

De opkomst van FAPI in Nederland: interview met de producenten van [¹⁸F]F-FAPI



Gerben Arisz en Walter Kool

In de editie van maart 2024 heeft het TvNG aandacht besteed aan drie lopende [¹⁸F]F-FAPI-74-projecten gesubsidieerd door het KWF Kankerbestrijding. Centraal in het effectueren van deze en andere projecten is de beschikbaarheid van [¹⁸F]F-FAPI in Nederland. Sinds ongeveer drie jaar zijn de Noordwest Ziekenhuisgroep (NWZ) en Cyclotron Noordwest BV bezig met de productie van [¹⁸F]F-FAPI. Eerst in het kader van een pilotstudie in samenwerking met het Antoni van Leeuwenhoek (AVL) te Amsterdam en vervolgens met de levering van de PET-tracer

voor andere Nederlandse studies. In deze editie geeft het TvNG het woord aan Walter Kool, klinisch fysicus in het NWZ, en Gerben Arisz, hoofd QA/QC bij Cyclotron Noordwest, beiden sinds het eerste uur betrokken bij het tot stand brengen van de levering van [¹⁸F]F-FAPI-74 in Nederland.

Hoe kwam de ontwikkeling van [¹⁸F]F-FAPI tot stand in Nederland? We weten dat de PET-tracer in Duitsland is uitgevonden maar de licentie is in handen van een Amerikaans bedrijf.

De verschillende types FAPI tracers,

waaronder de [¹⁸F]F-FAPI-74 tracer, zijn ontwikkeld in het DFKZ (Deutsches Krebsforschungszentrum) in Heidelberg. Vervolgens is de licentie voor de twee belangrijkste versies, te weten [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 en [¹⁸F]F-FAPI-74, verleend aan SOFIE Theranostics in de VS. SOFIE heeft een PET-radiofarmaceutisch netwerk met hoge capaciteit gebouwd dat PET tracers kan produceren en leveren binnen de VS. SOFIE heeft een researchprogramma opgezet waarbinnen investigator-initiated studies konden worden opgezet. Als er goedkeuring werd gegeven aan een studie en een MTA was getekend werd de FAPI pre-cursor tegen kostprijs ter beschikking gesteld. Cyclotron Noordwest heeft in 2022 het

initiatief genomen om [¹⁸F]F-FAPI-74 te gaan produceren om daarmee studies in Nederland mogelijk te maken. Dit heeft geresulteerd in meerdere multicenter studies, waaronder een eigen NWZ/AvL CRC studie en vijf KWF-projecten.

In oktober 2023 hebben SOFIE en GE HealthCare (GEHC) een wereldwijde licentieovereenkomst gesloten voor de ontwikkeling en commercialisering van [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 wereldwijd en [¹⁸F]F-FAPI-74 buiten de VS. Dit betekent in de huidige situatie dat we in Nederland te maken hebben met GEHC.

FAPI is nu alleen verkrijgbaar in het kader van een door SOFIE goedgekeurde studie. Is er op termijn ook beschikbaarheid te verwachten voor onafhankelijke investigator-initiated studies?

Zoals hierboven vermeld zijn de rechten op [¹⁸F]F-FAPI-74 buiten de VS vorig jaar van SOFIE overgegaan naar GEHC. Zij zijn nu in de lead wat betreft het aangaan van nieuwe studies en zijn zich nog aan het oriënteren over hoe om te gaan met investigator-initiated studies. Dit houdt helaas in dat het op dit moment onduidelijk is hoe de ontwikkeling van [¹⁸F]F-FAPI-74 eruit gaat zien. Cyclotron Noordwest heeft het wel geprobeerd, maar heeft helaas geen invloed op het oriënteringstraject van GEHC. Technisch zijn wij ertoe in staat, maar zonder toestemming mogen wij nieuwe initiatieven niet faciliteren.

In een artikel gepubliceerd door het Kernvisie Magazine van oktober 2022 refereren jullie aan een pilotstudie betreffende gemetastaseerde dikke darmkanker. Hoe waren de uitkomsten van deze studie?

Deze studie heeft door een aantal redenen vertraging opgelopen en loopt nog steeds. Op dit moment zijn

24 van de 30 patiënten geïncludeerd, en we hopen deze studie dit jaar af te kunnen ronden en te publiceren. De voorlopige resultaten zien er goed uit en we hebben sterk bewijs dat de diagnostische betrouwbaarheid van [¹⁸F]F-FAPI-74 PET/CT voor de stadiëring van colorectaal kanker hoger is dan bij de standaard diagnostiek (CT en/of MRI) en dat zelfs hele kleine lymfeklier metastasen (tot 2mm) op de PET/CT detecteerbaar zijn.

Naast oncologische toepassingen wordt ook de waarde van FAPI-PET/CT bij niet-oncologische ziekten zoals reumatische aandoeningen en longfibrose onderzocht. Wordt in die richting ook onderzoek in Nederland verwacht?

In het St. Antonius Nieuwegein loopt een studie naar longfibrose. Deze studie is onlangs gestart en daar hebben we nog geen resultaten van gezien. Alle andere lopende studies met [¹⁸F]F-FAPI-74 in NL (in totaal acht, waaronder vijf KWF gefinancierde projecten) hebben een oncologische vraagstelling.

Veroorzaakte de ontwikkeling van FAPI logistieke problemen? Is de productie thans gestandaardiseerd? Zijn er technische uitdagingen geweest bij het opzetten van de GMP-productie? Is het eenvoudiger of meer gecompliceerd in vergelijking met [¹⁸F]FDG?

De productie van [¹⁸F]F-FAPI-74 is eigenlijk nog eenvoudiger dan die van [¹⁸F]FDG. Met de reeds beschikbare apparatuur en de juiste voorbereidingen van de toeleverancier was het eenvoudig om de reguliere producties op te zetten. Daarbij beschikt Cyclotron Noordwest over alternatieve productielijnen, waarmee wij in de toekomst relatief makkelijk kunnen opschalen als de

ontwikkelingen dit van ons vragen. Cyclotron Noordwest heeft ook ruime ervaring met het extern leveren van [¹⁸F]-tracers door Nederland heen. Wij verwachten daarom geen logistieke problemen bij de levering van [¹⁸F]F-FAPI-74.

[¹⁸F]FDG was ooit een paradedpaard van de nucleaire geneeskunde maar is tegenwoordig een werkpaard dat voor veelvuldige toepassingen overal in Nederland wordt gebruikt. Wordt [¹⁸F]F-FAPI ook zo'n werkpaard? Zal deze PET tracer concurrerend zijn of complementair aan FDG?

Er is met [¹⁸F]FDG reeds veel ervaring opgedaan en de beleveringsnetwerken van [¹⁸F]FDG zijn uitgebreid en stabiel. Wij verwachten dat de eerste studies met [¹⁸F]F-FAPI-74 zich vooral richten op specifieke indicaties waar [¹⁸F]FDG achterblijft in performance. Er zijn veel factoren die bepalen of de inzet van [¹⁸F]F-FAPI-74 zal gaan prevaleren boven het gebruik van [¹⁸F]FDG. De complementaire inzet nu is evident. Voor het nucleair geneeskundige werkveld is het een meerwaarde als er in de toekomst meer keuze wordt aangeboden.

Waarom fluor-18 en niet gallium-68 als label voor FAPI? Welke zijn de voordelen van [¹⁸F]F-FAPI?

De productie en distributie van [¹⁸F]-tracers is makkelijker op te schalen, waardoor een landelijke dekking eenvoudig is te bereiken. Cyclotron Noordwest is sinds de start gefocuseerd geweest op de productie van [¹⁸F]-tracers. Onze missie is de beschikbaarheid van PET-tracers voor de patiënt, of die nu in een groot universitair centrum of in een kleiner perifeer ziekenhuis wordt behandeld. Wij kunnen voldoende hoeveelheid [¹⁸F]-activiteit produceren om een behoorlijk aantal ziekenhuizen

betrouwbaar te voorzien van PET tracers, ook als die ziekenhuizen dus geen eigen mogelijkheid hebben om met [⁶⁸Ga] generatoren eigen productie te kunnen doen. Als je kijkt naar de ontwikkeling van PSMA-tracers voor diagnostiek, zag je in het begin ook dat de eerste studies met [⁶⁸Ga] gelabelde tracers werden gedaan in kleine setting. Voordat er een geregistreerd product voor PSMA in Nederland op de markt was produceerden we al meer dan acht jaar geleden DCFPyI in Alkmaar en leverden we (onder doktersverklaring gebruikmakend van Artikel 3.17 uit de Geneesmiddelenwet) aan meerdere ziekenhuizen. Door deze stap te nemen hebben we onzes inziens een belangrijke bijdrage geleverd aan de beschikbaarheid van PSMA-tracers en aan de algemene acceptatie van PET/CT diagnostiek door de urologen en oncologen. Vanzelfsprekend kan er ook met [⁶⁸Ga]-gelabelde tracers worden gewerkt, maar wij zijn van mening dat [¹⁸F] de voorkeur heeft. Voor Nederland hebben we voldoende cyclotron capaciteit om dit te kunnen garanderen. Tegelijkertijd geldt ook dat de positronenergie van het PET-nuclide de ruimtelijke resolutie en beeldkwaliteit van PET/CT scanners beïnvloedt. Uit een studie gepubliceerd in de EJNMMI Physics blijkt dat de beeldkwaliteit en ruimtelijke resolutie van [⁶⁸Ga] PET/CT-beelden slechter zijn dan die van [¹⁸F]. Gezien de opkomst van steeds geavanceerdere PET-systemen wordt dit verschil in resolutie relevant bij de detectie van kleine afwijkingen.

Het syntheseproces van [¹⁸F]FDG is volledig geautomatiseerd. Geldt dit ook voor [¹⁸F]F-FAPI?

Jazeker, de synthese [¹⁸F]F-FAPI-74 is ook volledig geautomatiseerd. Een van onze toeleveranciers heeft een proces met toebehoren ontwikkeld dat probleemloos op één van onze synthese machines werkt.

Is het niet handiger, met een halfwaardetijd van 110 minuten voor fluor-18, om de productie van [¹⁸F]F-FAPI-74 dichterbij de gebruiker te effectueren? Of is dat niet nodig gezien de jarenlange ervaring met de distributie van [¹⁸F]FDG in Nederland? Hoe groot schatten jullie de productiecapaciteit, m.a.w. hoeveel centra zouden zich moeten toelagen op productie, om de Nederlandse patiënten waarbij FAPI is geïndiceerd adequaat te kunnen bedienen?

Nederland is een redelijk overzichtelijk land met beperkte reistijden en een goede dekking aan cyclotron centra. In deze opstartfase kunnen alle Nederlandse ziekenhuizen worden voorzien van [¹⁸F]F-FAPI, zelfs met een halfwaardetijd van 110 minuten. Wij verwachten dat [¹⁸F]F-FAPI-74 geleidelijk de voorkeur gaat krijgen bij specifieke indicaties, waarmee het uiteindelijk een allround gebruik gaat krijgen binnen nucleaire geneeskunde in Nederland. Hierdoor kan de beschikbare capaciteit gaan knellen; onder anderen door het verlies van activiteit tijdens transport. Vanaf dat moment zullen we met andere cyclotron centra moeten gaan optrekken om de levering van [¹⁸F]F-FAPI-74 dekkend te houden in Nederland. Bijkomend voordeel is dat de leveringszekerheid binnen Nederland wordt versterkt.

[¹⁸F]F-FAPI wordt internationaal nu al als een oncologische gamechanger beschouwd. Wat moet er nog gebeuren in Nederland?

Het afronden van de diverse klinische studies is hiervoor heel belangrijk. Uiteindelijk zullen deze studiedata ook gebruikt kunnen worden bij het registreren van [¹⁸F]F-FAPI-74. Zoals eerder al vermeld zijn we sinds vorig jaar afhankelijk van GEHC

voor het gebruik van [¹⁸F]F-FAPI-74. Cyclotron Noordwest heeft een lans gebroken door [¹⁸F]F-FAPI-74 beschikbaar te maken in Nederland. Elk gecoördineerd verzoek aan GEHC - met name vanuit de publieke en medische sector - kan mogelijk het oriënteringstraject bespoedigen. De mogelijkheid om op basis van een Artikel 3:17 toestemming van de IGJ deze tracer met artsenverklaring af te gaan leveren lijkt nu helaas nog ver weg. Zoals het er nu uitziet zullen we in Nederland óf op kleine schaal eigen productie voor eigen patiënten (magistrale bereiding) moeten gaan uitvoeren met alternatieve FAPI-precursors óf moeten wachten tot er een geregistreerd product op de markt komt dat vervolgens commercieel verkrijgbaar zal zijn, een jarenlang traject. Wij zijn van mening dat PET diagnostiek met FAPI-tracers een zeer belangrijke bijdrage kan leveren aan de behandeling van kankerpatiënten en vinden het daarom teleurstellend dat dit waarschijnlijk voor geruime tijd nog niet mogelijk zal zijn in Nederland. Een vergelijkbare snelle acceptatie van een nieuwe PET-tracer zoals met PSMA heeft plaatsgevonden ligt daarom niet voor de hand. ♦