

Médicament radiopharmaceutique : actualité et perspectives

Timofei RUSU

radiopharmacien Hôpital Tenon Sorbonne Université

Corinne SMADJA

radiopharmacien Hôpital Européen Georges Pompidou

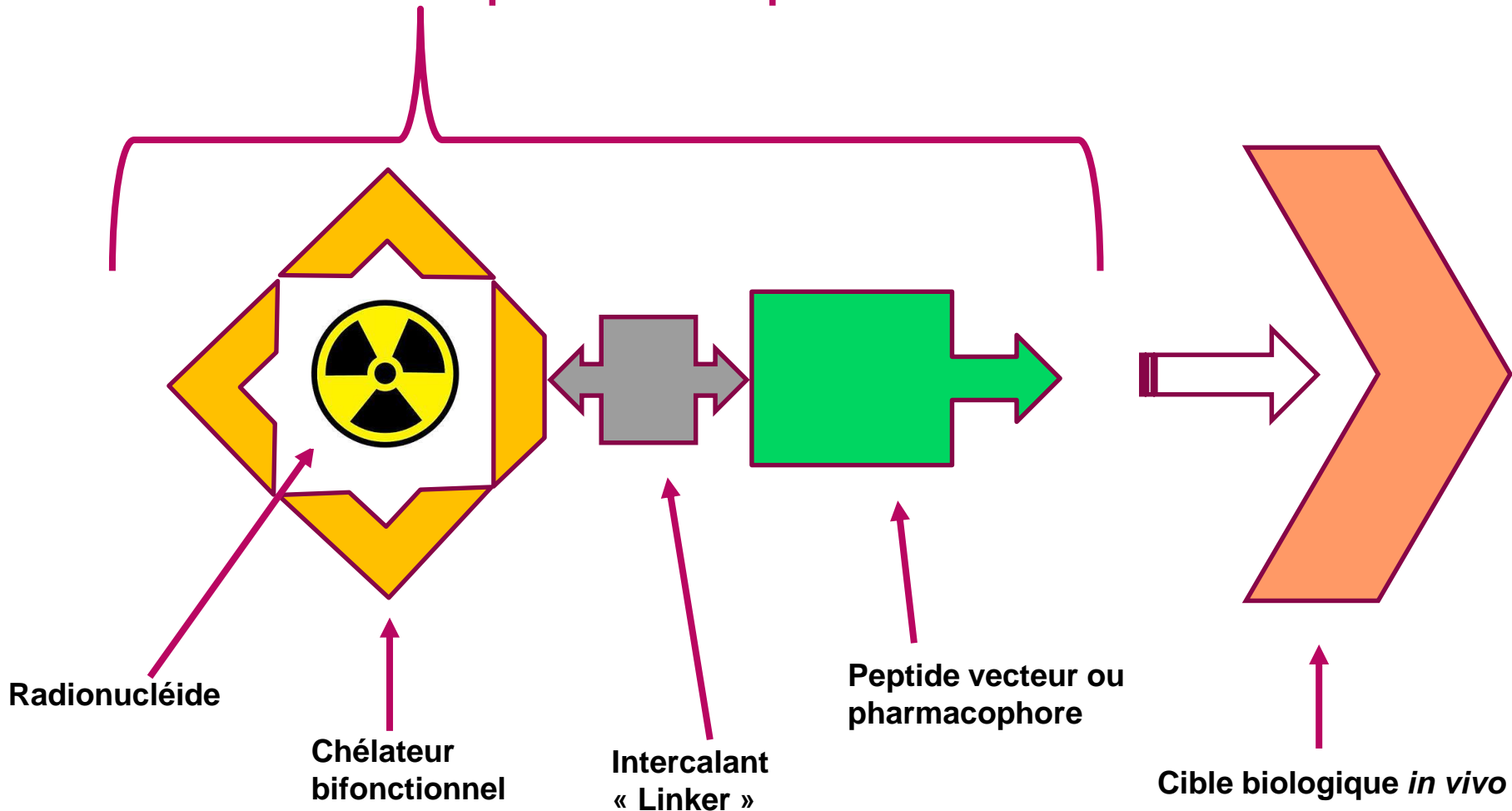
Académie Nationale de Pharmacie février 2022

- Introduction - Généralités
- Les principaux traceurs ou Médicaments RadioPharmaceutiques (MRP) TEP utilisés en routine clinique et en recherche clinique
- Emergence de la nouvelle Radiothérapie Interne Vectorisé (RIV) et des couples de radionucléide en théranostique
- Les principaux radionucléides utilisés en TEP et dans la RIV
- Focus sur la radiochimie du gallium-68 et du lutetium-177
- Les moyens de production du lutetium-177
- Les différents générateurs de gallium-68
- Prérequis pour les radiomarquages et les contrôles de qualité
- Les différents automates de synthèse
- Les contrôles de qualité
- Exemple de couple théranostique : ligands du PSMA
- Exemple d'un ligand du GLP-R
- Rôle du radiopharmacien

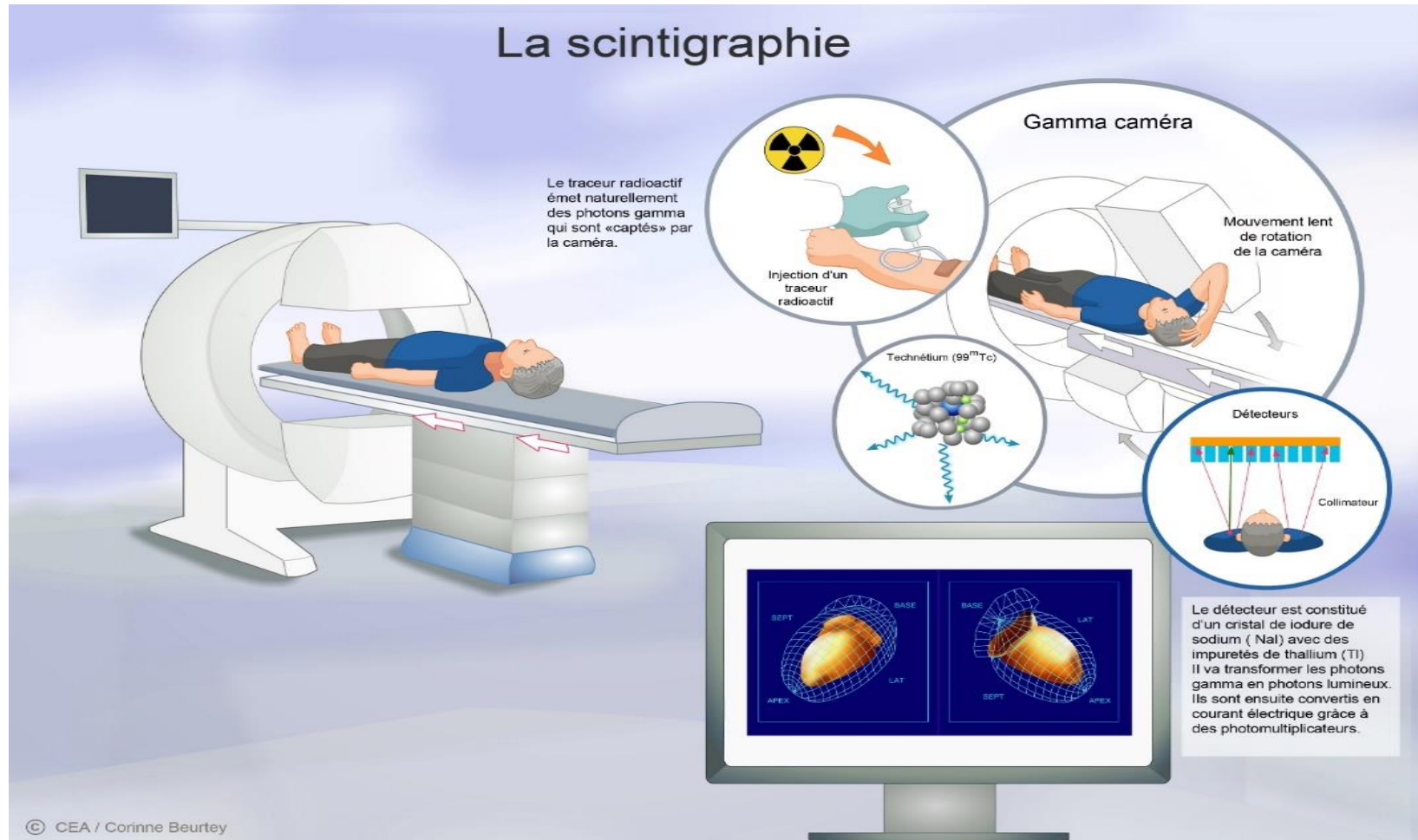
■ Définitions générales

- ▶ **Médecine nucléaire** : Spécialité médicale qui utilise des éléments radioactifs à des fins de diagnostique ou de traitement
- ▶ **Médicament radiopharmaceutique** : article L.5121-1 du CSP « Il s'agit de tout médicament contenant un ou plusieurs radionucléides utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques »

■ Le médicament radiopharmaceutique

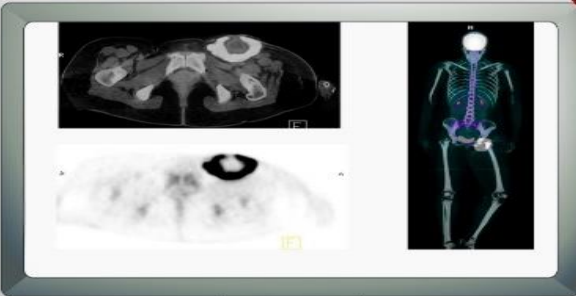

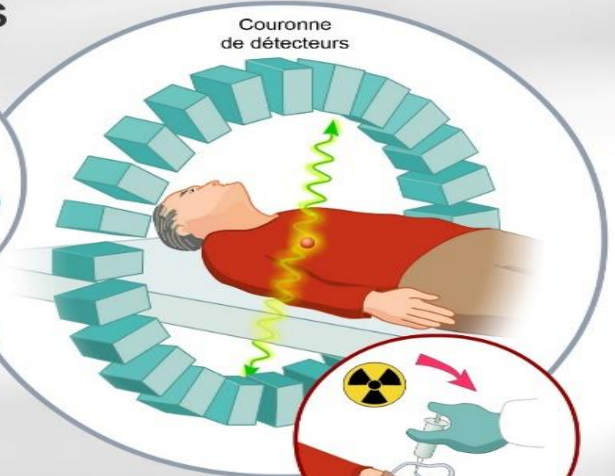
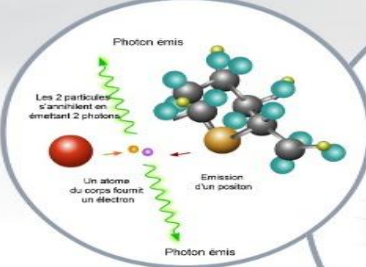
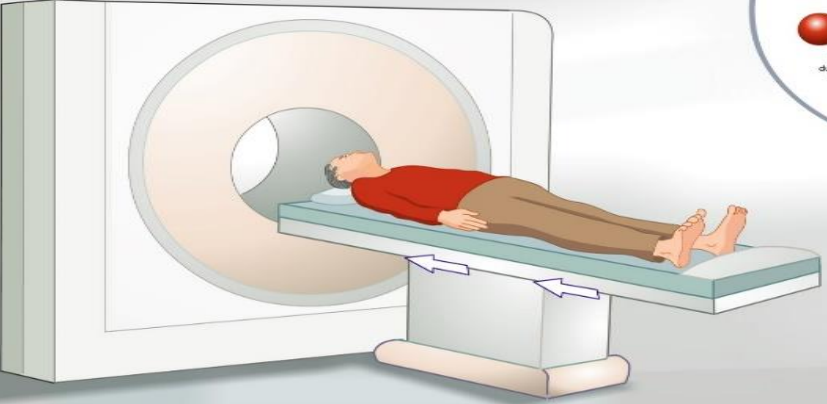


■ La TEMP-TDM ou tomographie par émission monophotonique :



■ La TEP-TDM ou tomographie par émission de positon :

La Tomographie par émission de positons



Les 2 particules s'annihilent en émettant 2 photons.

Un atome du corps fournit un électron

Émission d'un positon

Photon émis

Photon émis

Couronne de détecteurs

Le traceur radioactif Fluor 18 émet des positons qui s'annihilent avec les électrons environnant. Cette réaction émet deux photons qui partent dans des directions diamétralement opposées.

Production d'un isotope radioactif (Fluor 18) incorporé au glucose puis administré au patient

Le Fluor 18 est un substitut du glucose consommé en grande quantité par les cellules cancéreuses. Le marquage au Fluor 18 va permettre de visualiser les zones où est assimilé ce sucre.

L'ordinateur va calculer l'endroit exact où a eu lieu l'annihilation. C'est le traitement informatique des données qui va permettre de reconstituer une image 2D ou 3D.

© CEA / Corinne Beurtey

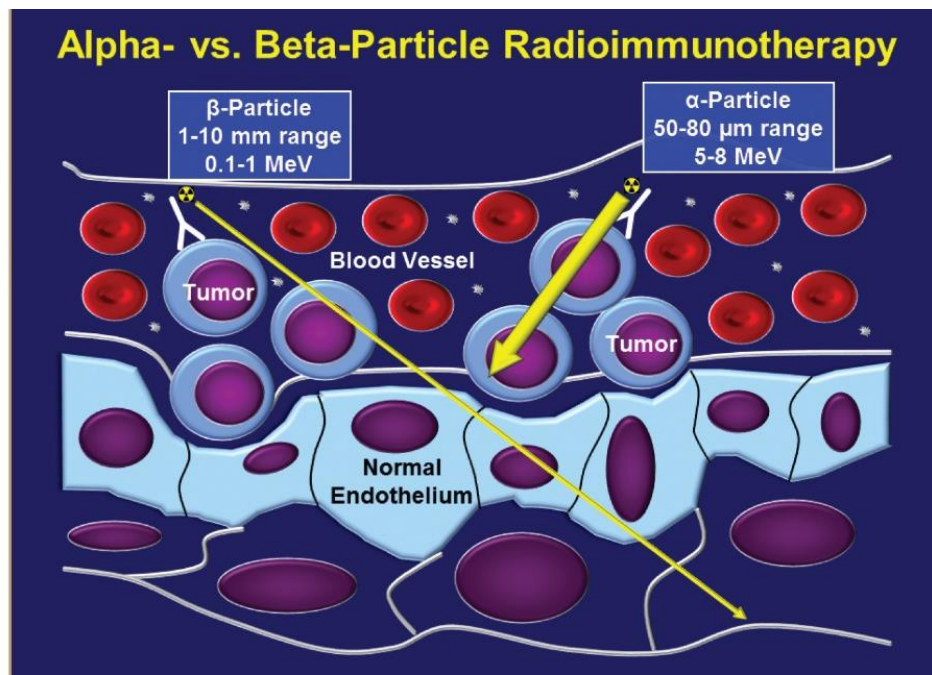
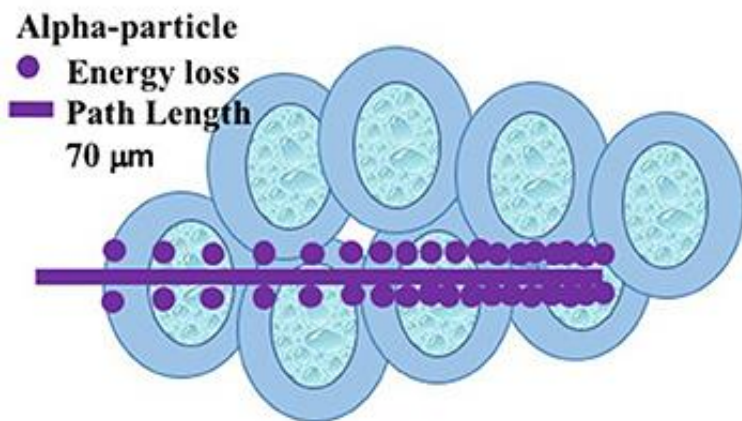
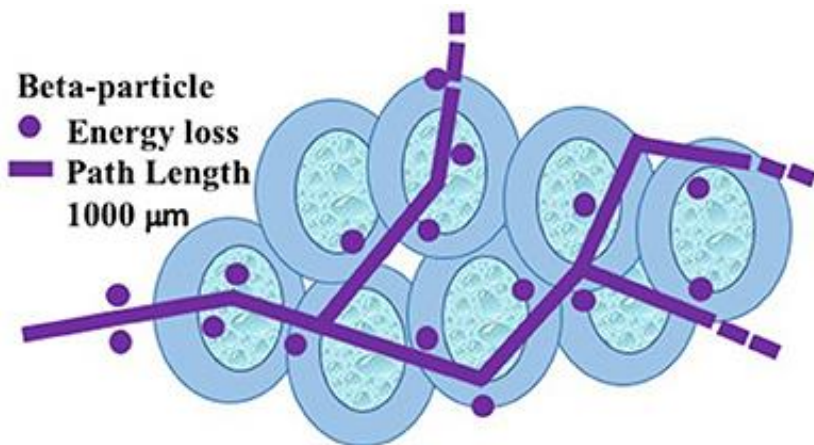
Imagerie médicale-10 arronax.fr

	Routine	Recherche clinique
Oncologie : Diagnostic Stadification – Suivi thérapeutique- Détection récidive	^{18}F -FDG	^{68}Ga -FAPI
Cancer de la prostate, récidive biochimique, éligibilité RIV	^{18}F -FCHOLINE ^{18}F -FNa	^{68}Ga -PSMA11 ^{18}F -PSMA-1007 ^{18}F -DCFPyl
Pathologies neuroendocrines	^{18}F -FDOPA ^{68}Ga -DOTATOC	^{18}Ga -exendine
Angiogenèse – intégrines		^{68}Ga -RGD ^{68}Ga -Trivexin
Hémopathies - Inflammation - Hyperaldostéronisme primaire		^{68}Ga -Pentixafor

Les principaux radionucléides utilisés en TEP et dans la RIV

Radionucléides	Demi-vie (h ou j)	Energie (MeV)	Parcours moyen eau (mm)
^{18}F	2 h	γ 0,511	> 1m
^{68}Ga	1 h	γ 0,511	> 1m
^{64}Cu	12,4 h	γ 0,511	> 1m
^{89}Zr	3,2 j	γ 0,511	> 1m
^{152}Tb	17,5 h	γ 0,511	> 1m
^{131}I	8 j	β^- 0,6	0,8
^{90}Y	2,3 j	β^- 2,3	5,3
^{177}Lu	6,6 j	β^- 0,5	0,6
^{225}Ac	10 j	α 5,8	0,05
^{149}Tb ^{161}Tb	4,1 h; 6,9 j	α 3,9; β^- 0,6	0,02
^{223}Ra	11 j	α 5,4	0,1

Le transfert d'énergie linéaire (TEL) en radiothérapie



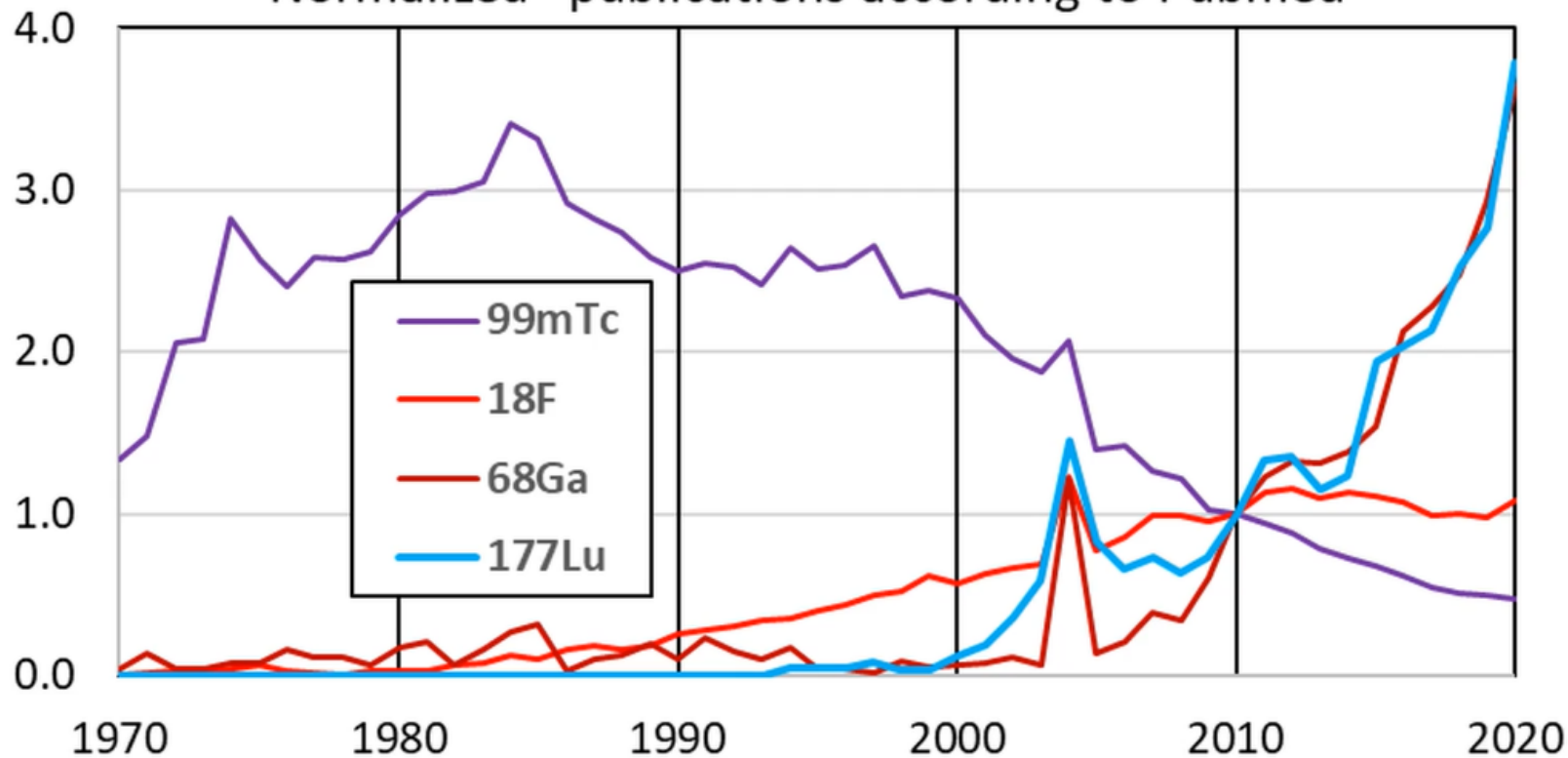
Courtesy of Kaushik et al. *Drug Développement and Delivery* 2015

Courtesy of Nascar et al. *Frontiers and Medicine* 2021

Les principaux radionucléides utilisés en TEP et dans la RIV

Which radiometals are “emerging”?

"Normalized" publications according to Pubmed



Normalization keywords: (Cancer) OR (Surgery) OR (X-ray)

Courtesy of Koster et al. EANM 2020

Emergence de la « nouvelle RIV » et des couples de radioculéide en théranostique



Depuis 1940 :

$^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ Diagnostique SPECT et traitement du cancer de la Thyroïde
(Daniel et al. J Nucl Med 2014)



Depuis 1990 :

^{111}In -octreotide diagnostique SPECT des TNE (Frening et al. J Nucl Med 1992)
 ^{90}Y -DOTATOC thérapeutique (Jamar et al. EJNM 2003)
mais dosimétrie $^{90}\text{Y} < ^{177}\text{Lu}$ pour les micrométastases (Pauwels et al. J Nucl Med 2004)



Depuis 2000 :

démocratisation des caméras TEP



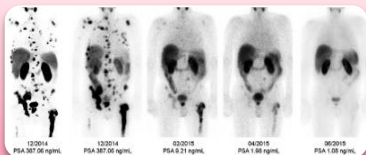
Depuis 2015 :

AMM du Générateur de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ GalliaPharm® EZAG



Depuis 2016 :

1^{er} couple théranostique mis sur le marché dans le traitement des TNE
 ^{68}Ga -DOTATOC (SOMAKIT®) ^{177}Lu -DOTATOC (Lutathéra®)

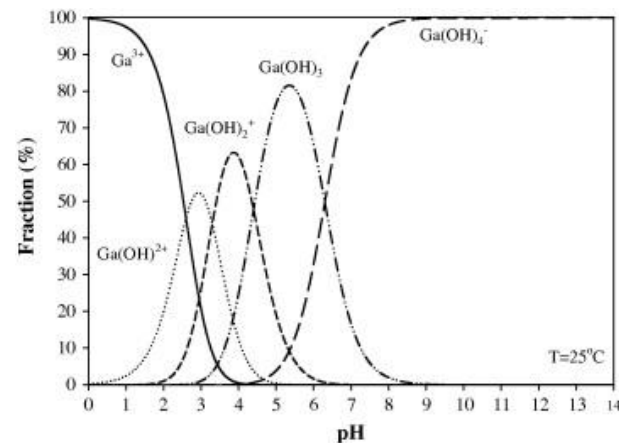
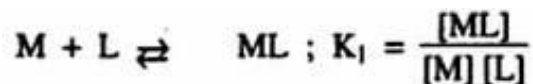
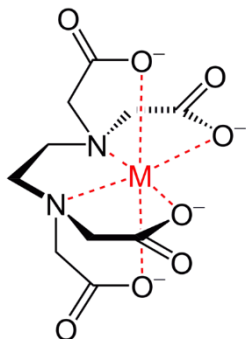


Depuis 2020 :

2^{ème} couple $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -PSMA cancer de la prostate AMM en cours
(Afshar-Oromieh et al. EJNM 2014, Weineisen et al. EJNM 2015)

Focus sur la radiochimie du gallium-68 et du lutetium-177

► Chimie des radiométaux – Complexation - Constantes de stabilité et cinétique de réaction



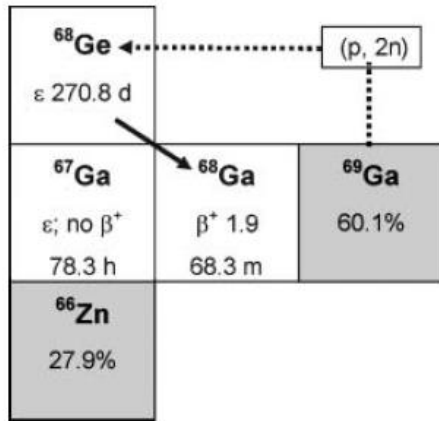
Gallium-68

- $^{68}\text{Ge}^{3+}$ (270 j) CE > $^{68}\text{Ga}^{3+}$ (1 h) + β^+ > ^{68}Zn stable
- Elution du générateur tous les jours avec de l'HCl 0,1M
- Complexation du $^{68}\text{Ga}^{3+}$ avec le chélate bifonctionnel (DOTA) en quelques minutes à pH 3-4 à température ambiante ou après chauffage
- Rayon inique 0,62 Å ; pKa 2,6
- Emission de γ de 511 keV optimum pour imagerie en TEP

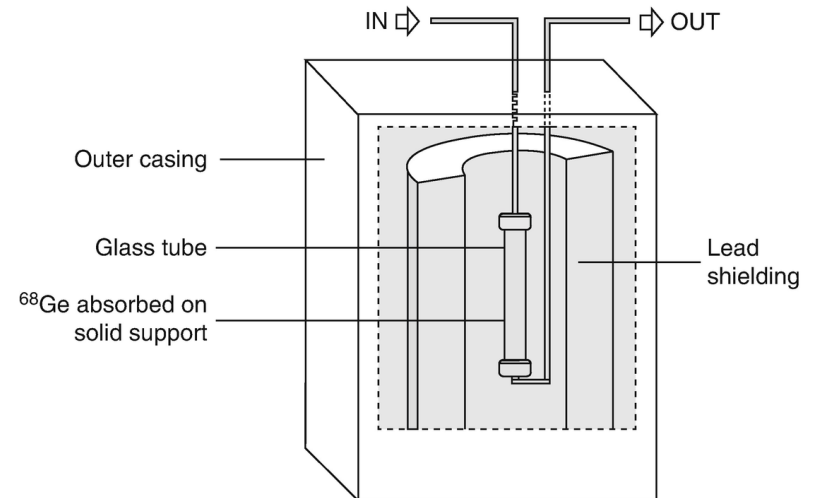
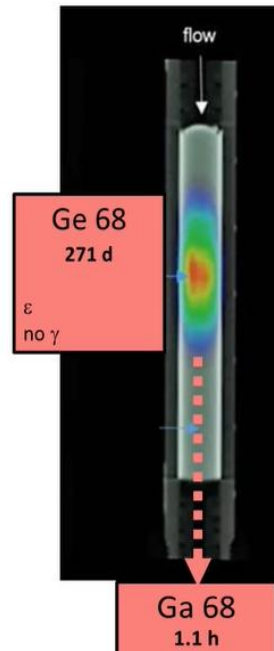
Lutetium-177

- $^{177}\text{Lu}^{3+}$ (6,7 j) + β^- (0,49 MeV) > $^{177}\text{Hf}^{3+}$ stable
- Irradiation d'une cible sous un flux de neutrons dans un réacteur nucléaire, livraison dans du HCl 0,04M
- Complexation du $^{177}\text{Lu}^{3+}$ avec le chélate bifonctionnel (DOTA) en quelques minutes à pH 4-5 à température ambiante ou après chauffage
- Rayon ionique 0,98 Å ; pKa 7,6 (moins sensible à l'hydrolyse que le $^{68}\text{Ga}^{3+}$).
- Emission particule β^- de 0,49 MeV (max) bien adaptée aux micro métastases et d'un rayonnement gamma de 210 keV (intensité 10%) optimum pour imagerie en TEMP

► Générateurs $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$: production et principe de fonctionnement

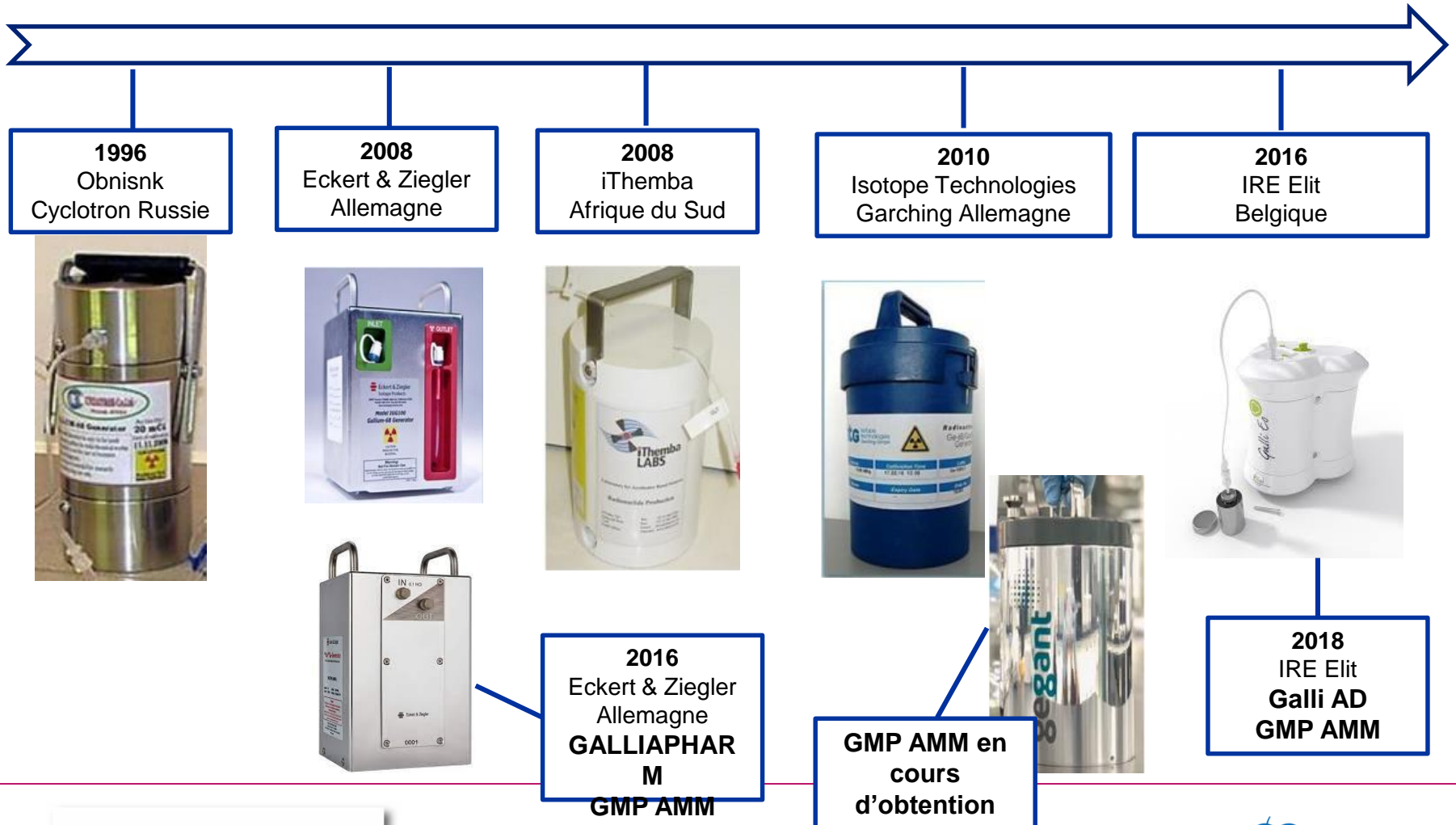


Courtesy of Melpomeni et al. 2008



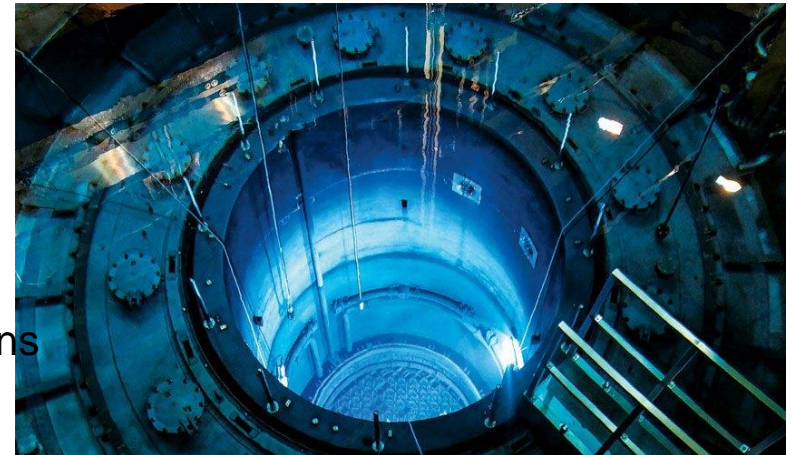
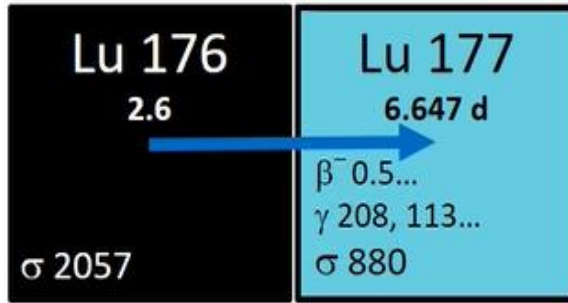
Les différents générateurs de gallium-68

► Générateurs $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$: historique des différentes marques



■ Production directe avec entraîneur « carrier-added » (CA)

Direct production



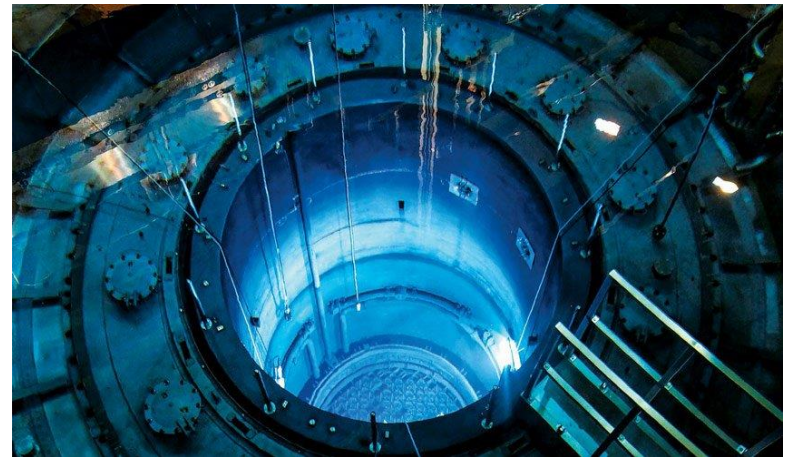
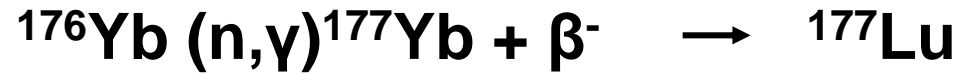
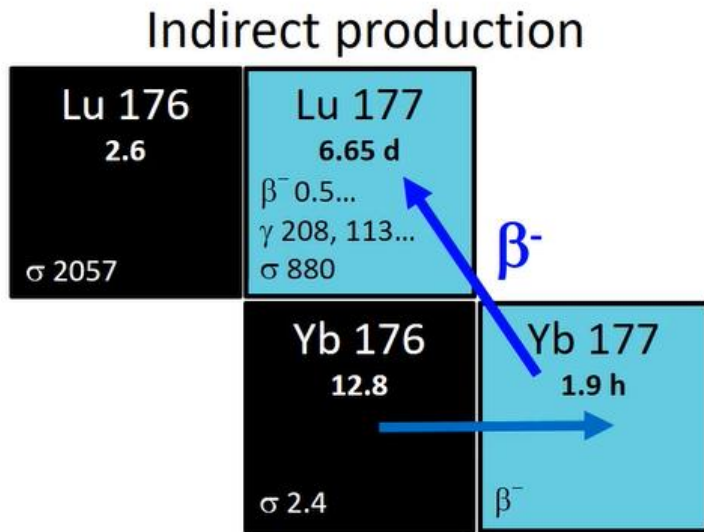
Irradiation de la cible ^{176}Lu pendant 7 jours au moins sous flux de neutrons

Rendement de production et activité spécifique en fonction de la section efficace et du flux de neutrons du réacteur

Présence d'une impureté $^{177\text{m}}\text{Lu}$ demi-vie 160 j

Problème des déchets

■ Production indirecte sans entraîneur (NCA)



Irradiation de la cible ^{176}Lu pendant 7 jours au moins sous flux de neutrons
 Rendement de production en fonction de la section efficace et du flux de neutrons du réacteur

Activité spécifique élevée = activité théorique

Absence d'impureté $^{177\text{m}}\text{Lu}$ demi-vie 160 j

■ Historique réglementaire des EC dans l'UE :

- ▶ Depuis **2001**: **Directive 2001/20/CE et 2005/28/CE (BPC)** très contraignantes, obligation de transposition dans les lois nationales, exigences réglementaires strictes, coût élevé, manque d'harmonisation, peu adapté au radiopharmaceutique
- ▶ Après **2014** : **Règlement 536/2014 « The Clinical Trials Regulations »**, abroge l'ancienne directive, non transposable, applicable « tel quel », même règles pour toute l'UE, axé sur la sécurité des patients et sur l'évaluation raisonnable et proportionnée des risques, demande simplifiée ...

Spécificités des MRP depuis 2018 suite au nouveau règlement 536/2014

1. *Pas d'autorisation spécifique pour la préparation des MRP diagnostiques expérimentaux.*
2. *Pas d'obligation de produire ces MRP diagnostiques expérimentaux selon les BPF strictes*
Règlement flexible à condition que la sécurité du sujet, la fiabilité et la robustesse des données générées dans l'EC ne soit pas compromises

Prérequis pour les radiomarquages et les contrôles qualité

- Recommandation (Guidelines), textes réglementaires, prérequis des préparations de MRP extemporanées
 - ▶ *Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU*, Verbruggen et al. *EJNM* **2008**
 - ▶ *EANM guideline for the preparation of an Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)*, Todde et al. *EJNM* **2014**
 - ▶ *Guidance on validation and qualification of processes and operations involving radiopharmaceuticals*, Todde et al, *EJNM* **2017**
 - ▶ *EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals*, Gillings et al. *EJNM* **2020**
 - ▶ *Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals*, Gillings et al. *EJNM* **2021**

Prérequis pour les radiomarquages et les contrôles qualité

- Monographie à la Ph. Eur. : $^{68}\text{GaCl}_3$, $^{177}\text{LuCl}_3$, $^{68}\text{Ga-DOTATOC}$, $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$, etc. ont donné un cadre et ont permis la production et le contrôle qualité dans les différents EC pivot de phase III puis lors de l'AMM

Monographie Ph Eur	Intitulé	Année parution/révision
<i>Ph Eur 0125</i>	<i>Préparation radiopharmaceutiques</i>	<i>2008/2016</i>
<i>Ph Eur 51900</i>	<i>Préparation extemporanée des MRP</i>	<i>2008/2016</i>
<i>Ph Eur 2464</i>	<i>Eluat de ^{68}Ga-chlorure</i>	<i>2013</i>
<i>Ph Eur 2482</i>	<i>$^{68}\text{Ga-DOTATOC}$</i>	<i>2013</i>
<i>Ph Eur 2798</i>	<i>Solution de ^{177}Lu</i>	<i>2017</i>
<i>Ph Eur 3044</i>	<i>$^{68}\text{Ga-PSMA-11}$</i>	<i>2021</i>

Les différents automates de synthèse

Automates de synthèse « ancienne génération »

Inconvénients : tubulures fixes, nettoyage entre chaque synthèse, encombrants...



Eckert & Ziegler



EluSynthGa68
IASON



Zymark corp.

Automates de synthèse « nouvelle génération »

Avantages: tubulures à usage unique, stérile, pas de nettoyage entre chaque synthèse, moins encombrants,

Inconvénients : coût des cassettes, flexibilité réduite, validation des cassettes pour chaque produit, risque de fuite tubulures ...



itm
PASSION FOR PRECISION



Eckert & Ziegler



TRASIS



ELYSIA
RAYTEST

ASSIS
PUBLIQUE
DE PARIS

- Contrôle qualité : « EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals », Gillings et al 2020
- Se référer aux monographies existantes : **Ph Eur 2482 ⁶⁸Ga-DOTATOC** ou **Ph Eur 3044 ⁶⁸Ga-PSMA-11**, et recommandations des promoteurs académiques ou industriels

Table 2 ICH table adapted to radiopharmaceuticals

Type of analytical procedure	Radioactivity Content (assay)	Radionuclide identity (approx. t _{1/2})	Radionuclide identity (spectrometry)	Radiochemical identity (HPLC/TLC)	Radionuclidic purity (limit test)	Radionuclidic purity (spectrometry after decay)	Radiochemical purity ^a (HPLC/TLC)
Characteristics							
Accuracy	+	-	+	-	+	+	+
Precision (Repeatability)	+	+	-	-	-	(+)	(+)
Intermediate Precision	-	-	-	-	-	(+)	(+)
Specificity	+	+	+	+	+	+	+
Detection Limit	-	-	-	-	+	-	-
Quantification Limit	-	-	-	-	-	+	+
Linearity	+	+	-	-	-	+	+
Range	+	+	-	-	-	+	+

(+) not always possible (e.g. short half life, see text)

^aradioantimeric purity measurements should be validated analogously

- Ex de contrôle qualité pour ^{68}Ga -exendine (pas de monographie)

<i>Essai ou paramètre</i>	<i>Équipement et/ou méthode</i>
<i>Caractères, aspect</i>	Examen visuel
<i>Identité du radionucléide</i>	Détermination de la période physique, Spectrométrie gamma
<i>Identité radiochimique</i>	Radio Chromatographie Liquide de Haute Performance (CLHP), Chromatographie sur Couche Mince (CCM)
<i>Pureté radiochimique (PRC)</i>	RadioCLHP, CCM
<i>Pureté radionucléidique (PRN)</i>	Compteur gamma
<i>Paramètres pharmaceutiques ou physiologiques</i>	pH, osmolarité
<i>Paramètres microbiologiques</i>	Endotoxines bactériennes, stérilité, test d'intégrité du filtre 0,22 µm

■ Contrôle analytique – Equipements Hôpital Tenon

▶ Chromatographie Liquide à Haute Performace CLHP :

• *Nexera – i LC-2040C 3D Plus : Shimadzu*

▶ Détecteur de radioactivité :

• *Gabi-Nova : Elysia-Raytest*

▶ Radiochromatograph :

• *Minigita : Elysia-Raytest*

▶ Lecteur d'endotoxines :

• *Endosafe PTS Nexgen – Charles River*

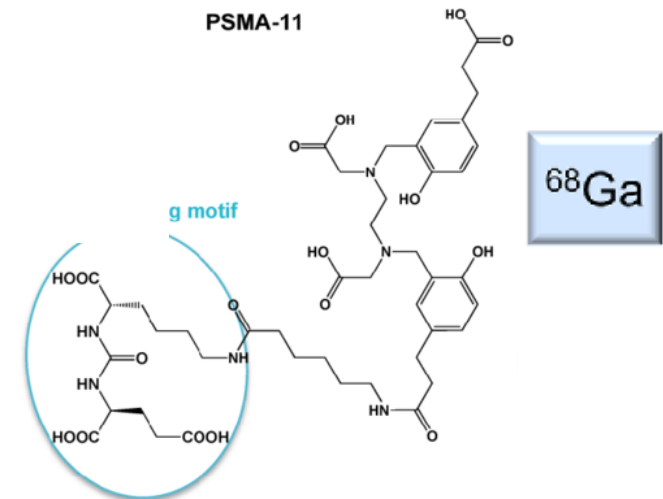


■ Les différents ligands du PSMA

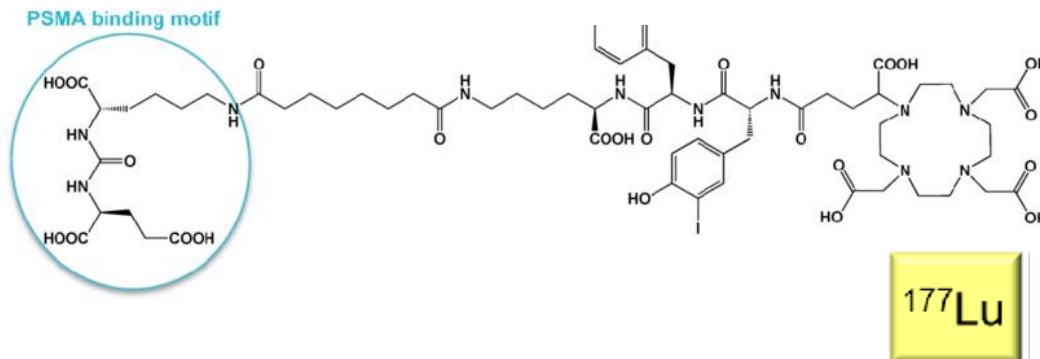
^{68}Ga -PSMA-11

récidive occulte et éligibilité au traitement par Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) du cancer de la prostate (CP)

1^{er} patient en France en **2016** Hôpital Tenon



PSMA



^{177}Lu -PSMA-1

RIV du CP résistant à la castration métastatique, en échec de la chimiothérapie 1^{er} patient en France en **2018** Hôpital Tenon

■ Exemple RIV dans le cancer de la prostate, suivi TEP

LE

TEP/TDM 68Ga-PSMA-11

Avant cycle 1
10/2020



SUVmax 105

À 3 sem. du cycle 3
03/2021



SUVmax 27

À 6 sem. du cycle 6
08/2021



SUVmax 21

Sous RIV-PSMA :

Pas de toxicité

Réponse partielle :

Clinique : douleurs osseuses

Biologique : PSA

TEP au PSMA :

Métastases osseuses et ganglionnaires

Pas de nouvelle lésion

Moins de foyers

Encore intenses

PSA : 92 ng/mL à C1

10 ng/mL à C3

5 ng/mL à C6

RCP :

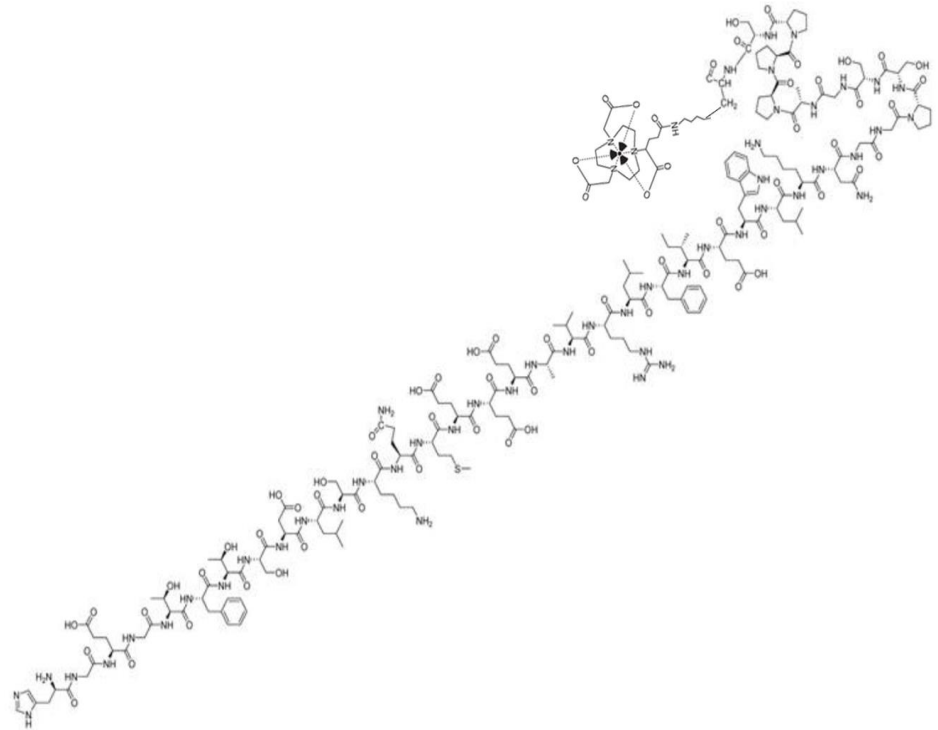
Poursuite RIV
Jusqu'à 6 cycles

■ Ligand du Glucagon Like Peptide-Receptor GLP

^{68}Ga -exendine

Détection de l'insulinome occulte par TEP-TDM lorsque les autres techniques d'imagerie sont négative : TDM, IRM, echo-endoscopie, TEP 18F-DOPA ou ^{68}Ga -DOTATOC

1^{er} patient en France en **2019 Hôpital Tenon**



■ Aspects pharmaco-techniques :

- ▶ Connaissances des radiomarquages : Maîtrise et mise au point des techniques en fonction du module et des molécules
- ▶ Connaissances des contrôles qualités et des instruments analytiques (HPLC, CPG, CCM) : Diversification des méthodes analytiques à maîtriser et à valider

■ Aspects réglementaires :

- ▶ Dossiers de médicaments expérimental (DME) à monter avec validation de 3 lots de production
- ▶ Dossier d'autorisation ASN à compléter

■ Aspects organisationnels

- ▶ Optimisation de la production / réorganisation des plannings patients
- ▶ Adaptation des effectifs

■ Adaptations des locaux

- ▶ Achats des nouveaux équipements / optimisation des espaces et des circuits

MERCI DE VOTRE ATTENTION