	Hepatic malignancies	Radioembolization of liver microvasculature	Commercially available	–	274-276
<sup>90</sup> Y-loaded resin microspheres	CDH Genetech/ Sirtex	Hepatic malignancies	Radioembolization of liver microvasculature	Commercially available	–	274-276
<sup>131</sup> I radioiodine	Jubilant Draximage/ Malkinrodt	Thyroid cancer	Active uptake through Na-I symporter and storage in follicular cells	Commercially available	–	93,117-121,24
<sup>153</sup> [Sm]lexidronam	Lantheus	Cancer bone pain	Binding to hydroxyapatite matrix	Commercially available	–	132-134
<sup>177</sup> Lu-labelled DOTATATE	Novartis/AAA	Neuroendocrine tumours	SSR-mediated binding	Commercially available	–	102,104-106,200
[ <sup>131</sup> I]mIBG	Progenics	Adrenergic receptor* tumours	Active uptake mechanism via the adrenaline transporter and storage in presynaptic neurosecretory granules	Commercially available	–	140-152
<sup>131</sup> I-labelled aCD45	Actinium Pharmaceuticals	Bone marrow transplant preparation	<sup>131</sup> I-based antibody targeting CD45+ cells for bone marrow ablation before transplantation	Phase III; recruiting	NCT02665065	229-231
<sup>177</sup> Lu-labelled PSMA-617	Novartis/ Endocyte	Prostate cancer, tumour neovasculature	PSMA-mediated binding	Phase III; active, not recruiting	NCT03511664	166-169
<sup>177</sup> Lu-labelled NeoBOMB1	Novartis/AAA	GRPR* tumours	GRPR binding	Phase II; completed Phase I/II; completed	NCT03724253 NCT02931929	202-210
<sup>166</sup> Ho microspheres	Terumo	Hepatic malignancies	Radioembolization of liver microvasculature	Phase II; unknown recruitment status	NCT02067988	280-282
<sup>177</sup> Lu-labelled DOTA-JR11	Ipsen	Neuroendocrine tumours	SSR-mediated binding and internalization	Phase I/II	NCT02592707	198
<sup>177</sup> Lu-labelled PSMA-R2	Novartis/AAA	Prostate cancer, tumour neovasculature	PSMA-mediated binding and internalization	Phase I/II; recruiting	NCT03490838	155-162
<sup>225</sup> Ac-labelled aCD38*	Actinium Pharmaceuticals	Multiple myeloma	CD38 antibody α-targeting	Phase I; recruiting	NCT02998047	244,245
<sup>225</sup> Ac-labelled aCD33*	Actinium Pharmaceuticals	Leukaemia, MDS	CD33 antibody α-targeting	Phase I; withdrawn	NCT03705858	230,241-243
<sup>227</sup> Th-labelled MSLN-TTC*	Bayer	Mesothelin* tumours	Anti-mesothelin-α-emitter immunoconjugate	Phase I; recruiting	NCT03507452	248,249
<sup>227</sup> Th-labelled PSMA-TTC*	Bayer	Prostate, tumour neovasculature	PSMA-targeting α-emitter immunoconjugate; PSMA* prostate cancer targeting	Phase I; recruiting	NCT03724747	250,251
<sup>227</sup> Th-labelled aCD22-TTC*	Bayer	Lymphoma	Anti-CD22-α-emitter immunoconjugate; CD22* tumours (lymphoma)	Phase I; active, not recruiting	NCT02581878	252
<sup>177</sup> Lu-labelled CTF-1403	Cancer Targeted Technologies	Prostate, tumour neovasculature	PSMA-mediated binding	Phase I; active, not recruiting	NCT03822871	65,184-191
<sup>131</sup> I-labelled CLR 131	Collectar	Paediatric cancer, head and neck cancer, multiple myeloma, leukaemia, lymphoma	<sup>131</sup> I-labelled phospholipid ether analogue targeting cancer cell-specific lipid raft microdomains	Phase I; recruiting Phase I; suspended (owing to COVID-19) Phase II; recruiting	NCT03478462 NCT04105543 NCT02952508	65,184-191
<sup>131</sup> I-labelled CLR1404	Collectar	Unresponsive solid tumour, multiple myeloma	<sup>131</sup> I-labelled phospholipid ether analogue targeting cancer cell-specific lipid raft microdomains	Phase I; not recruiting Phase I; completed	NCT02278315 NCT01495663	65,184-191
<sup>225</sup> Ac-labelled FPX-01*	J&J/Fusion Pharma	NSCLC, pan-cancer target	Insulin growth factor 1* tumours	Phase I; recruiting	NCT03746431	246

[ <sup>153</sup> Sm]CycloSam	Oncolix/ Isotherapeutics	Osteosarcoma	Binding to hydroxyapatite matrix	Phase I; not yet recruiting	NCT03612466	138,139
<sup>212</sup> Pb-labelled DOTAMTATE*	OranoMed/ Radiomedix	SSR <sup>+</sup> tumours	SSR-mediated binding	Phase I; active, not recruiting	NCT03466216	197-199
<sup>177</sup> Lu-labelled RM2	ABX GmbH	GRPR <sup>+</sup> tumours	GRPR binding	First in human	–	212
<sup>227</sup> Th-labelled HER2-TTC*	Bayer	HER2 <sup>+</sup> tumours	Anti-HER2- $\alpha$ -emitter immunoconjugate	Preclinical	–	253-256
<sup>212</sup> Pb-labelled PLE*	OranoMed/ Collectar	Solid tumours	–	Preclinical	–	–
<sup>212</sup> Pb-labelled aTEM1*	OranoMed/ Morphotek	TEM1 <sup>+</sup> tumours	–	Preclinical	–	–
<sup>212</sup> Pb-labelled aCD37*	OranoMed/ NordicNanovector	Leukaemia/ lymphoma	CD37 antibody $\alpha$ -targeting	Preclinical	–	–
<sup>211</sup> At-labelled aLAT-1*	Telix Pharma	Multiple myeloma	–	Preclinical	–	–

Figura 22. Fabricación básica de un radiofármaco terapéutico

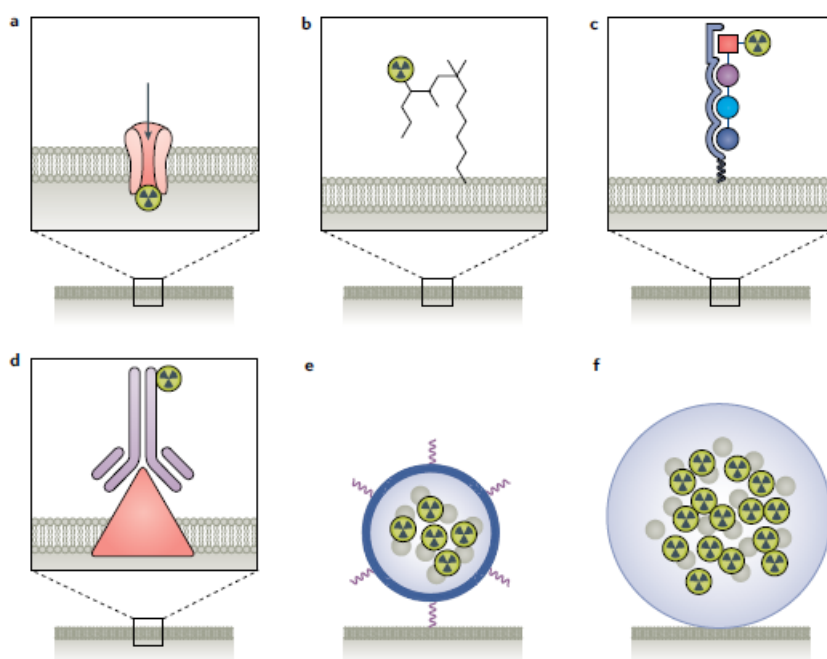


Figura 22. Fabricación básica de un RPT usada en la administración de radiación. Los diversos tipos de fabricación de radiofármacos de terapia RPT se ilustran de la siguiente manera: a) molécula pequeña; b) péptido, c) anticuerpo; d) nanoconstrucción; e y f) microesfera. [ Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges George Sgouros, 2020 ]

El Radio-223 fue el primer emisor alfa aprobado por la FDA y allanó el camino hacia el desarrollo actual de otros radiofármacos emisores de partículas alfa. El Radio-223 es absorbido en la matriz ósea con metástasis osteoblástica, y las energéticas partículas alfa emitidas por el Radio-223 logran generar ruptura de doble hebra irreparable en el ADN, logrando la muerte de la célula cancerígena. Esto resulta además en daños a las células cancerosas vecinas. [Morris, 2019] [Leung, 2020].

En el 2017 la EMEA y en 2018 la FDA aprobaron el primer radiofármaco de terapia con radionúclidos emisores beta negativo con receptores de péptidos (PRRT), el Lutecio-177 (Lutathera®), este radiofármaco es usado para el tratamiento de receptores de somatostatina (SSTR) en tumores gastroenteropancreático neuroendocrinos. Lutathera® combina al Lutecio-177 con el análogo de la Somatostatina DOTA-TATE, para poder entregar radiación ionizante específicamente a las células tumorales que expresan receptores de Somatostatina como resultado, se provocan roturas de una o dos hebras del ADN, en caso de roturas de las dos hebras que conducen a la muerte celular en el tumor y sus lesiones SSTR-positivas [Henrich, 2019]. Estos dos radiofármacos terapéuticos son ejemplos del progreso no solo tecnológico sino regulatorio en el campo de radiofarmacia terapéutica, el avance inmenso logrado con la aprobación de comercialización por la FDA y EMEA para los dos RPT nombrados anteriormente, genera esperanza en la industria e investigación de terapia dirigida con radioisótopos emisores de partículas alfa, en el tratamiento de cáncer.

### 5.3.3 Estado actual de ensayos clínicos con el Ac-225 y el Bi-213 en la terapia dirigida con radioisótopos emisores de radiación

En la (Tabla 15) se describe la experiencia clínica actual con Actinio-225 y Bismuto-213. Hasta el año 2018 más de 500 pacientes se han tratado con radioconjugados marcados con Actinio-225 y Bismuto-213 para terapia de la leucemia, melanoma maligno, tumores neuroendocrinos y próstata cáncer. Todas las pruebas clínicas enumeradas en la (Tabla 15) se realizaron utilizando generadores de Actinio-225 ó Actinio-225/Bismuto-213 cumpliendo normas de control de calidad, los radionucleidos obtenidos tienen altas purzas radionucleídica y química, lo que permite un alto rendimiento de marcación, y se ha comprobado que la administración siguiendo protocolos establecidos a seres humanos es segura.

En vista del creciente interés en la aplicación clínica de radioconjugados particularmente marcados con Actinio-225, es de suma importancia que se evalúe la pureza cuidadosamente antes de la administración a seres humanos, cuando el Actinio-225 tiene pureza inferior a la requerida, esta puede contener radionucleidos potencialmente tóxicos y esto resulta en una disminución en los rendimientos radioquímicos durante la marcación. [Morgenstern, 2018].

**Tabla 17. Experiencia Clínica del Actinio-225 y Bismuto-213**

Table 1. Overview of clinical experience with <sup>225</sup>Ac- and <sup>213</sup>Bi-labeled compounds.

Cancer type	Radioconjugate	Patients	References
Leukemia	<sup>213</sup> Bi-HuM195mAb	49	[38,39]
-	<sup>225</sup> Ac-HuM195mAb	36	[40]
Lymphoma	<sup>213</sup> Bi-anti-CD20-mAb	12	[41]
Melanoma	<sup>213</sup> Bi-9.2.27mAb	54	[42-44]
Bladder Cancer	<sup>213</sup> Bi-anti-EGFR-mAb	12	[32,45]
Glioma	<sup>213</sup> Bi-Substance P	68	[46-48]
-	<sup>225</sup> Ac-Substance P	19	[48]
Neuroendocrine tumors	<sup>213</sup> Bi-DOTATOC	25	[4]
-	<sup>225</sup> Ac-DOTATOC	39	[49]
Prostate cancer	<sup>225</sup> Ac-PSMA-617	190	[5,50,51]

Activar Windows

Marco regulatorio según FDA EMEA y ANAMT para radiofármacos para TAT de Actinio-225

Tabla 18. Marco regulatorio según FDA EMEA y ANAMT para TAT con Actinio-225			
Institución Reguladora	FDA	EMA	ANMAT
Ensayos Preclínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>21 CFR 312 Reglamento de evaluación de creación de un IND</li> <li>Compilación de información para generar un DMF</li> <li>Guía: "Microdose Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations"</li> <li>Guía: "Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic RPs - Guidance for Industry"</li> <li>"Guidance for Industry Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals"</li> </ul>	ICH M3 (R2)	ICH M3 (R2) <ul style="list-style-type: none"> <li>6677/10 "Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica." Sección A Punto N°4 Principios</li> </ul> BPF- No hay guía BPC -No hay guía
FIH	<ul style="list-style-type: none"> <li>21 CFR 312 Reglamento</li> <li>Guía "Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry"</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guía "Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products"</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>9929/19 "Consideraciones especiales para estudios de farmacología clínica fase I"</li> </ul>
Ensayos Clínicos; BPC; BPF	<ul style="list-style-type: none"> <li>21 CFR 312 Reglamento</li> <li>Solicitud IND; Form-FDA 1571</li> <li>BPF: 21 CFR Part 210. 21 CFR Part 211 21 CFR Part 212</li> <li>BPC: ICH E6(R2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>536/2014</li> <li>2001/20/EC (IMPD)</li> <li>"Guidance Documents applying to clinical trials guidance on IMP/NIMP"</li> <li>"Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning the investigational medicinal products in clinical trials (IMPD)"</li> <li>Solicitud de IMPD EudralexCT</li> <li>BPF: 2017/1572 (BPF);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>6677/10 MPI Portal <a href="http://portal.anmat.gov.ar">http://portal.anmat.gov.ar</a></li> <li>ANMAT 3827/2018 (Anexo 19 BPF para RF)</li> <li>BPC: ICH E6 (R2)</li> </ul>

		<p><i>Eudralex Vol 4(GMP; Anexo 3 para RF) y Anexo 13 para IMP</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BPC: <i>ICH E6 (R2).</i></li> </ul>	
MA		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulación 726/2004</li> <li>• Directiva 2001/83/EC,</li> <li>• Directiva 2003/94/EC</li> <li>• Directiva 2004/27/EC.</li> <li>• Guía - "Committee for human medicinal products (CHMP) Guideline on Radiopharmaceuticals".</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disposición ANMAT 2009/07</li> </ul>
Regulación radiológica	<p>NRC 10 CFR 20 Standards for protection against radiation</p> <p>10 CFR 35 Medical use of byproduct material</p> <p>32.72 - Fabricación, preparación o transferencia para la distribución comercial de medicamentos radiactivos que contienen material derivado para uso médico según la parte 35.</p>		<p>ARN AR 8.2.4. Uso de fuentes radiactivas no selladas en instalaciones de medicina nuclear</p>

### 5.3.3.1 FDA

El reglamento que ampara la investigación de un nuevo fármaco es la 21 CFR 312 desde etapas preclínicas hasta etapas de ensayos clínicos. La información recaudada en esta etapa preliminar será incluida en el IND (Investigational New Drug), y puede ser preparado con la ayuda de uno o más DMF.

#### 5.3.3.1.1 Ensayos Preclínicos

Un radiofármaco conjugado tiene tres moléculas entidades: una carga útil radiactiva, un enlazador y un objetivo ligando (Figura 23), entonces se debe tener en cuenta que cada componente a su manera posiblemente contribuya al perfil de seguridad humana de toda la nueva entidad molecular [Kunos, 2019], este es el caso del Actinio-225.

Para la regulación del Actinio-225 se podría preparar un DMF "Drug Master File" para cada molécula a investigar o para las moléculas que no hayan sido investigadas. A menudo, existe experiencia clínica con el ligando ej., un anticuerpo previamente evaluado por su seguridad y eficacia en el tratamiento del cáncer. Cuando hay experiencia con el radionucleido o los componentes ligando del radiofármaco que se está desarrollando, la información que se debe

preparar de los ensayos preclínicos pueden acortarse mucho, y la dosis de FIH-PEH puede basarse en datos clínicos, según corresponda. [FDA, 2018]. Esto ayuda además a reducir bastante los costos de operación en esta etapa.

Figura 23. Preparación de un Drug Master File (DMF)

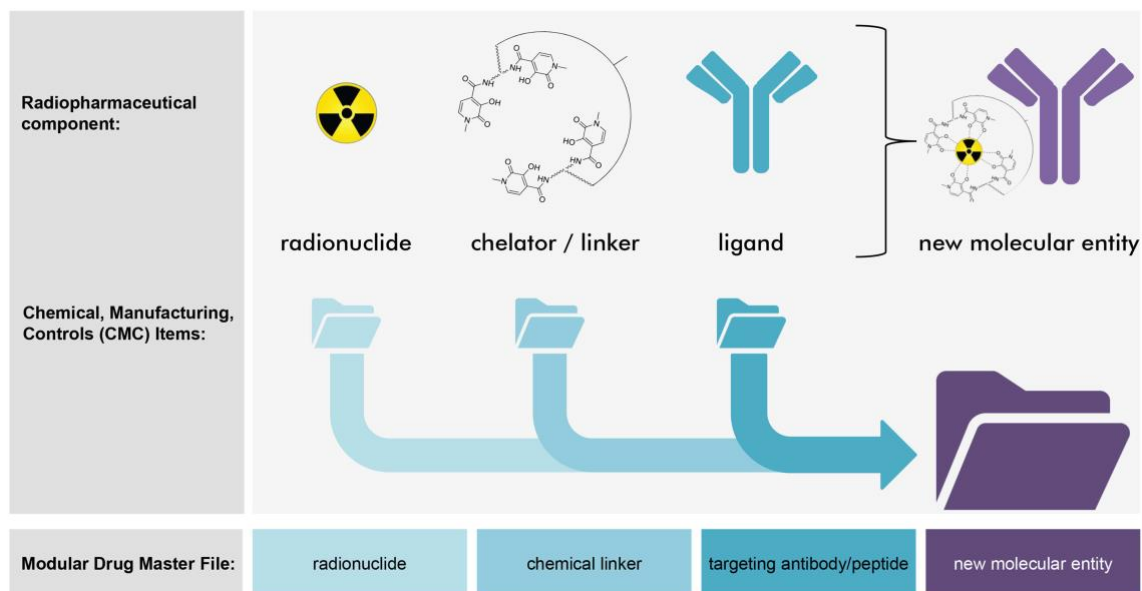


Figura 23. Estrategia para archivos maestros modulares de radiofármacos. Archivos maestros (DMF). Esta ilustración describe un radiofármaco de la clase conjugada. Aquí, la nueva entidad molecular se compone de tres componentes: un radionúclido, un quelante o enlazador químico y un ligando de direccionamiento (como el anticuerpo representado). Cada componente puede tener su propio DMF individual que detalla su química, fabricación y controles individuales. Por referencia cruzada, un DMF radiofarmacéutico modular podría detallar la química de la nueva entidad molecular, fabricación y controles sin duplicar formularios, presentaciones y esfuerzos. En concepto, este enfoque acelera el desarrollo clínico de un radiofármaco que podría ser considerado una nueva entidad molecular por las agencias reguladoras. [Kunos, 2019]

Un DMF no es requerido por ley o regulación de la FDA, pero su disposición está en la legislación 21CFR.314.420. Por lo tanto, una presentación DMF es considerada a criterio del titular o patrocinador del radiofármaco.

Las oportunidades positivas que se tendría con la presentación de un DMF, son las de poder utilizar un DMF repetidamente para respaldar un IND u otro DMF. [Kunos, 2019].

Para los ensayos preclínicos, la guía "Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry" FDA-2018-D1772 ayuda a dar cumplimiento a los requerimientos de la regulación 21 CFR 361.11, además sirve de orientación para la preparación de un IND, apoyado en un DMF para el Actinio-225 que tiene experiencia previa en ensayos clínicos. Otra guía que se debe usar en esta etapa preclínica es la guía llamada Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic RPs - Guidance for Industry". Es importante mencionar además que los ensayos realizados en esta etapa deben cumplir normas de BPC buenas prácticas clínicas, apoyados en la guía "Guidance for Industry Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals", y BPL según la

regulación “CFR 21 PARTE 58”; ya que son radiofármacos de terapia y no tienen ninguna exención desde el punto de vista legal a diferencia de los radiofármacos de diagnóstico.

#### **5.3.3.1.2 Ensayos FIH**

Los ensayos FIH (First In Humans) o PEH (Primero en Humanos), se amparan en el reglamento 21 CFR 312 como en el caso de ensayos preclínicos. En la realización de pruebas FIH- PEH la guía orientativa será: *“Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry, 2019”*, en su apartado VI muestra directrices específicas para ensayos FIH.

#### **5.3.3.1.3 Ensayos Clínicos**

Esta etapa también se ampara en el reglamento 21 CFR 312 que regula los ensayos clínicos de un radiofármaco como el Actinio-225, una vez recolectados los datos preclínicos y FIH-PEH, se debe presentar una aplicación de presentación de un IND llenando el formulario “Form FDA 1571”, redactando una declaración introductoria a cerca del radiofármaco terapéutico que contenga al Actinio-225, posteriormente se deberá redactar el plan de investigación detallando los protocolos clínicos que contemplen los resultados de los ensayos FIH y los procedimientos de operación utilizados, en esta etapa los ensayos debieron cumplir con, buenas prácticas de laboratorio BPF siguiendo las directrices de la regulación “21 CFR Part 210” y “21 CFR 211” y BPC siguiendo la normativa internacional “ICH E6(R2) BPC”.

El siguiente paso es la elaboración de un folleto investigativo por parte del patrocinador, apoyado de un documento que describe la producción, llamado documento de química, fabricación y controles (CMC Chemistry, Manufacturing, and Controls) por sus siglas en inglés, que deberá demostrar que métodos serán usados para lograr la radiosíntesis y purificación, además de adjuntar los datos de producción del Actinio-225 [Schwarz, 2019].

Una sección de suma importancia que deberá tomarse en cuenta en la regulación del Actinio-225 es la presentación de datos obtenidos en los ensayos de dosimetría en animales, o dosimetría clínica en el caso de contar con experiencia clínica previa, por lo que será adecuado solicitar mediante una carta de acceso que permita hacer referencias cruzadas para lograr un IND o archivo maestro DMF (si es aplicable)

#### **5.3.3.1.4 Marketing Authorisation**

Finalmente una vez que se cumple con los requisitos de los ensayos de etapa preclínica y clínica, se tramitará el registro del radiofármaco de terapia Actinio-225, amparada en el reglamento 21 CFR 314 y solicitando un NDA (New Drug Application) que sería el vehículo para poder aprobar al Actinio-225 y poder comercializarlo.

Los datos que se recolectaron en el IND o los DMF si es el caso, pasan a formar parte de este nuevo archivo NDA, esto proporciona suficiente información para que el comité revisor pueda tomar decisiones, centrándose primordialmente en la seguridad y eficacia del radiofármaco, el correcto etiquetado, los métodos de fabricación y controles utilizados para mantener la calidad del radiofármaco.

Se supone que la documentación requerida en un NDA cuenta la historia completa del medicamento, incluido lo que sucedió durante las pruebas clínicas, cuáles son los ingredientes

del medicamento, los resultados de los estudios en animales, cómo se comporta el medicamento en el cuerpo y cómo es fabricado, procesado y envasado [FDA, 2019].

La. “Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products” aborda lineamientos específicos para radiofármacos ya que se deben llevar a cabo de acuerdo con los principios de BPF de productos medicinales.

### **5.3.3.2 EMEA**

Para regular al Actinio-225 en algún estado miembro de la Unión Europea, se requiere de igual forma que en la regulación de la FDA mencionada anteriormente, realizar ensayos preclínicos, FIH, clínicos, para finalmente registrarlo mediante una autorización MA en caso de que se requiera su comercialización.

#### **5.3.3.2.1 Ensayos Preclínicos**

Para la etapa preclínica la EMEA se apoya en directrices internacionales como la ICHM3 (R2) que direcciona de manera general a cumplir con la seguridad y eficacia de los ensayos preclínicos que ayudan a entender el comportamiento de un fármaco en general al ser usado en humanos.

Y ya que en algunos casos existe conocimiento previo de las moléculas orgánicas que formarán parte del radiofármaco gracias a experiencias clínicas previas, la presentación de datos clínicos o datos preclínicos publicados con anterioridad ayudan a obviar la necesidad de realizar el programa completo preclínico según la directriz ICH M3 (R2). Esto contribuiría a una reducción de uso animal, y costos relativos al cumplimiento de BPL.

La guía orientativa en esta etapa es: Guideline: “Non clinical requirements for RP” 2018 Draft, que se encuentra en etapa de borrador, y hace énfasis en la toxicidad del ligando, además de contemplar a la norma BPL.

#### **5.3.3.2.2 Ensayos FIH- PEH**

Los ensayos FIH para el caso de la regulación del Actinio-225 puede apoyarse en la única guía específica que tiene la EMEA para esta etapa: “Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products”

#### **5.3.3.2.3 Ensayos Clínicos**

La regulación 536/2014 es la reglamentación que ampara los ensayos clínicos, sin embargo ya que el portal de acceso a documentación aún no ha sido desarrollado, y es por esa razón que la directiva 2001/20 “Reglamento de Ensayos Clínicos” es la que se debe seguir hasta ahora.

Entonces el siguiente paso es la solicitud de un IMPD para esto el patrocinador debe registrarse en el portal EudraCT, llenar el formulario de aplicación para la autoridad competente y el comité de ética.

Se deberá adjuntar información a manera de resumen de los protocolos de ensayos realizados, al igual que de los procedimientos y operaciones que se desarrollaron durante los ensayos clínicos y FIH, y respecto al radiofármaco que contenga al Actinio-225 se deberá preparar un folleto informativo que muestre a detalle resultados obtenidos desde la etapa preclínica, FIH y etapa clínica, donde se resalte las ventajas del uso del mismo en terapia del cáncer. Las guías de apoyo en esta etapa son “Guidance Documents applying to clinical trials guidance on IMP/NIMP” y

“Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning the investigational medicinal products in clinical trials (IMPD)”

Con toda la información recaudada a lo largo de los diferentes ensayos, se prepara el IMPD que incluye datos y conceptos de calidad farmacológica, toxicidad, dosimetría, etc. Además de información extra a cerca de las instalaciones y el personal. Todos los resultados recaudados en esta etapa debieron cumplir normas de BPM según la guía” 2017/1572” y la guía Eudralex Vol 4 en su anexo 13 para IMPD y más específicamente en su anexo 3 para radiofármacos [Schwarz, 2019]. El cumplimiento de BPC puede apoyarse en la guía internacional ICH E6 (R2).

#### **5.3.3.2.4 Marketing Authorisation**

Finalmente una vez cumplidos todos los requerimientos de ensayos preclínicos y clínicos, se puede tramitar la autorización de producción que se ampara en la regulación Regulación 726/2004; y toma directrices, según las siguientes directivas: Directive 2001/83/EC, Directive 2003/94/EC y Directive 2004/27/EC.

Una guía de apoyo en esta etapa es:” EMEA/CHMP/QWP/306970/2007 - “Committee for human medicinal products (CHMP) Guideline on Radiopharmaceuticals”.

#### **5.3.3.3 ANMAT**

En la Argentina la regulación del Actinio-225 es una tarea algo más complicada debido uno a la falta de guías que brindan información para el patrocinador a la hora de tomar directrices de trabajo; pero más importante aún debido a la falta de regulación específica para radiofármacos.

Sin embargo en la actualidad debiendo trabajar con los documentos existentes la regulación del Actinio-225 debería tomar el siguiente camino:

##### **5.3.3.3.1 Ensayos Preclínicos**

La ANMAT se ampara en la regulación 6677/10” Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica”, en la Sección A punto 4, hace mención a los ensayos preclínicos, sin embargo estos son conceptos para fármacos en general.

Gracias al actual nombramiento de la Argentina como miembro observador de la ICH, lo cual le permite estar más cerca de convertirse en miembro del comité, que será representado por la ANMAT. Los documentos emitidos por dicho comité también pueden ser de utilidad en este caso, por lo que nombraremos además como guía orientativa a la ICH M3 (R2) del mismo modo que la EMEA.

Los radiofármacos en general, terapéuticos y de diagnóstico; según esta normativa en etapa preclínica deberán cumplir con norma de BPC y BPF sin excepción, aun no existen guías orientativas para etapa preclínica.

##### **5.3.3.3.2 Ensayos FIH – PEH**

Los ensayos FIH se amparan en la disposición 9929/19 “Consideraciones especiales para estudios de farmacología clínica fase I”, donde se presentan directrices acerca de las características que debe cumplir un radiofármaco para ser usado en humanos ésta directiva se generó en 2019, y es una disposición para fármacos de manera general.

#### 5.3.3.3.3 Ensayos Clínicos

Es la disposición 6677/10 la normativa en que se tienen que basar los ensayos clínicos para solicitar un MPI, el Instructivo para la solicitud de autorización de un estudio de farmacología clínica, muestra los diferentes pasos y formularios que debe llenar un patrocinador para la presentación de un MPI junto con toda la documentación requerida en el portal <http://portal.anmat.gov.ar>

En esta etapa los radiofármacos deberán cumplir con BPF según la disposición 3827/2018 que en su anexo 19 describe algunos pasos a seguir para el cumplimiento de BPF para radiofármacos. Y con BPC según la disposición ICH E6 (R2) BPC al igual que la EMEA.

#### 5.3.3.3.4 Marketing Authorisation

En Argentina la disposición 2009/07 es la encargada de direccionar al patrocinador a cumplir con los requisitos para lograr obtener una licencia de comercialización, esta directiva esta descrita para fármacos en general, haciendo mención en su anexo 1 a los radiofármacos nombrando de manera específica a los de diagnóstico y no así a los de terapia, esto se debe a que la disposición es del año 2007.

### 5.3.4 Regulación Radiológica

#### 5.3.4.1 NRC

En Estados Unidos EE.UU: es la NRC (Nuclear Regulatory Commission) la entidad encargada de regular el uso seguro de radiación ionizante. La normativa 10 CFR 20 es la encargada de regular de manera general aspectos a cerca de la recepción, posesión, uso, transferencia y eliminación de material radiactivo autorizado por cualquier titular de licencia de tal manera que la dosis total a un individuo no exceda los límites permisibles [NRC, 2021], en el caso de los Estados Unidos esta dosis es 50 mSv/año para trabajador y 5 mSv/año para público.

La normativa 10 CFR 35 contiene los requisitos y disposiciones para la emisión de las licencias requeridas en el uso médico de material radiactivo. Estos requisitos y disposiciones garantizan la seguridad radiológica de los trabajadores, el público en general, los pacientes y las personas sujetas a ensayos de investigación en seres humanos. Los requisitos y disposiciones de esta parte se suman a los de este capítulo y no los sustituyen. [NRC, 2020].

#### 5.3.4.2 ARN

Para la regulación del uso seguro de radiación ionizante en cada una de las etapas en las que un patrocinador realice ensayos, el brazo operativo radiológico es la ARN la cual cuanta con la "NORMA AR 8.2.4 USO DE FUENTES RADIATIVAS NO SELLADAS EN INSTALACIONES DE MEDICINA NUCLEAR" que de alguna manera involucra a los radiofármacos de terapia, esta normativa es aplicable durante la operación de instalaciones de medicina nuclear y prácticas de medicina nuclear que involucren el uso de fuentes no selladas con fines terapéuticos o de diagnóstico "in vivo" . [ARN, 2002].

## Capítulo 6

### Discusiones

1.- En el apartado “Problemática en la traslación de Radiofármacos” de nuestro trabajo se tocan puntos interesantes de cómo va avanzando la regulación según las necesidades de los patrocinadores y más importante aún del desarrollo científico de radiofármacos terapéuticos para que logren cumplir con eficacia y precisión su propósito en la lucha contra el cáncer.

Claramente se denota la diferencia entre los enfoques que tienen las grandes autoridades reguladoras como son la FDA y la EMEA al momento de facilitar requisitos en su normativa, acelerando de alguna forma la producción de un producto radiofarmacéutico en investigación como son los radiofármacos de terapia emisores de partículas alfa TAT.

Los Estados Unidos parece reflejar aliento a la creatividad y a la promoción el progreso científico, ya que su enfoque político cultural y social como es conocido históricamente prioriza la producción que ayuda a su economía, esto lleva a tener ciertas ventajas al momento de hacer uso de tecnología como la de los TAT. El hecho de que los laboratorios de investigación de las Universidades o los Centros de Medicina Nuclear en hospitales estén equipados y destinados a proveer datos que a corto plazo se conviertan en proyectos de producción masiva, ayuda también a exentar del cumplimiento de algunas normas como las BPL o BPF en etapas tempranas. A diferencia de los ensayos que se realizan en Europa y también Argentina en Latinoamérica donde la investigación tiene un enfoque algo distinto, pues la producción puede no ser tan prioritario como lo es en Estados Unidos o al menos no a esa escala, la regulación también se ve reflejada al ir desarrollándose en un plazo un poco más largo, y quizá con más recelo al momento de redactar las normativas necesarias.

2.- La EMEA en los últimos años se ha visto en la necesidad de evaluar si es posible exentar de BPF en etapas tempranas a algunos radiofármacos, esto quizás se deba al hecho de que esta tecnología está creciendo a pasos agigantados y pone a la Unión Europea en una posición de desventaja y desconformidad respecto a los diferentes patrocinadores al momento de desarrollar de manera productiva su radiofármaco de terapia y competir en el mercado, es de esa forma que se liberan de BPF a los radiofármacos de diagnóstico ahorrando dinero, tiempo

3.- Intentando contrastar las disposiciones de la FDA de liberación de normativa BPL en etapas preclínicas para radiofármacos de diagnóstico; con la disposición 6677/10 de ANMAT que en su punto 3 solicita BPL, ya que esta disposición es para fármacos sin distinción, se pretende mostrar que no se está tomando en cuenta características únicas de los radiofármacos, como la microdosis o la monodosis al momento de la producción y aplicación de radiofármacos al paciente.

Por medio de entrevistas preliminares y periódicas con la ANMAT se podría verificar que el diseño experimental usado por el patrocinador cumpla con BPL que son solicitadas. Cada año la FDA promueve este tipo de entrevistas que sirven de orientación relacionada con el desarrollo y revisión de los nuevos fármacos, una prueba de ello se ve en la guía: “Guidance for Industry

Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants” la cual direcciona a cerca de los procedimientos estandarizados para solicitar, preparar, programar, realizar documentación específica al tipo de reunión.

Esta problemática también resaltó la necesidad de tener en cuenta que el principal ámbito de la I&D en Argentina son instituciones de investigación públicas o universidades y no en el ámbito privado.

4.- Otro punto a discutir podría ser el hecho de que existen recientes aprobaciones por parte de la FDA de radiofármacos respaldados por datos provenientes de ensayos clínicos en otros países (Flúor-18 Axumin en 2016 y Galio-68 Netspot® en 2017), esta podría ser una buena opción para Argentina a la hora de aprobar la investigación y producción de nuevos radiofármacos, disminuyendo más costos innecesarios y ensayos clínicos a gran escala. Además por otra parte, podría tenerse en cuenta que esta dinámica ayuda en gran medida a demostrar la seguridad de los radionucleidos que están pretendiendo ser usados en nuevos radiofármacos.

5.- Si bien existen algunos adelantos en la normativa internacional, ya sea por la diferencia en el enfoque o cantidad de producción, etc. Realmente no existe regulación específica para radiofármacos de terapia emisores alfa en el mundo, las guías existentes hasta el momento que involucran a radiofármacos de terapia, están basados en conocimientos científicos de los emisores de partículas beta.

Esto puede deberse al hecho de que los radiofármacos emisores alfa fueron tomados en cuenta de manera seria y como una alternativa efectiva en el tratamiento contra el cáncer, a partir de la visualización de los resultados de ensayos clínicos en los últimos años, un ejemplo de ello es el tratamiento de cáncer de próstata metastásico tratado con  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 que se realizó el año 2016 (Figura 11 bloque B), este tipo de investigación es muy reciente.

Estos pacientes fueron tratados previamente con radiofármacos emisores beta logrando comparar el detrimento vs el beneficio del uso de ambos tratamientos, y los resultados fueron avasalladores por parte de los radiofármacos de terapia basado en emisores alfa, esto hizo que los científicos y multinacionales voltearan su interés hacia los radiofármacos alfa y se vaya desarrollando la regulación para poder seguir el paso de los nuevos descubrimientos, pero esto no es un proceso inmediato por lo que se debe seguir estudiando como poder facilitar la regulación de los tratamiento TAT asegurando la calidad y eficacia del fármaco; tomando en cuenta además las particularidades que se da en la interacción de las partícula alfa con la células tumorales en un tratamiento, y las repercusiones que tienen el tomar estas consideraciones de carácter científico – técnicas al momento de redactar una normativa acorde a estas características.

Sin embargo en la guía del 2018 “Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry” ya empieza a considerar las particularidades de las partículas alfa como se cita en el párrafo siguiente *“Debido a la tolerancia que tienen los órganos a un haz externo, se debe tener precaución al extrapolar los datos a dosis aceptables para la desintegración alfa. Para estimar la dosis equivalente de u radiofármaco terapéutico emisor alfa se puede usar la dosis correspondiente con el valor apropiado de Eficacia Biológica Relativa (RBE) (ej. 5 [Sgouros, 2015]). Una RBE de 5 significa que hay una toxicidad cinco*

*veces mayor asociada a la irradiación alfa comparada con la irradiación con Rayos X a la misma dosis [Gy]. Para radiofármacos emisores alfa se recomienda un RBE de 5 cuando se hace uso de datos de tolerancia en órgano generados por radiación de haz externo. Un RBE de 1 se asigna a las desintegraciones gamma y beta. Los resultados de la dosimetría en el paciente pueden guiar la selección de la dosis administrada de radiación terapéutica razonablemente buena.”*

6.- En la cadena de desintegración del Actinio-225, al llegar al Bismuto-213 se genera una gamma de alta energía 440[Kev] que se puede aprovechar en la obtención de imágenes para ver la distribución del radiofármaco. Sin embargo La energía óptima para crear una imagen clara en un equipo SPECT, es la que tiene el Tecnecio-99metaestable que es el radiofármaco de diagnóstico por excelencia gracias a que brinda imágenes de buena calidad con su energía de decaimiento de 140 [Kev], en el caso del Lutecio-177 el gamma asociado a su decaimiento es de 208 [keV], mientras más lejos está la energía del gamma al valor del gamma del Tecnecio la imagen se distorsiona y no se considera buena. Esto lleva a que para el caso del actinio se deba trabajar con equipos.

## Capítulo 7

### Conclusiones

1.- Se requiere de un conocimiento detallado de cada uno de estos parámetros para realizar cálculos dosimétricos. La dosimetría TAT se distingue de la inmunoterapia beta o la radioterapia de haz externo en 3 formas diferentes:

**a) Trayectoria corta de la partícula alfa.** La alta energía de la partícula alfa se deposita en un corto rango (Alto LET). Algunos los núcleos celulares reciben múltiples impactos de partículas alfa, mientras que otros no reciben impactos.

Las cantidades de energía depositados varían mucho de un objetivo a otro, lo que lleva a una amplia distribución de frecuencias.

**b) Volumen objetivo pequeño.** La longitud de la trayectoria alfa es comparable a las dimensiones celulares y subcelulares que causa un alto LET dentro un pequeño volumen objetivo, esto hace que sea muy importante comprender los diferentes efectos biológicos causados de manera individual en las células.

Dada la energía suministrada a lo largo de una trayectoria de partículas alfa y su potencial citotoxicidad, la dosimetría para la estimación de la dosis media absorbida puede no siempre lograr información física o biológicamente significativa a cerca de la deposición de energía de radiación en células biológicas. Esto hace que se requieran metodologías estocásticas o microdosimétricas para un análisis y obtención de datos significativos.

**c) Distribución no uniforme de radioisótopos.** La expresión heterogénea de antígenos y la captación tumoral conducen a distribuciones microdosimétricas que van variando en el espacio celular.

Pero además pueden producirse cambios espaciales que varían con el tiempo; entonces cuando la distribución de anticuerpos radiomarcados no es uniforme, las técnicas de cálculo de dosis promedio sobre volúmenes de mayor tamaño a los volúmenes objetivo individuales pueden convertirse en predictores inadecuados del efecto biológico. La energía específica es la cantidad más importante para microdosimetría, ya que se puede utilizar para calcular la tasa de supervivencia de las células cancerosas.

Energía específica [SGy]: se define como la relación entre la energía depositada [Joule] y la masa del objetivo [kg]; tiene las mismas unidades que la dosis absorbida. Aunque la microdosimetría está relacionada con el mismo concepto de deposición de energía por unidad de masa que la dosimetría, la diferencia en el rango de la partícula alfa y el pequeño tamaño del volumen objetivo introducen efectos estocásticos, que son insignificantes en dosimetría convencional. La cantidad de energía específica que se deposita de manera estocástica es la que se puede utilizar para investigar los efectos biológicos.

2.- El desarrollo y la producción de los tratamientos con radiofármacos emisores alfa está en aumento desde hace pocos años y tiene vistas a ser una técnica muy explotada a futuro, esto

genera un efecto domino, logrando que la industria empiece a considerar métodos de producción masiva, métodos de síntesis en muchos caso automatizados que mueve a las empresas de ingeniería a diseñar equipos para satisfacer necesidades existentes, también crea puestos de trabajo para profesionales en diversas áreas, y es así como este motor va impulsando a que se vea un crecimiento en la regulación que considera cada vez más características específicas.

**3.-** El Actinio-225 produce seis radionucleidos secundarios predominantes en su desintegración en cascada hasta llegar al Bismuto-209 estable. Una sola desintegración de Actinio-225 de ( $T_{1/2}=9.9$  d); partículas alfa de aproximadamente 6 [MeV]); produce 4 alfa netos y 3 desintegraciones beta, la mayoría de alta energía. Sin embargo cuando se llega a la desintegración del Bismuto-213 se generan 2 desintegraciones gamma de 440 [keV], que pueden ser aprovechados en la obtención de imágenes de distribución de radiofármacos. Dado el periodo de semidesintegración corto de aproximadamente 10 días del Actinio-225, y las energías de partículas alfa en cadena y de desintegración acelerada, es que este radionucleido es considerado como un candidato potencial para su uso en la terapia dirigida contra el cáncer de los últimos años.

**4.-** La producción a gran escala de Actinio-225 bajo BPF que se pretende obtener con el proyecto Alfa en Argentina puede ser el motor que marque diferencia en el área de regulación, logrando que la necesidad de regular un producto que pretende ser comercializado internacionalmente, presione de alguna manera a la generación de guías y disposiciones cada vez más específicas orientadas a aclarar no solo las necesidades del trabajo de producción de Actinio-225 sino la de radiofármacos en general para Argentina.

## Bibliografía

### Capítulo 1

- [Stanbury, 1956] : Stanbury, J., Brownell, G., Riggs, D., Perinetti, H., Itoiz, J., Del Castillo, E. (1956). Bocio endémico. Buenos Aires, Editorial El Ateneo.
- [Hertz, 1964] : Hertz, S., & Roberts, A. (1946). Radioactive Iodine in the Study of Thyroid Physiology; The Use of Radioactive Iodine Therapy in Graves' Disease. *Western journal of surgery, obstetrics, and gynecology*, 54(12), 474-486.
- [Smithers, 1951] : Smithers, D. W. (1951). Some varied applications of radioactive isotopes to the localisation and treatment of tumours. *Acta radiologica*, (1), 49-61.
- [Chain, 2015] : Chain, C. Y., & Illanes, L. (2015). Radiofármacos en medicina nuclear. *Series: Libros de Cátedra*.
- [Clínica Alemana, 2021] : Clínica Alemana (2021). Servicio de Medicina Nuclear. <https://www.clinicaalemana.cl/especialidades/imagenologia/medicina-nuclear>
- [Kluetz, 2014] : Kluetz, P. G., Pierce, W., Maher, V. E., Zhang, H., Tang, S., Song, P., ... & Pazdur, R. (2014). Radium Ra 223 dichloride injection: US Food and Drug Administration drug approval summary. *Clinical cancer research*, 20(1), 9-14.

### Capítulo 2

- [Bell, 1903] : Bell, A. G. (1903). The uses of radium. *Am Med*, 6, 261.
- [Geerlings, 1993] : Geerlings, M. W., Kaspersen, F. M., Apostolidis, C., & Van Der Hout, R. (1993). The feasibility of <sup>225</sup>Ac as a source of alpha-particles in radioimmunotherapy. *Nuclear medicine communications*, 14(2), 121-125.
- [Vanpouille-Box, 2012] : Vanpouille-Box, C., & Hindré, F. (2012). Nanovectorized radiotherapy: a new strategy to induce anti-tumor immunity. *Frontiers in oncology*, 2, 136.
- [Sadaf Aghevlian, 2017] : Sadaf Aghevlian, A., Boyle, J., Reilly, R. (2017). Chemistry, Medicine Advanced Drug Delivery Reviews
- [Dadachova, 2002] : Dadachova, E., Bouzahzah, B., Zuckier, L. S., & Pestell, R. G. (2002). Rhenium-188 as an alternative to Iodine-131 for treatment of breast tumors expressing the sodium/iodide symporter (NIS). *Nuclear medicine and biology*, 29(1), 13-18.
- [Lacoeuille, 2018] : Lacoeuille, F., Arlicot, N., & Faivre-Chauvet, A. (2018). Targeted alpha and beta radiotherapy: An overview of radiopharmaceutical and clinical aspects. *Médecine Nucléaire*, 42(1), 32-44.
- [Apostolidis, 2005] : Apostolidis, C., Molinet, R., McGinley, J., Abbas, K., Möllenbeck, J., & Morgenstern, A. (2005). Cyclotron production of Ac-225 for

- targeted alpha therapy. *Applied Radiation and Isotopes*, 62(3), 383-387.
- [Sgouros, 2010] : Sgouros, G., Roeske, J. C., McDevitt, M. R., Palm, S., Allen, B. J., Fisher, D. R., ... & Akabani, G. (2010). MIRDS Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of  $\alpha$ -particle emitters for targeted radionuclide therapy. *Journal of nuclear medicine*, 51(2), 311-328.
- [Behr, 1999] : Behr, T. M., Béhé, M., Stabin, M. G., Wehrmann, E., Apostolidis, C., Molinet, R., ... & Becker, W. (1999). High-linear energy transfer (LET)  $\alpha$  versus low-LET  $\beta$  emitters in radioimmunotherapy of solid tumors: therapeutic efficacy and dose-limiting toxicity of  $^{213}\text{Bi}$ -versus  $^{90}\text{Y}$ -labeled CO17-1A Fab' fragments in a human colonic cancer model. *Cancer research*, 59(11), 2635-2643.
- [Powsner, 1998] : Powsner, R. (1998). *Essentials of Nuclear Medicine Physics*, Blackwell Science, Inc., Malden MA.
- [Charlton, 1989] : Charlton, D. E., Nikjoo, H., & Humm, J. L. (1989). Calculation of initial yields of single-and double-strand breaks in cell nuclei from electrons, protons and alpha particles. *International journal of radiation biology*, 56(1), 1-19.
- [Goodhead, 1989] : Goodhead, D. T., & Nikjoo, H. (1989). Track structure analysis of ultrasoft X-rays compared to high-and low-LET radiations. *International journal of radiation biology*, 55(4), 513-529.
- [Michalik, 1992] : Michalik, V. (1992). Model of DNA damage induced by radiations of various qualities. *International journal of radiation biology*, 62(1), 9-20.
- [Rojas, 1989] : Rojas, A., & Denekamp, J. (1989). Modifiers of radiosensitivity. *Experientia*, 45(1), 41-52.
- [Bastías, 2001] : Bastías, M. E. V. (2001). La radioterapia en relación con la hipoxia tumoral y la anemia. *Radiobiología: Revista electrónica*, 1(1), 7-8.
- [Ewing, 1979] : Ewing, D., & Powers, E. L. (1979). Oxygen-dependent sensitization of irradiated cells (No. CONF-790229--4). Hahnemann Medical Coll. and Hospital.
- [Barendsen, 1966] : Barendsen, G. W., Koot, C. J., Van Kersen, G. R., Bewley, D. K., Field, S. B., & Parnell, C. J. (1966). The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 10(4), 317-327.
- [López, 2020] : López, A. (2020). *Radiofármacos terapéuticos. Conceptos de Radiobiología OER, LET, RBE*. Instituto Dan Beninson. Universidad de San Martín
- [Zirkle, 1932] : Zirkle, R. E. (1932). Some effects of alpha radiation upon plant cells. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, 2(3), 251-274.

- [Valentin, 2003] : Valentin, J. (2003). Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (wR): ICRP Publication 92. *Annals of the ICRP*, 33(4), 1-121.
- [Kraft, 2000] : Kraft, G. (2000). Tumor therapy with heavy charged particles. *Progress in particle and Nuclear Physics*, 45, S473-S544.
- [Smith, 1989] : Smith, H. (1989). RBE for Deterministic Effects: ICRP Publication 58. *Annals of the ICRP*, 20 (4).

### Capítulo 3

- [Cortés-Blanco, 2003] : Cortés-Blanco, P. A., & Gómez, J. E. (2003). Radiofármacos de uso humano: marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España. *Seguridad Nuclear*, 26, 5-15.
- [Cousiño, 2008] : Cousiño, J.M. (2008) Calidad de los medicamentos e importancia para su prescripción. *Medwave Revista Biomédica*.  
<https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1994>
- [Garabetyan, 2004] : Garabetyan, E. (2004). Historia de la medicina nuclear. Página 12.  
<https://www.pagina12.com.ar/diario/suplementos/futuro/13-929-2004-09-11.html>
- [Mitta, 1978] : Mitta, A. E. A., Pisarello de Troparevsky, M. L., Suñer, A. A., Bianco de Salas, G. N., Quihillalt, E. L., Palcos, M. C., ... & Bonetto, O. J. (1978). Producción de radionúclidos y radiofármacos en la CNEA de la República Argentina, 1974/1976.
- [Anmat (1), 2017] : Anmat, Boletín Disposición 13054. (2017)  
[http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/BO/Disposicion\\_13054-E-2017.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/BO/Disposicion_13054-E-2017.pdf)
- [Kolenc Peitl, 2019] : Kolenc Peitl, P., Rangger, C., Garnuszek, P., Mikolajczak, R., Hubalewska-Dydejczyk, A., Maina, T., ... & Decristoforo, C. (2019). Clinical translation of theranostic radiopharmaceuticals: Current regulatory status and recent examples. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 62(10), 673-683.
- [Hadaschik, 2016] : Hadaschik, B. (2016). Re: 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeting Alpha-radiation Therapy of Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European urology*, 70(6), 1080-1081.
- [Todde, 2014] : Todde, S., Windhorst, A. D., Behe, M., Bormans, G., Decristoforo, C., Faivre-Chauvet, A., ... & Elsinga, P. H. (2014). EANM guideline for the preparation of an Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 41(11), 2175-2185.
- [EPC 536, 2014] : No, R. (2014). 536/2014 of the European Parliament and the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20. *EC Official Journal of the European Union*, L, 158(27.5).
- [Schwarz(1), 2019] : Schwarz, S. W., & Decristoforo, C. (2019). US and EU radiopharmaceutical diagnostic and therapeutic nonclinical study requirements for clinical trials authorizations and marketing authorizations. *EJNMMI radiopharmacy and chemistry*, 4(1), 1-5.

- [ICH, 2001] : Guideline, I. C. H. (2001). Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals S7A. Fed. Regist, 66, 36791-36792.
- [Bucceri, 2005] : Bucceri, M. V. (2005). Documentación preclínica exigida por autoridades regulatorias de países de alta vigilancia sanitaria. Comparación entre FDA y EMEA (Doctoral dissertation, Universidad de Belgrano. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.).
- [ICH, 2009] : Guideline, I. H. T. (2009). ICH guideline M3 (R2) on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. ICH, European Medicines Agency, 1-26.
- [FDA(1), 2018] : FDA (2018). Drug Master Files (DMFs). U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs>
- [FDA, 2021] : FDA (2021). Investigational New Drugs (IND) Application. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>
- [FDA, 2011] : FDA (2011). Guidance for Industry Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Nonclinical-Evaluation-of-Late-Radiation-Toxicity-of-Therapeutic-Radiopharmaceuticals.pdf>
- [Anmat, 2010] : Anmat, Boletín Disposición 6677. (2010) [http://www.anmat.gov.ar/comunicados/dispo\\_6677-10.pdf](http://www.anmat.gov.ar/comunicados/dispo_6677-10.pdf)
- [Trotta, 2015] : Trotta, M. V., Pérez, J. H., López Bularte, A. C., Nevares, N. N., Zapata, A. M., & Crudo, J. L. Estado del Arte de Estudios Dosimétricos Pre-clínicos y Clínicos de <sup>177</sup>Lu-DOTMP y <sup>177</sup>Lu-EDTMP.
- [ACS, 2021] : American Cancer Society (2021). Tratamientos y efectos secundarios. <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/estudios-clinicos>
- [Perez, 2019] : Perez, V. (2019). First-in-Human Research. Journal of science Humanities and arts. Vol.6, (1).
- [FDA, 2017] : FDA (2017). Investigational new drug application. 21 CFR 312. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>
- [SEFH, 2021] : SEFH (2021). Investigación y ensayos clínicos. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap24.pdf>
- [FDA, 2013] : US Food and Drug Administration. (2013). Guidance for IRBs, clinical investigators, and sponsors, IRB responsibilities for reviewing the qualifications of investigators, adequacy of research sites, and the determination of whether an IND/IDE is

- needed. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services.
- [FDA(2), 2018] : Food and Drug Administration. (2018). Providing Regulatory Submissions in Electronic Format—Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications Guidance for Industry.
- [FPC, 2018] : Farbridge Pharma Consulting. (2018). What is the difference between a Directive and a Regulation in the EU? <https://www.farbridgepharma.com/post/what-is-the-difference-between-a-directive-and-a-regulation-in-the-eu>
- [Peñuelas, 2019] : Peñuelas, I., Vugts, D. J., Decristoforo, C., & Elsinga, P. H. (2019). The new Regulation on clinical trials in relation to radiopharmaceuticals: when and how will it be implemented?.
- [Schwarz(2), 2019] : Schwarz, S. W., Decristoforo, C., Goodbody, A. E., Singhal, N., Saliba, S., Ruddock, P. S., ... & Ross, A. A. (2019). Harmonization of US, European Union, and Canadian first-in-human regulatory requirements for radiopharmaceuticals: is this possible?. *Journal of Nuclear Medicine*, 60(2), 158-166.
- [CGCOF, 2021] : Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Portalfarma. (2021). <https://www.portalfarma.com/Ciudadanos/saludpublica>
- [Anmat (2), 2017] : Anmat, Boletín Disposición 4009. (2017) [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Abril\\_2017/Dispo\\_4009-17.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2017/Dispo_4009-17.pdf)
- [Kimmelman, 2017] : Kimmelman, J., & Federico, C. (2017). Consider drug efficacy before first-in-human trials. *Nature News*, 542(7639), 25.
- [FDA, 2005] : Food and Drug Administration, U. S. (2005). Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. Food and Drug Administration, Washington, DC. <http://www.fda.gov/cder/guidance>.
- [FDA(3), 2018] : Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2018). Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: nonclinical studies and labeling recommendations, guidance for Industry.
- [EMA(1), 2017] : European Medicines Agency. (2017). Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products.
- [Bol. Of., 2019] : Boletín Oficial de la República Argentina. Disposición 9929. (2019). Legislación y Avisos Oficiales. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/223688/20191211%20APARTADO%2011.2.3>
- [MHRA, 2014] : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. (2014). Guidance Apply for a licence to market a medicine in the UK. <https://www.gov.uk/guidance/apply-for-a-licence-to-market-a-medicine-in-the-uk#3>

- [FDA, 2020] : Food and Drug Administration, U. S. (2020). Code of Federal Regulations Title 21/Part 314. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=314>
- [EMA, 2021] : European Medicines Agency. (2021). Obtaining an EU marketing authorization, step-by-step. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step>
- [EMA(2), 2017] : European Medicines Agency (EMA). (2017). Committee for Human Medicinal Products (CHMP).
- [Anmat, 2018] : Anmat, Boletín Disposición 3827. (2018) [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/BO/Disposicion\\_3827-2018.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/BO/Disposicion_3827-2018.pdf)
- [CSN, 2021] : Consejo de Seguridad Nuclear. (2021). Protección Radiológica. <https://www.csn.es/proteccion-radiologica>
- [ICRP 140, 2019] : Yonekura, Y., Mattsson, S., Flux, G., Bolch, W. E., Dauer, L. T., Fisher, D. R., ... & Zanzonico, P. (2019). ICRP publication 140: Radiological protection in therapy with radiopharmaceuticals. *Annals of the ICRP*, 48(1), 5-95.

#### Capítulo 4

- [Bellamy, 2017] : Bellamy, M. B., Veinot, K. G., Hiller, M. M., Dewji, S. A., Eckerman, K. F., Easterly, C. E., ... & Leggett, R. W. (2017). Effective dose rate coefficients for immersions in radioactive air and water. *Radiation protection dosimetry*, 174(2), 275-286.
- [Bolch, 2009] : Bolch, W. E., Eckerman, K. F., Sgouros, G., & Thomas, S. R. (2009). MIRD pamphlet no. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry—standardization of nomenclature. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(3), 477-484.
- [Chouin, 2011] : Chouin, N., & Bardies, M. (2011). Alpha-particle microdosimetry. *Current radiopharmaceuticals*, 4(3), 266-280.
- [Hobbs, 2011] : Hobbs, R. F., Baechler, S., Fu, D. X., Esaias, C., Pomper, M. G., Ambinder, R. F., & Sgouros, G. (2011). A model of cellular dosimetry for macroscopic tumors in radiopharmaceutical therapy. *Medical physics*, 38(6Part1), 2892-2903.
- [Hobbs(1), 2012] : Hobbs, R. F., Song, H., Watchman, C. J., Bolch, W. E., Aksnes, A. K., Ramdahl, T., ... & Sgouros, G. (2012). A bone marrow toxicity model for <sup>223</sup>Ra alpha-emitter radiopharmaceutical therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 57(10), 3207.
- [Hobbs(2), 2012] : Hobbs, R. F., Song, H., Huso, D. L., Sundel, M. H., & Sgouros, G. (2012). A nephron-based model of the kidneys for macro-to-micro  $\alpha$ -particle dosimetry. *Physics in Medicine & Biology*, 57(13), 4403.
- [Huang, 2012] : Huang, C. Y., Guatelli, S., Oborn, B. M., & Allen, B. J. (2012). Microdosimetry for targeted alpha therapy of cancer. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2012.

- [Huang, 2012] : Huang, C. Y., Guatelli, S., Oborn, B. M., & Allen, B. J. (2012). Microdosimetry for targeted alpha therapy of cancer. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2012.
- [Juricic, 2002] : Jurcic, J. G., Larson, S. M., Sgouros, G., McDevitt, M. R., Finn, R. D., Divgi, C. R., ... & Scheinberg, D. A. (2002). Targeted  $\alpha$  particle immunotherapy for myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 100(4), 1233-1239.
- [Kratochwil, 2016] : Kratochwil, C., Giesel, F., Bruchertseifer, F., Rius-Montraveta, M., Apostolidis, C., Haberkorn, U., & Morgenstern, A. (2016). Ac-225-PSMA617-a single center experience of 40 patients receiving PSMA-targeted alpha therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(supplement 2), 1431-1431.
- [Kratochwil, 2017] : Kratochwil, C., Bruchertseifer, F., Rathke, H., Bronzel, M., Apostolidis, C., Weichert, W., ... & Morgenstern, A. (2017). Targeted  $\alpha$ -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(10), 1624-1631.
- [Neti, 2007] : Neti, P. V. S. V., & Howell, R. W. (2007). Biological response to nonuniform distributions of  $^{210}\text{Po}$  in multicellular clusters. *Radiation research*, 168(3), 332-340.
- [Pozzi, 2005] : Pozzi, O. R., & Zalutsky, M. R. (2005). Radiopharmaceutical chemistry of targeted radiotherapeutics, part 1: effects of solvent on the degradation of radiohalogenation precursors by  $^{211}\text{At}$   $\alpha$ -particles. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(4), 700-706.
- [Pozzi, 2013] : Pozzi, O., Guatelli, S., Allen, B., Barbet, J., Cherel, M., Bardies, M., ... & Bilewicz, A. (2013). Report: Technical Meeting on "Alpha emitting radionuclides and radiopharmaceuticals for therapy".
- [Robertson, 2018] : Robertson, A. K., Ramogida, C. F., Schaffer, P., & Radchenko, V. (2018). Development of  $^{225}\text{Ac}$  radiopharmaceuticals: TRIUMF perspectives and experiences. *Current radiopharmaceuticals*, 11(3), 156-172.
- [Sgouros, 2010] : Sgouros, G., Roeske, J. C., McDevitt, M. R., Palm, S., Allen, B. J., Fisher, D. R., ... & Akabani, G. (2010). MIRDO Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of  $\alpha$ -particle emitters for targeted radionuclide therapy. *Journal of nuclear medicine*, 51(2), 311-328.
- [Siegel, 1994] : Siegel, J. A., & Stabin, M. G. (1994). Absorbed fractions for electrons and beta particles in spheres of various sizes. *Journal of Nuclear Medicine*, 35(1), 152-156.
- [Song, 2007] : Song, E. Y., Rizvi, S. M., Qu, C. F., Raja, C., Yuen, J., Li, Y., ... & Allen, B. J. (2007). The cytokinesis-block micronucleus assay as a biological dosimeter for targeted alpha therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 53(2), 319.
- [Yano, 2020] : Yano, T., Hasegawa, K., Sato, T., Tatsumi, M., Watabe, T., Kadonaga, Y., ... & Yonekura, Y. (2020). Rationale for Translational Research on Targeted Alpha Therapy in Japan—Renaissance of

Radiopharmaceuticals Utilizing Astatine-211 and Actinium-225—  
. *RADIOISOTOPES*, 69(10), 329-340.

- [Zalutsky, 2001] : Zalutsky, M. R., Zhao, X. G., Alston, K. L., & Bigner, D. (2001). High-level production of  $\alpha$ -particle-emitting <sup>211</sup>At and preparation of <sup>211</sup>At-labeled antibodies for clinical use. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(10), 1508-1515.

## Capítulo 5

- [FCDN, 2021] : Fundación Centro Diagnóstico Nuclear. (2021). Radioisótopos Alfa: la nueva promesa de Argentina para batallar al cáncer. <https://www.fcdn.org.ar/radioisotopos-alfa-la-nueva-promesa-de-argentina-para-batallar-al-cancer/>
- [Fry, 2013] : Fry, C., & Thoennessen, M. (2013). Discovery of actinium, thorium, protactinium, and uranium isotopes. *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, 99(3), 345-364.
- [Bhat, 1992] : Bhat, M. R. (1992). Evaluated nuclear structure data file (ENSDF). In *Nuclear data for science and technology* (pp. 817-821). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [Thiele, 2018] : Thiele, N. A., & Wilson, J. J. (2018). Actinium-225 for targeted  $\alpha$  therapy: Coordination chemistry and current chelation approaches. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, 33(8), 336-348.
- [Pearson, 1963] : Pearson, R. G. (1963). Hard and soft acids and bases. *Journal of the American Chemical society*, 85(22), 3533-3539.
- [Diamond, 1954] : Diamond, R. M., Street Jr, K., & Seaborg, G. T. (1954). An ion-exchange study of possible hybridized 5f bonding in the actinides. *Journal of the American Chemical Society*, 76(6), 1461-1469.
- [Lambrecht, 1997] : Lambrecht, R. M., Tomiyoshi, K., & Sekine, T. (1997). Radionuclide generators. *Radiochimica Acta*, 77(1-2), 103-124.
- [Pommé, 2012] : Pommé, S., Marouli, M., Suliman, G., Dikmen, H., Van Ammel, R., Jobbágy, V., ... & Morgenstern, A. (2012). Measurement of the <sup>225</sup>Ac half-life. *Applied Radiation and Isotopes*, 70(11), 2608-2614.
- [Suliman, 2013] : Suliman, G., Pommé, S., Marouli, M., Van Ammel, R., Stroh, H., Jobbágy, V., ... & Morgenstern, A. (2013). Half-lives of <sup>221</sup>Fr, <sup>217</sup>At, <sup>213</sup>Bi, <sup>213</sup>Po and <sup>209</sup>Pb from the <sup>225</sup>Ac decay series. *Applied Radiation and Isotopes*, 77, 32-37.
- [Sgouros, 2010] : Sgouros, G., Roeske, J. C., McDevitt, M. R., Palm, S., Allen, B. J., Fisher, D. R., ... & Akabani, G. (2010). MIRD Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of  $\alpha$ -particle emitters for targeted radionuclide therapy. *Journal of nuclear medicine*, 51(2), 311-328.
- [Schenkel, 1995] : Schenkel, R., Richter, J., Pel, D., Wellum, R. (1995). European Institute for Transuranium Elements. (1995). Annual Report 1995.

- [Miederer, 2008] : Miederer, M., Scheinberg, D. A., & McDevitt, M. R. (2008). Realizing the potential of the Actinium-225 radionuclide generator in targeted alpha particle therapy applications. *Advanced drug delivery reviews*, 60(12), 1371-1382
- [Apostolidis, 2005] : Apostolidis, C., Molinet, R., Rasmussen, G., & Morgenstern, A. (2005). Production of Ac-225 from Th-229 for targeted  $\alpha$  therapy. *Analytical chemistry*, 77(19), 6288-6291.
- [Jurcic, 2006] : Jurcic, J. G., McDevitt, M. R., Pandit-Taskar, N., Divgi, C. R., Finn, R. D., Sgouros, G., ... & Scheinberg, D. A. (2006, August). Alpha-particle immunotherapy for acute myeloid leukemia (AML) with bismuth-213 and actinium-225. In *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* (Vol. 21, No. 4, pp. 396-396). 140 HUGUENOT STREET, 3RD FL, NEW ROCHELLE, NY 10801 USA: MARY ANN LIEBERT INC.
- [Morgenstern, 2018] : Morgenstern, A., Apostolidis, C., Kratochwil, C., Sathekge, M., Krolicki, L., & Bruchertseifer, F. (2018). An overview of targeted alpha therapy with 225Actinium and 213Bismuth. *Current radiopharmaceuticals*, 11(3), 200-208.
- [Weidner, 2012] : Weidner, J. W., Mashnik, S. G., John, K. D., Ballard, B., Birnbaum, E. R., Bitteker, L. J., ... & Nortier, F. M. (2012). 225Ac and 223Ra production via 800 MeV proton irradiation of natural thorium targets. *Applied Radiation and Isotopes*, 70(11), 2590-2595.
- [Aliev, 2014] : Aliev, R. A., Ermolaev, S. V., Vasiliev, A. N., Ostapenko, V. S., Lapshina, E. V., Zhuikov, B. L., ... & Kalmykov, S. N. (2014). Isolation of medicine-applicable actinium-225 from thorium targets irradiated by medium-energy protons. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 32(5), 468-477.
- [Griswold, 2016] : Griswold, J. R., Medvedev, D. G., Engle, J. W., Copping, R., Fitzsimmons, J. M., Radchenko, V., ... & Mirzadeh, S. (2016). Large scale accelerator production of 225Ac: effective cross sections for 78–192 MeV protons incident on 232Th targets. *Applied Radiation and Isotopes*, 118, 366-374.
- [Abergel, 2017] : Abergel, R.J., (2017). How Biodistribution, Toxicity, and Chelation of Accelerator- produced Actinium-225 will Determine its Fate in Targeted Alpha Therapy. *Proceedings of the 10th International Symposium on Targeted Alpha Therapy*, Kanazawa, Japan.
- [McDevitt, 2001] : McDevitt, M. R., Ma, D., Lai, L. T., Simon, J., Borchardt, P., Frank, R. K., ... & Scheinberg, D. A. (2001). Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators. *Science*, 294(5546), 1537-1540.
- [Ma, 2001] : Ma, D., McDevitt, M. R., Finn, R. D., & Scheinberg, D. A. (2001). Breakthrough of 225Ac and its radionuclide daughters from an 225Ac/213Bi generator: development of new methods, quantitative characterization, and implications for clinical use. *Applied Radiation and Isotopes*, 55(5), 667-678.
- [Kratochwil (1), 2016] : Kratochwil, C., Bruchertseifer, F., Giesel, F. L., Weis, M., Verburg, F. A., Mottaghy, F., ... & Morgenstern, A. (2016). 225Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted  $\alpha$ -radiation therapy of metastatic

- castration-resistant prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(12), 1941-1944.
- [Thiele, 2017] : Thiele, N. A., Brown, V., Kelly, J. M., Amor-Coarasa, A., Jermilova, U., MacMillan, S. N., ... & Wilson, J. J. (2017). An eighteen-membered macrocyclic ligand for actinium-225 targeted alpha therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(46), 14712-14717.
- [Kratochwil, 2014] : Kratochwil, C., Giesel, F. L., Bruchertseifer, F., Mier, W., Apostolidis, C., Boll, R., ... & Morgenstern, A. (2014). 213 Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 41(11), 2106-2119.
- [Haberkorn, 2017] : Haberkorn UA, Giesel F, Morgenstern A, Kratochwil C. The future of radioligand therapy: Alpha, beta or both? *J Nucl Med*. 2017;58:1017-1018
- [Dahle, 2006] : Dahle, J., Borrebæk, J., Melhus, K. B., Bruland, Ø. S., Salberg, G., Olsen, D. R., & Larsen, R. H. (2006). Initial evaluation of 227Th-p-benzyl-DOTA-rituximab for low-dose rate  $\alpha$ -particle radioimmunotherapy. *Nuclear medicine and biology*, 33(2), 271-279.
- [McDevitt, 2002] : McDevitt, M. R., Ma, D., Simon, J., Frank, R. K., & Scheinberg, D. A. (2002). Design and synthesis of 225Ac radioimmunopharmaceuticals. *Applied Radiation and Isotopes*, 57(6), 841-847.
- [Maguire, 2014] : Maguire, W. F., McDevitt, M. R., Smith-Jones, P. M., & Scheinberg, D. A. (2014). Efficient 1-step radiolabeling of monoclonal antibodies to high specific activity with 225Ac for  $\alpha$ -particle radioimmunotherapy of cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(9), 1492-1498.
- [Zechmann, 2014] : Zechmann, C. M., Afshar-Oromieh, A., Armor, T., Stubbs, J. B., Mier, W., Hadaschik, B., ... & Haberkorn, U. (2014). Radiation dosimetry and first therapy results with a 124 I/131 I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 41(7), 1280-1292.
- [Kratochwil (2), 2016] : Kratochwil, C., Giesel, F. L., Stefanova, M., Benešová, M., Bronzel, M., Afshar-Oromieh, A., ... & Haberkorn, U. (2016). PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 177Lu-labeled PSMA-617. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(8), 1170-1176.
- [Seidl, 2014] : Seidl, C. (2014). Radioimmunotherapy with alpha-particle-emitting radionuclides. *Immunotherapy* 6, 431-458.
- [Kong, 2019] : Kong, G., & Hicks, R. J. (2019). Peptide receptor radiotherapy: current approaches and future directions. *Current treatment options in oncology*, 20(10), 1-14.

- [Morris, 2019] : Morris, M. J., Corey, E., Guise, T. A., Gulley, J. L., Kelly, W. K., Quinn, D. I., ... & Sgouros, G. (2019). Radium-223 mechanism of action: implications for use in treatment combinations. *Nature Reviews Urology*, 16(12), 745-756.
- [Leung, 2020] : Leung, C. N., Canter, B. S., Rajon, D., Bäck, T. A., Fritton, J. C., Azzam, E. I., & Howell, R. W. (2020). Dose-dependent growth delay of breast cancer xenografts in the bone marrow of mice treated with <sup>223</sup>Ra: the role of bystander effects and their potential for therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 61(1), 89-95.
- [Hennrich, 2019] : Hennrich, U., & Kopka, K. (2019). Lutathera®: the first FDA- and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy. *Pharmaceuticals*, 12(3), 114.
- [Kunos, 2019] : Kunos, C. A., Capala, J., & Ivy, S. P. (2019). Leveraging National Cancer Institute Programmatic Collaboration for Single Radiopharmaceutical Drug Master Files. *Frontiers in oncology*, 9, 573. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00573>
- [FDA, 2018] : Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2018). *Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: nonclinical studies and labeling recommendations, guidance for Industry*.
- [Schwarz, 2019] : Schwarz, S. W., Decristoforo, C., Goodbody, A. E., Singhal, N., Saliba, S., Ruddock, P. S., ... & Ross, A. A. (2019). Harmonization of US, European Union, and Canadian first-in-human regulatory requirements for radiopharmaceuticals: is this possible?. *Journal of Nuclear Medicine*, 60(2), 158-166.
- [FDA, 2019] : Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. (2019). *New Drug Application (NDA)*.
- [NRC, 2021] : United States Nuclear Regulatory Commission. (2021). NRC, 10 CFR 20. <https://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/cfr/part020/part020-1001.html>
- [NRC, 2020] : United States Nuclear Regulatory Commission. (2020). NRC, 10 CFR 35. <https://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/cfr/part035/part035-0001.html>
- [ARN, 2002] : Autoridad Regulatoria Nuclear. (2002). *Uso de fuentes radiactivas no selladas en instalaciones de medicina nuclear*. [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/8-2-4\\_r1.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/8-2-4_r1.pdf)