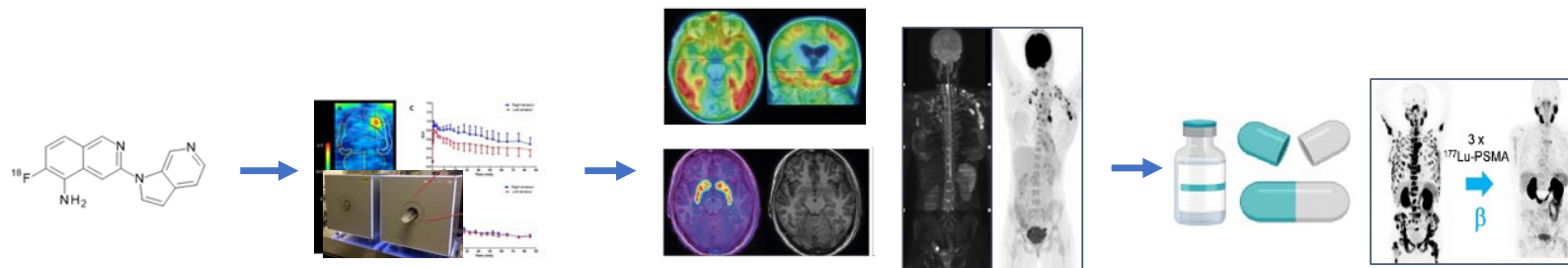




The chain from radiopharmaceutical development and validation to clinical reimbursement & the need for a multicenter validation approach

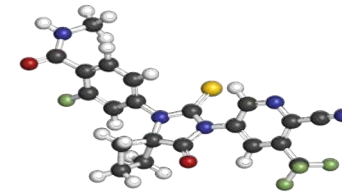


Koen Van Laere, MD PhD DSc

Head, Nuclear Medicine and Molecular Imaging and PET-MR unit, UZ/KU Leuven

President-Elect Belgian Society for Nuclear Medicine

Outline

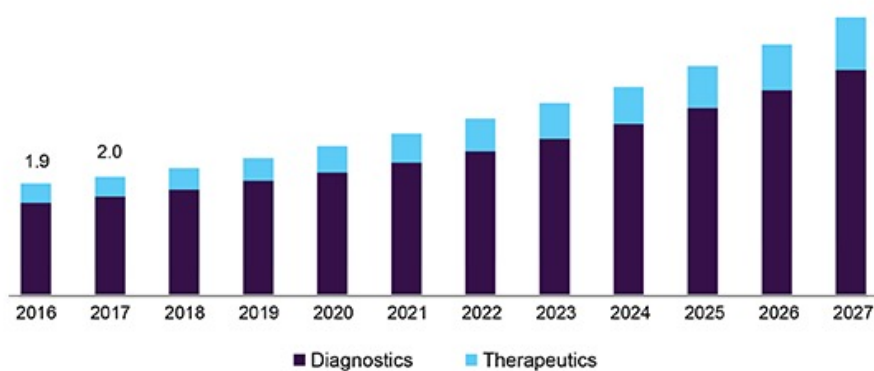


- How are (PET) radiopharmaceuticals developed
- Why we should work together with industry
- What is the role of the competent authorities and health insurance in the path of a radiopharmaceutical to routine use
- How can YOU contribute to keep NM innovation going ?



The market forecast of nuclear medicine and radiopharmaceuticals

U.S. nuclear medicine market size, by product, 2016 - 2027 (USD Billion)

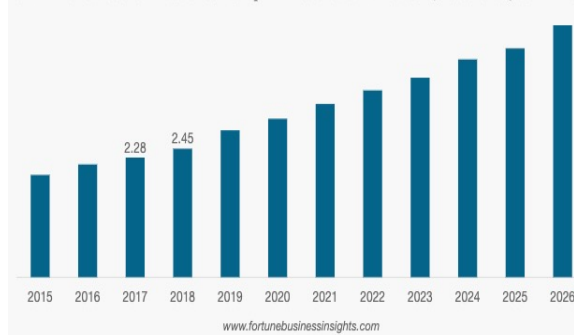


Source: www.grandviewresearch.com

CAGR 4.7-11.4 (EU)% to 2027

Radiopharmaceuticals

North America Nuclear Medicine/Radiopharmaceuticals Market Size, 2015-2026 (USD Billion)



www.fortunebusinessinsights.com



Without innovation we are a dying speciality

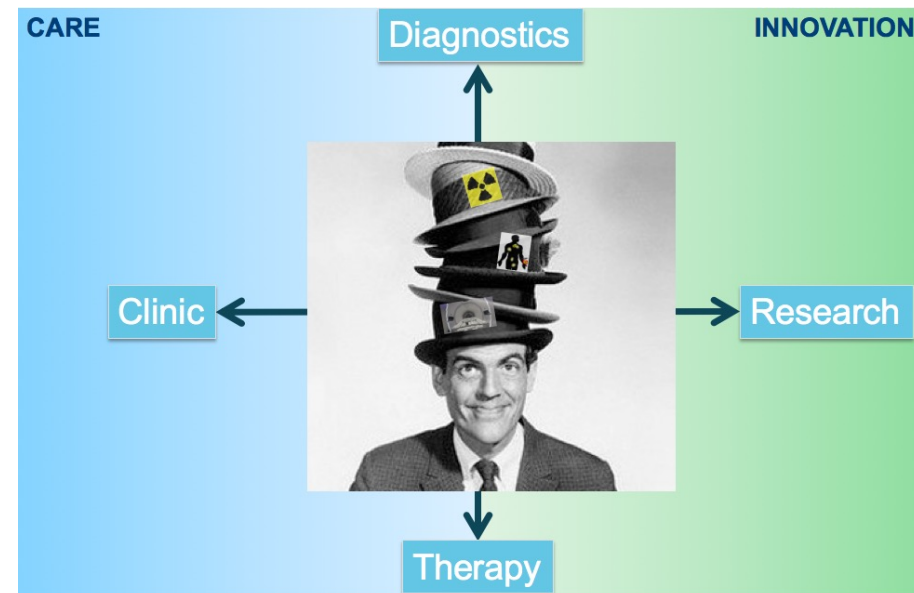
EDITOR'S PAGE

The Future of Nuclear Medicine Depends on the Quality of Its Research:

Johannes Czernin

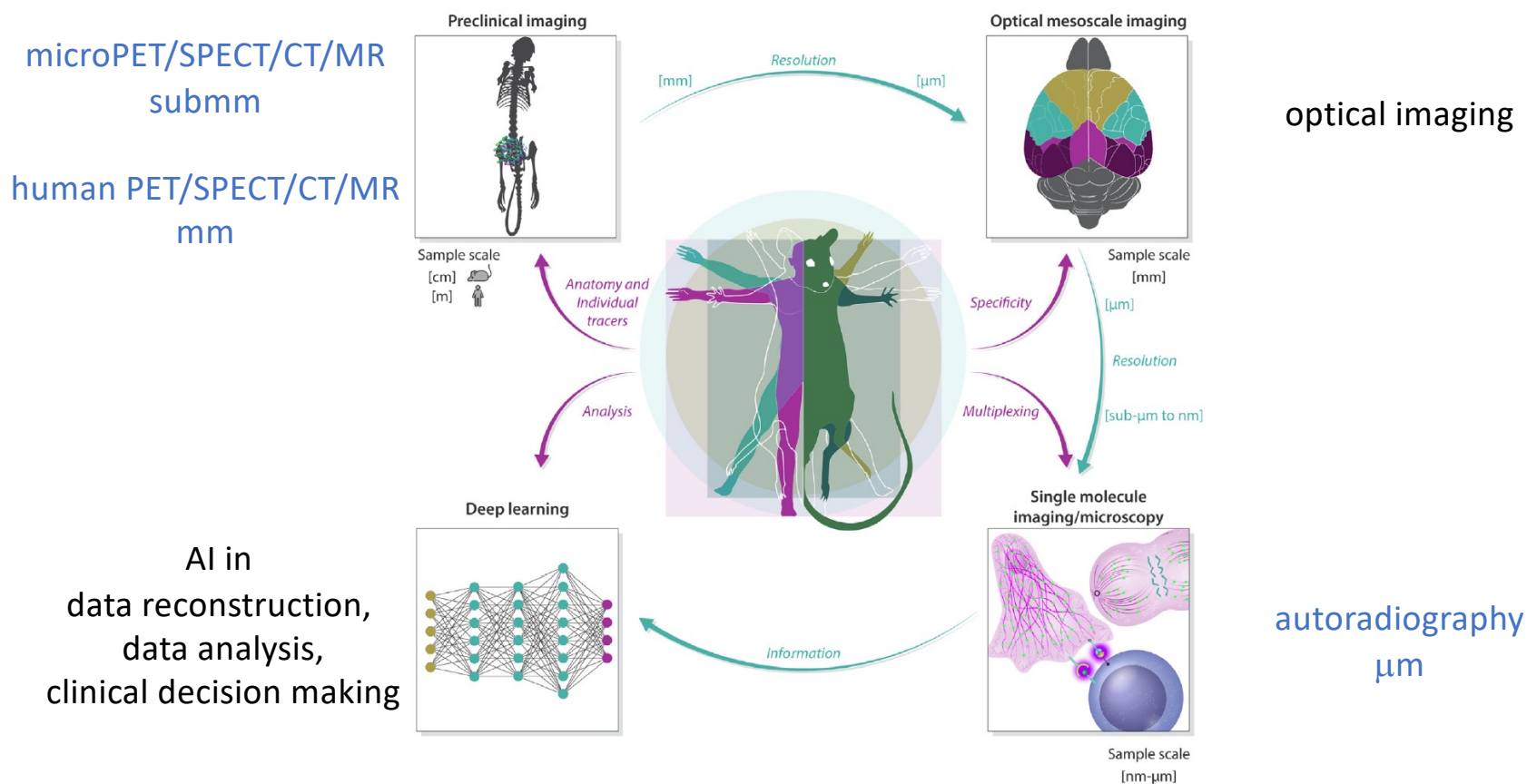
David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California

J Nucl Med 2020

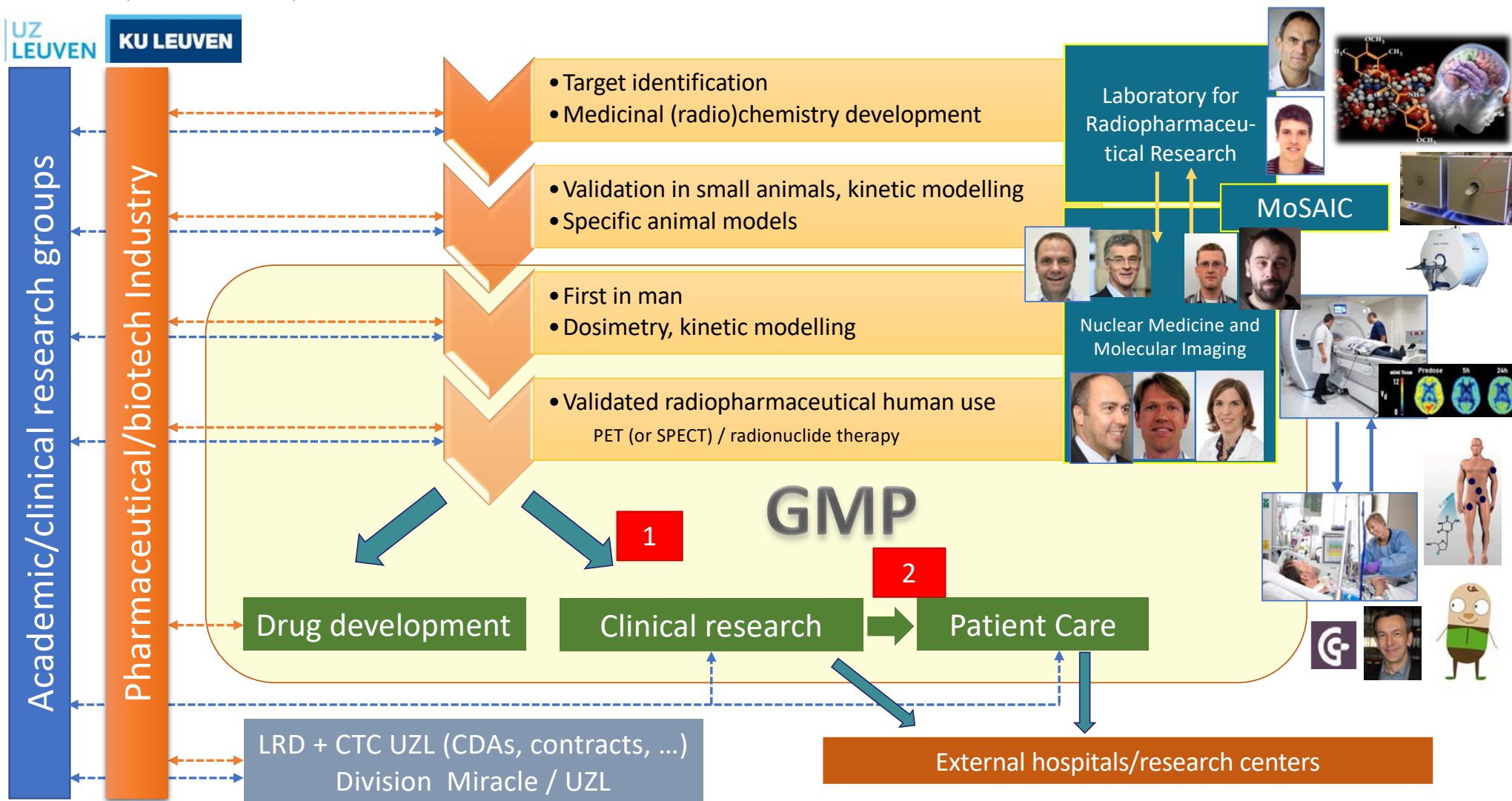


Molecular imaging from micro/mesoscale to clinical

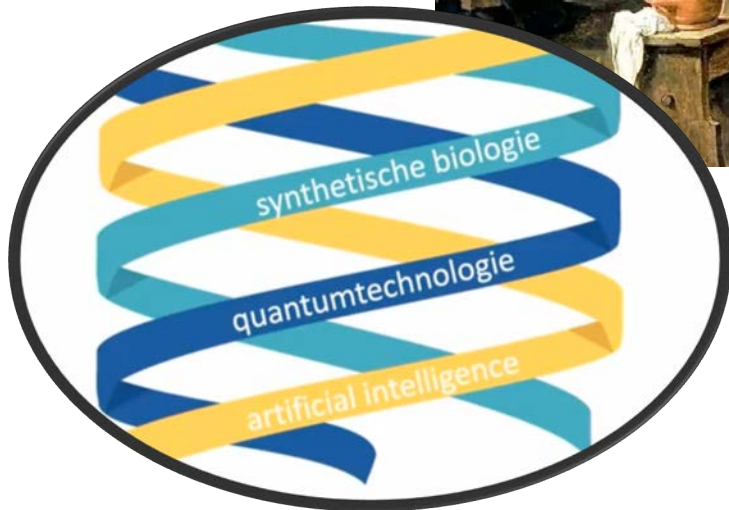
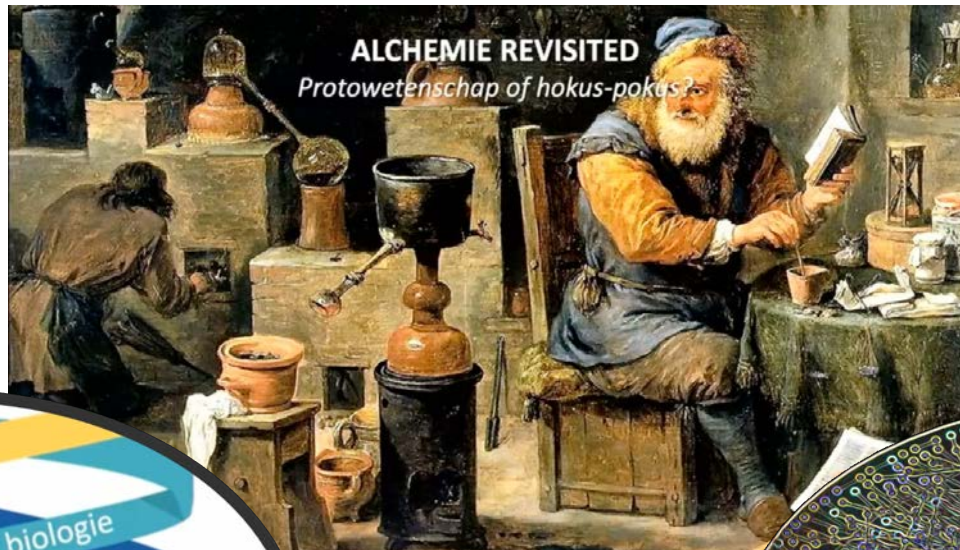
Vitruvian man/mouse combination



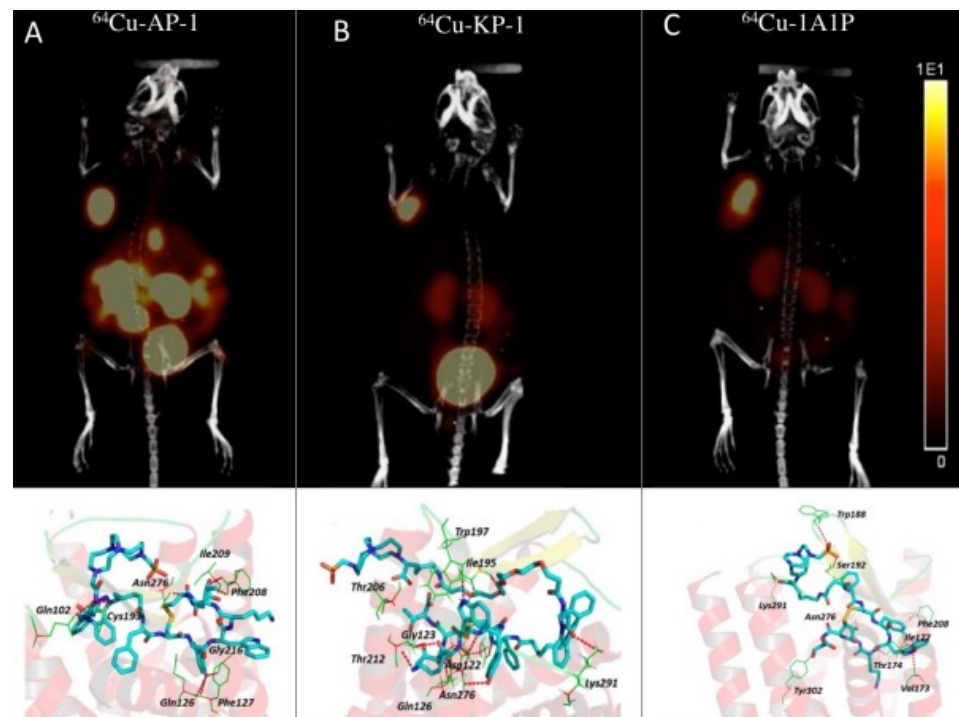
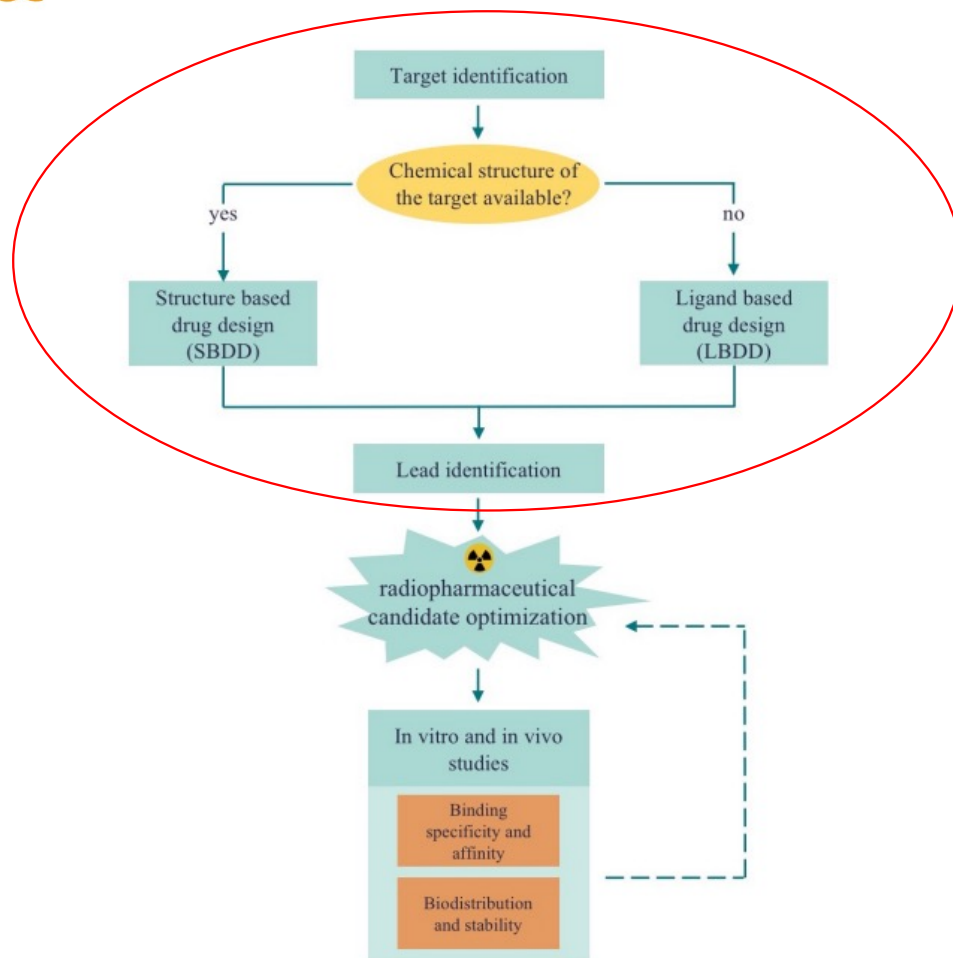
The “targeted molecule to bedside” chain



Fundamental technological innovations : synthetic biology modeling, quantum computers and AI



Technological innovations : computer aided design of radiopharmaceuticals



^{64}Cu -labeled somatostatin analogues by design

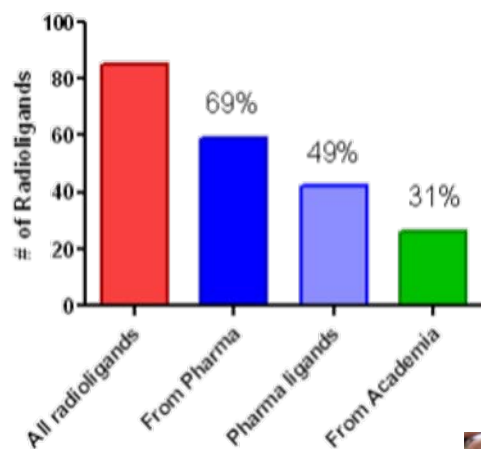
Radionuclides of use in clinical PET radiopharmaceuticals

Nuclide	Half-life	β^+ branching	$E_{\beta}^{\max}$ (MeV)	examples
Short half-life				
Oxygen-15	122 sec	1.00	1.73	H ₂ ¹⁵ O (brain perfusion)
Nitrogen-13	10.0 min	1.00	1.20	¹³ NH ₃ (cardiac flow)
Carbon-11	20.4 min	1.00	0.96	PIB, raclopride, UCB-J,...
Intermediate - main clinical use				
Fluorine-18	109.8 min	0.97	0.63	FDG, PE2I, FET, PSMA1007, (FES), (FAPI),.. ...
Gallium-68	68 min	0.89	1.89	⁶⁸ Ga-Dotatate, ⁶⁸ Ga-PSMA,..
Longer half-life – novel developments : immunoR/				
Zirconium-89	78.4 h (3.27 d)	0.23	0.9	⁸⁹ Zr-rituximab, ⁸⁹ Zr-trastuzumab,... many immunoPET ligands
Copper-64	12.7 h	0.29	0.65	⁶⁴ Cu-Cetuximab, antibodies, ATSM hypoxia
Iodine-124	100.2 h (4.18 d)	0.23	2.14	¹²⁴ I-hypericin

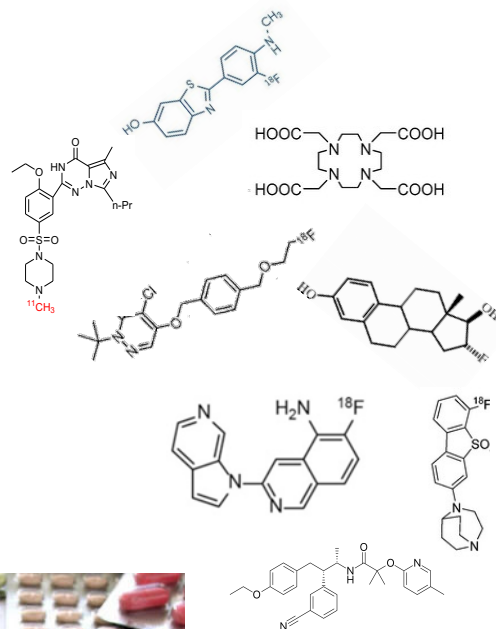
PET ligands for drug development

The win-win for academia

All PET Radioligands in Humans



V.Pike NRM 2016



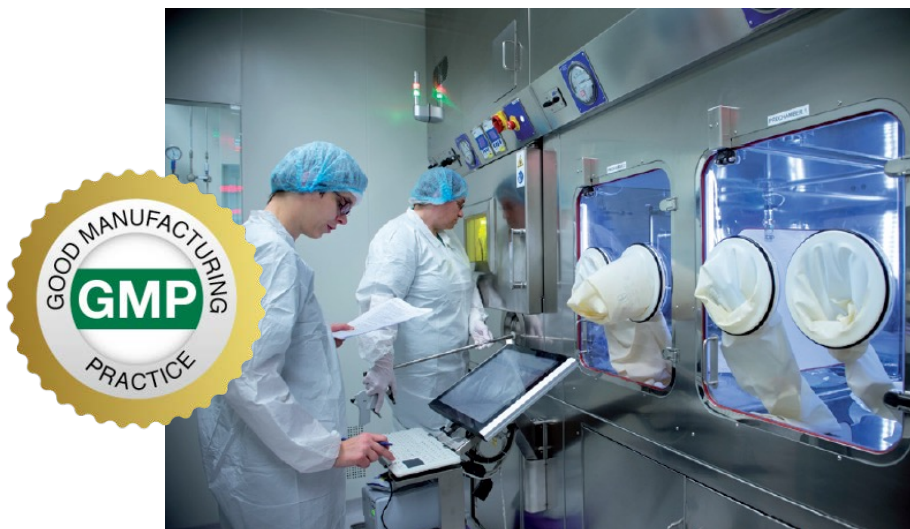
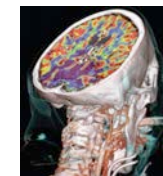
Academia



Industry



GMP (good manufacturing practice) radioligand production facility Leuven 2016



- ↑ capacity (10+6 synthesis modules)
- GMP obligatory for clinical studies+MA
- collaboration industrial partners
- safety



fee-for-service
sponsoring by



stricter FAMPH enforcement (EU Regulation No536/2014) per 31/1/2022 :
ALL IMP and non-IMP in clinical trials need to be GMP manufactured

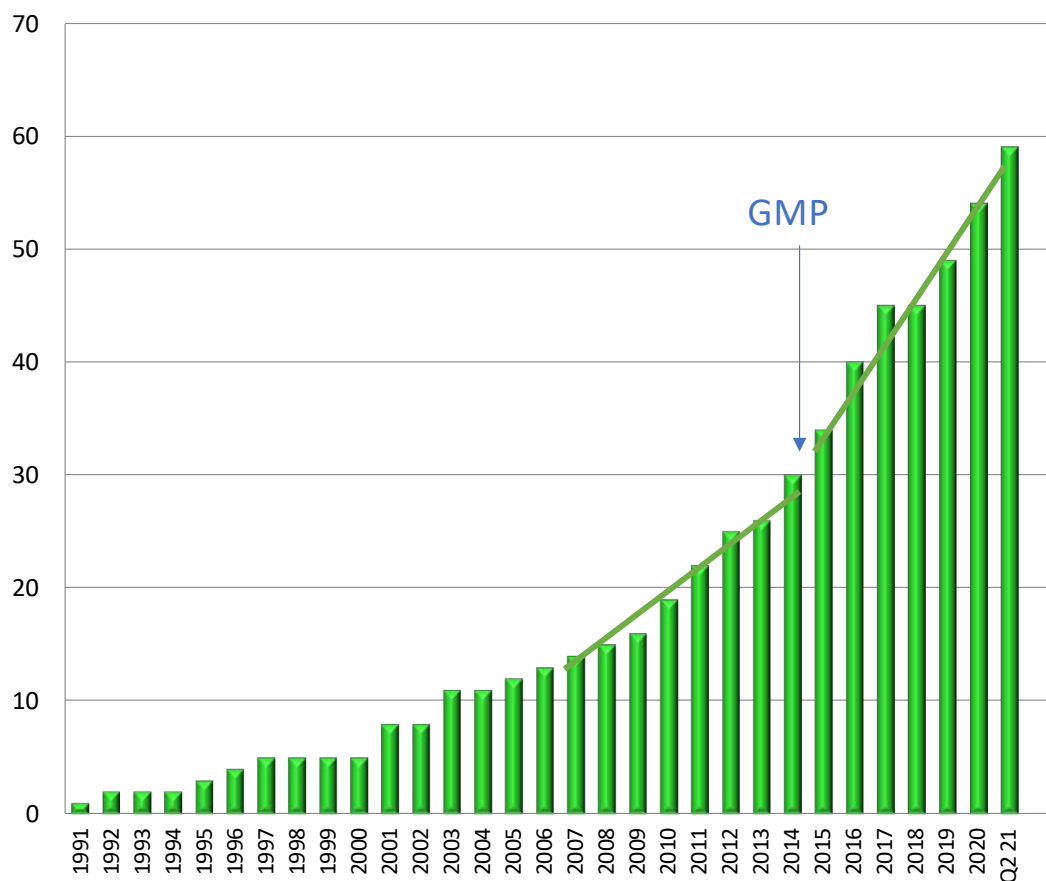
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>

See also apr. dr. S. De Lombaerde
BELNUC 5/2021 IMP/NIMP

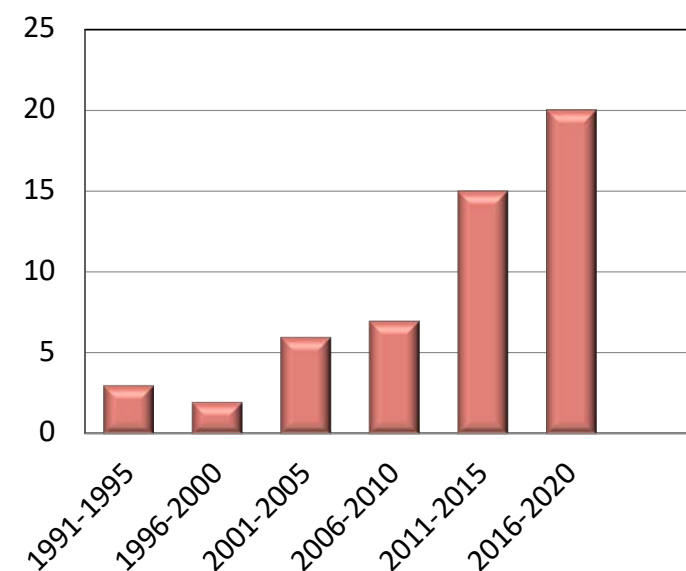
Tracer portfolio UZ/KU Leuven GMP PET

Growth graph

PET Tracers GMP-human (cumul)



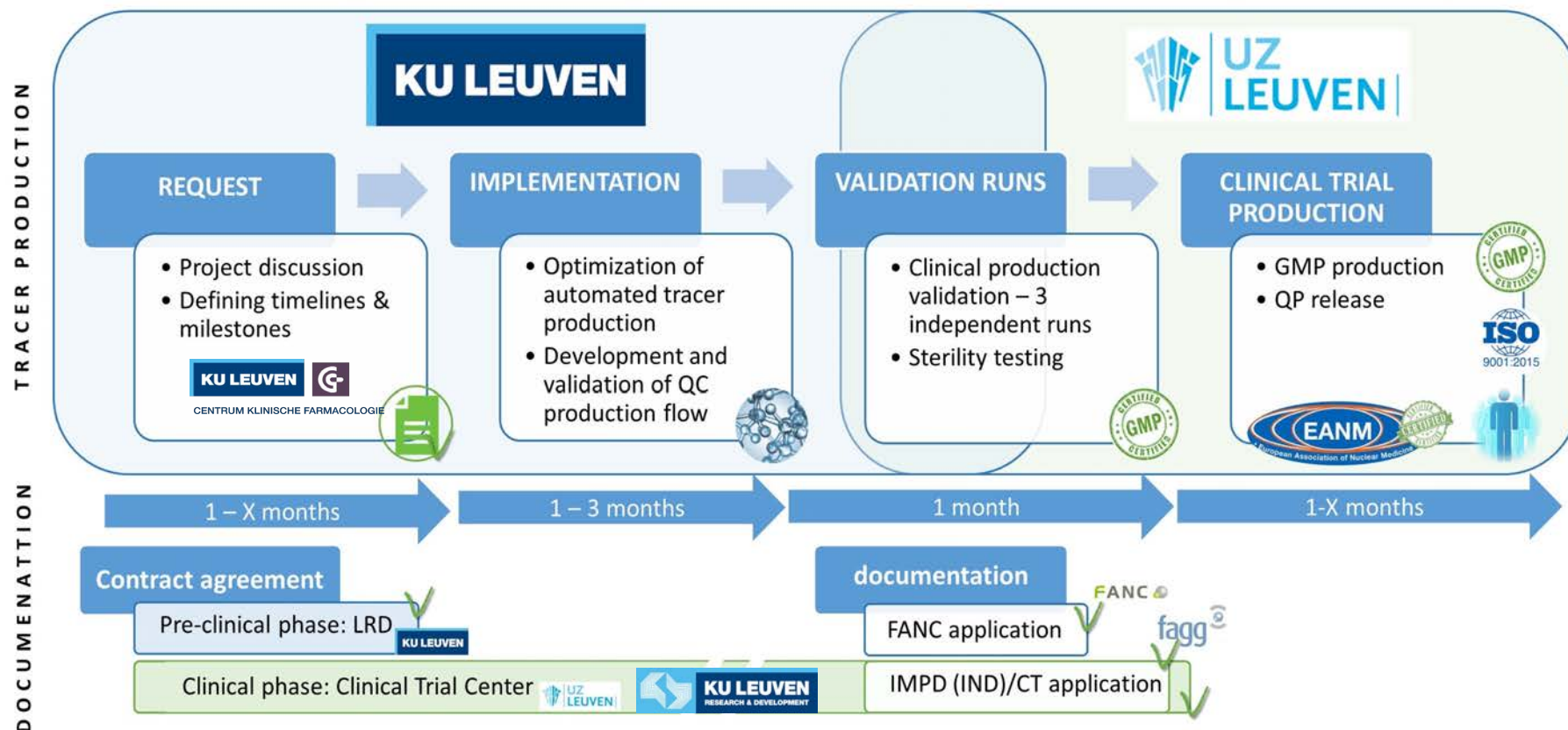
New PET Tracers GMP-human /5y



N = 59 (Q2 2021)
 12 clinically (reimbursed)
 28 CR (16 CR only +12 combined later AR)
 19 AR only

From radiotracer development to clinical trial

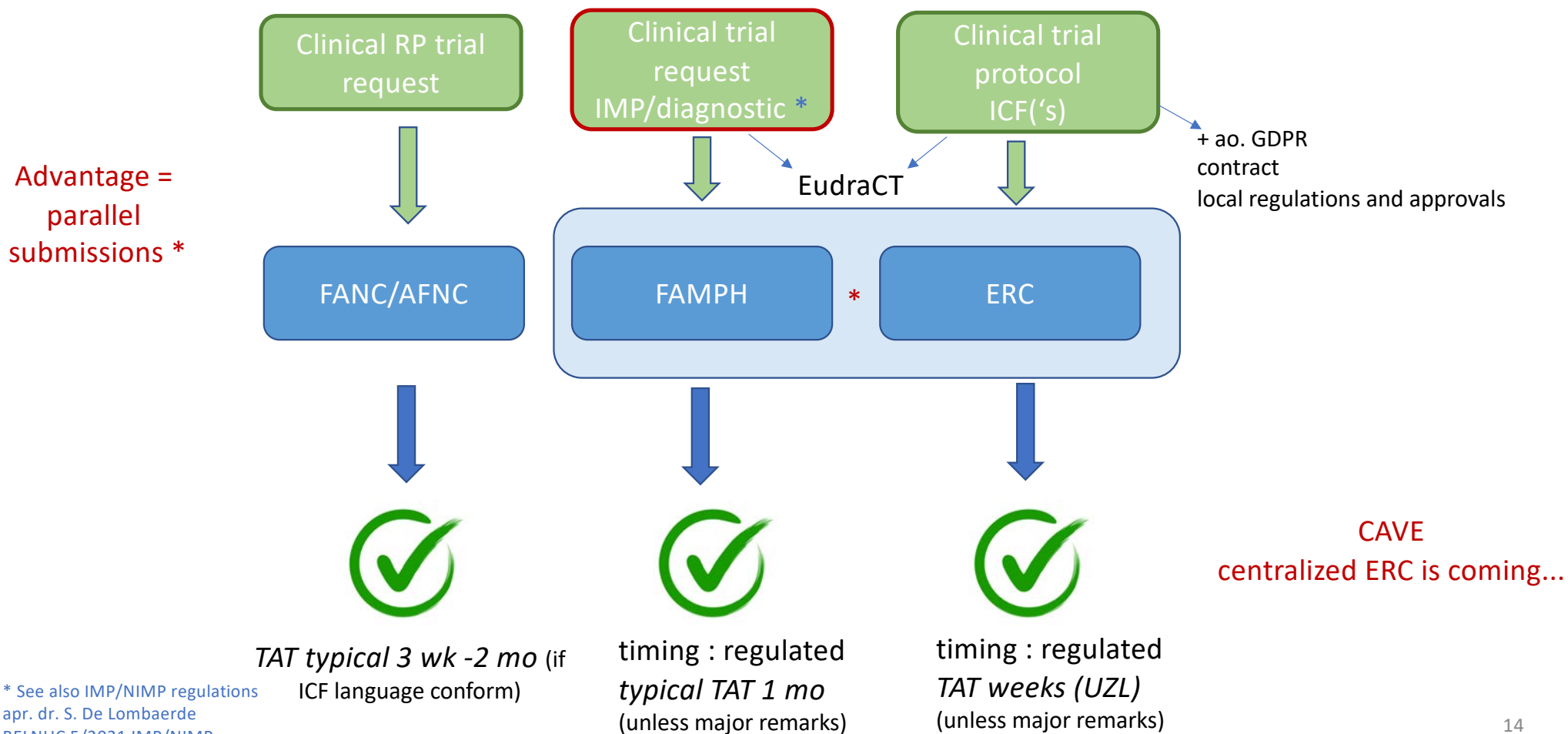
Quality, competitive pricing and speed



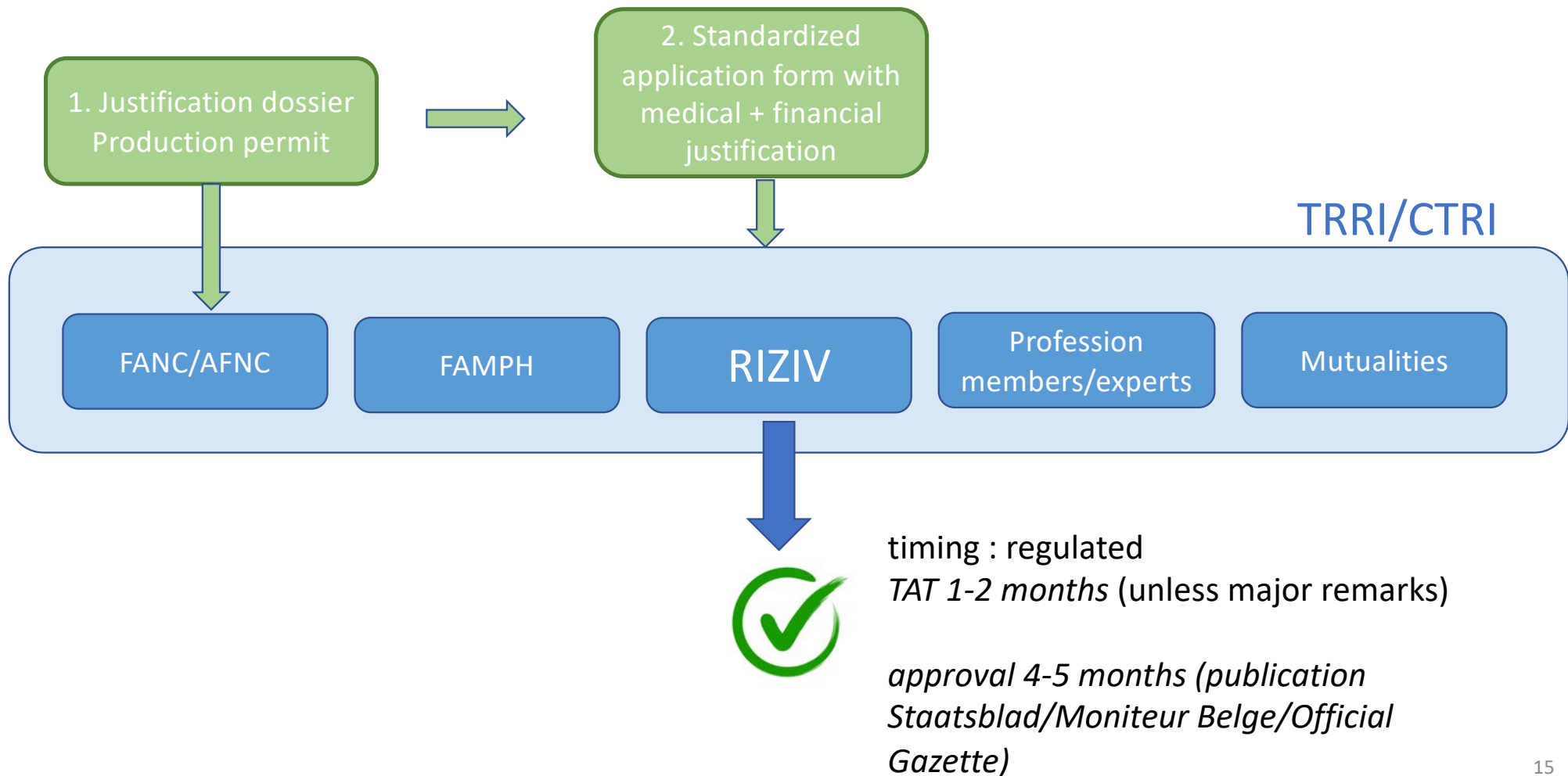
Importance of Belgian position as Health and Biotech Valley attraction pole
R&D Biopharm Platform (e.g. Prime minister Alexander Decroo 26/10/2021)
<https://www.premier.be/en/live-lancement-rd-biopharma-platform>

From radiotracer development to clinical trial

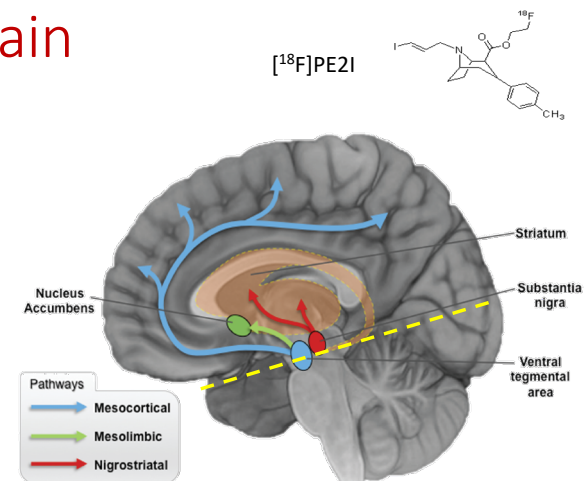
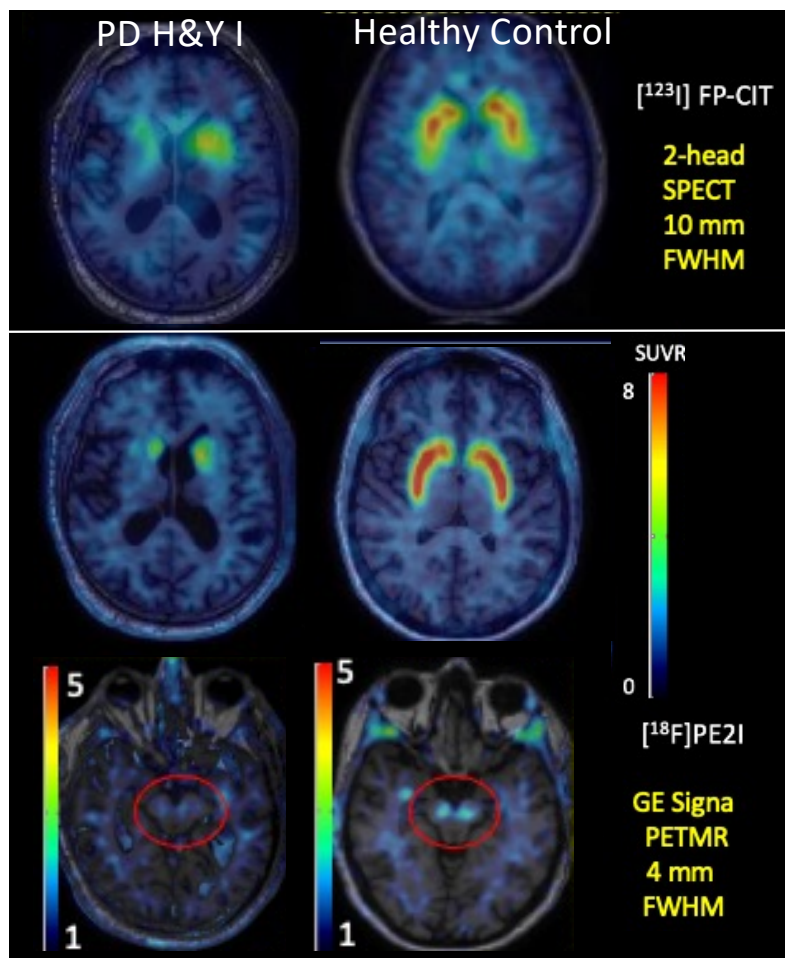
Necessary submissions for human clinical trials and reimbursement



From clinical trial(s) to reimbursement



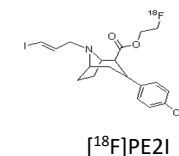
Example of successful integrated chain towards clinical use (2015-2021) ^{18}F -FE-PE2I DAT



Advantages ^{18}F -PE2I

- 1000 fold selectivity DAT (vs SERT, NOR)
- 3-4 mm spatial resolution
- Lower background, larger effect size
- Short and rapid scan (10'), 50 min p.i.
- Substantia nigra quantifiable
 - Dd SWEDDS ?
- Better drug develop trials
 - 2 year FU trial
 - 4x reduction in cohort size needed

Example of successful integrated chain towards clinical use (2015-2021) (CNS) : ^{18}F -FE-PE2I DAT



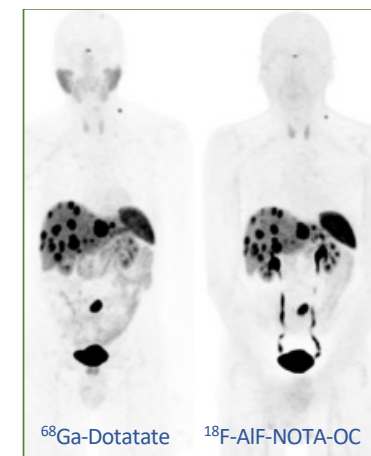
- **Tracer development** UZ/KUL : 2015-2016 Originally developed at Karolinska – Sweden (2011-2014)
 - Precursor and technology via EU project collaboration Leuven-Karolinska (A. Varrone/C. Halldin)
 - Implementation and optimisation of synthesis : Lab RF KUL (G Bormans) + RF UZL (IMPD)
 - Regulatory submissions (IMPD, IB, protocol,...) UZ/KUL staff
- **Tracer human validation** 2016-2019
 - Optimization quantification and timing
 - Normal database N=54 (= 100 k€ investment)
 - Direct comparison with ^{123}I -FP-CIT SPECT (Datscan)
- **Tracer validation in preclinical trials** : Lentiviral rat model
- **Tracer use in clinical trials** 2019 – current : academic, contract research ongoing
- **Tracer reimbursement for routine use** : FANC/FAGG approval - RIZIV : 2020-2021
 - Approval TRRI/RIZIV : 22/04/2021
 - Start 09/2021 clinical use
 - Magistral prep. /distribution hospitals BE



487 €/dose
(vs 60 € + FF FDG
vs 750 € Datscan)

Example of successful integrated chain towards clinical use (2017-2022) : ¹⁸F-AIF-NOTA-octreotide (PRRT)

- **Tracer development** KUL : 2017
 - Precursor ABX – automated GMP compliant procedure G. Bormans
 - AIF labeling technology : patented - implemented & optimized RF KUL (G Bormans)
- **Tracer human validation and clinical trial:** 2019-2022
 - Regulatory submissions (IMPD, IB, protocol,...) UZ/KUL staff
 - Trial started at UZ/KU Leuven (CDR
 - KOTK financing
 - Multicenter validation study vs ⁶⁸Ga-Dotatate PETMR ongoing
- **Tracer use in preclinical trials:** theranostic studies KU Leuven – 2020-22
- **Tracer reimbursement for routine use:** submission expected in 2022
- **Planned routine use**
 - better planning/FU of RNT patients with neuro-endocrine tumours
 - no ⁶⁸Ga generator needed = *savings of 120 k€/yr*
 - magistral use possible (¹⁸F label)



$\Delta\tau = 5$ years

The role of FANC/AFCN for new radiopharmaceuticals

- **Standardized consensus ICF text for radiation burden part in PET / diagnostic imaging studies**
 - in 4 languages (2019 – together with EC chair + FANC head RP dr Sylvaine Carbonnelle)
 - see reference website Belnuc
 - timelines improved drastically since then
 - please adhere to it
- **3 main application forms of interest in RP trial and clinical use :**
 1. Use of an (existing) product in clinical trial : shortest form
 2. Use of a radiofarmakon in the “permit to supply for in vivo/in vitro use “ (= clinically)
 - more complex IMPD and quality questions
 - simplification possible ?
 - Dr. Frank Hardeman, dir-gen FANC okt 2021 “there should be no overlap between FAGG and FANC authority”

 federaal agentschap voor nucleaire controle Departement Gezondheid en leefmilieu Dienst Bescherming van de gezondheid	
AANVRAAGFORMULIER ¹ VOOR EEN VERGUNNING VOOR HET GEBRUIK VAN EEN RADIOACTIEF PRODUCT IN EEN KLINISCHE PROEF OF EEN KLINISCH ONDERZOEK	
1. De titel van de klinische proef of klinisch onderzoek (met inbegrip van het EudraCT-nummer):	
2. Samenvatting van de klinische proef of klinisch onderzoek, met inbegrip van de geschatte duur ervan:	

 federaal agentschap voor nucleaire controle Departement Gezondheid en leefmilieu Dienst Bescherming van de gezondheid	
AANVRAAGFORMULIER ¹ VOOR OPNAME VAN EEN RADIOACTIEF PRODUCT IN EEN VERGUNNING ² VOOR HET TER BESCHIKKING STELLEN VAN RADIOACTIEVE PRODUCTEN VOOR IN VIVO OF IN VITRO GEBRUIK IN DE (DIER)GENEESKUNDE	

<https://fanc.fgov.be/nl/klinische-proef-klinisch-onderzoek>

<https://fanc.fgov.be/nl/documents/aanvraagdossier-voor-vivo-vitro-gebruik>

<https://afcn.fgov.be/fr/professionnels/professions-medicales/medecine-nucleaire/essai-clinique-ou-investigation-clinique>

The role of FANC/AFCN for new radiopharmaceuticals

3. First time use in clinic : justification report – most extensive

- needed for each radiopharmaceutical ?



Points of potential amelioration to work on together :

- TAT times undefined, often last received approval (EC/FAGG/FANC)
- Avoid too much overlap with IMPD information (in permit requests)
- Changes in legislation / guidance / documentation :
 - more direct line of communication through BELNUC (and/or professional organisation)
 - cf. previous initiatives “*working groups radiation protection*” 2010

<https://fanc.fgov.be/nl/klinische-proef-klinisch-onderzoek>

<https://afcn.fgov.be/fr/professionnels/professions-medicales/medecine-nucleaire/essai-clinique-ou-investigation-clinique>

 federaal agentschap voor nucleaire controle Departement Gezondheid en Leefmilieu Dienst Bescherming van de Gezondheid
STUDIE TER RECHTVAARDIGING VAN EEN NIEUWE MEDISCHE HANDELING
Een handeling die kan leiden tot een blootstelling aan ioniserende stralingen moet, vooraleer ze de eerste maal vergund of aangenomen wordt voor veralgemeend gebruik, gerechtvaardigd zijn door de voordelen die ze biedt, nadat met alle voor- en nadelen rekening werd gehouden, deze op het gebied van de gezondheid inbegrepen. In deze gevallen dient een studie ter rechtvaardiging te worden toegevoegd aan het aanvraagdossier. Dit document is de leidraad voor het indienen van een studie ter rechtvaardiging. Geeft bij verwijzing naar artikels, handleidingen, etc. steeds gedetailleerd aan waar de informatie kan gevonden worden in het betrokken document (hoofdstuk, pagina, ...)!
Gegevens indiener rechtvaardigingsstudie: Naam: Prof.dr. Koen Van Laere Adres: Nucleaire Geneeskunde, E901, UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven Contactperso(o)n(en) + emailadres: idem, koen.vanlaere@uzleuven.be
Gegevens nieuwe medische handeling Deze studie betreft: - o een nieuw type toestel - o een nieuw medisch hulpmiddel met ingekapselde bron (verder kortweg medisch hulpmiddel) ☒ o een nieuw radiofarmacon - o een nieuwe handeling met een bestaand type toestel/medisch hulpmiddel/radiofarmacon (ga direct naar punt B)
Ravensteinstraat 36, 1000 Brussel Tel. : 02/289.21.11 Fax. : 02/289.21.12 Elke inlichting betreffende het onderwerp kan worden verkregen bij:

The role of the TRRI-CTRI – original setup and goal

Radiofarmaceutische producten bestaan uit een heterogene groep van producten met verschillende statuten: farmaceutische specialiteiten, grondstoffen voor magistrale bereidingen, medische hulpmiddelen. Dit leidde er toe dat momenteel er binnen ons instituut verscheidene raden bevoegd waren. Door het invoeren van het nieuwe vergoedingssysteem wordt de expertise omtrent de radiofarmaceutische producten gebundeld in één orgaan: de Technische raad voor radio-isotopen. Het centraliseren van de procedures beoogt daarnaast een eenduidiger en transparanter vergoedingssysteem voor deze producten.

Laatst aangepast op 01 juni 2015

- centralisation
- uniformisation
- transparency

“5 objective criteria by which reimbursement is given as a function of the VALUE of the radiopharmaceutical”

VALUE

1. efficacy
2. safety
3. applicability
4. (patient) comfort
5. comparison to existing methods/products

KB 22/5/2014

Een belangrijk aspect in de nieuwe regelgeving is het vaststellen van de vergoedingsbasis in functie van de waarde van het radiofarmaceutisch product. De waarde van een radiofarmaceutisch product wordt gedefinieerd als het geheel van alle relevante eigenschappen zoals de doeltreffendheid, de veiligheid, de toepasbaarheid en het comfort, die tezamen bepalend zijn voor de plaats van het radiofarmaceutisch product binnen de therapie en/of diagnostiek in vergelijking met andere beschikbare behandelings- of diagnosemogelijkheden.

Un aspect important de cette nouvelle réglementation est la fixation de la base de remboursement en fonction de la valeur du produit radio-pharmaceutique. La valeur d'un produit radio-pharmaceutique est définie comme l'ensemble de toutes ses propriétés pertinentes, comme l'efficacité, la sécurité, l'applicabilité et le confort, qui sont, ensemble, déterminants pour la place du produit radio-pharmaceutique au sein du traitement et/ou du diagnostic en comparaison avec les autres possibilités disponibles de traitement ou de diagnostic.

The role of the TRRI-CTRI – price setting

KB 22/5/2014 Art 10.

Art. 10. De vergoedingsbasis van een radiofarmaceutisch product moet aan de volgende voorwaarden voldoen.

a) Een radiofarmaceutisch product waarvoor geen vergelijkbaar alternatief binnen de radiofarmaceutisch producten bestaat, krijgt een vergoedingsbasis die in overeenstemming is met de aangetoonde waarde. Hierbij wordt eveneens rekening gehouden met de samenstelling van het radiofarmaceutisch product.

b) Voor een radiofarmaceutisch product, dat een waarde heeft die gelijkaardig is aan een ander reeds vergoedbaar radiofarmaceutisch product, mag de vergoedingsbasis ervan niet hoger liggen dan deze van dat reeds aangenomen radiofarmaceutisch product. Hierbij wordt eveneens rekening gehouden met de samenstelling van het radiofarmaceutisch product.

Als de Raad vaststelt dat het gaat om een radiofarmaceutisch product met een hogere waarde, kan een vergoedingsbasis worden vastgesteld die hoger is dan deze van de andere reeds aangenomen radiofarmaceutische producten.

Art. 10. La base de remboursement d'un produit radio-pharmaceutique doit répondre aux conditions suivantes.

a) Un produit radio-pharmaceutique pour lequel il n'existe pas d'alternative comparable au sein des produits radio-pharmaceutiques, reçoit une base de remboursement qui correspond à la valeur démontrée. Il est, pour ce faire, tenu compte également de la composition du produit radio-pharmaceutique.

b) Pour un produit radio-pharmaceutique qui présente une valeur similaire à celle d'un autre produit radio-pharmaceutique remboursable, la base de remboursement ne peut dépasser celle de ce produit radio-pharmaceutique déjà admis. Il est, pour ce faire, tenu compte également de la composition du produit radio-pharmaceutique.

Lorsque le Conseil constate qu'il s'agit d'un produit radio-pharmaceutique d'une valeur supérieure, une base de remboursement supérieure à celle des produits radio-pharmaceutiques déjà admis peut être fixée.



- re-evaluation should be possible “progressive insight”, e.g. 5- or 10-yearly
- better value / cost saving RIZIV > create margin for novel developments

The production cost of a radiopharmaceutical

- Different production methods

- ^{68}Ga generator, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -generator
- Cyclotron based (any ^{18}F -tracer)
- RNT kit reconstitution/handling (^{177}Lu -PSMA)

- Depends on :

- infrastructure (isolator, GMP facility, chain,...)
- personnel
- base substances, reagentia
- overhead, permits, waste management,..
- development costs !

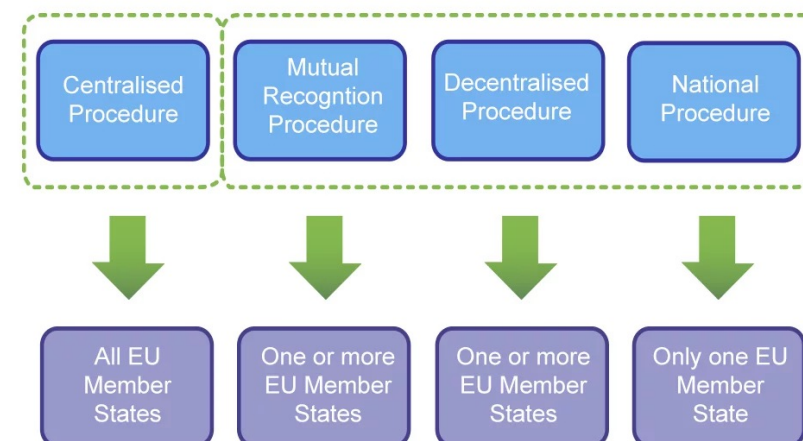


- Collaborate and scientifically discuss transparent framework (both academia and industry) how to calculate a reasonable reimbursement cost (focus production quality and medical **value**) (e.g. short-lived PET tracers)
- Including development costs (e.g. conducted phase I/II/III studies)

FAMPH : Marketing Authorisation for RP

- **Phase I-III studies to be organised**
 - unless WEU : Well Established Use > 10 years (e.g. FDG)
 - not feasible for single academic center
 - “informed consent” procedure : negotiate with MA holder
 - share module 3-4-5 (eg. production, indications, studies)
- **Coverage : country-wide versus EU**
 - centralised versus decentralised
 - price for registration MA via CP-EU
 - Registration MA: 296.500 €
 - Variations :
 - type IA: 3 300 €
 - to type II: 66 800 €- 89 000 €
 - Annual fee: 106 300 €
 - Price reductions possible - advanced therapy, orphan product, small sized enterprise...

EU marketing authorisation procedures



Marketing Authorisation for RP

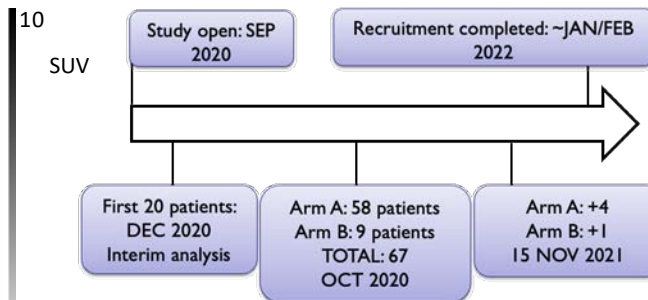
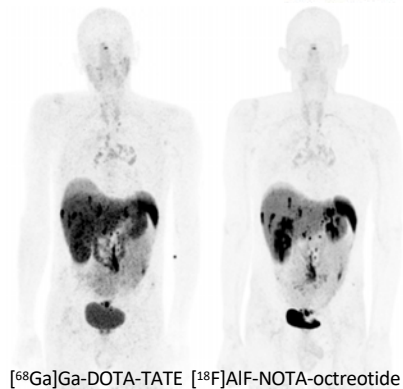
- **It is not feasible to have MA's for all/niche products such as (diagnostic) radiopharmaceuticals**
 - solution : magistral preparations (under GMP so that quality is guaranteed !)
 - legislation :
 - hospital pharmacy preparation
 - “ruling” (and FAMPH standpoint?) :
 - if MA exists in country – then magistral preparations “at an industrial level” are prohibited
 - what is industrial (market share) ?
 - versus national or EU market ?
- **What if there is no reimbursement for a radiopharmaceutical with MA ?**
 - magistral preparation still allowed (patient need)
 - downside : generalized availability may be hampered (e.g. ^{177}Lu tathera, ^{177}Lu -PSMA,...)

Some examples of great multicenter collaboration/BE initiatives

^{18}F -AIF-octreotide phase II/III non-inferiority trial



Flemish Interuniversity Registration Study



- ❖ Arm A: non-inferiority lesion detection in 75 patients
- ❖ Arm B: PET/MRI validation study (10-20 patients)

^{177}Lu -PSMA and ^{177}Lu -Dotatate

AZ Groeninghe - Bordet - UZ Leuven

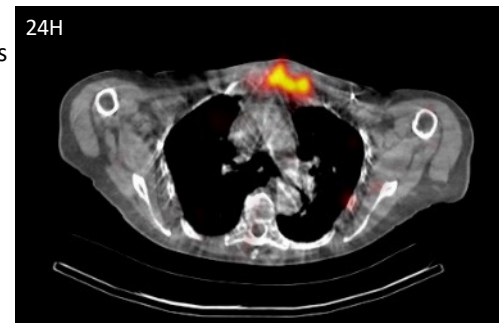
- including magistral preparations dossiers TRRI/FANC

WHY REINVENT THE WHEEL WHEN YOU DON'T HAVE TO?



PRECIRIX®

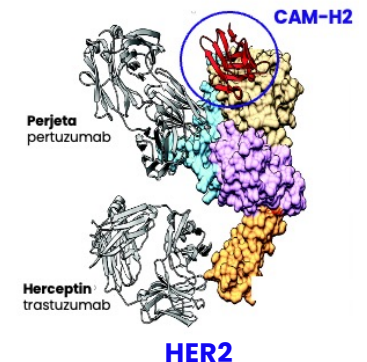
spin-off of VUB's Molecular Imaging (MIMA) – T. Lahoutte et al.



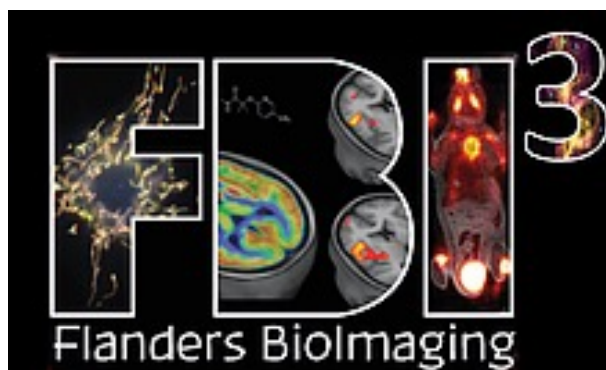
Confirmed cancer targeting

Short biological half-life (7.7 hours)

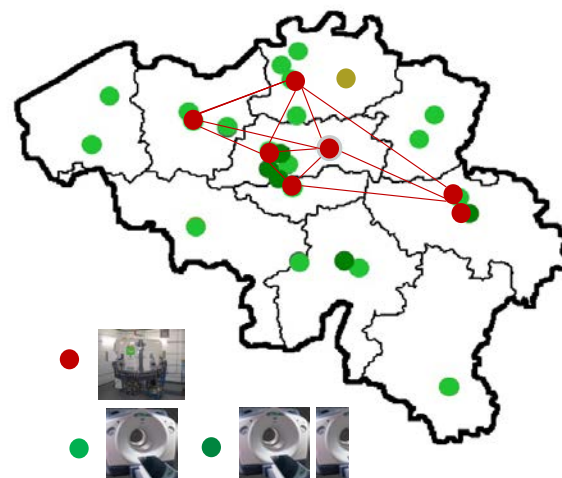
CAM-H2-II31



How to improve PET ligand availability and collaboration a Belgian ($^{18}\text{F}/\dots$) RP hub ?



imaging core
facilities





A role for BELNUC in widespread acceptance of radiopharmaceutical innovation ?

Stakeholders



+ YOU

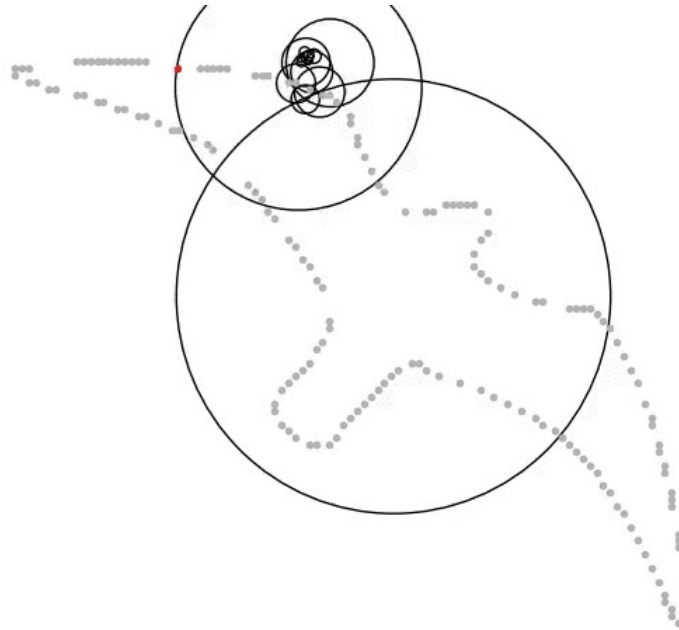
- FANC
- FAGG
- RIZIV / TRRI
- Pharmaceutical industry
- Imaging industry



- Propose to form a **working group within BELNUC of NM physicians + radiopharmacists**
 - Interested, actively involved partners
 - Innovation platform
 - how to better make use of our (RP and technology) resources
 - organise **trial network collaboration** (eg. ARTN)
 - driven by the final goals of **improved availability** and **value-based reimbursement** of radioligands for **diagnosis and therapy**



By collaboration we can fly



If interested to join the Belgian RP innovation workgroup contact: secretary@belnuc.be