

SECURE

Strengthening
the European Chain
of sUpplY for next
generation medical
RadionuclidEs

Póczy Tamás



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

A KÖVETKEZŐ GENERÁCIÓS ORVOSI RADIONUKLIDOK EURÓPAI ELLÁTÁSI LÁNCÁNAK MEGERŐSÍTÉSE

L. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam

Hajdúszoboszló, 2025. április 7–9.

Projektszám: 101061230

Projekt mozaikszó: SECURE

Felhívás: HORIZON-EURATOM-2021-NRT-01

Téma: HORIZON-EURATOM-2021-NRT-01-10

Művelet típusa: EURATOM kutatási és innovációs tevékenységei

Hatóság: Európai Bizottság - Euratom

Kezdés: 2022. október 1.

Befejezés: 2025. szeptember 30.

Views and opinions expressed are however those of the authors only and do not necessarily reflect those of the European Union or the European Commission. Neither the European Union nor the European Commission can be held responsible for them.



Funded by
the European Union

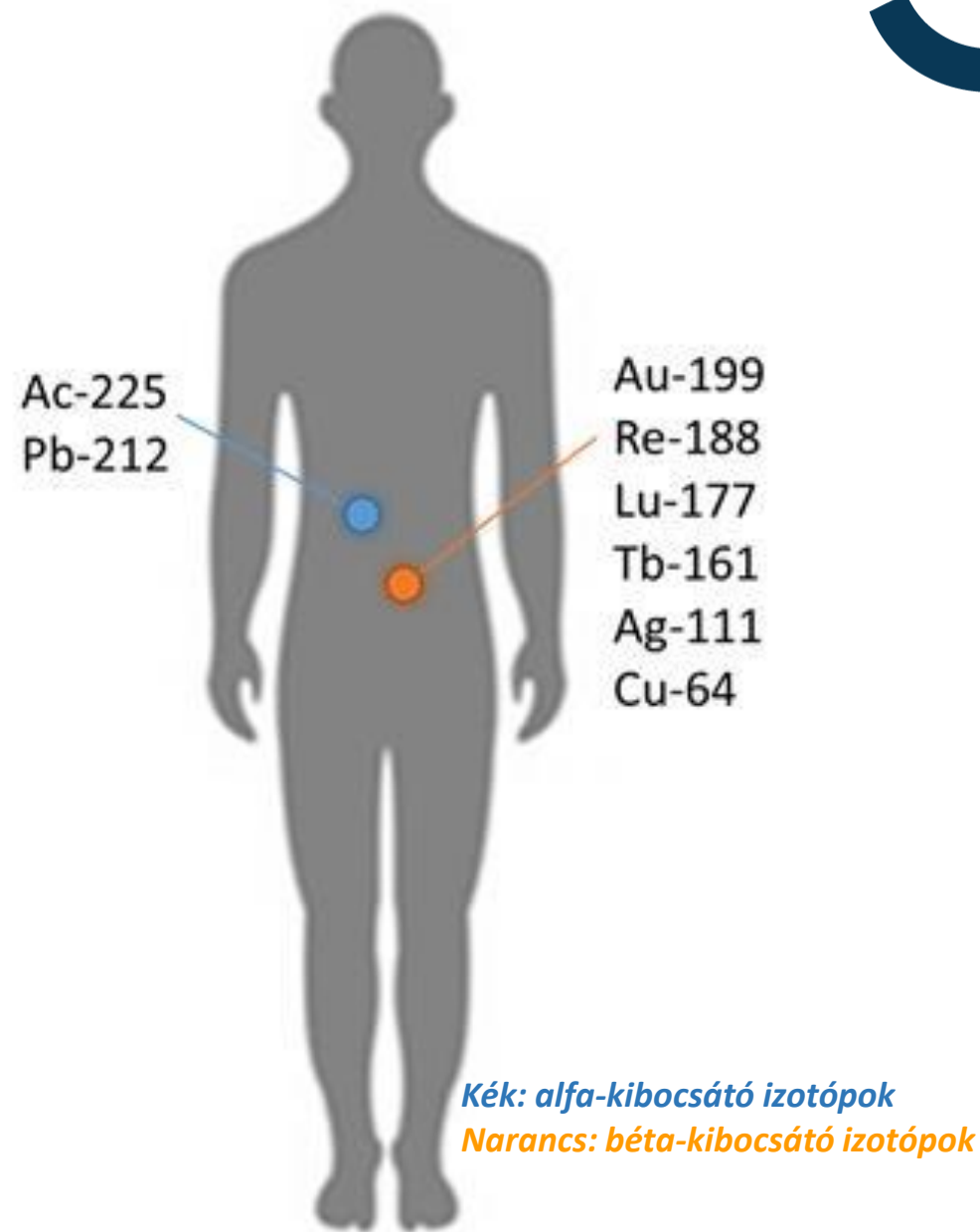
Konzorcium partnerek

Résztvevő szervezet neve	Rövid név	Ország	Szerep
Narodowe Centrum Badan Jądrowych	NCBJ	PL	KOORDINÁTOR
Nuclear Research and Consultancy Group	NRG	NL	PARTNER
Institut Max von Laue - Paul Langevin	ILL	FR	PARTNER
National Nuclear Laboratory Limited	NNL	UK	TÁRSPARTNER
Institut Jozef Stefan	JSI	SL	PARTNER
European Nuclear Education Network	ENEN	BE	PARTNER
Energiatudományi Kutatóközpont	EK	HU	PARTNER
European Federation of Organisations for Medical Physics	EFOMP	NL	PARTNER
Agenzia Nazionale per le Nuove Tecnologie, L'Energie e lo Sviluppo Economico Sostenibile	ENEA	IT	PARTNER
Studiecentrum voor Kernenergie / Centre d'Etude de L'Energie Nucleaire	SCK-CEN	BE	PARTNER
Evalion s.r.o.	EVALION	CZ	PARTNER
Budapesti Műszaki Es Gazdaságtudományi Egyetem	BME	HU	PARTNER
Clust-ER Health	CLUST-ER	IT	PARTNER
Clusterul Regional Inovative de Imagistica Moleculara Si Structurala Nord-Est	IMAGO-MOL	RO	PARTNER
Istituto Romagnolo Per Lo Studio Dei Tumori Dino Amadori	IRST	IT	PARTNER
Universite de Bretagne Occidentale Brest	UBREST	FR	PARTNER
Univerzitetni Klinični Center Ljubljana	UMCL	SL	PARTNER
JRC -JOINT RESEARCH CENTRE- EUROPEAN COMMISSION	JRC	BE	PARTNER

A SECURE projekt célja, hogy jelentősen hozzájáruljon az orvosi izotópok **előállításának fenntarthatóságához és biztonságos alkalmazásához** Európában.

A projekt a besugárzási céltárgyak, valamint a nukleáris terápiában és diagnosztikában használt **meglévő és új izotópok előállítási útvonalainak** tervezése terén megvalósuló ígéretes fejlesztésekre összpontosít.

A projektpartnerek a nukleáris medicina sikere szempontjából kritikus **izotópokat választják ki**, és olyan kutatási tevékenységeket határoznak meg, amelyek az izotópok **jövőbeli rendelkezésre állásának biztosításával** kapcsolatos néhány fő kihívás kezelésére irányulnak.



Várt eredmények (EO-k)

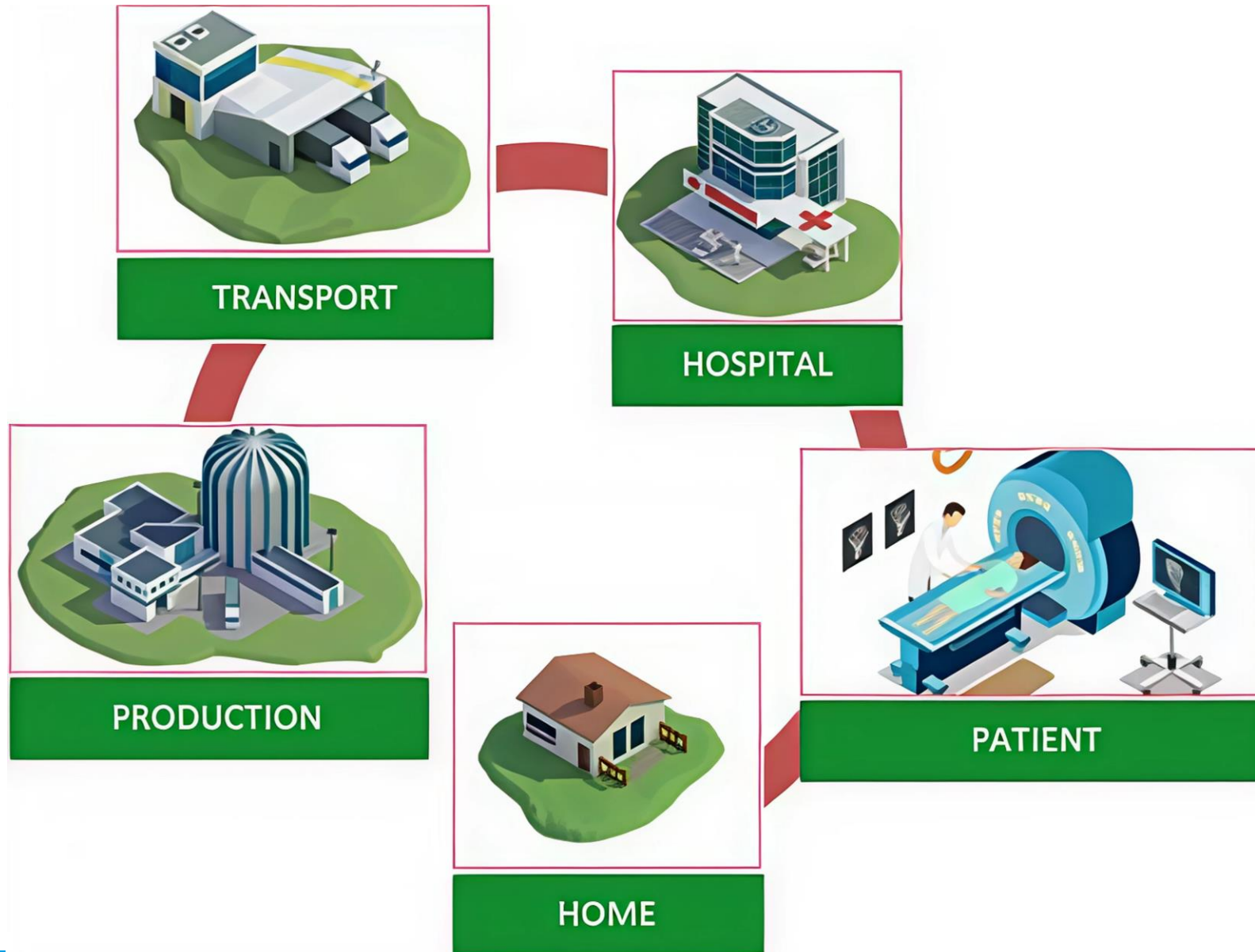
EO1: A terápiás és diagnosztikai célú radionuklidok innovatív előállítási módszereinek fejlesztése az EU-ban, a reaktor alapú és alternatív módszerek - beleértve a gyorsító alapú, valamint a szétválasztási/tisztítási módszereket is - vizsgálata, figyelembe véve a hulladékkezelési lehetőségeket (EURAD), a nukleáris biztonsággal és a proliferációval kapcsolatos aggályokat is.

EO2: Olyan optimalizált besugárzási céltárgyak kifejlesztése, amelyek az EU teljes ellátási hálózatában való felhasználás érdekében felcserélhetők, és az EU számára elérhető és fenntartható nyers- és alapanyagokból történő előállítás előtérbe helyezése.

EO3: Ajánlások kidolgozása az EU-ban a radiofarmakonokkal végzett klinikai vizsgálatok végrehajtására, beleértve az egyéni/specifikus szervdozimetria kidolgozását a terápiás alkalmazásokhoz (célszövetekben és nem célszövetekben).

EO4: A radioizotópok megfelelő ellátásának biztosítása a további kutatásokhoz, klinikai vizsgálatokhoz és klinikai felhasználáshoz, a sugárvédelmi intézkedések teljes körű végrehajtása és a költségek csökkentése mellett a teljes ellátási lánc mentén.

Az orvosi izotópok terméklánca a nyersanyagtól a páciensig



Outcome of SECURE
Towards sustainable production of medical isotopes

WP1 |
Target development

Development of target material handling, optimization and sourcing, for α and β emitters and different production routes

WP2 |
Production routes

Development of adequate and reliable solutions for production methods of therapeutic and diagnostic radionuclides for α and β emitters

WP3 |
W-188/Re-188 isotope generator

Development of a production route for isotope generator, including irradiation target material sourcing, optimization of irradiation parameters and dissolution of the target material

WP4 |
Recommendations for clinical trials and radiation protection

Development of recommendations for clinical applications with respect to new treatment options based on alpha-emitters

WP5 | Communication, dissemination exploitation

WP6 | Project and data management

[illegible]

SECURE project GANTT chart												
	Year 1				Year 2				Year 3			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
T3.1 Evaluation of irradiation effects on target materials												
T3.2 Development of advanced tungsten targets												
T3.3 Test irradiations of tungsten oxide and tungsten metal targets												
T3.4 Dissolution of irradiated targets												
T3.5: W-188/Re-188 R&D generators and batch amounts of W-188 or Re-188												
T4.1 Development of recommendations for clinical applications												
T4.2 Benchmark analysis for RP measures in relation to alpha particle therapy												
T4.3 Development of recommendations for safe usage of new treatment options based on alpha particle emitters												
T5.1. Design of promo material and Dissemination and Communication Plan												
T5.2 Dissemination and communication of project results												
T5.3 Increasing outreach of project activities												
T5.4 Exploitation of project results												
T6.1 Overall project management												
T6.2 Risk and quality management												
T6.3 Data management												

- ✓ Ajánlások kidolgozása klinikai alkalmazásokra, beleértve érzékeny csoportokat (pl. gyermekek) vagy ritka betegségeket:
 - Etikai megfontolások felülvizsgálata
 - Konzultáció az érdekeltekkel
- ✓ A radionuklidterápiával kapcsolatos sugárvédelmi intézkedések referenciaérték-elemzése a teljes ellátási láncot figyelembe véve
- ✓ Ajánlások/protokollok kidolgozása az alfa-részecskesugárzókon alapuló új kezelési lehetőségek biztosítására

- ✓ Feladatvezető: IRST
- ✓ Résztvevők: NNL, IMAGO-MOL, UBREST, UMCL, NCBJ
- ✓ Az alfa-részecske-terápiák jelenlegi legkorszerűbb kezelési protokolljainak (alkalmazások és eljárások) meghatározása.
- ✓ Javaslatok a különböző paraméterek figyelembevételével a jövőbeli klinikai célokra
 - Rákmodellek
 - Betegpopulációk
 - Kombinált kezelések (kemoterápia, béta-sugárzók, sugárterápia)
 - Radioizotópok kiválasztása

1. Az alfa-sugárzó radionuklidok ígéretesek a bejelentett klinikai vizsgálatok alapján, ami az e kezeléseket vizsgáló, **jelenleg is folyó számos további klinikai vizsgálat** elindításához vezetett. Ez azt mutatja, hogy ez egy olyan terület, amely nagy lehetőségeket rejt a betegek számára.
2. Az alfa-sugárzó radionuklidok felhasználásával végzett klinikai vizsgálatok előrehaladásához elengedhetetlen az ilyen radionuklidok biztonságos ellátásához való hozzáférés. A vizsgálatokban ugyanúgy fontos a GMP, mint a radiógyógyszer-gyártáshoz a **megfelelő minőségű és mennyiségű radionuklidokhoz való hozzáférés**, valamint az ellátás skálázhatósága (amely magában foglalja a felezési idő miatti korlátozásokat), valamint a radionuklidok tulajdonságai (például kémiai tulajdonságok, bomlási séma).
3. Számos, ebben az áttekintésben vizsgált radionuklid nem bomlik stabil elemmé, hanem **radioaktív leányelemekké bomlik**. Ezek besugárzási célponton kívüli hatásai is nagyon **fontosak a dozimetria és a sugárbiztonság szempontjából**, és ezt be kell építeni a klinikai vizsgálatok tervezésébe.
4. A radiógyógyszerekhez **olyan kelátképző anyagokat vagy prekursorokat kell választani, amelyek optimálisak az alkalmazott alfa-kibocsátó radionuklidra**, hogy biztosítsák a stabilitást és minimalizálják a „szabad” radionuklid disszociációjából eredő célponton kívüli hatásokat. Az alfa-kibocsátáskor keletkező nagy visszaverődési energia miatt azonban, ha radioaktív utódok keletkeznek, azok a célzott részből szabadulnak fel. Ez mind a kórházba szállítás során, mind a radioaktív gyógyszer beadása után megtörténhet, és a vizsgálat tervezése során figyelembe kell venni ezek arányának hatását.
5. A **dozimetriai méréseknek** fontos részét kell képezniük az alfa-sugárzó radionuklidokkal végzett **klinikai vizsgálatoknak**, és **szabványosított módszertant** kell alkalmazni.
6. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatokból származó előnyök optimalizálása érdekében **szabványos módszereket** kell alkalmazni a **vizsgálati eredmények jelentésére**, és szabványosított protokollokat kell alkalmazni a vizsgálatokon belül.
7. Jelenleg az e területre vonatkozó **klinikai vizsgálati adatok hiánya** korlátozza az arra vonatkozó ajánlásokat, hogy mely alfa-sugárzó radionuklidok a leghatékonyabbak egy adott betegségtípus/szakasz esetében. További klinikai vizsgálatokat kell támogatni ezen a területen, mivel a korai vizsgálatok ígéretesnek bizonyultak, és ezeknek a vizsgálatoknak mintagyűjtést is magukban kell foglalniuk, hogy lehetővé tegyék a sugárbiológia további megértését.

WP4.2 áttekintése: Sugárvédelmi intézkedések

- ✓ Feladatvezető: NRG
- ✓ Résztvevők: EFOMP, ENEA, UMCL, IRST, EKBJ
- ✓ Radiológiai életciklus-értékelés (LCA) különböző szempontok szerint.
 - Az izotópgyártási láncban előírányzott valamennyi radiológiai sugárterhelés/kibocsátás leltárba vételeforgatókönyvek leírása (beleértve a paraméterezést) és az összes expozíciós feltétel értékelése
 - A sugárterhelés minimalizálására irányuló és optimalizáló intézkedések
 - A különböző csoportok figyelembevétele: betegek, egészségügyi személyzet, gondozók, dolgozók, lakosság
- ✓ Ajánlások a sugárterhelés minimalizálására az izotópgyártási láncban / ajánlások az optimalizálást szolgáló (költség)hatékony intézkedésekre.

Termelés

Tisztítás

Jelölés

Szállítás

Klinikai alkalmazás

- ✓ A biztonságos használatra vonatkozó iránymutatások meghatározása érdekében ajánlott a TAT-izotópok sugárzási életciklus-értékelését (LCA) elvégezni a nagyszabású alkalmazás előtt. Ennek tartalmaznia kell a sugárbiztonsági infrastruktúrára és **a rutinszerű helyzetekre és vészhelyzetekre vonatkozó védelmi intézkedésekre** vonatkozó követelményeket.
- ✓ Ajánlatos, hogy a sugárzási LCA egy elismert módszertan szerint készüljön, és olyan reális forgatókönyveket tartalmazzon, amelyek az izotóp teljes életciklusa során figyelembe veszik az összes sugárterhelést. Az értékelésnek figyelembe kell vennie az összes releváns expozíciós útvonalat, és azt a **munkavállalókra, a gondozókra és a lakosságra** kell alkalmazni.
- ✓ Ajánlott a TAT-izotópok előállításában részt vevő folyamatok optimalizálása a **hulladék minimalizálása**, a kiindulási anyagok és a nukleáris infrastruktúra hatékony felhasználásának biztosítása, valamint a sugárterhelés csökkentése érdekében az életciklus során.
- ✓ Ajánlatos megfelelő védőintézkedéseket bevezetni a TAT-izotópok **bőrszennyeződésének, belégzésének és lenyelésének megelőzésére**, mivel a TAT-izotópok alfa-sugárzóként nagyfokú radiotoxicitást okoznak. Ennek ki kell terjednie a terápiás izotópra, valamint a jelenlévő egyéb izotópokra, például az **leányelemekre és szennyeződésekre**.
- ✓ Ajánlatos megfelelő árnyékolást alkalmazni a radionuklid szennyeződések vagy bomlási lánc elődjei által kibocsátott nagyenergiájú fotonok okozta expozíció mérséklésére. Ha nem megfelelő **árnyékolást** alkalmaznak, az jelentős sugárterhelést okozhat.
- ✓ Ajánlatos, hogy az ápoló személyzet és a lakosság védelmét szolgáló intézkedések az LCA szerves részét képezzék a **betegekkel való interakciókból és a környezeti kibocsátásokból** eredő lehetséges sugárterhelések figyelembevétele érdekében.
- ✓ A TAT-izotópok biztonságos alkalmazása érdekében ajánlott, hogy a **kockázatcsökkentés** a veszélyek ellenőrzésének hierarchiája szerint történjen, amely magában foglalja a következőket: **(i) kiküszöbölés, (ii) tervezés, (iii) adminisztratív ellenőrzés, (iv) egyéni védőfelszerelés és (v) ellenőrzés.**

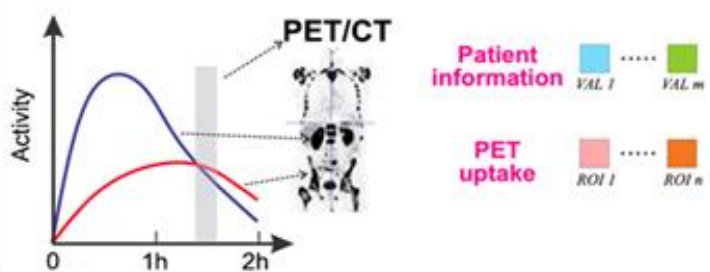
WP4.3 áttekintése: Ajánlások a kezelés tervezéséhez, szállításhoz és dozimetriához

- ✓ Feladatvezető: UBREST
- ✓ Résztvevők: EFOMP, NRG, BME, EK, IMAGO-MOL, UMCL, NCBJ, ENEA
- ✓ Az alfa-részecskék terápiás dozimetriájának kihívásai:
 - Nagyon alacsony dózisok alkalmazása képalkotási célokra
 - Kihívást jelentő képalkotási körülmények az alkalmazott alfa-sugárzóktól függően
 - Farmakokinetikai modellek szükségessége
 - Rendelkezésre álló adatok limitáltsága
- ✓ Optimalizált kezelési tervezési és frakcionálási protokollok az alfa-részecske terápiához

Javaslatok kidolgozása az alfa-részecske-kibocsátókon alapuló új kezelési lehetőségek biztonságos használatára

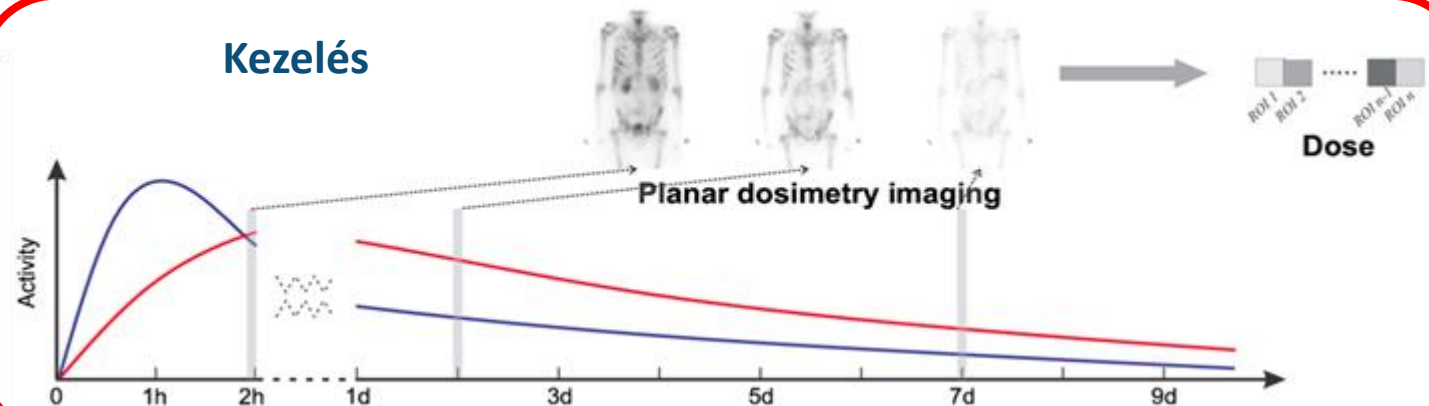
- ✓ Monte Carlo keretrendszer kidolgozása az alfa terápiás dozimetriához GATE szoftverrel (szervek és voxelek szintjén)
- ✓ A farmakokinetikai modellek különböző szerveknek és szöveteknek megfelelően (PBPK modell)
- ✓ A biodisztribúció előrejelzése a terápiát megelőző adatok alapján - koncentráció időprofiljának becslése
- ✓ Populációs adatok illesztése, valamint egyéni variabilitás és annak az eloszlásra gyakorolt hatásának elemzése
- ✓ Dekeláció beépítése a PBPK-modellbe dekelációs konstans segítségével
- ✓ Képkalkotó és terápiás protokollok kidolgozása

Terápia előtti képkalkotás PBPK



Virtuális beteg: morfológia és biológiai eloszlás

Kezelés



Javaslatok kidolgozása az alfa-részecske-kibocsátókon alapuló új kezelési lehetőségek biztonságos használatára

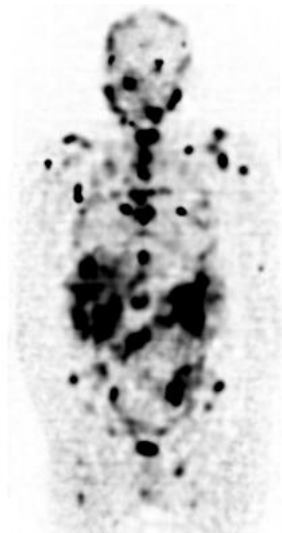


PET-Ga68 1h

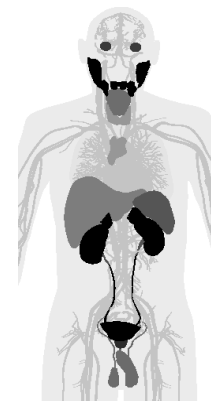
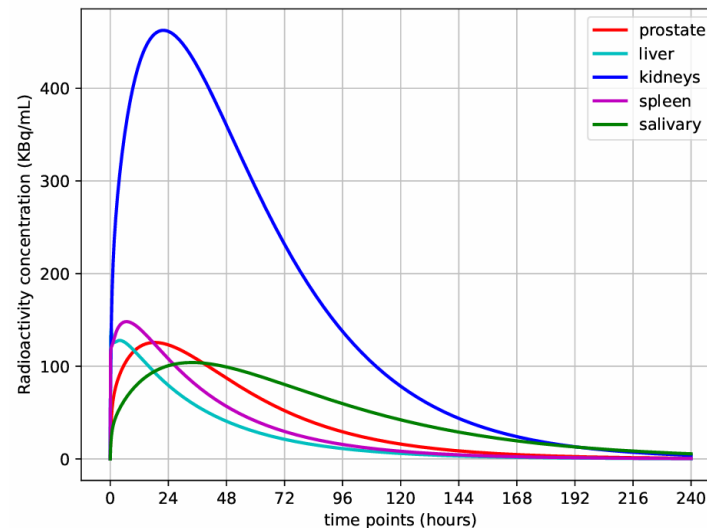


SPECT-Lu177 4h

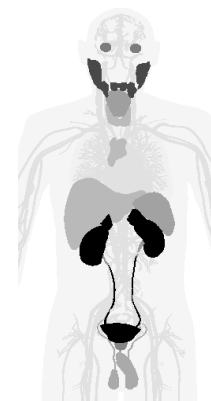
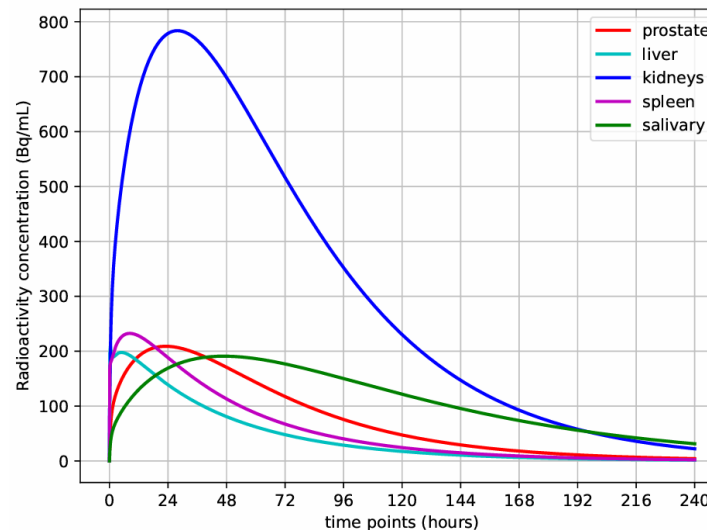
SPECT-Lu177 24h



SPECT-Lu177 7d



Activity map (MIP)
post-therapy 10 days
Lu177 (7400 MBq)



Activity map (MIP)
post-therapy 10 days
Ac225 (7.4 MBq [Ma et
al, 2022])

Képalkotó és terápiás protokoll

- Izotópok: Ac225, Pb212, At211 ,...?
- Kötőmolekulák: PSMA, SSTR2, ...?
- WP4 ajánlások figyelembe vétele
- Irodalmi áttekintés: Ac225-PSMA

✓ A vizsgálatok lehetséges korlátai:

- A kezelt betegek száma összességében még mindig alacsony
- A tanulmányok redundáns információkat tartalmazhatnak
- Az optimális aktivitásra vonatkozó bizonyítékok hiánya, eredetileg 14 fős kohorszon alapul, az NCT05902247 dózis eszkalációs vizsgálat folyamatban van

✓ A dozimetriai számítások során figyelembe veendő megállapítások:

- 8 MBq vagy 100 kBq/kg a szokásos alkalmazott aktivitás
- Sok beteg kapott korábban Lu-177 terápiát, amit figyelembe kell venni
- A beadási protokollt tisztázni kell, az oldat teljes térfogatának és az injekció beadási idejének változása hatással lehet a dozimetriára
- A terápia utáni vesevédő infúziók és egyéb támogató gyógyszerek megváltoztathatják a beteg anyagcseréjét
- A toxicitási arányok szerint a nyálmirigyeket, a veséket, a májat és a csontvelőt érinti leginkább a dózis-expozíció

Kitekintés európai és magyarországi szinten

- ✓ Jogi szabályozás frissítése (pl. alapmennyiségek, mentességi szintek)
- ✓ Európai és országonként harmonizáció szükségessége
- ✓ Párhuzamos kutatás és kísérletek (világ – európai – hazai szinten)
- ✓ Engedélyezési eljárások sorrendje (gyógyszer – izotóp, kutatás – vizsgálat, szükséges evidencia)
- ✓ Anyagi megtérülés kérdése - gyógyszercégek vezető szerepe a kutatásokban
- ✓ Várható költségek becslésének bizonytalansága

SECURE

Strengthening
the European Chain
of sUpply for next
generation medical
RadionuclidEs

Köszönöm a megtisztelő figyelmet!

Az előadás az Európai Unió által a 101061230 számú támogatási megállapodás keretében finanszírozott SECURE projekt keretében készült.