

УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ
СТУДИСКА ПРОГРАМА ПО ФАРМАЦЕВТСКИ НАУКИ



ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**ФИЗИБИЛИТИ СТУДИЈА ЗА ВОСПОСТАВУВАЊЕ НА ПРОИЗВОДСТВО НА
 ^{64}Cu И ^{89}Zr РАДИОИЗОТОПИ И РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ**

**FEASIBILITY STUDY FOR THE ESTABLISHMENT OF PRODUCTION OF ^{64}Cu
AND ^{89}Zr RADIOISOTOPES AND RADIOPHARMACEUTICALS**

м-р Катерина Колевска

Штип, декември 2023 г.

Комисија за утврдување на подобноста на темата

Претседател проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска,
редовен професор,
Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Член проф. д-р Елена Дракалска-Серсемова,
вонреден професор,
Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Член проф. д-р Бистра Ангеловска,
редовен професор,
Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Членови на Комисија за оценка и одбрана за докторска дисертација

Интерен ментор проф. д-р Бистра Ангеловска,
редовен професор,
Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Екстерен ментор проф. д-р Ана Угринска,
вонреден професор,
Медицински факултет – Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје

Претседател проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска,
редовен професор,
Факултет за медицински науки
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Член проф. д-р Генка Петрова,
редовен професор,
Фармацевтски факултет,
Медицински универзитет – Софија, Бугарија

Член проф. д-р Елена Дракалска-Серсемова,
вонреден професор,
Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Научно поле Фармација

Научна област Радиофармација

datum на одбрана 18.12.2023 г.

datum на промоција _____ г.

Благодарност

Благодарност до мојот интерен ментор, проф. д-р Бистра Ангеловска, за несебичната професионална и академска помош, за поддршката и мотивацијата, како и за ангажираноста и посветеноста за време на изведбата на трудот.

Благодарност до мојот екстерен ментор, проф. д-р Ана Угринска, за целокупната поддршка и помош, за поттикнување на мојата иницијативност и развој на мојот истражувачки пристап.

Благодарност до проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска за поддршката и ангажираноста во текот на целиот тек на докторските студии и за стручната помош за изведба на овој труд.

Благодарност до проф. д-р Генка Петрова за несебично пружената помош и врвна експертиза за изведба на оваа докторска дисертација.

Благодарност до моите соработници од Одделот за производство на радиоизотопи и радиофармацевтски препарати на Универзитетски институт за позитронско-емисиона томографија, за укажаната поддршка и разбирање и извонредната соработка.

Благодарност до моето семејство за безусловната поддршка во мојот професионален развој.

Оваа дисертација ја посветувам на сите што се залагаат за примена на научните достигнувања во благородни цели.

Рецензирани и објавени трудови

1. Kolevska, K., Atanasova-Lazareva, M., Chochevska, M., Velichkovska, M., Jolevski, F., Tripunoski, T., Memeti, S., Ugrinska, A., & Angelovska B. (2023). Design of feasibility study for the establishment of production of zirconium-89 radioisotope and implementation of ⁸⁹Zr-radiopharmaceuticals in clinical practice in the Republic of North Macedonia. Archives of Public Health, 15 (1), 95-104.
2. Kolevska, K., Ugrinska, A., & Angelovska, B. (2023). Estimation on clinical justification for the establishment of copper-64 radioisotope production and copper-64 radiopharmaceuticals application. Knowledge - International Journal , 59(4), 263–268. ISSN: 2545-4439 (Online), 1857-923X (Printed).

ФИЗИБИЛИТИ СТУДИЈА ЗА ВОСПОСТАВУВАЊЕ НА ПРОИЗВОДСТВО НА ^{64}Cu И ^{89}Zr РАДИОИЗОТОПИ И РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

Краток извадок

Воспоставувањето на производство на радиофармацевтски препарати во земјите во развој е предизвик, главно, од економска гледна точка. Оваа физибилити студија претставува објективна анализа на многу аспекти во реализацијата на идејата за воведување нови радиофармацевтски препарати. Физибилити студијата за воспоставување на производство на радиоизотопи бакар-64 (Cooper-64/ ^{64}Cu) и циркониум-89 (Zirconium-89/ ^{89}Zr) е оригинално дизајнирана и ги вклучува следните аспекти: анализа на потребите, истражување на пазарот, техничка физибилити анализа, економска анализа, преглед, анализа на сите податоци и заклучок за физибилност.

Анализата на потребите има за цел да утврди дали клиничката примена на ^{64}Cu и ^{89}Zr -радиофармацевтски препарати е можна и оправдана кај нас. Оваа анализа вклучува преглед на примената на ^{64}Cu и ^{89}Zr -радиофармацевтски препарати во клиничките испитувања, како и статистички преглед на податоците поврзани со малигните заболувања. Истражувањето на пазарот е спроведено за да се дефинира географското влијание на пазарот и вклучува дистрибуција на медицинските циклотрони во Европа, како и локациите за производство на радиоизотопите бакар-64 и циркониум-89 во Европа. Оценката на техничката изводливост се базира на анализа на техничките капацитети на производствената локација – Универзитетски институт за позитронска емисиона томографија (УИ ПЕТ), во однос на просторот и опремата неопходни за производство на радиоизотопите бакар-64 и циркониум-89. Економската анализа вклучува финансиска и фармакоекономска анализа, со цел да се оцени оправданоста на воведувањето на нови радиофармацевтски препарати во клиничката пракса. Во оваа физибилити студија беше извршена анализа на трошоците за производство на радиоизотопите бакар-64 и циркониум-89 и радиофармацевтските производи [^{64}Cu][Cu(ATSM)] и ^{89}Zr -trastuzumab. Направена е анализа трошок-придобивка со цел да се направи проценка на

трошоците и користа на пациентите за кои би се користел ^{89}Zr -trastuzumab наспроти биопсија, како алтернативна постапка за споредба.

Резултатите од спроведените анализи покажаа и предизвици и можности. Прегледот од статистиката за рак во Република Северна Македонија споредено со земјите на Европска Унија, Јужна Европа и во светот, покажува дека е рационално да се усвојат стратегии кои можат да придонесат за подобро управување со малигните заболувања на национално ниво. Истражувањето на пазарот покажа дека циклотроните се поретко застапени на Балканот, отколку во западноевропските земји, а на Балканскиот Полуостров нема производство на бакар-64 и циркониум-89. УИ ПЕТ има технички капацитет за производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr во однос на простор, но неопходна е дополнителна опрема. Финансиската анализа покажа дека интерното производство на двата радиоизотопи (бакар-64 и циркониум-89) во Институтот е поисплатливо отколку нивното набавување.

Клучни зборови: *бакар-64, циркониум-89, циклотрон, радиофармацевтски препарати, производство на радиоизотопи.*

FEASIBILITY STUDY FOR THE ESTABLISHMENT OF PRODUCTION OF ^{64}Cu AND ^{89}Zr RADIOISOTOPES AND RADIOPHARMACEUTICALS

Abstract

Establishing the production of radiopharmaceuticals in developing countries is a challenge, mainly from an economic point of view. A feasibility study provides an objective insight into many aspects of the feasibility of the idea of introducing new radiopharmaceutical. The feasibility study for establishing the production of copper-64 (^{64}Cu) and zirconium-89 (^{89}Zr) radioisotopes has been carefully designed and encompasses preliminary analysis, market research, technical feasibility analysis, economic analysis, data review, and a feasibility conclusion.

The preliminary analysis aims to assess whether the clinical application of ^{64}Cu and ^{89}Zr -radiopharmaceuticals in our country is possible and justified. This analysis comprises a review of the application of ^{64}Cu and ^{89}Zr -radiopharmaceuticals in clinical trials and a statistical data review regarding malignant diseases. The market research is conducted to define the geographical impact of the market, and it includes searches on the distribution of medical cyclotrons in Europe and production sites of copper-64 and zirconium-89 radioisotopes in Europe. The assessment of technical feasibility is based on the analysis of the technical capacities of the production site – University Institute of Positron Emission Tomography (UI PET), in terms of space and necessary equipment for the production of copper-64 and zirconium-89 radioisotopes. The economic feasibility estimation comprehends financial and pharmacoeconomic analysis, which aims to assess the justification for implementing a new radiopharmaceutical in clinical practice. In this phase, a cost analysis was performed to calculate the cost of production of both copper-64 and zirconium-89 radioisotopes and [^{64}Cu][Cu(ATSM)] and ^{89}Zr -trastuzumab radiopharmaceuticals at the University Institute for Positron Emission Tomography. A cost-benefit analysis was also performed to assess the cost-benefit ratio of either testing patients with ^{89}Zr -trastuzumab PET/CT or biopsy as the comparison alternatives.

The results of these analyses have revealed both challenges and opportunities. The review of cancer statistics in the Republic of North Macedonia compared to the

countries of the European Union, southern Europe and the world shows that it is rational to adopt strategies that can contribute to better management of malignant diseases at the national level. Market research has shown that cyclotrons are less common in the Balkans than in Western European countries, and there is no production of copper-64 and zirconium-89 on the Balkan Peninsula. UI PET possesses the technical capacity for the production of ^{64}Cu and ^{89}Zr in terms of space, but additional equipment is required. The financial analysis has demonstrated that in-house production of both radioisotopes (copper-64 and zirconium-89) is more profitable than their purchase.

Key words: *copper-64, zirconium-89, cyclotron, radiopharmaceutical preparations, radioisotope production.*

Кратенки

- Bq - becquerel - бекерел
- Ci - Curie - кири
- EC – electron capture – електронски зафат
- FDA - Food and Drug Administration - Управа за храна и лекови (FDA) е сојузна агенција на Министерството за здравје и социјални услуги на САД
- GBq - gigabecquerel - гигабекерели
- GMP - ДПП - Good Manufacturing Practice - Добра производна пракса
- GC – gas chromatography – гасна хроматографија
- HER2 - human epidermal growth factor receptor-2 - хуман епидермален фактор на раст рецептор-2
- HPLC - High Performance Liquid Chromatography - високоперформансна течна хроматографија
- ICP-MS - Inductively coupled plasma-mass spectrometry - индуктивно спрегната плазма – масена спектрометрија
- IAEA - МААЕ - International Atomic Energy Agency - Меѓународна агенција за атомска енергија
- min - minute - минута
- MeV - megaelectronvolt - мегаелектронволт
- h - hour - час
- PET - ПЕТ - Positron Emission Tomography/ Позитронско-емисиона томографија
- PET/CT - ПЕТ/КТ - Positron Emission Tomography with Computer Tomography – Позитронско-емисиона томографија во комбинација со компјутерска томографија
- PET/MRI - Positron emission tomography–magnetic resonance imaging - Позитронско-емисиона томографија во комбинација со магнетна резонанца
- QC - Quality control - контрола на квалитет
- s - seconds
- $t_{1/2}$ - half-life - период на полураспаѓање

- TLC - Thin Layer Chromatography - тенкослојна хроматографија
- WHO - World Health Organization - Светска здравствена организација
- EMA - European Medicines Agency - Европска агенција за лекови
- MBq - megabecquerel - мегабекерел
- TRT - targeted radionuclide therapy – насочена радионуклидна терапија
- МКД – македонски денар
- УИ ПЕТ – Универзитетски институт за позитронско-емисиона томографија

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	9
2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА	11
2.1. Бакар (^{64}Cu) радиоизотоп	11
2.1.1. Производство на бакар (^{64}Cu) радиоизотоп	12
2.1.2. ^{64}Cu радиохемиски аспекти	14
2.1.3. ^{64}Cu -радиофармацевтици	16
2.2. Циркониум (^{89}Zr) радиоизотоп	18
2.2.1. Производство на циркониум (^{89}Zr) радиоизотоп	19
2.2.2. ^{89}Zr радиохемиски аспекти	21
2.2.3. ^{89}Zr -радиофармацевтици	22
3. ЦЕЛ НА ТРУДОТ	24
4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	25
4.1. Прелиминарна анализа	25
4.1.1. Истражување за клиничка опфатеност на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици	25
4.1.2. Анализа на застапеност на малигни заболувања во РС Македонија	26
4.2. Истражување на пазар	26
4.3. Анализа на техничка физибилност	27
4.4. Економска анализа	28
4.4.1. Анализа на трошоци	28
4.4.2. Анализа трошок-придобивка	31
5. РЕЗУЛТАТИ	32
5.1. Прелиминарна анализа	32
5.1.1. Резултати од истражување за клиничка опфатеност на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици	32
5.1.2. Резултати од анализа на застапеност на малигни заболувања во Република Северна Македонија	33
5.2. Истражување на пазар	39

5.2.1.	Резултати од истражување за дистрибуција на медицински циклотрони во Европа	39
5.2.2.	Производни локации на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи во Европа	40
5.2.3.	Истражување на цените на радиоизотопи ^{64}Cu и ^{89}Zr	41
5.2.4.	Истражување на потенцијалните можности за пласман на произведените радиоизотопи по рентабилна цена.	41
5.3.	Анализа на техничка физибилност	41
5.4.	Економска анализа	42
5.4.1.	Резултати од систематски преглед на литература	42
5.4.2.	Резултати од анализа на трошоци за производство на бакар-64 радиоизотоп и ^{64}Cu -радиофармацевтик	45
5.4.3.	Резултати од анализа на трошоци за производство на циркониум-89 радиоизотоп и ^{89}Zr -радиофармацевтик	49
5.4.4.	Резултати од трошок-придобивка анализа.....	57
5.4.5.	Почетната инвестиција за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи	63
6.	ДИСКУСИЈА	64
7.	ЗАКЛУЧОК.....	77
8.	КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА	79

1. ВОВЕД

Радиофармацевтски препарати или радиофармацевтици се медицински производи кои, кога се подготвени за употреба, содржат еден или повеќе радионуклиди (радиоактивни изотопи) наменети за медицински цели: дијагностицирање, одредување на стадиум на болест, следење на третман или обезбедување терапија (Ph. Eur. 10.0, 2016 и USP-NF 2021).

Во однос на радиофармацевтиците што се користат за визуализација со позитронско-емисиона томографија (ПЕТ) примената на радиометалите во нуклеарната медицина во светски рамки бележи континуиран прогрес. Краткоживеечките радиометали се соодветни за комбинација со лиганди што манифестираат брза фармакокинетика (на пр. мали молекули или пептиди), додека долгоживеечките радиометали се соодветни за визуализација на бавни биолошки процеси, како што е биодистрибуција на антитела (имуно-ПЕТ). И двата, ^{64}Cu и ^{89}Zr , се радиометали кои во последнава деценија бележат зголемена примена како во претклиничките, така и во клиничките истражувања. ^{64}Cu е радионуклид со полуживот од 12.7 h. Тој се распаѓа со β^+ (17.9%) енергија, погодна за ПЕТ-визуализација и со β^- (39.0%), што овозможува терапија. Се користи за обележување на мали молекули и пептиди, како и за антитела и наночестички преку соодветни хелирачки агенци. Полуживотот на ^{89}Zr е 78.4 h, што соодветствува со биолошкиот полуживот на моноклоналните антитела, и затоа тој е погоден за ПЕТ-визуализација со антитела (имуно-ПЕТ).

Усовршување на методите и процесите за производство на радиоизотопите на ^{64}Cu и ^{89}Zr ја зголемија достапноста на овие радиометали, а воедно и нивната примена во дизајнирање на нови ПЕТ радиофармацевтици. Развојот на техниките за радиообележување, и на нови хелирачки агенци, придонесе за зголемување на бројот на нови радиофармацевтици во претклиничките и клиничките студии. Фактот дека ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопите се произведуваат со медицински циклотрон, овозможува производните ПЕТ центри да воспостават производство на овие радиометали, како и производство на радиофармацевтици базирани на овие радионуклиди. Зголемениот интерес за антитела и имуноконјугати, исто така, ја промовира употребата на овие радиометали. Со постојаните истражувања и усовршување на технологијата и радиохемиските техники, трошоците за производство на овие радионуклиди

постепено се намалуваат, што ги прави достапни по прифатливи цени. Вообичаените методи за добивање и на двата изотопа вклучуваат озрачување на медиум за озрачување во цврста форма со забрзани честички протони, во медицински циклотрони, со енергии од 10–18 MeV.

Со оглед на фактот дека единствениот циклотрон во земјава се наоѓа во Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија, се рационализира идејата за изработка на студија за физибилност за производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици во овој Институт. Оваа физибилити студија е дизајнирана да обезбеди објективна анализа, истражување на пазарот, анализа на техничка изводливост, економска анализа, преглед и анализа на сите податоци и заклучок за можниот импакт на радиофармацевтиците базирани на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопите врз клинички одлуки во дијагностицирањето на малигните заболувања во земјава.

2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА

2.1. Бакар (^{64}Cu) радиоизотоп

Бакарот (Cu) е преоден метал со атомски број 29, релативно изобилен (68 ppm) во Земјината кора, каде што главно се наоѓа во форма на халкоцит, халкопирит и малахит, а понекогаш и како слободен метал. Во човечкото тело бакарот се јавува на ниво од 1 ppm, главно врзан за протеини. Бакарот е вклучен во повеќе физиолошки процеси, како кофактор за бројни ензими, како што се „Cu/Zn супероксид дисмутаза“, „цитохром-С-оксидаза“, „тирозиназа“, „церулоплазмин“ и други протеини (Calabria & Schillaci, 2020; IAEA, 2016a и IAEA, 2022).

Бакар ($Z = 29$) има два стабилни изотопи, ^{63}Cu (69.15 %) и ^{65}Cu (30.85 %), и 27 радиоизотопи. Помеѓу нив, има четири позитронски емитери, ^{60}Cu ($t_{1/2} = 23.7$ min, 93 % β^+), ^{61}Cu ($t_{1/2} = 3.33$ h, 61 % β^+), ^{62}Cu ($t_{1/2} = 9.7$ min, 98 % β^+) и ^{64}Cu ($t_{1/2} = 12.7$ h, 19% β^+ , 38 % β^-), и еден електронски емитер, ^{67}Cu ($t_{1/2} = 61.83$ h, 100 % β^-). Бакар-64 (^{64}Cu) поседува единствени карактеристики на распаѓање што го прават повеќенаменски радионуклид со многу потенцијални примени. Се распаѓа со полуживот од 12,7 часа преку три начини: позитронска емисија (17,5 % β^+), бета емисија (38,5 % β^-) и електронски зафат (44,0 % EC). Позитронската емисија има ниска енергија што овозможува добивање слики со висока резолуција. Истовременото постоење на позитронска и бета-емисија наметнува висока локална доза на зрачење на клеточно ниво, погодно за насочена радионуклидна терапија (TRT - targeted radionuclide therapy). Од друга страна, распаѓањето преку заробувањето електрони, проследено е со емисија на Auger-електрони што ја зголемува цитотоксичната моќ, кога радионуклидот се наоѓа во близина или во клеточните јадра (Brandt et al., 2018; Jalilian & Osso, 2017; IAEA, 2022). Овие уникатни физички својства (полуживот и начин на распаѓање) на ^{64}Cu го прават погоден за визуализација со позитронско-емисиона томографија и за радиотерапија, поради што ^{64}Cu се класифицира како тераностички радионуклид.

Концептот на тераностика ги обединува дијагностиката и терапијата, обезбедувајќи индивидуализиран третман на пациентот, при што присуството и обемот на молекуларна цел за специфичен терапевтски модалитет прво се

одредуваат со дијагностички средства. Терапевтските агенси стануваат попречини и специфични за целите. Исходот од третманот зависи од квантитативната проценка на целното присуство и промените во метаболизмот, што може да се постигне преку визуализација. Во контекст на нуклеарната медицина, соодветната технологија ја разгледува употребата на радиоактивни дијагностички и терапевтски агенси. Главниот услов на препаратите што содржат радионуклиди е да имаат слични хемиски, физичко-хемиски и биолошки својства. Таков дијагностички препарат се користи како сурогат за потенцијалниот терапевтски препарат за локализирање и одредување стадиум на болеста, да се испита биодистрибуцијата и дозиметријата за оптимизација на терапевтската доза, како и да го следи одговорот на третманот (Velikyán, 2014).

2.1.1. Производство на бакар (^{64}Cu) радиоизотоп

Бакар-64 може да се произведува со помош на реактор или циклотрон. Различните методи на производство доведуваат до производи со различна радионуклидна, радиохемиска и хемиска чистота, со соодветен принос и специфична активност. Највисока специфична активност сепак се постигнува со циклотрон со зрачење на збогатен никел-64 (^{64}Ni) на соодветна потпорна подлога (solid target system – систем на медиум за озрачување во цврста форма). Производниот пат $^{64}\text{Ni}(p, n)^{64}\text{Cu}$, првично предложен од Szelecsényi et al., 1993, дополнително е развиен во неколку други лаборатории (McCarthy et al., 1997; Obata et al., 2003; Avila-Rodriguez et al., 2007 и Qaim, 2011). Производството на ^{64}Cu со користење на циклотрон со ниска/средна енергија е добро воспоставено, а повеќето центри применуваат протони од 11-15 MeV енергија за зрачење на изотопски збогатен ^{64}Ni (Matarrese et al., 2010; Jeffery et al., 2012; Rayyes, & Ailouti, Y., 2013; Ohya et al., 2016; Xie et al., 2017 и Jauregui-Osoro et al., 2021). Производството на ^{64}Cu ги вклучува следниве чекори:

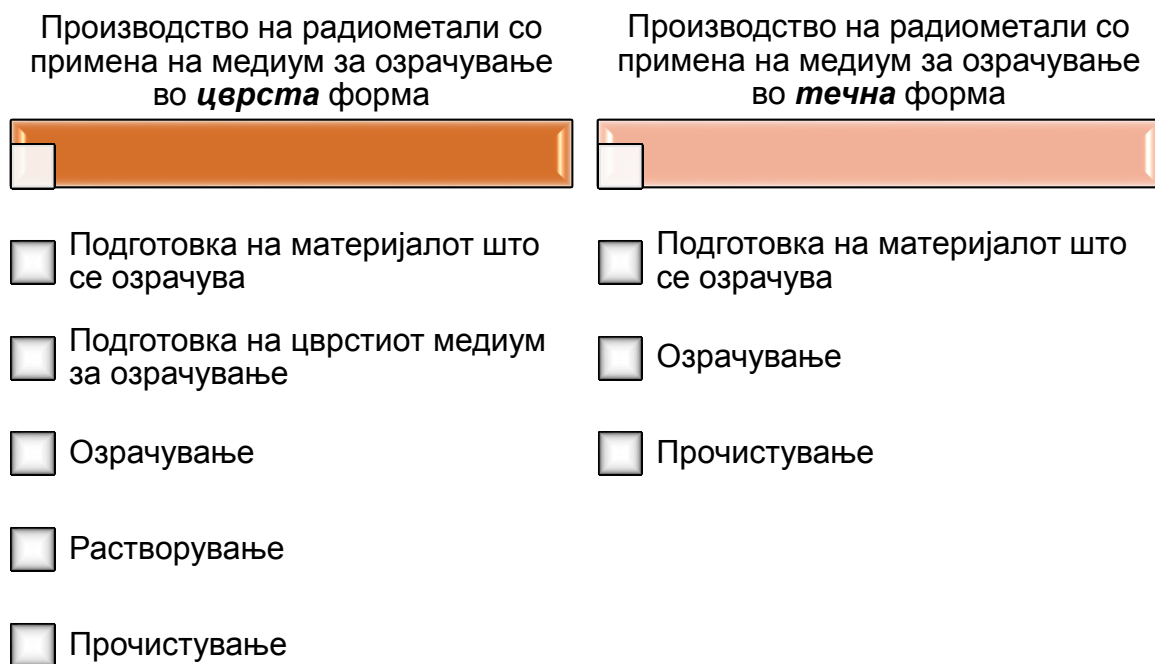
- подготовка на медиумот за озрачување: електроталожење на ^{64}Ni на соодветна инертна подлога (најчесто златен диск);
- озрачување: ^{64}Ni електробложениот диск се озрачува со помош на циклотрон за да се произведе ^{64}Cu ;
- радвојување на ^{64}Cu : растворање на озрачениот медиум со хлороводородна киселина, проследено со радионуклидно прочистување

преку јоноизменувачка колона, со што се добива ^{64}Cu во форма на $^{64}\text{CuCl}_2$.

Поради високата цена на збогатениот ^{64}Ni (ниска природна застапеност) и економичноста на процесот, се применува обработка, односно обновување и рециклирање на ^{64}Ni за негова понатамошна употреба (Avila-Rodriguez et al., 2019).

Во последниве години, со цел да се скрати и поедностави процесот на производство на ^{64}Cu , развиени се методи за производство со примена на медиум за озрачување во течна форма, $^{64}\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Alves et al., 2017; Alves et al., 2018 и do Carmo et al., 2018).

На слика 1 се прикажани главните фази во производство на бакар-64 радиозотоп, во зависност од тоа каква форма на медиум за озрачување се применува.



Слика 1. Производство на радиометал во нискоенергетски циклотрон со медиум за озрачување во цврста и течна форма („цврста“ и „течна“ патека)

Figure 1. Solid and liquid routes to produce radiometals in a medical low energy cyclotron

2.1.2. ^{64}Cu радиохемиски аспекти

Најважна од оксидационите состојби на бакарот при производство на радиофармацевтски препарати е двовалентниот Cu(II) , поради неговата инхерентна стабилност во споредба со Cu(I) . За оксидациона состојба Cu(II) карактеристична е брза кинетика на размена на лиганди и способност да се формираат термодинамички стабилни координациски комплекси. Cu(I) , меѓутоа, може да биде значаен кога се истражува метаболизмот на бакар (McInnes et al., 2017).

Хелаторите за ПЕТ радиометали, како што е бакарот, се генерално бифункционални хелатори. Тие вклучуваат хелатор за координација на радиометалот и функционална група која може да реагира со биомолекулата (на пр., пептиди, протеини, антитела) формирајќи ковалентна врска помеѓу хелаторот и биомолекулата. Хелирачките лиганди за радиоактивните метални комплекси може да ја диктираат брзината со која металниот јон се ослободува *in vivo* или *in vitro*, биодистрибуцијата и фармакокинетиката на радиофармацевтскиот *in vivo* и, како и корисноста на радиофармацевтскиот препарат за обезбедување на полезни клинички информации (Jalilian & Osso, 2017 и Ma & Blower, 2016).

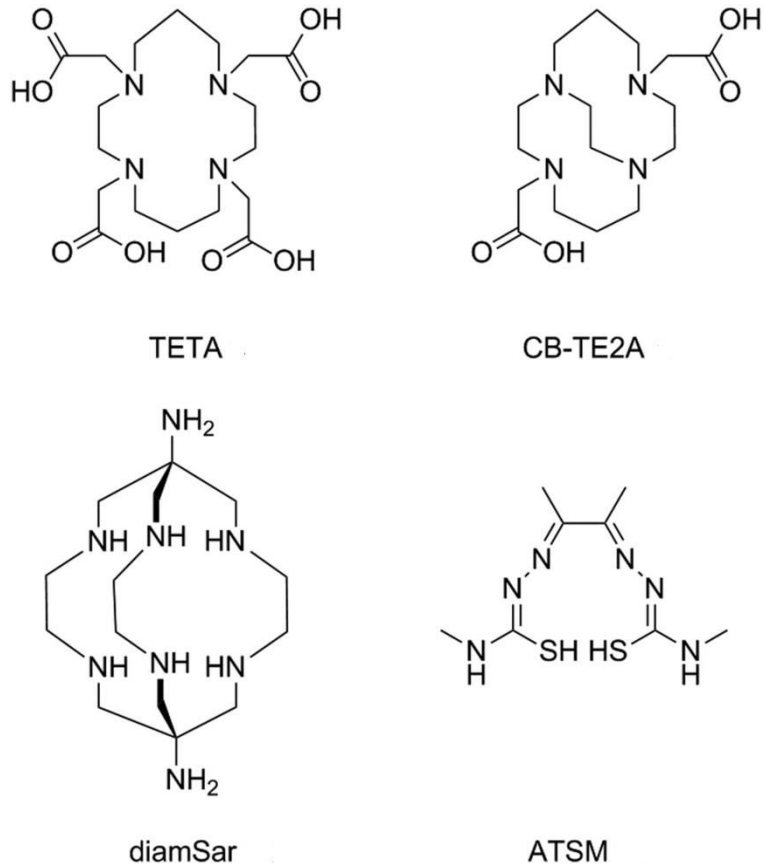
Во развојот на ^{64}Cu -радиофармацевтиците, структурата на хелаторот е од клучно значење за комплексирањето и врзувањето на $^{64}\text{Cu(II)}$ во кинетички и термодинамички стабилни биомолекули. Многу бакар хелирачки протеини (на пример, церулоплазмин, супероксид дисмутаза, металотионеин, бакар транспортери и шаперони) се способни *in vivo* да го истиснат бакарниот јон од хелаторот. Стабилноста на *in vivo* комплексот бакар-хелатор е критичен фактор за да се добие корисен радиофармацевтик за визуализација. Треба да се претпочитаат лиганди со поголема кинетичка инертност на декомплексирање на $^{64}\text{Cu(II)}$. Овој аспект е клучен за визуализација бидејќи значително ја менува биодистрибуцијата на ^{64}Cu : во многу случаи, присуството на интензивно преземање од црниот дроб со бавен клиренс на крвта може да биде показател за слободен радиоактивен ^{64}Cu . Феноменот на ^{64}Cu *in vivo* декомплексирање може да се должи на два различни механизми: трансхелација со други конкурентни молекули и редукција на $^{64}\text{Cu(II)}$ во $^{64}\text{Cu(I)}$ којшто покажува различни својства на координација (Calabria & Schillaci, 2020; IAEA, 2022).

Хелирачките лиганди може да бидат ациклични, циклични и вкрстено-премостени системи.

Најважните ациклични бакарни хелатори се бис(тиосемикарбазоните), кои лесно реагираат со Cu^{2+} за да создадат неутрални, стабилни и релативно липофилни органобакарни комплекси. Комплексите на ^{64}Cu со тиосемикарбазоните се всушност посебна класа на ^{64}Cu -радиофармацевтици за коишто редокс однесувањето на радиометалот е суштински за нивниот начин на дејствување (Brandt et al., 2018 и Jalilian & Osso, 2017).

Најмногу користена класа на хелатори (слика 2) за ^{64}Cu се макроцикличните полиаминокарбоксилати и нивните деривати (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA; 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,4,8,11-tetraacetic acid, TETA) и вкрстено-премостените циклични полиаминокарбоксилати и деривати (Calabria & Schillaci, 2020).

Со цел да се развијат хелатори приспособени за подобро и постабилно комплексирање со ^{64}Cu , проучувани се новодизајнираните структури како sarcophagine diamSAR или вкрстено-премостени макроциклични системи како CB-TE2A (Cai et al.; 2010; Brandt et al., 2018; Di Bartolo et al., 2006; Kumar et al., 2015 и Price et al., 2016). Лигандите на sarcophagine (SAR) веројатно би биле најоптималните бакарни хелатори, преку овозможување на брзо инкорпорирање на бакар на собна температура во широк pH опсег од 4-9 и без негово ослободување (Boschi et al., 2018 и IAEA, 2022).



Слика 2. Примери на хелатори за комплексирање на ^{64}Cu

Figure 2. Examples of chelators reported for complexation of ^{64}Cu

Развојот за создавање и селекција на најдобрите хелатори за бакар е голем предизвик за континуирани истражувања, на повеќе истражувачки групи.

2.1.3. ^{64}Cu -радиофармацевтици

Биомедицинската примена на ^{64}Cu -радиофармацевтиците следи три главни стратегии:

- директна примена на ^{64}Cu како биолошки обележувач;
- комплексирање со редокс чувствителни лиганди (на пример, бистиосемикарбазони) кои ослободуваат ^{64}Cu по редукција во хипоксичните клетки;
- координација со бифункционални лиганди (на пр. тетрааза макроцикли) кои ковалентно се врзуваат за цели антитела, фрагменти на антитела,

пептиди, пептидни аналози или наночестички, за насочување кон тумор-асоцирани рецептори.

Директната примена на ^{64}Cu е во неговата хемиска форма бакар дихлорид $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$, којшто е идентификуван како радиофармацевтик за ПЕТ визуализација и насочена радионуклидна терапија, користејќи го бакар транспортниот протеин Ctr1 како молекуларна цел (Boschi et al., 2018; Gutfilet et al., 2018 и IAEA, 2022).

Еден од најистражуваните ^{64}Cu -радиофармацевтици е $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu-diacetyl-bis(N(4)-methylthiosemicarbazone)}]$ ($[^{64}\text{Cu}][\text{Cu(ATSM)}]$), кој се покажал ветувачки во клиничките испитувања како селективен за визуализација на хипоксија и како показател за одговор на третманот и рецидив на туморот. Редокс однесувањето на радиометалот е во суштина основа на механизмот на дејство на овој ^{64}Cu -радиофармацевтик. Само во хипоксичните клетки се јавува редукција на Cu(II) во Cu(I) , што доведува до ослободување и интрацелуларно заробување на бакарниот јон. Хипоксијата е поврзана со резистентност на хемотерапија, агресивност на туморот и миграција на клетките и затоа е важен показател за одговорот на туморите на терапијата со зрачење (IAEA, 2022; Liu et al., 2020; Lorci et al., 2016; Xie, F., & Wei, W., 2022 и Zhou et al., 2019).

Во однос на ^{64}Cu -радиофармацевтските комплекси со биомолекули, карактеристични се ^{64}Cu -радиофармацевтиците базирани на:

- соматостатински аналози ($[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-DOTATATE}$, $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-SARTATE}$ и др.);
- простата специфичен мембрански антиген (PSMA - prostate-specific membrane antigen) лиганди;
- антитела (trastuzumab, cetuximab, patritumab и др.);
- пептиди (пептиди насочени кон пептидни рецептори кои ослободуваат гастрин, пептиди насочени кон рецепторите на интегрин, пептиди насочени кон рецепторите на меланокортин и др.);
- рецептор на плазминоген активатор од типот на урокиназа (uPAR) ($^{64}\text{Cu-DOTA-AE105}$); итн. (ClinicalTrials.gov, 2023 и IAEA, 2022).

Во 2020 година, FDA со одобрување за лек за ретки болести го има одобreno $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-DOTATATE}$ (заштитено име Detectnet™) за употреба со

позитронско-емисиона томографија за локализација на соматостатин рецептор позитивни невроендокрини тумори кај возрасни пациенти.

Во 2012 година, Европската агенција за лекови (ЕМА) го има одобрено $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ (заштитено име *Cuprumina*) како радиофармацевтски прекурсор, наменет за радиообележување на лекови, специфично дизајнирани за употреба со бакар (^{64}Cu) хлорид, а во 2021 година како лек за ретки болести, индициран за терапија на тумори на мозок. Во 2022 година, ЕМА го има одобрено и $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-DOTATATE}$ како лек за ретки болести, индициран за дијагностицирање на невроендокрини неоплазми.

2.2. Циркониум (^{89}Zr) радиоизотоп

Циркониум ($Z = 40$) е преоден метал во групата IVB од периодниот систем, исклучително отпорен на корозија и топлина. Во последниве две децении има зголемен интерес за неговиот радиоизотоп ^{89}Zr , во насока на дијагностичка употреба со примена на позитронско-емисионата томографија, поточно имуно-ПЕТ. Имуно-ПЕТ ги користи IgG антителата како молекули насочени кон одредена цел, за коишто молекули е потребен долг период (денови до недели) за потполно да се акумулираат на целното место *in vivo*. Имуно-ПЕТ ги комбинира сензитивноста на позитронско-емисионата томографија со специфичноста на антителата. Долгиот полуживот ($t_{1/2} = 4,18$ дена) на ^{124}I ($^{124}\text{I}/^{124}\text{I}$) го прави овој радиоизотоп атрактивен кандидат за имуно-ПЕТ визуализација, но високата енергија на неговата β^+ емисија резултира со слики со релативно ниска резолуција. Радиојодираните антитела исто така се склони кон значајни реакции на метаболичка дехалогенација *in vivo*. Овие технички предизвици заедно со трошоците за производство го ограничуваат клиничкиот потенцијал на ^{124}I (Jalilian & Osso, 2017; Kasbollah et al., 2013 и McInnes et al., 2017). Од друга страна, ^{89}Zr има идеални физички карактеристики за имуно-ПЕТ. Релативно долгиот полуживот на ^{89}Zr ($t_{1/2} = 78,4$ часа) овозможува снимање и до 7 дена по инјектирање. β^+ емисијата од ^{89}Zr ($E^+ \text{ max} = 22.3\% \beta^+$, $76.6\% \text{ EC}$) доведува до образување на $^{89\text{m}}\text{Y}$, којшто брзо се распаѓа преку гама зрачење (920 keV , $t_{1/2} = 15.7 \text{ s}$) до стабилниот изотоп ^{89}Y . Фактот дека антителата обележани со ^{89}Zr не се подложни на реакции на дехалогенација, како и отсуството на интерферирачко зрачење при распаѓањето го имаат поттикнато зголемениот

интерес за примена на овој радиоизотоп во претклинички и клинички имуно-ПЕТ студии. ^{89}Zr -имуно-ПЕТ визуализацијата е перспективна техника за предвидување на ефикасноста на радиоимуноterapiјата и терапиите со антитела, снимање на целната експресија, откривање на тумори што ја изразуваат целта и следење на хемотерапиите (Aluicio-Sarduy et al., 2018; McInnes et al., 2017; van de Watering et al., 2014 и Zhang et al., 2011).

Што се однесува до примената во полето на развој на лекови, ^{89}Zr -имуно-ПЕТ може да се користи за 1) карактеризирање на *in vivo* однесување на различни видови на лекови, особено на степенот и селективноста или насочување кон болеста; 2) проценување на целна/антигенска експресија, модулација и лек/цел интеракција и интернализација; 3) следење на клеточната сигнализација. Во однос на примената на ^{89}Zr -имуно-ПЕТ во клинички цели, може да се разликуваат неколку полиња за потенцијална клиничка примена: 1) дијагностицирање и одредување стадиум на болеста преку идентификација на видот и степенот на болеста; 2) стратификација на пациентот преку изборот и примената на најсоодветната терапија за поединечен пациент; 3) следење на одговорот преку проценка на ефикасноста на терапијата на почетокот на третманот; и 4) планирање на радиоимунотерапия преку избор на безбедна и ефикасна доза на озрачување (Van Dongen et al, 2015).

Едно идеално ^{89}Zr -обележано антитело за имуно-ПЕТ треба да ги исполнува следните критериуми:

- безбедно за клиничка употреба;
- непроменета фармакокинетика во споредба со нерадиоактивното антитело;
- непроменет афинитет кон својата цел;
- да нема ослободување на ^{89}Zr од радиоактивниот имунокомплекс (Heskamp et al., 2017).

2.2.1. Производство на циркониум (^{89}Zr) радиоизотоп

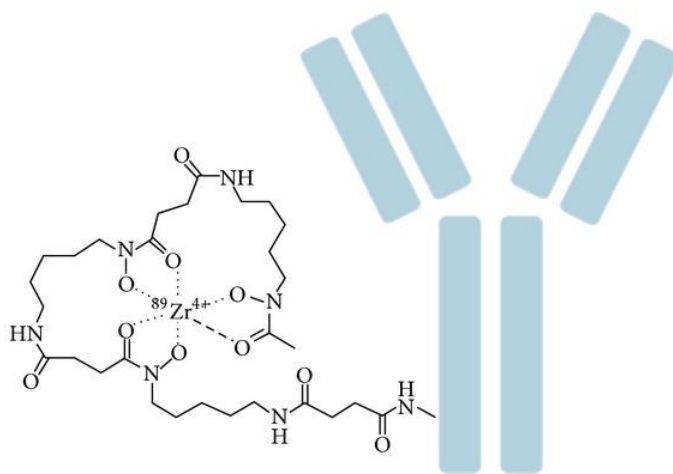
Циркониум-89 радиоизотоп може да се добие во медицински циклотрон (забрзувач на наелектризирани честички по кружна траекторија), во реакција на бомбардирање на медиум за озрачување во цврста форма со протони со ниска

енергија (10–18 MeV). Како медиум за озрачување се користи итриум-89 (^{89}Y) кој е 100 % природно присутен во земјината кора. Најчесто користена нуклеарна реакција за производство на ^{89}Zr е $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$. Друга реакција е $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$, но поради достапноста на снопот протони во повеќето медицински циклотрони и соодветното енергетско покривање на снопот, метод на избор е реакцијата $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$ (Jalilian & Osso, 2017). Опишани се неколку видови и техники за подготовка на итриум како почетен материјал во цврста форма: фолии, пелети, распрскани слоеви и електродепозиција (Alnahwi et al., 2018; Kasbollah et al., 2013; Link et al., 2017; Mansel & Franke, 2021 и Mohammadpour-Ghazi et al., 2023). Исто така, регистрирано е и производство на ^{89}Zr користејќи итриум во течна форма, $\text{Y}(\text{NO}_3)_3$ раствор (Pandey et al., 2014; Oehlke et al., 2015 и Pandey, & DeGrado, (2021). Со оглед на пресеците за производство на ^{88}Zr , ^{89}Y и ^{89}Zr со протонско озрачување на итриум, како оптимална енергија за протонско бомбардирање се смета 14 MeV (Jalilian & Osso, 2017 и Kasbollah et al., 2013).

Општо земено, процесот на производство на ^{89}Zr со користење на цврст целен материјал ги вклучува следните фази: озрачување со протони на целниот материјал, растворање на озрачениот материјал со хлороводородна киселина (HCl) и пурификација. Нечистотиите мора да се одвојат од ^{89}Zr , бидејќи можат да се натпреваруваат со антителата при обележувањето. Како методи на раздвојување користени се: екстракција со растворувач, хроматографија со екстракција на катјони и анјони и раздвојување со цврстофазни хидроксаматни смоли. Хроматографија со размена на слаби катјони, користејќи хидроксаматни модификувани смоли е воведена како метод од избор, бидејќи обезбедува високо обновување на ^{89}Zr и висока ($\geq 99,9$ %) радионуклидна и радиохемиска чистота. Во овој метод, ^{89}Zr , јонски врзан за колоната со хидроксаматна смола, се елуира со употреба на оксална киселина во концентрација од најмалку 0,5 M. Поради токсиколошките аспекти на оксалната киселина за *in vivo* примена, оксалатните анјони се отстрануваат со помош на друга анјонизменувачка колона, која се промива со голем волумен на вода, проследено со употреба на HCl за размена на хлориди. Произведениот радиоизотоп циркониум-89 се тестира на радионуклидна чистота, хемиска чистота и радиохемиска чистота (Holland et al., 2009; Kasbollah et al., 2013 и Wooten et al., 2013).

2.2.2. ^{89}Zr радиохемиски аспекти

Како што е случај со повеќето радиофармацевтските препарати кои содржат радиометали, ^{89}Zr се врзува за биомолекулите со употреба на бифункционален хелатирачки агенс, а со цел да создаде стабилна ковалентна врска и да се обезбеди стабилно комплексирање на ^{89}Zr *in vivo*. Најкористен хелатор за ^{89}Zr радиообележување е хексадентатот сидерофор desferrioxamine B (DFO). Тој го координира $^{89}\text{Zr}^{4+}$ преку 3 хидроксаматни групи, оставајќи две координациски места достапни за координација со, на пример, молекули на вода. Крајниот дел од низата на примарниот амин може да се модифицира за да се овозможи конјугација со антителото. Поради појава на можна нестабилност на комплексот ^{89}Zr -DFO (познато е дека слободниот катјон $^{89}\text{Zr}^{4+}$ е остеофилен), актуелни се истражувања во насока на дизајнирање на нови хелатори со зголемена стабилност на добиениот конјугат ^{89}Zr -DFO-mAb (Alnahwi et al., 2020; Brandt et al., 2017; Deri et al., 2014 и Price et al., 2016).



Слика 3. Шематски приказ на ^{89}Zr -обележано антитело користејќи DFO како хелатор
Figure 3. Schematic overview of ^{89}Zr -labeled antibody using DFO as chelator

Се применуваат неколку методи на конјугација и тоа оние кои користат тиолни врски, амидни врски и „клик“ хемија. Овие техники главно се засноваат на реакцијата на активираниот бифункционален хелатор со лизинскиот или цистеинскиот остаток од протеинот. Најчестиот пристап за развој на ^{89}Zr радиоимуноконјугати е примената на *p*-SCN-Bz-DFO како бифункционален лиганд за реакција со amino групата на лизин аминокиселината (Deri et al, 2013; Heskamp et al., 2017 и Severin et al., 2011).

- ***⁸⁹Zr-радиообележување***

Физичкиот полуживот на циркониум-89 ($t_{1/2} = 3,3$ дена) соодветствува со биолошкиот полуживот на поголемиот дел на моноклоналните антитела, овозможувајќи оптимална биодистрибуција за проучување на фармакокинетиката на антителата и конјугатите на антителата. Радиообележувањето на антителата е уште поголем предизвик од радиообележувањето на малите молекули. Антителата често се рН чувствителни, како и чувствителни на топлина, така што сите подготовки најдобро се спроведуваат во умерен опсег на рН и на собна температура или 37 °C. Присуството на различни соли и пуфери, исто така, може да предизвика агрегација и преципитација (McInnes et al., 2017).

Подготовката на радиообележаните моноклонални антитела вообичаено се состои од конјугација, прочистување на конјугатот, радиообележување, прочистување на радиоимуноконјугатот и контрола на квалитет. Воопштено, постапката за ⁸⁹Zr-радиообележување ги вклучува следните чекори: разредување на ⁸⁹Zr растворот и подесување на рН на растворот до оптимален рН опсег од 6,8 до 7,2 со додавање на пуфер (и двете хемиски форми на ⁸⁹Zr, хлоридна и оксалатна, може да се користат во постапката за радиообележување); додавање на биоактивно соединение хелирано со DFO проследено со реакција во тек на 30-60 минути на амбиентална температура и прочистување на радиоозначениот производ преку HPLC, димензионо-исклучувачка хроматографија или ултрафилтрација. Радиолизата може да биде проблем, но може да се спречи со додавање на средства како што е гентизинската киселина. Што се однесува до контролата на квалитетот, ⁸⁹Zr-обележаните антитела (⁸⁹Zr-mAbs) се тестираат на радиохемиска чистота и интегритет на протеини, врзување на антигени, стерилност и присуство на бактериски ендотоксини (Fisher et al., 2013; Knight et al., 2016; Verel et al., 2003 и Sharma et al., 2021).

2.2.3. ⁸⁹Zr-радиофармацевтици

Радиофармацевтските препарати базирани на радиоизотопот циркониум-89 (⁸⁹Zr) во последната деценија сè повеќе се користат во претклинички и клинички студии. Првата претклиничка употреба е регистрирана во 1997 година

како ПЕТ снимање на мали глувчиња на коишто им биле администрирани ^{89}Zr -антитела (Meijs et al., 1997). Првата примена на ^{89}Zr -радиофармацевтици кај луѓе е објавена во 2006 година и тоа како ^{89}Zr -обележано химерно моноклонално антитело U36 за детекција на метастази на лимфни јазли кај пациенти со тумори на глава и вратот (Börjesson et al., 2006). Со ^{89}Zr се обележувани наночестички, протеини, пептиди и клетки, но радиообележувањето на антитела е главната примена на овој радиоизотоп. Во клиничката примена на ^{89}Zr -антителата најистражени целни места се: хуманиот епидермален фактор на раст рецептор-2 (HER2), епидермален фактор на раст рецептор (EGFR), васкуларен ендотелен фактор на раст-A (VEGF-A), кластер на диференцијација (CD) 20 и простата специфичен мембрански антиген (PSMA) (Yoon et al., 2020). Повеќе од дваесетина антитела обележани со ^{89}Zr се применети во состав на клинички студии: bevacizumab, trastuzumab, IAB2M, cetuximab, pembrolizumab, J591, panitumumab, girentuximab, pertuzumab, AB22M2C, KN035, MMOT0530A, AMG211, ABT806, daratumumab, GC1008, durvalumab, GSK3128349, GSK2849330, BI 754111, GSK2398852 итн. (Jauw et al., 2016 и ClinicalTrials.gov, 2021). Доминира онколошката примена на ^{89}Zr -имуно-ПЕТ и тоа кај канцери на дојка, глава и врат, простата, уролошки малигнитети, гастроинтестинални тумори, карцином на бубрежните клетки, мозочни тумори, хематолошки малигнитети, невроендокрини тумори, канцери на бели дробови, панкреас, овариуми, цврсти малигнитети. Досегашната неонколошка примена на ^{89}Zr -имуно-ПЕТ се однесува на: ревматоиден артритис, мултиплекс склероза, интерстицијален пневмонитис, орбитална воспалителна болест, Von Hippel-Lindau болест, перкутана биопсија (De Feo et al., 2022).

^{89}Zr -радиофармацевтски препарати базирани на антитела се далеку најприменуваните ^{89}Zr -радиофармацевтици, но во последниве години, зголемен е бројот на студии што се фокусираат на наночестички обележани со ^{89}Zr со ветувачки резултати во откривање тумори, следење на лекови, визуализација на воспаление, како и мапирање на макрофаги и лимфни јазли асоцирани со тумор (De Feo et al., 2022 и Yoon et al., 2020).

3. ЦЕЛ НА ТРУДОТ

Главната цел на докторската дисертација е да се процени физибилноста за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици во ЈЗУ Универзитетски институт за позитронско-емисиона томографија на Република Северна Македонија.

Останати цели во рамки на трудот:

- дизајнирање и структурирање на физибилити студијата;
- анализа на моменталната состојба од аспект на околности и фактори што се однесуваат на идејата за физибилност;
- анализа на физибилноста во поглед на техничка, финансиска, економска изводливост на воспоставување на процесот на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи;
- определување на влијанието од евентуалното воведувањето на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици во нуклеарно-медицинската пракса во земјава, врз процесот на донесување на клинички одлуки, наспроти досегашните методи;
- евалуација на податоците од сите спроведени анализи;
- дефинирање на фактори и околности, поволни и неповолни, што може да влијаат на изводливоста на воспоставување на процесот на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи, како и воведување на радиофармацевтици, базирани на овие радиоизотопи во клиничка пракса;
- финална проценка на изводливоста на идејата за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи во УИ ПЕТ.

4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Физибилити студија за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици е дизајнирана да опфати:

- прелиминарна анализа;
- истражување на пазар;
- анализа на техничка физибилност;
- економска анализа:
 - финансиска анализа;
 - фармакоекономска анализа;
- преглед и анализа на сите податоци;
- заклучок за физибилност.

4.1. Прелиминарна анализа

Целта на првата фаза од студијата за физибилност е да се утврди дали постои поле за примена на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици во земјава. Во рамки на прелиминарната анализа се спроведени:

- истражување за клиничка опфатеност на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици;
- анализа на застапеност на малигни заболувања во РС Македонија.

4.1.1. Истражување за клиничка опфатеност на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици

Истражувањето за клиничка опфатеност на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици опфати пребарување преку преглед на референтна база на податоци за клинички студии во светски рамки, која ги вклучува и земјите од Европската Унија, како што е базата на податоци за клинички студии на Национална медицинска библиотека на САД (ClinicalTrials.gov), а со намера да се утврди застапеноста на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици во клиничка пракса и кои од нив се најмногу применувани во клинички цели.

4.1.2. Анализа на застапеност на малигни заболувања во РС Македонија

Анализата на застапеноста на малигните заболувања во Македонија е спроведена преку литературно пребарување на референтни бази на податоци, меѓународни (Global Cancer Observatory – GLOBOCAN) и национални (Извештај за морталитет и Регистар за рак на Институтот за јавно здравје). Тие даваат статистички податоци за малигните заболувања, како што се: вкупно нови случаи на канцер на годишно ниво, најзастапени канцери меѓу новите случаи - полова дистрибуција, морталитет од малигни заболувања во Македонија (стапка на морталитет и примарна локализација).

Податоците за статистиката за рак во Северна Македонија беа споредени со податоците за малигните заболувања на светско ниво, во Европската Унија и Јужна Европа. Европската Унија (EU-27) го вклучува населението на: Австрија, Белгија, Бугарија, Хрватска, Кипар, Чешка, Данска, Естонија, Финска, Франција, Германија, Грција, Унгарија, Ирска, Италија, Летонија, Литванија, Луксембург, Малта, Полска, Португалија, Романија, Словачка, Словенија, Шпанија, Шведска и Холандија. Јужна Европа го вклучува населението на: Албанија, Андора, Босна и Херцеговина, Хрватска, Кипар, Гибралтар, Грција, Ватикан, Италија, Малта, Црна Гора, Северна Македонија, Португалија, Сан Марино, Србија, Словенија и Шпанија.

4.2. Истражување на пазар

Истражувањето на пазарот, како клучна компонента на физибилити студијата за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтски производи, е спроведено со цел да се дефинира географско влијание на пазарот и опфати:

- истражување за дистрибуција на циклотрони за производство на изотопи за медицински цели во Европа;
- истражување за производни локации на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи во Европа;
- истражување на цените на радиоизотопи ^{64}Cu и ^{89}Zr и

- истражување на потенцијалните можности за пласман на произведените радиоизотопи по рентабилна цена.

Истражувањето за дистрибуција на циклотрони за медицински цели е базирано на испитување на базата на податоци за дистрибуција на циклотрони на Меѓународната агенција за атомска енергија (МААЕ) (<https://nucleus.iaea.org/sites/accelerators/Pages/Cyclotron.aspx>).

Истражувањето за производните локации на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи во Европа е базирано на литературни истражувања на публикации објавени во референтни списанија, податоците за производство на овие радиоизотопи презентирани во рамки на стручни симпозиуми и конгреси, како и медиумски достапните податоци од производителите на радиоизотопи.

Истражувањето на цените на радиоизотопи ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопите е базирано врз основа на информации од производителите и литература.

Анализата на потенцијалните можности за пласман на произведените радиоизотопи по рентабилна цена е направена врз основа на резултатите добиени од истражувањето за дистрибуција на медицински циклотрони и истражувањето за производни локации на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи во Европа.

4.3. Анализа на техничка физибилност

Во рамки на оваа физибилити студија, анализата на техничката физибилност е спроведена со цел да се утврди дали процесот на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици во УИ ПЕТ е технички изводлив и дали е потребно дополнителна опрема/апаратура за реализирање на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици..

Утврдување на техничката физибилност е базирано врз основа на анализа на техничките капацитети на УИ ПЕТ во поглед на простор и опрема неопходни за спроведување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици.

4.4. Економска анализа

Проценката на економската изводливост опфати финансиска и фармакоекономска анализа.

Од радиофармацевтските препарати базирани на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи, во оваа анализа се опфатени $^{64}\text{Cu}[\text{Cu}(\text{ATSM})]$ и ^{89}Zr -trastuzumab.

Направен е систематски преглед на литературни податоци што се однесуваат на клиничката примена на $^{64}\text{Cu}[\text{Cu}(\text{ATSM})]$ и ^{89}Zr -trastuzumab, со пребарување на базите PubMed и Google Scholar со примена на следниве клучни зборови:

- за $^{64}\text{Cu}[\text{Cu}(\text{ATSM})]$: ^{64}Cu OR copper-64 AND ATSM;
- за ^{89}Zr -trastuzumab: ^{89}Zr OR zirconium-89 AND trastuzumab.

Пребарувањата на Google Scholar беа базирани на клучни зборови во насловите на трудовите.

Во овој дел од докторската теза, сакавме да ги истражиме следниве прашања:

1. Колкав ќе биде трошокот за производство на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи и радиофармацевтски производи ($^{64}\text{Cu}[\text{Cu}(\text{ATSM})]$ и ^{89}Zr -trastuzumab) во УИ ПЕТ?

2. Дали производството во институтот е поскапо од купувањето готов производ?

3. Која е исплатливоста од тестирањето на пациентите со рак на дојка со ^{89}Zr -trastuzumab наместо биопсија?

Во рамки на оваа фаза од физибилити студијата беше направено истражување на пазар во однос на почетната инвестиција за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи.

4.4.1. *Анализа на трошоци*

Анализата на трошоците се применува за да се процени трошоците за производство и на двата радиоизотопи (бакар-64 и циркониум-89) и на двата радиофармацевтски препарати ($^{64}\text{Cu}[\text{Cu}(\text{ATSM})]$ и ^{89}Zr -trastuzumab) во Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија (УИ ПЕТ).

Директните трошоци за производство на радиоизотопи беа пресметани со сумирање на единечната цена на следните ресурси:

- влезни материјали (реагенси за производство и контрола на квалитет на радиоизотопот, касета, помошни материјали);
- медиум за озрачување;
- персонал кој ќе биде вклучен во подготовка на производство, производство, и контрола на квалитетот на радиоизотоп;
- ICP-MS (анализа во надворешна лабораторија) и
- електрична енергија и гасови.

Директните трошоци за производство на радиофармацевтски производи се пресметуваат со сумирање на: трошоците за производство на радиоизотопи и единечната цена на следните ресурси:

- влезни материјали (касета, реагенси и помошен материјал за радиообележување и контрола на квалитет на радиофармацевтскиот производ);
- испитување на стерилност и присуство на бактериски ендотоксини;
- микробиолошки мониторинг;
- персонал вклучен во подготовката и контрола на квалитет на радиофармацевтските производи.

Изворите на единечните трошоци беа добиени со истражување на пазар, преглед на податоците од Институтот и анализа на тарифните трошоци на Фондот за здравствено осигурување.

Единечните трошоци се добиени со:

- материјал за озрачување (никел-64) со преглед на литература;
- за материјал за озрачување (итриум-89) со истражување на пазар;
- за персонал, електрична енергија и гасови, преглед на податоци од институтот;
- за влезни материјали (касети, реагенси и помошни материјали) и ICP-MS, со маркетинг анализа;
- за микробиолошки мониторинг, тестирање на стерилност и тестирање на присуство на бактериски ендотоксини, со преглед на податоци од Институтот;
- за антитело, од националниот Регистар на лекови.

Конечниот трошок за производство на радиоизотопи беше пресметан со вклучување на процентот за амортизација на опремата (20 % од директните трошоци за производство на радиоизотопи) и добивката (10 % од трошокот со вклучен процент на амортизација).

Конечниот трошок на интерно подготвениот радиоизотоп беше спореден со трошокот за набавка на комерцијално достапниот.

Конечниот вкупен трошок за производство на радиофармацевтски производи беше пресметан земајќи го предвид процентот за амортизација на опремата (20 % од директните трошоци за производство на радиофармацевтски препарати) и добивката (10 % од трошокот со вклучен процент на амортизација).

Трошокот на радиофармацевтскиот препарат по пациент беше добиен со делење на конечниот трошок на радиофармацевтскиот производ произведен во едно производство со бројот на планирани пациенти.

Симулацијата на процесот на производство на радиофармацевтски производи беше направена за производство кое може да произведе дози за 4 пациенти (минимум 4 пациенти).

4.4.2. *Анализа трошок-придобивка*

Анализата трошок-придобивка е спроведена со цел проценка на односот на трошоците и користа на пациентите кои се тестираат со ⁸⁹Zr-trastuzumab или биопсија, кои се алтернативи за споредба.

Изворите на трошоците се исти како што е објаснето во анализата на трошоците. Изворите на трошоците за биопсија се од Фондот за здравствено осигурување за следниве видови процедури (табела 1):

Табела 1. Процедури за дојки

Table 1. Breast procedures

J06A	Големи процедури за малигни состојби на дојките
J06B	Големи процедури за немалигни состојби на дојките
J07A	Мали процедури за малигни состојби на дојките
J07B	Мали процедури за немалигни состојби на дојките

Постапката за кор биопсија е опишана со кодот J07A: Мали процедури за малигни состојби на дојките.

Соодносот трошок-придобивка беше пресметан со неколку средства:

Трошок/придобивка со изведување или тестирање на ⁸⁹Zr-trastuzumab или биопсија.

Сооднос на нето добивка = Трошоци за извршување на тестирање со ⁸⁹Zr-trastuzumab – трошоци за извршување на тестирање со биопсија.

Анализа на осетливост

Анализата на осетливост е направена со менување на трошоците за производство на радиофармацевтски производи со 10 % и 20 %.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Прелиминарна анализа

5.1.1. Резултати од истражување за клиничка опфатеност на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици

5.1.1.1. ^{64}Cu -радиофармацевтици

Согласно со базата на податоци за клинички студии на Национална медицинска библиотека на САД, заклучно со 9.5.2021 г., има регистрирано вкупно 44 клинички студии во светски рамки, коишто вклучуваат радиофармацевтици базирани на ^{64}Cu радионуклид. Статус комплетирани или завршени се 13 студии, од кои најголем број се спроведени во САД (7 студии), потоа следат Данска (2 студии), Австралија и Италија со по една клиничка студија. ^{64}Cu -радиофармацевтици применети во рамки на овие клинички студии се: ^{64}Cu -ATSM (diacetylbis (N4-methylthiosemicarbazone) (2 студии), ^{64}Cu -SARTATE (2 студии), ^{64}Cu -DOTA B-Fab, ^{64}Cu -Trastuzumab, 3BNC117-Copper-64, ^{64}Cu -DOTA-U3-1287, ^{64}Cu -plerixafor, ^{64}Cu -DOTA-AE105, ^{64}Cu -DOTATATE, ^{64}Cu -PSMA, $^{64}\text{CuCl}_2$.

5.1.1.2. ^{89}Zr -радиофармацевтици

Што се однесува до ^{89}Zr -радиофармацевтици, заклучно со 9.5.2021 г., има регистрирано вкупно 93 клинички студии, од коишто статус комплетирани, завршени или непознат се 48 студии. Најголем број клинички студии се спроведени во Холандија (28 студии), потоа следат САД (16 студии), Белгија и Кина со по 2 студии и Австралија, Шведска, Данска, Кореја, Франција и Шпанија со по една клиничка студија. ^{89}Zr -радиофармацевтици применети во рамки на овие клинички студии се: ^{89}Zr -bevacizumab (9 студии), ^{89}Zr -trastuzumab (6 студии), ^{89}Zr -Df-IAB2M (3 студии), ^{89}Zr -cetuximab (3 студии), ^{89}Zr -pembrolizumab, ^{89}Zr -J591, ^{89}Zr -panitumumab, ^{89}Zr -girentuximab, ^{89}Zr -DFO-pertuzumab со по 2 клинички студии и ^{89}Zr -Df-IAB22M2C, ^{89}Zr -KN035, ^{89}Zr -MMOT0530A, ^{89}Zr -AMG211, ^{89}Zr -ABT806, ^{89}Zr -daratumumab, ^{89}Zr -Zirconium Cripec Docetaxel, ^{89}Zr -GC1008, ^{89}Zr -durvalumab, ^{89}Zr -GSK3128349, ^{89}Zr -GSK2849330, ^{89}Zr -BI754111, ^{89}Zr -GSK2398852, ^{89}Zr -

RO5429083, ⁸⁹Zr-TAK-164, ⁸⁹Zr-nanocoll, ⁸⁹Zr-DS-8895a, ⁸⁹Zr-RO5479599 со по една клиничка студија.

5.1.2. Резултати од анализа на застапеност на малигни заболувања во Република Северна Македонија

Согласно со Извештајот за морталитет, неоплазмите се втора водечка причина за смртност во Македонија, по болестите на циркулаторниот систем. Во 2020 година, 24,25 % од смртните случаи кај населението на возраст од 1 до 64 години и 12,68 % од смртните случаи кај населението над 64 години се поради малигни заболувања. Согласно со Регистарот за рак, во периодот од 2011 до 2020 година, просечната стапка на смртност од малигни неоплазми кај двата пола е 180 на 100.000 население. За истиот десетгодишен период, просечната стапка на смртност од малигни неоплазми кај мажите е 215, а кај жените 146 на 100.000 жители. Од 2011 до 2020 година, најчеста причина за смрт од малигни неоплазми кај мажите е малигната неоплазма на бронхиите и белите дробови (просечна стапка на смртност 63,9 на 100.000 мажи), а во истиот период, најчеста причина за смрт од малигни неоплазми кај жените е малигна неоплазма на дојката (просечна стапка на смртност 29,07 на 100.000 жени).

Во периодот од 2011 до 2020 година во просек годишно имало по 6.808 нови случаи или 328 случаи на 100.000 жители. Околу 87,8 % од случаите на рак се меѓу популацијата на возраст над 50 години, од кои 19,3 % се на возраст меѓу 50 и 60 години. Најчести дијагнози на канцер во периодот од десет години (2011-2020) кај целата популација се малигните неоплазми на бронхиите и белите дробови со 13,12 % од вкупно пријавените случаи, потоа малигните неоплазми на дојка, други малигни неоплазми на кожа, дебело црево, желудник, простата, црн дроб и интрахепатални жолчни патишта, ректум, мочен меур, тело на матка итн. Кај машката популација најчести карциноми во периодот од 2011 до 2020 година се малигните неоплазми на бронхиите и белите дробови со 18,80 % од вкупно пријавените случаи, потоа малигните неоплазми на простата, други малигни неоплазми на кожата, желудникот, дебелото црево, мочниот меур, црниот дроб и интрахепатичните жолчни канали, ректумот, ларинксот, панкреасот итн. Во истиот десетгодишен период, најчести карциноми кај жените се малигните неоплазми на дојката со 25,29 % од вкупно пријавените случаи,

потоа немеланомните малигни тумори на кожата, малигните неоплазми на тело на матка, бронхиите и белите дробови, дебелото црево, грлото на матката, желудникот, јајниците, ректумот, црниот дроб и интрахепатичните жолчни канали итн. (IPH, 2021a).

Најчестите дијагнози на рак во Македонија, за периодот од 2011 до 2020 година, се прикажани во табела 2.

Табела 2. Десет најчести примарни локализации на рак, Република Северна Македонија, 2011 – 2020

Table 2. 10 most common primary cancer sites, North Macedonia, 2011 – 2020

Вкупно/Total			Жени/Females			Мажи/Males		
Код/ Code	Примарна локализација / Primary sites	%	Код/ Code	Примарна локализација / Primary sites	%	Код/ Code	Примарна локализација / Primary sites	%
C34	Бронх и бел дроб	13,12	C50	Дојка	25,29	C34	Бронх и бел дроб	18,8
C50	Дојка	11,59	C44	Други на кожата	7,38	C61	Простата	9,77
C44	Други на кожата	8,22	C54	Тело на утерус	7,30	C44	Други на кожата	8,90
C18	Колон	6,1	C34	Бронх и бел дроб	6,16	C16	Желудник	7,50
C16	Желудник	6,06	C18	Колон	5,61	C18	Колон	6,50
C61	Простата	5,38	C53	Цервикс на утерус	5,16	C67	Мочен меур	5,67
C22	Црн дроб и интрахепатични жолчни патишта	4,2	C16	Желудник	4,30	C22	Црн дроб и интрахепатични жолчни патишта	5,08
C20	Ректум	4	C56	Овариум	3,83	C20	Ректум	4,38
C67	Мочен меур	3,93	C20	Ректум	3,53	C32	Ларинкс	3,85
C54	Тело на утерус	3,28	C22	Црн дроб и интрахепатични жолчни патишта	3,11	C25	Панкреас	3,10

Според базата на податоци на Global Cancer Observatory, меѓу 7.632 нови случаи на рак во 2020 година, петте најчести карциноми кај двата пола, со исклучок на немеланомниот карцином на кожата, се ракот на белите дробови (14,9 %), на дојка (12,9 %), колоректум (12,4 %), простата (10,3 %), тело на матка (4,8 %). Кај жените, меѓу новите случаи во 2020 година, најчести се ракот на дојка (29,2 %), колоректум (14,4 %), тело на утерус (10,9 %), бели дробови (7,2 %), грло на матката (3,3 %), а кај мажите најчести се ракот на белите дробови (21 %),

простата (18,5 %), колоректумот (10,9 %), мочен меур (7,0 %), желудник (5,2 %). Табела 3 ги прикажува десетте најчести дијагнози на рак меѓу новите случаи во 2020 година во Македонија, споредено со новите случаи на рак во светот, во Европската Унија (EU-27) и Јужна Европа.

Табела 3. Нови случаи на рак во 2020 година, со исклучок на немеланомниот рак на кожата

Table 3. New cancer cases in 2020, excluding non-melanoma skin cancer

Свет/ World		Европска Унија/ EU-27		Јужна Европа / Southern Europe		Северна Македонија/ North Macedonia	
<i>Рак/Cancer</i>	%	<i>Рак/Cancer</i>	%	<i>Рак/Cancer</i>	%	<i>Рак/Cancer</i>	%
Дојка	11,7	Дојка	12,1	Дојка	12,6	Бел дроб	14,9
Бел дроб	11,4	Простата	11,4	Бел дроб	11	Дојка	12,9
Простата	7,3	Бел дроб	10,8	Простата	10,3	Простата	10,3
Колон	6	Колон	7,4	Колон	8,6	Ректум	6,7
Желудник	5,6	Мочен меур	5,3	Мочен меур	6,5	Колон	5,6
Црн дроб	4,7	Ректум	3,9	Ректум	4,1	Тело на утерус	4,8
Ректум	3,8	Меланом на кожата	3,6	Панкреас	3,2	Мочен меур	4,8
Цервикс на утерус	3,1	Панкреас	3,2	Желудник	3,2	Желудник	4,3
Езофагус	3,1	Бубрег	2,9	Не-Хочкинов лимфом	3	Мозок, ЦНС	4
Тироидеа	3	Не-Хочкинов лимфом	2,9	Бубрег	2,9	Панкреас	3,6

Кај жените, меѓу новите случаи во 2020 година во Македонија, најчести се малигните неоплазми на дојка (29,2 %), колоректум (14,4 %), тело на утерус (10,9 %), бели дробови (7,2 %), грло на матката (3,3 %). Табела 4 ги прикажува петте најчести карциноми меѓу новите случаи кај жените во 2020 година во четирите споредени региони.

Табела 4. Пет најчести карциноми меѓу новите случаи кај жени во 2020 година, со исклучок на немеланомниот рак на кожата

Table 4. Top 5 most frequent cancers among new cases in females in 2020, excluding non-melanoma skin cancer

Свет/ World		Европска Унија/ EU-27		Јужна Европа / Southern Europe		Северна Македонија/ North Macedonia	
<i>Рак/Cancer</i>	%	<i>Рак/Cancer</i>	%	<i>Рак/Cancer</i>	%	<i>Рак/Cancer</i>	%
Дојка	24,5	Дојка	26,4	Дојка	28	Дојка	29,2
Колоректум	9,4	Колоректум	11,2	Колоректум	12,2	Колоректум	14,4
Бел дроб	8,4	Бел дроб	8,4	Бел дроб	7,1	Тело на утерус	10,9
Цервикс на утерус	6,5	Тело на утерус	5,4	Тело на утерус	5,6	Бел дроб	7,2
Тиреоидна жлезда	4,9	Меланом на кожата	3,8	Тиреоидна жлезда	3,9	Цервикс на утерус	3,3

Кај мажите, меѓу новите случаи во 2020 година во Македонија, најчести се малигните неоплазми на белите дробови (21 %), простата (18,5 %), колоректум (10,9 %), мочен меур (7,0 %) и желудник (5,2 %). Табела 5 ги прикажува петте најчести карциноми меѓу новите случаи кај мажите во 2020 година на светско ниво, во EU-27, Јужна Европа и Северна Македонија.

Табела 5. Пет најчести карциноми меѓу новите случаи кај мажи во 2020 година, со исклучок на немеланомниот рак на кожата

Table 5. Top 5 most frequent cancers among new cases in males in 2020, excluding non-melanoma skin cancer

Свет/ World		Европска Унија/ EU-27		Јужна Европа / Southern Europe		Северна Македонија/ North Macedonia	
<i>Рак/Cancer</i>	%	<i>Рак/Cancer</i>	%	<i>Рак/Cancer</i>	%	<i>Рак/Cancer</i>	%
Бел дроб	14,3	Простата	20,9	Простата	18,8	Бел дроб	21
Простата	14,1	Бел дроб	12,8	Бел дроб	14,1	Простата	18,5
Колоректум	10,6	Колоректум	11,9	Колоректум	13,6	Колоректум	10,9
Желудник	7,1	Мочен меур	7,6	Мочен меур	9,3	Мочен меур	7
Црн дроб	6,3	Меланом	3,5	Желудник	3,6	Желудник	5,2

Табела 6 ги прикажува првите десет малигни заболувања во однос на смртноста од малигни заболувања во 2020 година во четирите споредени региони. Во Македонија, во однос на смртните случаи предизвикани од рак во

2020 година, првите десет малигни заболувања се неоплазмите на белите дробови (23,3 %), дојка (7,5 %), простата (7,1 %), желудник (6,6 %), панкреас (6,4 %), дебело црево (6,0 %), мозок, централниот нервен систем (ЦНС) (6,0 %), ректум (5,8 %), црн дроб (4,4 %) и мочен меур (3,1 %).

Табела 6. Морталитет/ (смрт од рак во 2020 година), двата пола

Table 6. Mortality (deaths of cancer in 2020), both sexes

Свет/ World		Европска Унија/ EU-27		Јужна Европа / Southern Europe		Северна Македонија/ North Macedonia	
Рак/Cancer	%	Рак/Cancer	%	Рак/Cancer	%	Рак/Cancer	%
Бел дроб	18	Бел дроб	20,3	Бел дроб	20,2	Бел дроб	23,3
Црн дроб	8,3	Колон	8,5	Колон	9,5	Дојка	7,5
Желудник	7,7	Дојка	7,2	Дојка	6,8	Простата	7,1
Дојка	6,9	Панкреас	7	Панкреас	6,7	Желудник	6,6
Колон	5,8	Простата	5,5	Желудник	5,1	Панкреас	6,4
Хранопровод	5,5	Црн дроб	4,2	Црн дроб	5	Колон	6
Панкреас	4,7	Желудник	4,1	Простата	4,8	Мозок, ЦНС	6
Простата	3,8	Мочен меур	3,9	Мочен меур	4,2	Ректум	5,8
Цервикс на утерус	3,4	Ректум	3,6	Ректум	3,4	Црн дроб	4,4
Ректум	3,4	Леукемија	3,4	Леукемија	3,4	Мочен меур	3,1

Табела 7, табела 8, табела 9 и табела 10 ја прикажуваат споредбата на податоците (инциденца и морталитет) за ракот на бронхи и белите дробови (C33-C34), рак на дојка (C50), грлото на матката (C53) и мозокот, централниот нервен систем (ЦНС) (C70-C72), соодветно.

Табела 7. Рак на бронх и бел дроб (C33-C34), нови случаи и морталитет, во 2020 година

Table 7. Lung cancer (C33-C34), new cases and mortality, in 2020

Рак на бронх и бел дроб / Lung cancer	Свет/ World	Европска Унија/ EU-27	Јужна Европа / Southern Europe	Северна Македонија/ North Macedonia
Нови случаи (%)	11,4	10,8	11,0	14,9
Морталитет (%)	18,0	20,3	20,2	23,3

Табела 8. Рак на дојка (C50), нови случаи и морталитет, во 2020 година
 Table 8. Breast cancer (C50), new cases and mortality, in 2020

Рак на бронх и бел дроб / Lung cancer	Свет/ World	Европска Унија/ EU-27	Јужна Европа / Southern Europe	Северна Македонија/ North Macedonia
Нови случаи (%)	11,7	12,1	12,6	12,9
Морталитет (%)	6,9	7,2	6,8	7,5

Табела 9. Рак на грло на матка (C53), нови случаи и морталитет, во 2020 година

Table 9. Cervical cancer (C53), new cases and mortality, in 2020

Рак на грло на матка / Cervical cancer	Свет/ World	Европска Унија/ EU-27	Јужна Европа / Southern Europe	Северна Македонија/ North Macedonia
Нови случаи (%)	3,1	1,0	0,95	1,5
Морталитет (%)	3,4	1,1	0,88	1,5

Табела 10. Рак на мозок и ЦНС (C70-C72), нови случаи и морталитет, во 2020 година

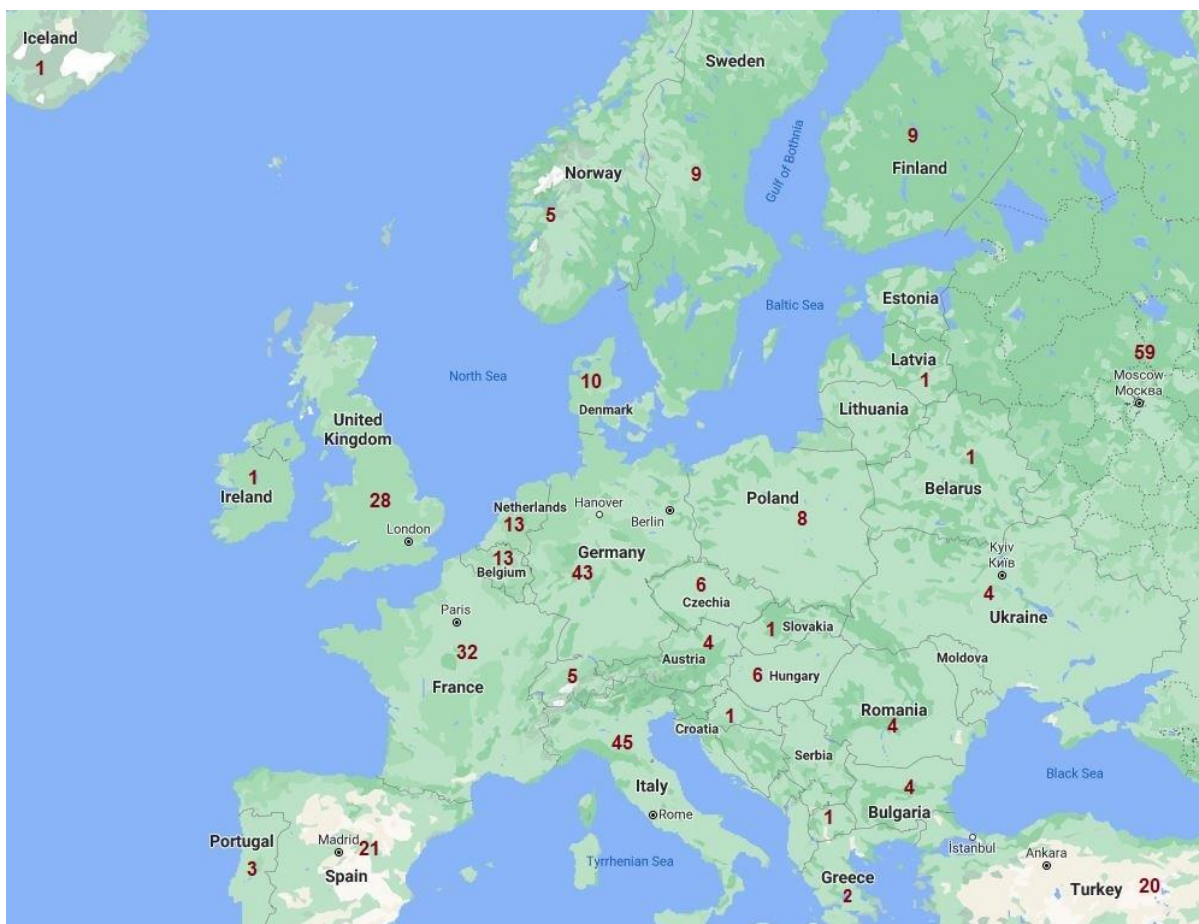
Table 10. Brain, CNS cancer (C70-C72), new cases and mortality, in 2020

Рак на мозок и ЦНС / Brain, CNS cancer	Свет/ World	Европска Унија/ EU-27	Јужна Европа / Southern Europe	Северна Македонија/ North Macedonia
Нови случаи (%)	1,6	1,5	1,6	4,0
Морталитет (%)	2,5	2,7	2,9	6,0

5.2. Истражување на пазар

5.2.1. Резултати од истражување за дистрибуција на медицински циклотрони во Европа

Во базата на податоци за циклотрони на Меѓународната агенција за атомска енергија (МААЕ), заклучно со декември 2022 година, регистрирани се вкупно 1266 циклотрони, од кои 356 се наоѓаат во Европа, Турција и Руската Федерација (вклучително нејзиниот азиски дел). Во Европа најголем број на циклотрони има во Италија – 45 циклотрони, потоа следат Германија – 43, Франција – 32, Обединетото Кралство – 28, Шпанија – 21, Холандија – 13, Белгија – 13, Данска – 10 итн. На целата територија на Руската Федерација има 59 циклотрони, а во Турција 20. Што се однесува до Балканскиот Полуостров, Бугарија и Романија имаат по 4 циклотрони, Грција два, а Македонија и Хрватска по еден циклотрон (слика 4).



Слика 4. Дистрибуција на медицински циклотрони во Европа

Figure 4. Distribution of medical cyclotrons in Europe

5.2.2. Производни локации на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи во Европа

Со пребарување на литературата се покажа дека се регистрирани производства на ^{64}Cu радиоизотоп во Италија, Португалија, Шведска, Швајцарија, Франција, Германија, Словачка, Финска, Данска, Русија, Велика Британија, додека за ^{89}Zr радиоизотоп има податоци за производни локации во Холандија (GMP производство), Германија, Велика Британија, Италија, Турција, Белгија, Русија, Португалија, Франција и производство во развој во Романија и Полска.

Нема евидентирано податоци за воспоставено производство на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи на Балканскиот Полуостров.

5.2.3. Истражување на цените на радиоизотопи ^{64}Cu и ^{89}Zr

Врз основа на истражувањето на цените на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи, добиени се следниве податоци:

- $^{64}\text{CuCl}_2$ (370 MBq) – 243 305 МКД;
- $^{89}\text{Zr-oxalate}$ (3700 MBq) – 731 689 МКД.

5.2.4. Истражување на потенцијалните можности за пласман на произведените радиоизотопи по рентабилна цена

Со оглед на тоа дека циклотроните се поретко застапени на Балканот отколку во западноевропските земји, а на Балканскиот Полуостров нема производство на бакар-64 и циркониум-89, потенцијални можности за пласман се балканските земји. Со оглед на природата на радиоактивните препарати, т.е. нивниот краток рок на траење, пазарната конкурентност и транспортните трошоци се фактори кои влијаат на цената на производот - радиоизотоп. Поголемата географска оддалеченост на производствената локација до местото на употреба во голема мера придонесува за повисока цена на радиоактивниот производ.

5.3. Анализа на техничка физибилност

Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија располага со медицински циклотрон GE PETtrace 860, со технички карактеристики, енергија 16.5 MeV и максимална струја на двоен зрак 100 μA . Циклотронот има мети за производство на ^{18}F , ^{11}C и ^{13}N радиоизотопи и можност за дополнително вградување на цврсти мети.

Просторните капацитети на УИ ПЕТ во однос на лаборатории ги сочинуваат пет лаборатории: три за производство на радиофармацевтски препарати и две лаборатории за контрола на квалитет. Производните лаборатории се опремени со оловни кабинети за синтеза на радиофармацевтици, оловни кабинети за делење дози и ламинарни комори. Во една од лабораториите постои просторен капацитет за дополнителна инсталација на уште еден оловен кабинет. Лабораториите за контрола на квалитет располагаат со опрема за спроведување на анализи базирани на хроматографските техники (HPLC, TLC, GC), определување на рН, присуство на

бактериски ендотоксини, како и γ -спектрометар, ламинарни комори, дозни калибратори, систем за прочистување на вода, лабораториски ваги и ситна лабораториска опрема. Институтот располага и со просторни капацитети за истражувачка лабораторија.

Истражувањето на пазарот покажа дека постојат комерцијални системи за „цврсти мети“, компатибилни со циклотронот во УИ ПЕТ, коишто вклучуваат и единица за озрачување, систем за пренос на медиумот за озрачување, систем за електроталожење и модул за прочистување на радиоизотопите. Системот може да се користи за производство и на двата радиоизотопи бакар-64 и циркониум-89.

5.4. Економска анализа

5.4.1. Резултати од систематски преглед на литература

Од направеното истражување издвоени се само трудовите што се однесуваат на клиничка примена на двата радиофармацевтски препарати кај пациенти.

[⁶⁴Cu][Cu(ATSM)]

Од 101 труд на PubMed и 43 на Google Scholar, издвоени се следниве:

- *Cecconi et al., 2011*

⁶⁴Cu-ATSM PET/CT and ¹⁸F-FDG-PET/CT in the Staging and Target Volume Delineation for Head and Neck Cancer (H&N);

- *Chang and Grigsby, 2010*

Differences in Uptake and Distribution of ⁶⁴Cu-ATSM and ¹⁸F-FDG in Primary Tumors of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix

- Проспективна студија;

- *Chang et al., 2011*

⁶⁴Cu-ATSM Intratumoral Heterogeneity is a Prognostic Indicator in Patients with Cervical Cancer;

- *Gangemi et al., 2019*

Impact of [⁶⁴Cu][Cu(ATSM)] PET/CT in the evaluation of hypoxia in a patient with Glioblastoma: a case report;

- *Grassi et al., 2014*

Usefulness of ^{64}Cu -ATSM in Head and Neck Cancer

- Прелиминарна проспективна студија;

- *Hassanzadeh et al., 2017*

Correlation and Prognostic Significance of Pre-treatment ^{18}F -FDG and ^{64}Cu -ATSM PET/CT for Cervical Cancer;

- *Lewis et al., 2008*

An Imaging Comparison of ^{64}Cu -ATSM and ^{60}Cu -ATSM in Cancer of the Uterine Cervix;

- *Lopci et al, 2016*

Prognostic Evaluation of Disease Outcome in Solid Tumors Investigated With ^{64}Cu -ATSM PET/CT

- Проспективна студија.

^{89}Zr -trastuzumab

Од 98 труда на PubMed и 43 на Google Scholar, издвоени се следниве:

- *Gaykema and Brouwers et al., 2012*

Zirconium-89-Trastuzumab Positron Emission Tomography As a Tool to Solve a Clinical Dilemma in a Patient With Breast Cancer

- Клинички случај;

- *Ulaner et al., 2016*

Detection of HER2-Positive Metastases in Patients with HER2-Negative Primary Breast Cancer Using ^{89}Zr -Trastuzumab PET/CT

- Проспективна клиничка студија (ClinicalTrials.gov, идентификациски број NCT02286843);

- *Ulaner et al., 2017*

^{89}Zr -Trastuzumab PET/CT for Detection of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastases in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Primary Breast Cancer

- Проспективна клиничка студија (ClinicalTrials.gov, идентификациски број NCT02286843);

- *Bensch et al., 2018*

⁸⁹Zr-trastuzumab PET supports clinical decision making in breast cancer patients, when HER2 status cannot be determined by standard work up

- Мала проспективна клиничка физибилити студија (ClinicalTrials.gov, идентификациски број NCT01832051);
- *Gaykema et al., 2014*

⁸⁹Zr-trastuzumab and ⁸⁹Zr-bevacizumab PET to Evaluate the Effect of the HSP90 Inhibitor NVP-AUY922 in Metastatic Breast Cancer Patients

- Пациентите кои ги исполнувале условите за третман со NVP-AUY922 во ова студија (идентификациски број NCT00526045), исто така, ги исполнувале условите за проценка на ефектот од третманот со ⁸⁹Zr-trastuzumab PET (идентификациски број NCT01081600) за HER2-позитивен канцер на дојка;
- *Gebhart et al., 2016*

Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): the ZEPHIR trial

- Мултицентрична студија (ClinicalTrials.gov, идентификациски број NCT01565200);
- *Dehdashti et al., 2018*

Evaluation of [⁸⁹Zr]trastuzumab-PET/CT in differentiating HER2-positive from HER2-negative breast cancer

- (Clinicaltrials.gov, идентификациски број NCT02065609);
- *Dijkers et al., 2010*

Biodistribution of ⁸⁹Zr-trastuzumab and PET Imaging of HER2-Positive Lesions in Patients With Metastatic Breast Cancer

- Проспективна физибилити студија за визуализација кај пациенти со метастатски канцер на дојка;
- *Laforest et al., 2016*

[⁸⁹Zr]Trastuzumab: Evaluation of Radiation Dosimetry, Safety, and Optimal Imaging Parameters in Women with HER2-Positive Breast Cancer;

- *Munnink et al., 2009*

HER-2-PET imaging with ⁸⁹Zr-trastuzumab in metastatic breast cancer patients.

5.4.2. Резултати од анализа на трошоци за производство на бакар-64 радиоизотоп и ⁶⁴Cu-радиофармацевтик

Бакар-64

Бакар-64 радиоизотоп во форма: ⁶⁴CuCl₂

Бакар радиофармацевтик: ⁶⁴Cu-ATSM

5.4.2.1. **Анализа на трошоци за производство на ⁶⁴Cu радиоизотоп во Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија**

Табела 11 ги покажува единечните трошоци за дадените ресурси за производство на радиоизотоп.

Табела 11. Единечни трошоци за производство на радиоизотоп

Table 11. Unit costs for radioisotope production (⁶⁴CuCl₂)

Единечни трошоци / Unit costs	МКД/ MKD
Персонал	32 400
Медиум за озрачување (⁶⁴ Ni)	32 000
Касета	13 500
Реагенси и помошни материјали	53 000
ICP-MS	10 000
Електрична струја и гасови	7 500
Вкупно (директен трошок за производство на радиоизотоп)	148 400

Забелешка: Медиумот за озрачување за производство на бакар-64 е всушност поскап, но за цената во табелата е земено предвид обновувањето (заради тоа и ICP-MS анализата е повисока: треба да се тестира и обновениот материјал).

Директен трошок за производство на радиоизотоп е 148 400 МКД.

Табела 12 ги прикажува конечните трошоци за производство на радиоизотоп добиени со вклучување на процентот за амортизација на опремата (20 % од директните трошоци за производство на радиоизотоп) и добивката (10 % од трошокот со вклучен процент на амортизација).

Табела 12. Радиоизотоп конечен трошок

Table 12. Radioisotope final cost

Радиоизотоп / Radioisotope ($^{64}\text{CuCl}_2$)	МКД / MKD
Директен трошок за производство на радиоизотоп	148 400
+ 20 % амортизација на опрема	178 080
+ 10 % добивка	195 888

Конечниот трошок за ^{64}Cu радиоизотоп ($^{64}\text{CuCl}_2$) е 195 888 МКД.

Табела 13 го прикажува трошокот за набавен наспроти конечниот трошок за интерно подготвен радиоизотоп (едно производство).

Цената на комерцијално достапниот радиоизотоп е добиена со истражување на пазарот.

Табела 13. Трошоци за набавен наспроти подготвен радиоизотоп

Table 13. Costs of purchased radioisotope vs. in-house produced radioisotope

^{64}Cu радиоизотоп (МКД) / ^{64}Cu radioisotope (MKD)	
Набавен / Purchased	Подготвен / Prepared in-house
731 689	195 888

Ако Институтот произведува ^{64}Cu радиоизотоп ќе заштеди 535 801 МКД на секои 4 испитувани пациенти.

5.4.2.2. Анализа на трошоци за производство на ⁶⁴Cu-радиофармацевтик (⁶⁴Cu-ATSM) во Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија

Табела 14 ги покажува единечните трошоци за дадените ресурси за производство на радиофармацевтик.

Табела 14. Единечни трошоци за ⁶⁴Cu-радиофармацевтик (⁶⁴Cu-ATSM)

Table 14. Unit costs for ⁶⁴Cu-radiopharmaceutical (⁶⁴Cu-ATSM)

Единечни трошоци / Unit costs	МКД / MKD
Касета	13 500
Реагенси и помошни материјали	70 200
Микробиолошки мониторинг	6 000
Стерилност	2 400
Бактериски ендотоксини	8 300
Персонал	14 500
Директни трошоци за производство на ⁶⁴ Cu радиоизотоп	148 400
Вкупно (трошок за производство на ⁶⁴ Cu-ATSM радиофармацевтик)	263 300

Конечниот трошок за подготвување на ⁶⁴Cu-ATSM радиофармацевтик е 263 300 МКД.

Табела 15 ги прикажува конечните трошоци за производство на радиофармацевтик добиени со вклучување на процентот за амортизација на опремата (20 % од директните трошоци за производство на радиофармацевтик) и добивката (10 % од трошокот со вклучен процент на амортизација).

Табела 15. Радиофармацевтик конечен трошок

Table 15. Radiopharmaceutical final cost

Радиофармацевтик / Radiopharmaceutical (⁶⁴Cu-ATSM)	МКД / MKD
Директен трошок за производство на радиофармацевтик	263 300
+ 20 % амортизација на опрема	315 960
+ 10 % добивка	347 556

Бидејќи симулацијата на производниот процес е направена за производство на дози за 4 пациенти, 347 556 МКД е трошокот за радиофармацевтик (⁶⁴Cu-ATSM) за 4 пациенти.

Трошокот на ⁶⁴Cu-радиофармацевтик по пациент е прикажан во табела 16.

Табела 16. ⁶⁴Cu-ATSM радиофармацевтик трошок по пациент

Table 16. ⁶⁴Cu-ATSM radiopharmaceutical cost per patient

⁶⁴Cu-ATSM радиофармацевтик / ⁶⁴Cu-ATSM radiopharmaceutical	МКД / MKD
Трошок по пациент	86 889

5.4.3. Резултати од анализа на трошоци за производство на циркониум-89 радиоизотоп и ⁸⁹Zr-радиофармацевтик

Zirconium-89

Циркониум-89 радиоизотоп во форма: ⁸⁹Zr-oxalate

Циркониум радиофармацевтик: ⁸⁹Zr-trastuzumab

Симулацијата на процесот на производство на радиофармацевтик вклучи три случаи (сценарија) за: 4, 7 и 10 пациенти.

5.4.3.1. Анализа на трошоци за производство на ⁸⁹Zr радиоизотоп во Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија

Табела 17 ги покажува единечните трошоци за дадените ресурси за производство на радиоизотоп.

Табела 17. Единечни трошоци за производство на радиоизотоп (⁸⁹Zr-oxalate)

Table 17. Unit cost for radioisotope production (⁸⁹Zr-oxalate)

Единечни трошоци / Unit costs	МКД / MKD
Персонал	19 580
Медиум за озрачување (⁸⁹ Y)	80 000
Касета	13 500
Реагенси и помошни материјали	17 000
ICP-MS	5 000
Електрична струја и гасови	5 140
Вкупно (директен трошок за производство на радиоизотоп)	140 220

Директен трошок за производство на радиоизотоп е 140 220 МКД.

Табела 18 ги прикажува конечните трошоци за производство на радиоизотоп добиени со вклучување на процентот за амортизација на опремата

(20 % од директните трошоци за производство на радиоизотоп) и добивката (10 % од трошокот со вклучен процент на амортизација).

Табела 18. Радиоизотоп конечен трошок

Table 18. Radioisotope final cost

Радиоизотоп / Radioisotope (⁸⁹ Zr-oxalate)	МКД / MKD
Директен трошок за производство на радиоизотоп	140 220
+ 20 % амортизација на опрема	168 264
+ 10 % добивка	185 090

Конечниот трошок за ⁸⁹Zr радиоизотоп (⁸⁹Zr-trastuzumab) е 185 090 МКД.

Табела 19 го прикажува трошокот за набавен наспроти конечниот трошок за интерно подготвен радиоизотоп (едно производство).

Цената на комерцијално достапниот радиоизотоп е добиена со истражување на пазарот.

Табела 19. Трошоци за набавен наспроти подготвен радиоизотоп

Table 19. Costs of purchased radioisotope vs. in-house produced radioisotope

⁸⁹ Zr радиоизотоп (МКД) / ⁸⁹ Zr radioisotope (MKD)	
Набавен / Purchased	Подготвен / Prepared in-house
243 305	185 090

Ако Институтот произведува ⁸⁹Zr радиоизотоп ќе заштеди 58 215 МКД.

5.4.3.2. Анализа на трошоци за производство на ⁸⁹Zr-радиофармацевтик (⁸⁹Zr-trastuzumab) во Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија

Случај 1 – 4 пациенти по производство

Табела 20 ги покажува единечните трошоци за дадените ресурси за производство на радиофармацевтик.

Табела 20. Единечни трошоци за ⁸⁹Zr-радиофармацевтик (⁸⁹Zr-trastuzumab)
Table 20. Unit costs for ⁸⁹Zr-radiopharmaceutical (⁸⁹Zr-trastuzumab)

Единечни трошоци / Unit costs	МКД / MKD
Касета	11 000
Реагенси и помошни материјали	18 900
Микробиолошки мониторинг	6 000
Стерилност	2 400
Бактериски ендотоксини	8 300
Персонал	17 360
Trastuzumab	53 313
Директни трошоци за производство на ⁸⁹ Zr радиоизотоп	140 220
Вкупно (трошок за производство на ⁸⁹ Zr-trastuzumab радиофармацевтик)	257 493

Забелешка: извор за цена на антитело (trastuzumab) е Националниот регистар на лекови (1 вијала x 150 mg/кутија – 26 656.58 МКД).

Конечниот трошок за подготвување на ⁸⁹Zr-trastuzumab радиофармацевтик е 257 493 МКД.

Табела 21 ги прикажува конечните трошоци за производство на радиофармацевтик добиени со вклучување на процентот за амортизација на

опремата (20 % од директните трошоци за производство на радиофармацевтик) и добивката (10 % од трошокот со вклучен процент на амортизација).

Табела 21. Радиофармацевтик конечен трошок

Table 21. Radiopharmaceutical final cost

Радиофармацевтик / Radiopharmaceutical (⁸⁹Zr-trastuzumab)	МКД / MKD
Директен трошок за производство на радиофармацевтик	257 493
+ 20 % амортизација на опрема	308 992
+ 10 % добивка	339 891

Бидејќи симулацијата на производниот процес е направена за производство на дози за 4 пациенти, 339 891 МКД е трошокот за радиофармацевтик (⁸⁹Zr-trastuzumab) за 4 пациенти.

Трошокот на ⁸⁹Zr-радиофармацевтик по пациент е прикажан во табела 22.

Табела 22. ⁸⁹Zr-trastuzumab радиофармацевтик трошок по пациент

Table 22. ⁸⁹Zr-trastuzumab radiopharmaceutical cost per patient

⁸⁹Zr-trastuzumab радиофармацевтик / ⁸⁹Zr-trastuzumab radiopharmaceutical	МКД / MKD
Трошок по пациент	84 973

Случај 2 – 7 пациенти по производство

Табела 23 ги покажува единечните трошоци за дадените ресурси за производство на радиофармацевтик.

Табела 23. Единечни трошоци за ^{89}Zr -радиофармацевтик (^{89}Zr -trastuzumab)
Table 23. Unit costs for ^{89}Zr -radiopharmaceutical (^{89}Zr -trastuzumab)

Единечни трошоци / Unit costs	МКД / MKD
Касета	11 000
Реагенси и помошни материјали	18 900
Микробиолошки мониторинг	6 000
Стерилност	2 400
Бактериски ендотоксини	8 300
Персонал	17 360
Trastuzumab	79 970
Директни трошоци за производство на ^{89}Zr радиоизотоп	140 220
Вкупно (трошок за производство на ^{89}Zr -trastuzumab радиофармацевтик)	284 150

Конечниот трошок за подготвување на ^{89}Zr -trastuzumab радиофармацевтик е 284 150 МКД.

Табела 24 ги прикажува конечните трошоци за производство на радиофармацевтик добиени со вклучување на процентот за амортизација на опремата (20 % од директните трошоци за производство на радиофармацевтик) и добивката (10 % од трошокот со вклучен процент на амортизација).

Табела 24. Радиофармацевтик конечен трошок

Table 24. Radiopharmaceutical final cost

Радиофармацевтик / Radiopharmaceutical (⁸⁹Zr-trastuzumab)	МКД / MKD
Директен трошок за производство на радиофармацевтик	284 150
+ 20 % амортизација на опрема	340 980
+ 10 % добивка	375 078

Бидејќи симулацијата на производниот процес е направена за производство на дози за 7 пациенти, 375 078 МКД е трошокот за радиофармацевтик (⁸⁹Zr-trastuzumab) за 7 пациенти.

Трошокот на ⁸⁹Zr-радиофармацевтик по пациент е прикажан во табела 25.

Табела 25. ⁸⁹Zr-trastuzumab радиофармацевтик трошок по пациент

Table 25. ⁸⁹Zr-trastuzumab radiopharmaceutical cost per patient

⁸⁹Zr-trastuzumab радиофармацевтик / ⁸⁹Zr-trastuzumab radiopharmaceutical	МКД / MKD
Трошок по пациент	53 583

Случај 3 – 10 пациенти по производство

Табела 26 ги покажува единечните трошоци за дадените ресурси за производство на радиофармацевтик.

Табела 26. Единечни трошоци за ^{89}Zr -радиофармацевтик (^{89}Zr -trastuzumab)
Table 26. Unit costs for ^{89}Zr -radiopharmaceutical (^{89}Zr -trastuzumab)

Единечни трошоци / Unit costs	МКД / MKD
Касета	11 000
Реагенси и помошни материјали	18 900
Микробиолошки мониторинг	6 000
Стерилност	2 400
Бактериски ендотоксини	8 300
Персонал	17 360
Trastuzumab	106 626
Директни трошоци за производство на ^{89}Zr радиоизотоп	140 220
Вкупно (трошок за производство на ^{89}Zr -trastuzumab радиофармацевтик)	310 806

Конечниот трошок за подготвување на ^{89}Zr -trastuzumab радиофармацевтик е 310 806 МКД.

Табела 27 ги прикажува конечните трошоци за производство на радиофармацевтик добиени со вклучување на процентот за амортизација на опремата (20 % од директните трошоци за производство на радиофармацевтик) и добивката (10 % од трошокот со вклучен процент на амортизација).

Табела 27. Радиофармацевтик конечен трошок

Table 27. Radiopharmaceutical final cost

Радиофармацевтик / Radiopharmaceutical (⁸⁹Zr-trastuzumab)	МКД / MKD
Директен трошок за производство на радиофармацевтик	310 806
+ 20 % амортизација на опрема	372 968
+ 10 % добивка	410 264

Бидејќи симулацијата на производниот процес е направена за производство на дози за 10 пациенти, 410 264 МКД е трошокот за радиофармацевтик (⁸⁹Zr-trastuzumab) за 10 пациенти.

Трошокот на ⁸⁹Zr-радиофармацевтик по пациент е прикажан во табела 27.

Табела 28. ⁸⁹Zr-trastuzumab радиофармацевтик трошок по пациент

Table 28. ⁸⁹Zr-trastuzumab radiopharmaceutical cost per patient

⁸⁹Zr-trastuzumab радиофармацевтик / ⁸⁹Zr-trastuzumab radiopharmaceutical	МКД / MKD
Трошок по пациент	41 026

5.4.4. Резултати од трошок-придобивка анализа

Нема индиректни трошоци поврзани со хоспитализација на пациенти и за двете процедури: ⁸⁹Zr-trastuzumab PET/CT и кор биопсија.

Случај 1 – 4 пациенти по производство

Табела 29 ги прикажува трошоците за ⁸⁹Zr-trastuzumab наспроти биопсија, по пациент.

Table 29. ⁸⁹Zr-trastuzumab наспроти биопсија, цена по пациент

Table 29. ⁸⁹Zr-trastuzumab vs. biopsy, cost per patient

По пациент (МКД) / Per patient (MKD)	
⁸⁹ Zr-trastuzumab	Биопсија
84 973	22 251

Трошок-придобивка пресметка

Табела 30. Трошок-придобивка пресметка

Table 30. Cost-benefit calculation

Алтернатива Alternative	Трошок по пациент Cost per patient	Нето придобивка Net benefit	Трошок/ придобивка Cost/benefit
⁸⁹ Zr-trastuzumab	84 973		
Биопсија	22 251	62 722	3.8

Нето придобивките од користењето на ⁸⁹Zr-trastuzumab се за 62 722 повисоки отколку употребата на биопсија. Ова е 3.8 пати поголем сооднос на трошок/придобивка.

Анализа на осетливост

Табела 31. Анализа на осетливост со 10 % намалување на трошоците за производство

Table 31. Sensitivity analysis with 10 % reduction of the cost of production

Алтернатива Alternative	Трошок по пациент Cost per patient	Нето придобивка Net benefit	Трошок/ придобивка Cost/benefit
⁸⁹Zr-trastuzumab	77 248		
Биопсија	22 251	54 997	3.47

Табела 32. Анализа на осетливост со 20 % намалување на трошоците за производство

Table 32. Sensitivity analysis with 20 % reduction of the cost of production

Алтернатива Alternative	Трошок по пациент Cost per patient	Нето придобивка Net benefit	Трошок/ придобивка Cost/benefit
⁸⁹Zr-trastuzumab	70 811		
Биопсија	22 251	48 560	3.18

Ако ги намалиме трошоците за производство за 10 %, трошоците за дополнителни ресурси кои треба да се платат за испитување со ⁸⁹Zr-trastuzumab наместо биопсија се намалија на 54 997 МКД, а соодносот трошок-придобивка се намали на 3.47 пати. Ако ги намалиме трошоците за производство за 20 %, соодносот на нето придобивката се намалува на 48 560 и соодносот е 3.18 пати поголем.

Случај 2 – 7 пациенти по производство

Табела 33 ги прикажува трошоците за ⁸⁹Zr-trastuzumab наспроти биопсија, по пациент.

Table 33. ⁸⁹Zr-trastuzumab наспроти биопсија, цена по пациент

Table 33. ⁸⁹Zr-trastuzumab vs. biopsy, cost per patient

По пациент (МКД) / Per patient (MKD)	
⁸⁹ Zr-trastuzumab	Биопсија
53 583	22 251

Трошок-придобивка пресметка

Табела 34. Трошок-придобивка пресметка

Table 34. Cost-benefit calculation

Алтернатива Alternative	Трошок по пациент Cost per patient	Нето придобивка Net benefit	Трошок/ придобивка Cost/benefit
⁸⁹ Zr-trastuzumab	53 583		
Биопсија	22 251	31 332	2.4

Нето придобивките од користењето на ⁸⁹Zr-trastuzumab се за 31 332 повисоки отколку употребата на биопсија. Ова е 2.4 пати поголем сооднос на трошок/придобивка.

Анализа на осетливост

Табела 35. Анализа на осетливост со 10 % намалување на трошоците за производство

Table 35. Sensitivity analysis with 10 % reduction of the cost of production

Алтернатива Alternative	Трошок по пациент Cost per patient	Нето придобивка Net benefit	Трошок/ придобивка Cost/benefit
⁸⁹Zr-trastuzumab	48 712		
Биопсија	22 251	26 461	2.19

Табела 36. Анализа на осетливост со 20 % намалување на трошоците за производство

Table 36. Sensitivity analysis with 20 % reduction of the cost of production

Алтернатива Alternative	Трошок по пациент Cost per patient	Нето придобивка Net benefit	Трошок/ придобивка Cost/benefit
⁸⁹Zr-trastuzumab	44 652		
Биопсија	22 251	22 401	2.01

Ако ги намалиме трошоците за производство за 10 %, трошоците за дополнителни ресурси кои треба да се платат за испитување со ⁸⁹Zr-trastuzumab наместо биопсија се намалија на 26 461 МКД, а соодносот трошок-придобивка се намали на 2.19 пати. Ако ги намалиме трошоците за производство за 20 %, соодносот на нето придобивката се намалува на 22 401 и соодносот е 2.01 пати поголем.

Случај 3 – 10 пациенти по производство

Табела 37 ги прикажува трошоците за ⁸⁹Zr-trastuzumab наспроти биопсија, по пациент.

Table 37. ⁸⁹Zr-trastuzumab наспроти биопсија, цена по пациент

Table 37. ⁸⁹Zr-trastuzumab vs. biopsy, cost per patient

По пациент (МКД) / Per patient (MKD)	
⁸⁹ Zr-trastuzumab	Биопсија
41 026	22 251

Трошок-придобивка пресметка

Табела 38. Трошок-придобивка пресметка

Table 38. Cost-benefit calculation

Алтернатива Alternative	Трошок по пациент Cost per patient	Нето придобивка Net benefit	Трошок/ придобивка Cost/benefit
⁸⁹ Zr-trastuzumab	41 026		
Биопсија	22 251	18 775	1.84

Нето придобивките од користењето на ⁸⁹Zr-trastuzumab се за 18 775 повисоки отколку употребата на биопсија. Ова е 1.84 пати поголем сооднос на трошок/придобивка.

Анализа на осетливост

Табела 39. Анализа на осетливост со 10 % намалување на трошоците за производство

Table 39. Sensitivity analysis with 10 % reduction of the cost of production

Алтернатива Alternative	Трошок по пациент Cost per patient	Нето придобивка Net benefit	Трошок/ придобивка Cost/benefit
⁸⁹ Zr-trastuzumab	37 297		
Биопсија	22 251	15 046	1.68

Табела 40. Анализа на осетливост со 20 % намалување на трошоците за производство

Table 40. Sensitivity analysis with 20 % reduction of the cost of production

Алтернатива Alternative	Трошок по пациент Cost per patient	Нето придобивка Net benefit	Трошок/ придобивка Cost/benefit
⁸⁹ Zr-trastuzumab	34 188		
Биопсија	22 251	11 937	1.54

Ако ги намалиме трошоците за производство за 10 %, трошоците за дополнителни ресурси кои треба да се платат за испитување со ⁸⁹Zr-trastuzumab наместо биопсија се намалија на 15 046 МКД, а соодносот трошок-придобивка се намали на 1.68 пати. Ако ги намалиме трошоците за производство за 20 %, соодносот на нето придобивката се намалува на 11 937 и соодносот е 1.54 пати поголем.

5.4.5. Почетната инвестиција за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи

Главната почетна инвестиција за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи се однесува на опремата за производство на овие радиоизотопи, поточно системот за „цврсти мети“. Комплетна инсталација на таков систем, вклучително и потврдување на неговата функционалност, чини приближно 500 000 €.

6. ДИСКУСИЈА

Молекуларната дијагностика е значајна алатка за дијагностицирање, разбирање и следење на болестите. Мултидисциплинарниот пристап води до значајни достигнувања во развој на посензитивни инструменти за визуализација, нови радиофармацевтици, преку кои се зголемија можностите за индивидуализиран насочен медицински пристап. Молекуларната дијагностика, меѓу другото, придонесува за постојан напредок во полето на истражување на ракот. Малигните заболувања претставуваат постојан и секојдневен предизвик во многу истражувачки области поради нивната хетерогеност, неконтролирана клеточна делба и способност на клетките на канцерот да напаѓаат други ткива, различни од местото на нивното јавување. Молекуларната дијагностика се справува со овие предизвици преку идентификација и проучување на клучните биомаркери специфични за ракот, како што се рецепторите на факторот на раст, протеинските кинази, молекулите на клеточната адхезија, протеазите, како и биолошките процеси како што се хипоксија, апоптоза и ангиогенеза (Shokeen, & Anderson, 2009).

Позитронско-емисиона томографија е нуклеарномедицинска техника за визуализација која продуцира тридимензионална слика на функционалните процеси во телото. Најчесто се применува хибридниот модалитет, позитронско-емисиона томографија со компјутерска томографија (PET/CT), што е високосензитивна техника која се применува во онкологијата, кардиологијата, неврологијата, како и кај инфективни и воспалителни болести (iaea.org, 2023).

Најчесто користен ПЕТ радиофармацевтик во рутинска клиничка пракса е 2-[¹⁸F]Fluoro-2-deoxy-d-glucose ([¹⁸F]FDG). Во последниве две децении, во полето на визуализација со позитронско-емисиона томографија, постои зголемен интерес за нетрадиционалните позитронски емитери, како што се радиометалите. Така, радиофармацевтиците базирани на ⁶⁴Cu и ⁸⁹Zr радионуклиди бележат забрзан прогрес во однос на примената во клинички цели. ⁶⁴Cu е радионуклид – тераностик, со карактеристики погодни за ПЕТ визуализација и радиоендотерапија. ⁸⁹Zr има карактеристики соодветни за ПЕТ-визуализација со антитела (имуно-ПЕТ). Усовршување на методите и процесите за производство на ⁶⁴Cu и ⁸⁹Zr радиоизотопите, ја зголемија достапноста на овие

радиометали, а воедно и нивната примена во дизајнирање на нови ПЕТ радиофармацевтици. Напредокот во техниките за радиообележување, како и развојот на нови хелирачки агенци, придонесоа за зголемување на бројот на нови радиофармацевтици во рамки на претклинички и клинички студии. Растечкиот интерес за антитела и имуноконјугати, исто така, ја промовира употребата на овие радиометали. Со оглед на континуираните истражувања во однос на усовршување на технологијата и радиохемиските техники, трошоците за производство на овие радионуклиди постепено се намалува, така што тие стануваат достапни. Вообичаените методи за добивање и на двата изотопа се со озрачување на медиум за озрачување во цврста форма со забрзани честички протони, во медицински циклотрони, при што вообичаено се користат енергии 10–18 MeV. Фактот дека ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопите се произведуваат со медицински циклотрон овозможува производните ПЕТ центри да воспостават производство на овие радиометали, како и производство на радиофармацевтици базирани на овие радионуклиди. Сепак, во земјите во развој, воспоставувањето на радиофармацевтско производство претставува предизвик, пред сè од економски аспект. Имајќи го предвид потенцијалот на радиофармацевтиците базирани на бакар-64 и циркониум-89 во насока на воведување нови клинички стратегии и развој на истражувачките можности во Македонија, како и фактот дека единствениот циклотрон во земјава е во рамки на Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија (УИ ПЕТ), рационална е идејата за изработка на физибилити студија за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтски препарати во овој институт.

Физибилити студија, или студија за изводливост, претставува анализа на остварливоста, односно одржливоста на дадена идеја. Студијата за изводливост има за цел објективно и рационално да ги открие предностите и слабостите на предложениот потфат, можностите и заканите присутни во околината, потребните ресурси за реализирање на идејата и на крај изгледите за успех. Физибилити студијата го проценува потенцијалот на проектот за успех; затоа, согледуваната објективност е важен фактор во кредибилитетот на студијата. Од таа причина, физибилити студиите треба да се спроведуваат со објективен,

непристрасен пристап за да се обезбедат информации врз кои може да се засноваат одлуките.

Физибилити студиите се спроведуваат со цел:

- да се разберат темелно сите аспекти на даден проект, концепт или план;
- да се воочат сите потенцијални проблеми што можат да се појават при спроведувањето на проектот;
- да се утврди дали, по разгледувањето на сите значајни фактори, проектот е остварлив - односно вреди да се преземе.

Анализата на физибилност опфаќа повеќе аспекти на изводливост: техничка, економска, финансиска, регулаторна, оперативна, временска и сл. Аспектите опфатени во рамки на студијата, односно дизајнот на студијата за физибилност се базира на карактеристиките на проектот/идејата што се предлага. Исто така, честопати се спроведува и прелиминарна анализа која има за цел да утврди дали концептот на проектот/идејата е оправдан (Bowen et al., 2009 и Mukherjee, & Sahadev, 2017).

Сепак, сегашната литература е многу лимитирана во однос на сеопфатните физибилити студии во областа на радиофармацијата. Постојат литературни податоци за некои радиофармацевтски препарати во врска со анализата на техничката изводливост за нивно производство, но нема податоци за физибилити студии кои исто така го анализираат ефектот од нивната потенцијална имплементација во рутинската клиничка пракса и понатамошни истражувања. Како резултат на развојот на технологијата, дизајнирањето и развојот на нови радиофармацевтски производи напредува рапидно, со континуирано проширување на перспективите во однос на нивната употреба. За земјите во развој, нивното воведување во здравствената пракса е предизвик и затоа е потребна објективна проценка која ќе го земе предвид не само економскиот аспект, туку и клиничкото влијание и развојот на истражувачки потенцијал.

Физибилити студијата за воспоставување на производство на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи и радиофармацевтски препарати базирани на овие радионуклиди е дизајнирана оригинално и вклучува прелиминарна анализа,

истражување на пазарот, анализа на техничка физибилност, економска анализа (финансиска и фармакоекономска), преглед и анализа на сите податоци и заклучок за физибилност.

Прелиминарната анализа се спроведе со цел да се утврди дали во Македонија има поле за примена на ПЕТ радиофармацевтици базирани на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи. Преку истражување за клиничка опфатеност беа воочени најчесто користените ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици во рамки на клинички студии. Беа издвоени $^{64}\text{Cu}[\text{Cu}(\text{ATSM})]$ и ^{89}Zr -trastuzumab, кои беа вклучени во економската анализа и за кои беше направен литературен преглед. Истражувањето на застапеност на радиофармацевтските препарати базирани на ^{64}Cu и ^{89}Zr во клинички студии укажа на тоа дека овие радиофармацевтици нудат повеќе потенцијални можности во насока на индивидуализиран клинички пристап.

Во однос на прегледот на статистиката за рак, направена е споредба за пообјективен увид во проценката на оправданоста за воведување нови радиофармацевтски препарати во клиничка употреба: податоците за малигните заболувања во Македонија се споредуваат со податоците што се однесуваат на светот, Јужна Европа и Европската Унија. Малигните заболувања се важна причина за морбидитет и морталитет ширум светот, во секој светски регион, без оглед на нивото на човековиот развој, но дистрибуцијата на ракот не ја следи истата шема на глобално ниво, меѓу другото, поради социоекономските услови (Sung et al., 2021). Јужна Европа, бидејќи ја вклучува Македонија, и Европската Унија, бидејќи ги вклучува повеќето земји со високи приходи во Европа (според класификацијата на Светската банка Македонија е во групата на земји со висок среден приход), беа избрани за региони за споредба. Со оглед на тоа дека $^{64}\text{Cu}[\text{Cu}(\text{ATSM})]$ е еден од клинички најприменуваните ^{64}Cu -радиофармацевтици, споредбената анализа дополнително ги опфати и податоците за ракот на грлото на матката и ракот на мозокот, како цврсти тумори истражувани во рамки на клиничките студии со овој радиофармацевтик.

Во последнава деценија најчесто дијагностициран карцином во Македонија кај вкупното население, а воедно и најчесто дијагностициран карцином кај мажите е ракот на белите дробови. Во 2020 година ракот на белите дробови бил најчесто дијагностициран карцином во Македонија, со 14,9 % од новозаболените од рак, додека во светот и во Јужна Европа е втор најчесто дијагностициран рак со 11,4 % и 11,0 % соодветно, а трет најчест во ЕУ-27 со 10,8 %. Малигната неоплазма на бронхиите и белите дробови била најчеста дијагноза на рак во 2020 година кај машката популација во Македонија и на глобално ниво, со повисока инциденца во Македонија (21 %) во споредба со светот (14,3 %). Во однос на морбидитет од рак во 2020 година кај женската популација, ракот на белите дробови е на четврто место во Македонија (7,2 %) и трето во светот (8,4 %), ЕУ-27 (8,4 %) и Јужна Европа (7,1 %). Малигната неоплазма на бронхиите и белите дробови е водечка причина за смрт од рак во 2020 година. Смртноста од рак на белите дробови во Македонија во 2020 година била повисока (23,3 % од смртни случаи од рак) во споредба со светот (18 %), ЕУ-27 (20,3 %) и Јужна Европа (20,2 %).

Кај женското население во Македонија, во периодот од 2011 до 2020 година, најчесто дијагностициран карцином бил ракот на дојка (25,29 %), воедно и втор најчест во севкупната статистика за двата пола во истиот период (11,59 %). Што се однесува до новите случаи на рак во 2020 година, ракот на дојка во сите четири споредени региони била најчеста дијагноза кај женската популација со 29,2 % од новите случаи во Македонија, 28 % во Јужна Европа, 26,4 % во земјите на Европската Унија и 24,5 % во светски рамки. Ракот на дојка е воедно и најчеста причина за смрт од малигни неоплазми кај жените во нашата земја. Во однос на смртноста од рак во 2020 година, севкупна статистика, ракот на дојка е на второ место во Македонија (7,5 %), трето во ЕУ-27 и Јужна Европа со 7,2 % и 6,8 % соодветно и четврто во светот (6,9 %).

Што се однесува до ракот на грлото на матката, од 2011 до 2020 година, со 5,6 %, тој бил петта најчеста дијагноза на рак кај жените во Македонија (без немеланомниот карцином на кожата). Во 2020 година, ракот на грлото на матката бил четврти најчесто дијагностициран карцином кај жените во светот (6,5 %) и петти најчесто дијагностициран карцином кај женската популација во Македонија (3,3 %). Во вкупната статистика за рак, во однос на инциденцата на рак во 2020

година, ракот на грлото на матката е на 15. место во Македонија (1,5 %), на 8. место во светот (3,1 %), на 20. место во ЕУ-27 (1,0 %) и на 21. место во Јужна Европа (0,95 %). Што се однесува до смртните случаи од рак во 2020 година, ракот на грлото на матката е на 16. место во Македонија (1,5 %), на 9. место во светот (3,4 %), на 20. место во ЕУ-27 (1,1 %) и на 21. место во Јужна Европа (0,88 %).

Во однос на ракот на мозокот (C71), тој бил 13. најчеста дијагноза на рак во Македонија од 2011 до 2020 година, со 2,4 % од вкупно пријавените случаи, 11. кај мажите (2,5 %) и 12. кај жените (2,25 %). Во 2020 година, ракот на мозокот, централниот нервен систем (C70-C72) бил 9. најчесто дијагностициран рак во Македонија (4,0 %), додека во светот бил 20. (1,6 %), 16. во ЕУ-27 и Јужна Европа со 1,5 % и 1,6 %, соодветно. Во однос на смртноста во 2020 година, ракот на мозокот бил 7. водечка причина за смрт од рак во Македонија (6,0 %), 13. во светот (2,5 %), 12. во ЕУ-27 (2,7 %) и 11. во Јужна Европа (2,9 %).

Како што може да се види од споредбата, ракот на грлото на матката има помала инциденца и смртност во Македонија отколку во светот, но повисока инциденца и морталитет во споредба со земјите во Европската Унија и Јужна Европа. Карциномите на дојка, бели дробови и мозок имаат повисока инциденца и смртност во Македонија отколку во сите други споредени региони: светот, ЕУ-27 и Јужна Европа.

Една од главните причини за зголемената појава на ракот во земјите во развој е растот и стареењето на популација. Покрај тоа, ограничените ресурси и инфраструктура за дијагностицирање и лекување на рак не може да бидат во чекор со демографските промени (Sung et al., 2021). Поточно, многу земји во развој демонстрираат ограничена достапност на нуклеарна медицина, која е од витално значење и за дијагностицирање и за лекување на рак и кардиоваскуларни болести (Perini et al., 2019).

Резултати од прегледот на статистиката за рак укажуваат дека е рационално да се усвојат стратегии кои можат да придонесат за подобро управување со малигните заболувања во Македонија.

Истражувањето на пазарот укажа на нерамномерна географска дистрибуција на циклотрони за производство на медицински изотопи во Европа.

Повеќето од циклотроните во Европа се лоцирани во западноевропските земји. Истражувањето за производни локации на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи во Европа покажа дека на Балканскиот Полуостров сè уште нема воспоставено производство на овие радиоизотопи, што ги прави овие земји потенцијална можност на пласман на бакар-64 и циркониум-89. Кога станува збор за медицинските препарати што содржат радиоизотопи, она што треба да се земе предвид е дека поради краткиот рок на траење поголемата географска оддалеченост на производствената локација до местото на употреба во голема мера придонесува за повисока цена на радиоактивниот препарат.

Во однос на техничката физибилност, Универзитетскиот институт, единствениот центар за производство на ПЕТ радиоизотопи и радиофармацевтски препарати во земјава, поседува просторни капацитети и циклотрон кој согласно со карактеристиките спаѓа во групата на циклотрони со коишто може да се произведува ^{64}Cu и ^{89}Zr . За да се воспостави производство на овие радиоизотопи потребно е техничката инфраструктура да се надгради, што претставува всушност и почетна инвестиција за воспоставување на производство на бакар-64 и циркониум-89. Во однос на техничкиот аспект на производство на овие ПЕТ радиометали, треба да се земе предвид дека технологијата за нивното производство континуирано се усовршува. Во последниве години стануваат достапни и системи за производство со примена на медиуми за озрачување во течна форма. Производството на ПЕТ радиометали со циклотрон со примена на „течна мета“ (мета која се применува за медиум за озрачување во течна форма) е атрактивен пристап поради едноставноста и лесниот начин на полнење и празнење на метата (пренос на изотопот). Pandey и DeGrado, 2021, даваат опсежен осврт во однос на разликите меѓу системите со „цврста мета“ (мета која се применува за медиум за озрачување во цврста форма) и системите со „течна мета“ за производство на радиометали. И двете методи имаат предности и недостатоци, меѓутоа изборот може да се направи врз основа на четири главни фактори: достапните можности за производство со цврста и течна мета; количината на потребен изотоп; време на обработка во однос на време на полураспад и цената на изотоп родител (медиумот што се озрачува). Така на пр. доколку институцијата има можност за

производство само со еден тип на систем (течна или цврста мета) наједноставен пристап е да се применат достапните ресурси. Меѓутоа доколку институцијата има можности за производство и со двата система, тогаш при донесувањето на одлука треба да се земат предвид и останатите претходно наведени фактори. Сличен пристап може да се примени и доколку институцијата се насочи кон имплементирање на нов систем (со течна или со цврста мета). За радионуклидите што имаат време на полуживот подолг од ~60 min се смета дека се посоодветни за производство со примена на систем за цврста мета, додека радионуклидите што имаат пократко време на полуживот може да бидат посоодветни за производство со примена на системи за течна мета. Тоа е затоа што радионуклидите кои имаат долг полуживот бараат подолго време на озрачување (неколку часа) што не е компатибилно со течни мети, додека радионуклидите со пократок полуживот се насобираат побрзо за време на озрачувањето и можат брзо да се достават како течен раствор во оловниот кабинет за последователна обработка. Во идеален случај, хемиската обработка би требало да биде брза (<90 min), за радионуклидите со пократок полуживот. За комерцијални примени кои наложуваат дистрибуција на радиофармацевтски препарати оддалечени од местото на производство, се претпочита пристапот со цврста мета. Исто така, треба да се земе в предвид цената на изотопот родител бидејќи количината на изотопот е значително поголема за течни мети. Способноста за рециклирање е исто така еден од факторите при одлучувањето.

Што се однесува до досегашните сознанија за производство на бакар-64 и циркониум-89 со примена на медиум за озрачување во течна форма, ^{64}Cu може да произведе во употребливи количини со примена на систем за течни мети, што не е случај со ^{89}Zr кој може да се произведе со течна мета, но приносот е понизок во споредба со производство со медиум за озрачување во цврста форма. Сепак системот за течна мета може да се обезбеди помала количина радиоизотоп, доволна за претклинички и ограничени клинички студии (Fonseca et al., 2022 и Synowiecki et al., 2018).

Во однос на радиообележувањето на антитела со ^{89}Zr , потврдено е успешно радиообележување и со циркониум-89 радиоизотоп што произведен со систем за течна мета (Dias et al., 2018). Подготовката на радиоимуноконјугатите главно се спроведува мануелно, но од неодамна стануваат комерцијално

достапни и автоматски методи што овозможуваат повеќе предности како што се поконзистентен процес, побезбедна подготовка (од аспект на изложеност на операторот на јонизирачко зрачење), како и подготовка на радиоимуноконјугати за поголем број пациенти (Wichmann et al., 2023).

Што се однесува до физибилноста од оперативен аспект, персоналот во УИ ПЕТ нема искуство во производство на ПЕТ радиометали, како и подготовка на радиоимуноконјугати, што моментално претставува своевидно ограничување. Од друга страна, во УИ ПЕТ е воспоставено производство на радиофармацетски препарати согласно со начелата на добрата производна пракса (ДПП), што е особено значајно за подготовка на радиофармацевтици наменети за клиничка примена (IAEA, 2016b; PIC/S, 2022 и Eudralex, 2008).

Проценката на економската физибилност опфати финансиска и фармакоекономска анализа, односно анализа на трошоци и трошок-бенефит анализа.

Фармакоекономијата е гранка на здравствената економија која се фокусира на мерење на трошоците и придобивките од одредена интервенција во споредба со аналогна алтернатива. Овој тип на анализа е критичен со оглед на целта за максимизирање на вредноста за пациентите, обврзниците на здравствена заштита и општеството во светло на сè поретките ресурси. Генерално, новите здравствени интервенции (лекови, медицински помагала или услуги) се поскапи од постојните. Сепак, тие обично обезбедуваат дополнителни придобивки (или „зголемена вредност“) во однос на стандардните интервенции. Постојат повеќе видови на фармакоекономски анализи: анализа на минимизација на трошок, анализа на споредба на трошок, анализа на трошок-ефективност, анализа на трошок-придобивка, анализа на трошок-резултати. Анализата на трошок-придобивка претставува една аналитичка техника произлезена од економската теорија која ги набројува и споредува нето-трошоците на интервенцијата во здравствената нега со придобивките кои произлегуваат како последица од примената на таквата интервенција. За оваа техника и нето-трошоците и придобивките од здравствената интервенција се изразуваат во монетарни единици (Walley et al., 1997; Tömöri et al., 2015; Tonin et al., 2021; Arikian et al., 1995 и Jolicoeur et al., 1992).

Во рамките на оваа фаза од физибилити студијата, најпрвин беа дефинирани трошоците за производство на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи и $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}(\text{ATSM})]$ и ^{89}Zr -trastuzumab радиофармацевтици и за селектираните радиофармацевтици беше направен систематски преглед на литературни податоци, за нивната примена во клинички студии.

Анализата на трошоците покажа дека трошокот за производство на радиоизотоп во УИ ПЕТ е помал во споредба со трошокот за набавка на радиоизотоп, така што домашното производство на двата радиоизотопи (бакар-64 и циркониум-89) е поисплатлива опција отколку нивно купување.

Со анализа на трошоци, проценет е приближно трошокот за производство на $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}(\text{ATSM})]$ радиофармацевтик во Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија.

$[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}(\text{ATSM})]$ е еден од најшироко истражуваните радиофармацевтски препарати базирани на бакар-64 кој се покажал ветувачки во клиничките испитувања (неситноклеточен карцином на белите дробови, рак на грлото на матката, рак на главата и вратот, глиобластом) како селективен за визуализација на хипоксија и како показател за одговор на третманот и рецидив на туморот (IAEA, 2022; Liu et al., 2020; Gangemi et al., 2019; Lopci et al., 2016; Xie, F., & Wei, W., 2022 и Zhou et al., 2019). Неодамна $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}(\text{ATSM})]$, исто така, се примени за визуализација на оксидативен стрес кај раната Алцхајмерова болест и за мерење на реналниот проток на крв со користење на PET/MRI модалитет (Nishikawa et al., 2023 и Okazawa et al., 2023). Една од причините поради кои е применета визуализација со позитронско-емисиона томографија со $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}(\text{ATSM})]$ радиофармацевтик, како техника на избор за откривање на хипоксија кај овие тумори, е поради физичката непристапност за користење инвазивни методи (Laforest et al., 2005). Хипоксијата е честа и важна карактеристика на цврстите тумори и е типично поврзана со прогресија на малигното заболување, метастази, отпорност на хемотерапија и/или радиотерапија, рецидив и лоша прогноза (Brown, 1999; Muz et al., 2015 и Jing et al., 2019). Откривањето на туморска хипоксија е од особена важност за оптимизирање на терапевтската стратегија и подобрување на целокупната

прогноза. Една од неинвазивните техники за откривање на туморска хипоксија е позитронската емисиона томографија, која е високосензитивна и директно квантитативна техника. Квантитативните податоци за изразување на хипоксија корисно е да се утврдат пред хемотерапија и радиотерапија со цел да се избере соодветен третман и да се оптимизираат терапевтските дози (Liu et al., 2020 и Lorci et al., 2016). Неколку радиофармацевтски препарати се користат за ПЕТ визуализација на хипоксија. Предностите на $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}(\text{ATSM})]$ во однос на другите ПЕТ радиофармацевтски препарати кои се користат за откривање на хипоксија се едноставно и брзо радиообележување, побрз клиренс од нормоксичните ткива (овозможувајќи кратко време помеѓу инјектирањето и снимањето), едноставен метод за квантификација и многу добар квалитет на сликата (Bourgeois et al., 2011; Gutfilen et al., 2018 и Laforest et al., 2005).

Според клиничките испитувања со $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}(\text{ATSM})]$ за ПЕТ/СТ визуализација на хипоксија кај рак на грлото на матката, $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}(\text{ATSM})]$ се чини дека е безбеден радиофармацевтски препарат кој може да се користи за да се добијат висококвалитетни слики на туморска хипоксија на карциноми кај луѓето (Lewis et al., 2008). Chang et al., 2011 година, покажаа дека $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}(\text{ATSM})]$ хетерогеноста може да предвиди зголемен ризик од вклучување на лимфните јазли при дијагнозата и намалено преживување без прогресија на болеста. Поголемата хетерогеност на $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}(\text{ATSM})]$ пред терапија била поврзана со зафатеност на карличните и парааортните лимфни јазли и била предиктивна за преживување без рецидив и севкупно преживување по хеморадијација (Hassanzadeh et al., 2017).

Во нашата земја сè уште не постои нуклеарномедицинска постапка за визуализација на хипоксија.

Во однос на ^{89}Zr -trastuzumab, анализата на трошоците ги процени приближно трошоците за производство на овој радиофармацевтски препарат во три случаи: 4, 7 и 10 пациенти. Соодносот трошок-придобивка проценет со трошок-придобивка анализата во која како алтернативи за споредба беа опфатени дијагностичките процедури ^{89}Zr -trastuzumab ПЕТ/СТ и биопсија се разликува во трите анализирани случаи и е 3.8, 2.4 и 1.84 за радиофармацевтско производство за 4, 7 и 10 пациенти соодветно.

^{89}Zr -trastuzumab е еден од најчестите ^{89}Zr -радиофармацевтски препарати во клиничките испитувања, каде што има покажано неколку клинички предности. ^{89}Zr -trastuzumab се врзува за екстрацелуларниот домен на рецептор 2 на човечкиот епидермален фактор на раст (HER2), овозможувајќи визуализација и квантификација на туморските клетки што изразуваат HER2, со позитронско-емисиона томографија (Dijkers et al., 2010). Според податоците од литературата, ПЕТ визуализацијата со ^{89}Zr -trastuzumab го поддржува донесувањето клинички одлуки кај пациенти со рак на дојка кога HER2 статусот не може да се одреди со стандардна работа (Gaykema et al., 2012 и Bensch et al., 2018). ^{89}Zr -trastuzumab е од интерес за точна проценка на HER2 статусот при метастатски карцином на дојка, што е можно со биопсија, но во случај на недостапна лезија, ^{89}Zr -trastuzumab PET е од потенцијален интерес (Gaykema et al., 2012). ^{89}Zr -trastuzumab има потенцијал да го карактеризира HER2 статусот на комплетното туморско оптоварување кај пациенти со рак на дојка, со што се избегнува повторено или повеќекратно земање примероци на ткиво за да се процени хетерогеноста на HER2 статусот кај пациентот (Dehdashti et al., 2018). HER2-PET визуализацијата со ^{89}Zr -trastuzumab покажува одлично преземање на радиофармацевтот од туморот и може да се користи за неинвазивно откривање на HER2-позитивни метастази на рак на дојка и квантифицирање на ^{89}Zr -trastuzumab преземањето (Munnink et al., 2009). ПЕТ скенирањето по администрација на ^{89}Zr -trastuzumab во соодветни дози овозможува визуализација и квантификација на преземањето во HER2-позитивните лезии кај пациенти со метастатски карцином на дојка (Dijkers et al., 2010). ^{89}Zr -trastuzumab PET/CT открива несомнителни HER2-позитивни метастази кај пациенти со HER2-негативен примарен карцином на дојка и на тој начин ги идентификува пациентите кои се подобни за високоефикасни HER2-насочени терапии, но инаку би биле занемарени со конвенционални методи (Ulaner et al., 2016). ^{89}Zr -trastuzumab PET/CT може да се користи за откривање на несомнителни HER2-позитивни метастази кај подгрупа на пациенти со HER2-негативен примарен рак на дојка (Ulaner et al., 2017). Laforest et al., 2016, покажале дека ПЕТ визуализацијата на HER2 експресијата со помош на ^{89}Zr -trastuzumab е безбедна и има прифатлива дозиметрија, обезбедувајќи неинвазивен начин за проценка на HER2 статусот на поединечни лезии кај пациенти со рак на дојка.

Koleva-Kolarova et al., 2018, ја евалуирале потенцијалната исплатливост на PET/CT со FES ($^{16}\alpha$ - ^{18}F -fluoro- $^{17}\beta$ -Fluoroestradiol) и ^{89}Zr -trastuzumab во споредба со патолошкиот пристап за да се избере насочен третман од прва линија кај пациенти со метастатски карцином на дојка кај кои болеста не прогресира брзо, со користење на објавен и валидиран компјутерски модел за симулација на метастатски рак на дојка. Според резултатите од оваа студија, примената на PET/CT со FES и ^{89}Zr -trastuzumab за селекција на третман од прва линија на пациентите со метастатски карцином на дојка има потенцијал да биде исплатлива интервенција, при што и мало зголемување на осетливоста и специфичноста на PET/CT може да има големо влијание врз неговата потенцијална исплатливост.

Прегледот на литература во однос на примената на [^{64}Cu][Cu(ATSM)] и ^{89}Zr -trastuzumab укажа дека и двата радиофармацевтици можат да дадат придонес во насока на обезбедување индивидуализиран и оптимизиран третман на малигните заболувања, а со тоа и подобрување на клиничкиот исход.

7. ЗАКЛУЧОК

Физибилити студија за воспоставување на производство на бакар-64 (^{64}Cu) и циркониум-89 (^{89}Zr) радиоизотопи и нивни радиофармацевтици се спроведе во неколку фази согласно со дефинираниот дизајн.

Во рамки на прелиминарната анализа беа спроведени:

- истражување за клиничка опфатеност на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиофармацевтици, со кое се доби увид за најчесто користени радиофармацевтици базирани на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи во рамки на клинички студии;
- анализа на застапеност на малигни заболувања во Македонија, во однос на нови случаи и морталитет, како и компаративен преглед со останати региони.

Прелиминарната анализа покажа дека е рационално да се усвојат стратегии за подобро дијагностицирање и планирање терапија кај малигните заболувања, а нуклеарномедицинските техники кои вклучуваат бакар-64 и циркониум-89 нудат повеќе клинички можности.

Истражувањето на пазар укажа на нерамномерна дистрибуција на медицински циклотрони во Европа, односно поголема застапеност во западноевропските земји, додека во балканските земји се најмалку застапени. На Балканот сè уште нема воспоставено производство на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи, па оттука и балканските земји се потенцијална можност за пласман на овие радиоизотопи.

Во рамки на оваа фаза од физибилити студијата беа истражени и цените на комерцијално достапни ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи.

Анализата на техничката физибилност покажа дека Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија поседува циклотрон со технички карактеристики погодни за производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи, поседува капацитети во однос на простор, но потребна е дополнителна опрема, којашто претставува всушност иницијална инвестиција.

Во однос на оперативниот дел, радиофармацевтското производство се одвива согласно со ДПП начелата, при што е воспоставено рутинско

производство на флуор-18 радиоизотоп, се спроведува развој и воведување на радиофармацевтици базирани на флуор-18, но персоналот нема искуство во производство на радиометали, како и подготовка на радиоимуноконјугати.

Во рамки на економската анализа, согласно со симулација на процес, беа дефинирани трошоците за производство на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи и $^{64}\text{Cu}[\text{Cu}(\text{ATSM})]$ и ^{89}Zr -trastuzumab радиофармацевтици.

Анализата на трошоците покажа дека трошокот за производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи во УИ ПЕТ е помал во споредба со трошокот за набавка на комерцијално достапните, така што интерното производство на двата радиоизотопи е поисплатлива опција отколку нивна набавка.

Анализата трошок-придобивка покажа дека нето придобивките од користењето на ^{89}Zr -trastuzumab се повисоки отколку употребата на биопсија, при што соодносот трошок-придобивка се разликува во трите анализирани случаи.

Систематскиот преглед на литература што се однесува на клиничка примена на $^{64}\text{Cu}[\text{Cu}(\text{ATSM})]$ и ^{89}Zr -trastuzumab посочи дека и двата радиофармацевтски препарати можат да дадат придонес во насока на подобро планирање на терапија кај пациентите со малигни заболувања.

Физибилити студија за воспоставување на производство на ^{64}Cu и ^{89}Zr радиоизотопи и радиофармацевтици укажа на предизвици од финансиски аспект, одредени моментални ограничувања од технички аспект, но и повеќе можности во насока на воведување на нови радиофармацевтици во нуклеарномедицинска пракса, а со тоа и подобрување на клиничките стратегии што се однесуваат на малигните болести во земјава, како и можност за развој на истражувачките капацитети.

Кога се разгледува можноста за воведување на нови ПЕТ радиофармацевтски препарати во нуклеарно-медицинска пракса во Македонија, примарно треба да се разгледа можноста за нивно интерно производство во УИ ПЕТ, со оглед на дека тоа дека е поисплатливо отколку нивна набавка. Аспекти што треба да се земат предвид при евентуално воспоставување на производство на нови радиоизотопи се технологијата на производство што ќе се користи, како и бројот на пациенти, со што би се оптимизирале производните капацитети.

8. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- Alnahwi, A. H., Ait-Mohand, S., Dumulon-Perreault, V., Dory, Y. L., & Guérin, B. (2020). Promising Performance of 4HMS, a New Zirconium-89 Octadendate Chelator. *ACS omega*, 5(19), 10731–10739.
- Alnahwi, A.H., Tremblay, S., & Guérin, B. (2018). Comparative Study with ^{89}Y -foil and ^{89}Y -pressed Targets for the Production of ^{89}Zr †. *Applied Sciences*, 8(9):1579.
- Aluicio-Sarduy, E., Ellison, P. A., Barnhart, T. E., Cai, W., Nickles, R. J., Engle, J. W. (2018). PET radiometals for antibody labeling. *Journal of labelled compounds & radiopharmaceuticals*, 61(9), 636–651.
- Alves, F., Alves, V.H., Carmo, S.J., Neves, Â., Silva, M.M., & Abrunhosa, A.J. (2017). Production of copper-64 and gallium-68 with a medical cyclotron using liquid targets. *Modern Physics Letters A*, 32, 1740013.
- Alves, V. H., Do Carmo, S. J. C., Alves, F., & Abrunhosa, A. J. (2018). Automated purification of radiometals produced by liquid targets. *Instruments*, 2(3).
- Arikian, S.R., Suver, J., Einarson, T., Doyle, J. Economic and quality of life outcomes: the four-step pharmacoeconomic research model. *Oncology (Williston Park)*. 1995; 9 (11 Suppl), 33-36.
- Avila-Rodriguez, M. A., Aguilar-Ortiz, E. A., Jalilian, A. R., Manrique-Arias, J. C., Zarate-Morales, A., & Flores-Moreno, A. (2019). A simple and efficient method to recover isotopically enriched Ni-64 from electrolytic solutions. *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*, 145, 55–58.
- Avila-Rodriguez, M. A., Nye, J. A., & Nickles, R. J. (2007). Simultaneous production of high specific activity ^{64}Cu and ^{61}Co with 11.4 MeV protons on enriched ^{64}Ni nuclei. *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*, 65(10), 1115–1120.
- Bensch, F., Brouwers, A. H., Lub-de Hooge, M. N., de Jong, J. R., van der Vegt, B., Sleijfer, S., de Vries, E., Schröder, C. P. ^{89}Zr -trastuzumab PET supports clinical decision making in breast cancer patients, when HER2 status cannot be determined by standard work up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(13), 2300–2306.

- Börjesson, P. K., Jauw, Y. W., Boellaard, R., de Bree, R., Comans, E. F., Roos, J. C., Castelijns, J. A., Vosjan, M. J., Kummer, J. A., Leemans, C. R., Lammertsma, A. A., & van Dongen, G. A. (2006). Performance of immuno-positron emission tomography with zirconium-89-labeled chimeric monoclonal antibody U36 in the detection of lymph node metastases in head and neck cancer patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 12(7 Pt 1), 2133–2140.
- Boschi, A., Martini, P., Janevik-Ivanovska, E., & Duatti, A. (2018). The emerging role of copper-64 radiopharmaceuticals as cancer theranostics. *Drug discovery today*, 23(8), 1489–1501.
- Bourgeois, M., Rajerison, H., Guerard, F., Mouglin-Degraef, M., Barbet, J., Michel, N., Cherel, M., & Faivre-Chauvet, A. (2011). Contribution of [64Cu]-ATSM PET in molecular imaging of tumour hypoxia compared to classical [18F]-MISO--a selected review. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*, 14(2), 90–95.
- Bowen, D., Kreuter, M., Spring, B., Cofta-Woerpel, L., Linnan, L., Weiner, D., Bakken, S., Kaplan, C., Squiers, L., Fabrizio, C., Fernandez, Maria. How We Design Feasibility Studies. *Am J Prev Med*. 2009; 36(5), 452–457.
- Brandt, M., Cardinale, J., Aulsebrook, M. L., Gasser, G., & Mindt, T. L. (2018). An Overview of PET Radiochemistry, Part 2: Radiometals. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(10), 1500–1506.
- Brown J. M. (1999). The hypoxic cell: a target for selective cancer therapy--eighteenth Bruce F. Cain Memorial Award lecture. *Cancer research*, 59(23), 5863–5870.
- Cai, H., Li, Z., Huang, C., Park, R., Shahinian, A.H., & Conti, P.S. (2010). An improved synthesis and biological evaluation of a new cage-like bifunctional chelator, 4-((8-amino-3,6,10,13,16,19-hexaazabicyclo[6.6.6]icosane-1-ylamino)methyl)benzoic acid, for 64Cu radiopharmaceuticals. *Nuclear medicine and biology*, 37 1, 57-65.
- Calabria, F. & Schillaci, O. (2020). *Radiopharmaceuticals. A Guide to PET/CT and PET/MRI. Second Edition.* Springer, 239.
- Chang, A. J., P. T. Dyk, F. Dehdashti, P. W. (2011). *Grigsby International Journal of Radiation Oncology*, 81 (2), S48.
- ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/>

- De Feo, M. S., Pontico, M., Frantellizzi, V., Corica, F., De Cristofaro, F., & De Vincentis, G. (2022). ^{89}Zr -PET imaging in humans: a systematic review. *Clinical and Translational Imaging*, 10, 23–36.
- Dehdashti, F., Wu, N., Bose, R., Naughton, M. J., Ma, C. X., Marquez-Nostra, B. V., Diebolder, P., Mpoy, C., Rogers, B. E., Lapi, S. E., Laforest, R., Siegel, B. A. Evaluation of [^{89}Zr]trastuzumab-PET/CT in differentiating HER2-positive from HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 169(3), 523–530.
- Deri, M. A., Ponnala, S., Zeglis, B. M., Pohl, G., Dannenberg, J. J., Lewis, J. S., & Francesconi, L. C. (2014). Alternative chelator for ^{89}Zr radiopharmaceuticals: radiolabeling and evaluation of 3,4,3-(LI-1,2-HOPO). *Journal of medicinal chemistry*, 57(11), 4849–4860.
- Deri, M. A., Zeglis, B. M., Francesconi, L. C., & Lewis, J. S. (2013). PET imaging with ^{89}Zr : from radiochemistry to the clinic. *Nuclear medicine and biology*, 40(1), 3-14.
- Di Bartolo, N., Sargeson, A. M., & Smith, S. V. (2006). New ^{64}Cu PET imaging agents for personalised medicine and drug development using the hexa-aza cage, SarAr. *Organic & biomolecular chemistry*, 4(17), 3350–3357.
- Dias, G. M., Ramogida, C. F., Rousseau, J., Zacchia, N. A., Hoehr, C., Schaffer, P., Lin, K. S., & Bénard, F. (2018). ^{89}Zr for antibody labeling and in vivo studies - A comparison between liquid and solid target production. *Nuclear medicine and biology*, 58, 1–7.
- Dijkers, E. C., Oude Munnink, T. H., Kosterink, J. G., Brouwers, A. H., Jager, P. L., de Jong, J. R., van Dongen, G. A., Schröder, C. P., Lub-de Hooge, M. N., de Vries, E. G. Biodistribution of ^{89}Zr -trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87(5), 586–592.
- do Carmo, S. J. C., Scott, P. J. H., & Alves, F. (2020). Production of radiometals in liquid targets. *EJNMMI radiopharmacy and chemistry*, 5(1), 2.
- European Medicines Agency (EMA), EMEA/CHMP/QWP/306970/2007 (2008). - Guideline on radiopharmaceuticals.
- European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10.0, General monographs, Radiopharmaceutical Preparations, 2016; (07/2016:0125).

- European Union, EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, (2008). Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 3: Manufacture of Radiopharmaceuticals.
- FDA (U.S. Food & Drug Administration). Преземено на 5 мај 2021 год. <https://www.fda.gov>
- Fischer, G., Seibold, U., Schirmmayer, R., Wängler, B., Wängler C. (2013). (89)Zr, a radiometal nuclide with high potential for molecular imaging with PET: chemistry, applications and remaining challenges. *Molecules*. 18(6), 6469-6490.
- Fonseca, A.I.; Alves, V.H.; do Carmo, S.J.C.; Silva, M.; Hrynchak, I.; Alves, F.; Falcão, A.; Abrunhosa, A.J. (2022). Production of GMP-Compliant Clinical Amounts of Copper-61 Radiopharmaceuticals from Liquid Targets. *Pharmaceuticals* , 15, 723.
- Gangemi, V., Mignogna, C., Guzzi, G., Lavano, A., Bongarzone, S., Cascini, G., Sabatini, U. (2019). Impact of [⁶⁴Cu][Cu(ATSM)] PET/CT in the evaluation of hypoxia in a patient with Glioblastoma: a case report. *BMC Cancer* 19, 1197.
- Gaykema, S. B., Brouwers, A. H., Hovenga, S., Lub-de Hooge, M. N., de Vries, E. G., Schröder, C. P. Zirconium-89-trastuzumab positron emission tomography as a tool to solve a clinical dilemma in a patient with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(6), e74–e75.
- Global Cancer Observatory (GCO), International Agency for Research on Cancer (IARC), 2021. Population Fact Sheets. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
- Gutfilen, B., Souza, S. A., & Valentini, G. (2018). Copper-64: a real theranostic agent. *Drug design, development and therapy*, 12, 3235–3245.
- Hassanzadeh C.J., Y.J. Rao, J.K. Schwarz, T.A. DeWees, B.A. Siegel, F. Dehdashti, & P.W. Grigsby. (2017) Correlation and Prognostic Significance of Pre-treatment 18F-FDG and 64Cu-ATSM PET/CT for Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*, 99 (2), S26.
- Heskamp, S., Raavé, R., Boerman, O., Rijpkema, M., Goncalves, V., & Denat, F. (2017). ⁸⁹Zr-Immuno-Positron Emission Tomography in Oncology: State-of-the-Art ⁸⁹Zr Radiochemistry. *Bioconjugate chemistry*, 28(9), 2211–2223.

- Holland, J.P., Sheh, Y., Lewis, J.S. (2009). Standardized methods for the production of high specific-activity zirconium-89. *Nuclear medicine and biology*, 36(7), 729-739.
- IAEA Database of Cyclotrons for Radionuclide Production. Available at: <https://nucleus.iaea.org/sites/accelerators/Pages/Cyclotron.aspx>
- Institute of Public Health of Republic North Macedonia (IPH), 2021. Cancer Register. Cancer in the Republic of North Macedonia, 2011-2020.
- Institute of Public Health of Republic North Macedonia (IPH), 2021. Mortality Register. Mortality in Republic North Macedonia 2020.
- International Atomic Energy Agency, (2016). Cyclotron Produced Radionuclides: Emerging Positron Emitters for Medical Applications: ^{64}Cu and ^{124}I . IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 1. IAEA, Vienna.
- International atomic energy agency, (2016). Good practice for introducing radiopharmaceuticals for clinical use *iaea-tecdoc-1782*, IAEA, Vienna
- International Atomic Energy Agency, (2021). Alternative Radionuclide Production with a Cyclotron. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 4. IAEA, Vienna.
- International Atomic Energy Agency, (2022). Copper-64 Radiopharmaceuticals: Production, Quality Control and Clinical Applications. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 7. IAEA, Vienna.
- Jalilian, A. R., & Osso Jr, J. (2017). The current status and future of theranostic Copper-64 radiopharmaceuticals. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*, 25(1), 1-10.
- Jalilian, A.R., & Osso, J.A. (2017). Production, applications and status of zirconium-89 immunoPET agents. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 314, 7–21.
- Jauregui-Osoro, M., De Robertis, S., Halsted, P., Gould, S. M., Yu, Z., Paul, R. L., Marsden, P. K., Gee, A. D., Fenwick, A., & Blower, P. J. (2021). Production of copper-64 using a hospital cyclotron: targetry, purification and quality analysis. *Nuclear medicine communications*, 42(9), 1024–1038.
- Jauw, Y. W., Menke-van der Houven van Oordt, C. W., Hoekstra, O. S., Hendrikse, N. H., Vugts, D. J., Zijlstra, J. M., Huisman, M. C., & van Dongen, G. A. (2016). Immuno-Positron Emission Tomography with Zirconium-89-Labeled Monoclonal

- Antibodies in Oncology: What Can We Learn from Initial Clinical Trials?. *Frontiers in pharmacology*, 7, 131.
- Jeffery, C. M., Smith, S. V., Asad, A. H., Chan, S., Price, R. I. (2012). Routine production of copper-64 using 11.7MeV protons. *AIP Conference Proceedings*, 1509(1), 84–90.
- Jing, X., Yang, F., Shao, C., Wei, K., Xie, M., Shen, H., & Shu, Y. (2019). Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Molecular cancer*, 18(1), 157.
- Jolicoeur, L. M., Jones-Grizzle, A. J., & Boyer, J. G. (1992). Guidelines for performing a pharmacoeconomic analysis. *American journal of hospital pharmacy*, 49(7), 1741–1747.
- Kasbollah, A., Eu, P., Cowell, S., & Deb, P. (2013). Review on production of ^{89}Zr in a medical cyclotron for PET radiopharmaceuticals. *Journal of nuclear medicine technology*, 41(1), 35–41.
- Knight, J.C., Paisey, S.J., Dabkowski, A.M., Marculescu, C., Williams, A.S., Marshall, C., & Cornelissen, B. (2016). Scaling-down antibody radiolabeling reactions with zirconium-89. *Dalton Transactions*, 45, 6343-6347.
- Koleva-Kolarova, R. G., Greuter, M. J. W., Feenstra, T. L., Vermeulen, K. M., de Vries, E. F. J., Parkin, D., Buskens, E., & de Bock, G. H. (2018). Molecular imaging with positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) for selecting first-line targeted treatment in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness study. *Oncotarget*, 9(28), 19836–19846.
- Kumar, A., Hao, G., Liu, L., Ramezani, S., Hsieh, J. T., Öz, O. K., & Sun, X. (2015). Click-chemistry strategy for labeling antibodies with copper-64 via a cross-bridged tetraazamacrocyclic chelator scaffold. *Bioconjugate chemistry*, 26(4), 782–789.
- Laforest, R., Dehdashti, F., Lewis, J. S., & Schwarz, S. W. (2005). Dosimetry of $^{60}\text{Zn}/^{61}\text{Zn}/^{62}\text{Zn}/^{64}\text{Cu}$ -ATSM: a hypoxia imaging agent for PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 32(7), 764–770.
- Laforest, R., Lapi, S. E., Oyama, R., Bose, R., Tabchy, A., Marquez-Nostra, B. V., Burkemper, J., Wright, B. D., Frye, J., Frye, S., Siegel, B. A., & Dehdashti, F. (2016). [^{89}Zr]Trastuzumab: Evaluation of Radiation Dosimetry, Safety, and

- Optimal Imaging Parameters in Women with HER2-Positive Breast Cancer. *Molecular imaging and biology*, 18(6), 952–959.
- Lewis, J. S., Laforest, R., Dehdashti, F., Grigsby, P. W., Welch, M. J., & Siegel, B. A. (2008). An imaging comparison of ^{64}Cu -ATSM and ^{60}Cu -ATSM in cancer of the uterine cervix. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 49(7), 1177–1182.
- Li, Y., Zhao, L., & Li, X. F. (2021). Hypoxia and the Tumor Microenvironment. *Technology in cancer research & treatment*, 20, 15330338211036304.
- Link, J. M., Krohn, K. A., & O'Hara, M. J. (2017). A simple thick target for production of ^{89}Zr using an 11MeV cyclotron. *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*, 122, 211–214.
- Liu, T., Karlsen, M., Karlberg, A. M., & Redalen, K. R. (2020). Hypoxia imaging and theranostic potential of ^{64}Cu [Cu(ATSM)] and ionic Cu(II) salts: a review of current evidence and discussion of the retention mechanisms. *EJNMMI research*, 10(1), 33.
- Lopci, E., Grassi, I., Rubello, D., Colletti, P.M., Cambioli, S., Gamboni, A., Salvi, F., Cicoria, G., Lodi, F., Dazzi, C., Mattioli, S., & Fanti, S. (2016). Prognostic Evaluation of Disease Outcome in Solid Tumors Investigated With ^{64}Cu -ATSM PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine*, 41, e87–e92.
- Ma, M.T., & Blower, P.J. (2016) Chelators for Diagnostic Molecular Imaging with Radioisotopes of Copper, Gallium and Zirconium. *The Royal Society of Chemistry*, 260-312.
- Mansel, A., & Franke, K. (2021). Production of no-carrier-added ^{89}Zr at an 18 MeV cyclotron, its purification and use in investigations in solvent extraction. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 328, 419–423.
- Matarrese, M., Bedeschi, P., Scardaoni, R., Sudati, F., Savi, A., Pepe, A., Masiello, V., Todde, S., Gianolli, L., Messa, C., & Fazio, F. (2010). Automated production of copper radioisotopes and preparation of high specific activity ^{64}Cu -ATSM for PET studies. *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*, 68(1), 5–13.

- McCarthy, D. W., Shefer, R. E., Klinkowstein, R. E., Bass, L. A., Margeneau, W. H., Cutler, C. S., Anderson, C. J., & Welch, M. J. (1997). Efficient production of high specific activity ^{64}Cu using a biomedical cyclotron. *Nuclear medicine and biology*, 24(1), 35–43.
- McInnes, L. E., Rudd, S. E. & Donnelly, P. S. (2017). Copper, gallium and zirconium positron emission tomography imaging agents: The importance of metal ion speciation. *COORDINATION CHEMISTRY REVIEWS*, 352 pp. 499-516.
- Meijs, W. E., Haisma, H. J., Klok, R. P., van Gog, F. B., Kievit, E., Pinedo, H. M., & Herscheid, J. D. (1997). Zirconium-labeled monoclonal antibodies and their distribution in tumor-bearing nude mice. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 38(1), 112–118.
- Mohammadpour-Ghazi, F., Yousefnia, H., Zolghadri, S., Yarmohammadi, M., Alirezapour, B., Rahiminejad, A., & Aslani, G. (2023). Production of radioimmunoPET grade zirconium-89. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*, 31(1), 20-28.
- Mukherjee, M and Roy, Sahadev, Feasibility Studies and Important Aspect of Project Management (2017). *International Journal of Advanced Engineering and Management*, Vol. 2, No. 4, pp. 98-100.
- Munnink, T.O., Dijkers, E., Lub-de Hooge, M., Kosterink, J., Brouwers, A., de Jong G. van Dongen, J., de Vries E. HER-2-PET imaging with ^{89}Zr -trastuzumab in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2009; 27(15_suppl), 1045.
- Muz, B., de la Puente, P., Azab, F., & Azab, A. K. (2015). The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckland, N.Z.)*, 3, 83–92.
- Nishikawa, Y., Takahashi, N., Nishikawa, S., Shimamoto, Y., Nishimori, K., Kobayashi, M., Kimura, H., Tsujikawa, T., Kasuno, K., Mori, T., Kiyono, Y., Okazawa, H., & Iwano, M. (2023). Feasibility of Renal Blood Flow Measurement Using ^{64}Cu -ATSM PET/MRI: A Quantitative PET and MRI Study. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(10), 1685.
- Obata, A., Kasamatsu, S., McCarthy, D. W., Welch, M. J., Saji, H., Yonekura, Y., & Fujibayashi, Y. (2003). Production of therapeutic quantities of (^{64}Cu) using a 12 MeV cyclotron. *Nuclear medicine and biology*, 30(5), 535–539.

- Oehlke, E., Hoehr, C., Hou, X., Hanemaayer, V., Zeisler, S., Adam, M. J., Ruth, T. J., Celler, A., Buckley, K., Benard, F., & Schaffer, P. (2015). Production of Y-86 and other radiometals for research purposes using a solution target system. *Nuclear medicine and biology*, 42(11), 842–849.
- Ohya, T., Nagatsu, K., Suzuki, H., Fukada, M., Minegishi, K., Hanyu, M., Fukumura, T., & Zhang, M. R. (2016). Efficient preparation of high-quality ^{64}Cu for routine use. *Nuclear medicine and biology*, 43(11), 685–691.
- Okazawa, H., Ikawa, M., Tsujikawa, T., Mori, T., Makino, A., Kiyono, Y., Nakamoto, Y., Kosaka, H., & Yoneda, M. (2022). Cerebral Oxidative Stress in Early Alzheimer's Disease Evaluated by ^{64}Cu -ATSM PET/MRI: A Preliminary Study. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(5), 1022.
- Pandey, M. K., & DeGrado, T. R. (2021). Cyclotron Production of PET Radiometals in Liquid Targets: Aspects and Prospects. *Current radiopharmaceuticals*, 14(4), 325–339.
- Pandey, M. K., Engelbrecht, H. P., Byrne, J. P., Packard, A. B., & DeGrado, T. R. (2014). Production of ^{89}Zr via the $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$ reaction in aqueous solution: effect of solution composition on in-target chemistry. *Nuclear medicine and biology*, 41(4), 309–316.
- Perini, E. A., Skopchenko, M., Hong, T. T., Harianto, R., Maître, A., Rodríguez, M. R. R., de Oliveira Santos, N., Guo, Y., Qin, X., Zeituni, C. A., & Starovoitova, V. N. (2019). Pre-feasibility Study for Establishing Radioisotope and Radiopharmaceutical Production Facilities in Developing Countries. *Current radiopharmaceuticals*, 12(3), 187–200.
- PIC/S Guide PE 009-16, (2022). Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, Manufacture of radiopharmaceuticals, Annex 3.
- PIC/S Guide PE 009-6, (2022). Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, International guidelines on the standards required for the sterile preparation of medicinal products, Annex 1.
- Price, T. W., Greenman, J., & Stasiuk, G. J. (2016). Current advances in ligand design for inorganic positron emission tomography tracers ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{89}Zr and ^{44}Sc . *Dalton transactions*, 45(40), 15702–15724.

- Qaim, S. (2011). Development of novel positron emitters for medical applications: nuclear and radiochemical aspects. *Radiochimica Acta*, 99(10), 611-625.
- Rayyes, A.H., & Ailouti, Y. (2013). Production and Quality Control of ^{64}Cu from High Current Ni Target. *World Journal of Nuclear Science and Technology*, 03, 72-77.
- Severin, G. W., Engle, J. W., Barnhart, T. E., & Nickles, R. J. (2011). ^{89}Zr radiochemistry for positron emission tomography. *Medicinal chemistry*, 7(5), 389–394. doi: 10.2174/157340611796799186.
- Sharma, S. K., Glaser, J. M., Edwards, K. J., Khozeimeh Sarbisheh, E., Salih, A. K., Lewis, J. S., & Price, E. W. (2021). A Systematic Evaluation of Antibody Modification and ^{89}Zr -Radiolabeling for Optimized Immuno-PET. *Bioconjugate chemistry*, 32(7), 1177–1191.
- Shokeen, M., & Anderson, C. J. (2009). Molecular imaging of cancer with copper-64 radiopharmaceuticals and positron emission tomography (PET). *Accounts of chemical research*, 42(7), 832–841.
- Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209- 249.
- Synowiecki, M. A., Perk, L. R., & Nijsen, J. F. W. (2018). Production of novel diagnostic radionuclides in small medical cyclotrons. *EJNMMI radiopharmacy and chemistry*, 3(1), 3.
- Szélecsényi, F., Blessing, G., & Qaim, S.M. (1993). Excitation functions of proton induced nuclear reactions on enriched ^{61}Ni and ^{64}Ni : Possibility of production of no-carrier-added ^{61}Cu and ^{64}Cu at a small cyclotron. *Applied Radiation and Isotopes*, 44, 575-580.
- Tömöri G., Bács Z. Application of Cost Analysis Methods in Pharmacoeconomic Decisions. *Procedia Economics and Finance*. 2015; 32, 416-422.
- Tonin F.S., Aznar-Lou I., Pontinha V.M., Pontarolo R., Fernandez-Llimos F. Principles of pharmacoeconomic analysis: the case of pharmacist-led interventions. *Pharm Pract*. 2021; 19(1), 2302.
- Ulaner, G. A., Hyman, D. M., Lyashchenko, S. K., Lewis, J. S., & Carrasquillo, J. A. (2017). ^{89}Zr -Trastuzumab PET/CT for Detection of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastases in Patients With Human Epidermal

- Growth Factor Receptor 2-Negative Primary Breast Cancer. *Clinical nuclear medicine*, 42(12), 912–917.
- Ulaner, G. A., Hyman, D. M., Ross, D. S., Corben, A., Chandarlapaty, S., Goldfarb, S., McArthur, H., Erinjeri, J. P., Solomon, S. B., Kolb, H., Lyashchenko, S. K., Lewis, J. S., & Carrasquillo, J. A. (2016). Detection of HER2-Positive Metastases in Patients with HER2-Negative Primary Breast Cancer Using 89Zr-Trastuzumab PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 57(10), 1523–1528.
- United States Pharmacopeia (USP). (2021). USP–NF Issue 1. Radioactivity General Chapter, 821.
- UPPER MIDDLE INCOME COUNTRIES LIST Source: The world bank, www.worldbank.org
- van de Watering, F. C., Rijpkema, M., Perk, L., Brinkmann, U., Oyen, W. J., & Boerman, O. C. (2014). Zirconium-89 labeled antibodies: a new tool for molecular imaging in cancer patients. *BioMed research international*, 2014, 203601.
- Van Dongen, G. A., Huisman, M. C., Boellaard, R., Harry Hendrikse, N., Windhorst, A. D., Visser, G. W., Molthoff, C. F., & Vugts, D. J. (2015). 89Zr-immuno-PET for imaging of long circulating drugs and disease targets: why, how and when to be applied?. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of...*, 59(1), 18–38.
- Velikyan I. (2014). Chapter 17 - Radionuclides for Imaging and Therapy in Oncology. Academic Press, 285-325.
- Verel, I., Visser, G. W., Boellaard, R., Stigter-van Walsum, M., Snow, G. B., & van Dongen, G. A. (2003). 89Zr immuno-PET: comprehensive procedures for the production of 89Zr-labeled monoclonal antibodies. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 44(8), 1271–128
- Walley, T., Haycox, A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 1997; 43(4), 343–348.
- Wichmann, C. W., Poniger, S., Guo, N., Roselt, P., Rudd, S. E., Donnelly, P. S., Blyth, B., Van Zuylekom, J., Rigopoulos, A., Burvenich, I. J. G., Morandau, L.,

- Mohamed, S., Nowak, A. K., Hegi-Johnson, F., MacManus, M., & Scott, A. M. (2023). Automated radiosynthesis of [⁸⁹Zr]Zr-DFOSq-Durvalumab for imaging of PD-L1 expressing tumours in vivo. *Nuclear medicine and biology*, 120-121, 108351.
- Wooten, A.L., Madrid, E., Schweitzer, G., Lawrence, L., Mebrahtu, E., Lewis, B.C., & Lapi, S.E. (2013). Routine Production of ⁸⁹Zr Using an Automated Module. *Applied Sciences*, 3, 593-613.
- Xie, F., & Wei, W. (2022). [⁶⁴Cu]Cu-ATSM: an emerging theranostic agent for cancer and neuroinflammation. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 49(12), 3964–3972.
- Xie, Q., Zhu, H., Wang, F., Meng, X., Ren, Q., Xia, C., & Yang, Z. (2017). Establishing Reliable Cu-64 Production Process: From Target Plating to Molecular Specific Tumor Micro-PET Imaging. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(4), 641.
- Yoon, J. K., Park, B. N., Ryu, E. K., An, Y. S., & Lee, S. J. (2020). Current Perspectives on ⁸⁹Zr-PET Imaging. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4309.
- Zhang, Y., Hong, H., & Cai, W. (2011). PET tracers based on Zirconium-89. *Current radiopharmaceuticals*, 4(2), 131–139.
- Zhou, Y., Li, J., Xu, X., Zhao, M., Zhang, B., Deng, S., & Wu, Y. (2019). ⁶⁴Cu-based Radiopharmaceuticals in Molecular Imaging. *Technology in cancer research & treatment*, 18, 1533033819830758.