

Les médicaments radiopharmaceutiques : généralités, aspects réglementaires et techniques



Sommaire

Brefs rappels sur la radioactivité

**Historique de la réglementation des
radiopharmaceutiques**

**Spécialités pharmaceutiques et
préparations**

**Quelques éléments d'évaluation des
dossiers**

Radioactivité

Dans la nature, la plupart des noyaux d'atomes sont stables, c'est-à-dire qu'ils restent indéfiniment identiques à eux-mêmes. Les autres sont instables car ils possèdent trop de protons ou de neutrons ou trop des deux. Pour revenir vers un état stable, ils sont obligés de se transformer. Ils expulsent alors de l'énergie – provenant de la modification du noyau – sous forme de rayonnements : c'est le phénomène de radioactivité.

Les atomes qui possèdent cette propriété de transformation spontanée en d'autres éléments en émettant de l'énergie sous forme de rayonnements sont appelés « radionucléides » ou « radio-isotopes » (isotope radioactif).



Radioactivité

La fusion ou désintégration d'un noyau atomique instable se traduit par l'émission d'une énergie équivalente à sa perte de masse sous trois formes :

- α , alpha (noyaux d'hélium) ;

- β , bêta (électrons) ;

- γ , gamma (rayonnement électromagnétique).

Si la désintégration est spontanée, on parle de radioactivité naturelle. Si elle est provoquée par une réaction nucléaire, on parle de radioactivité artificielle ou induite.



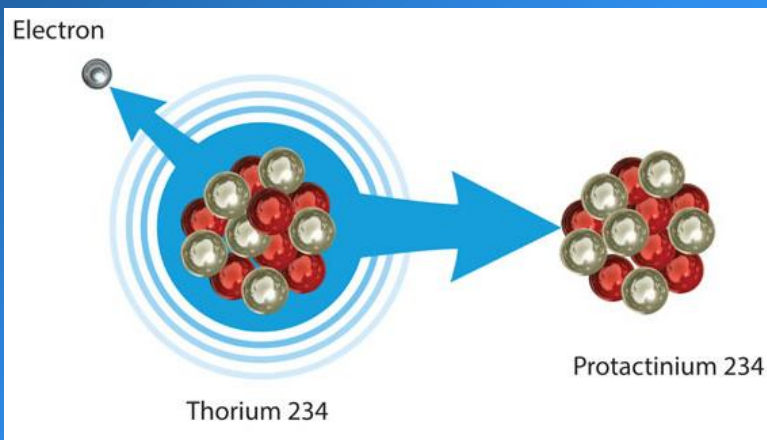
Emetteurs α

Thorium ^{232}Th

Uranium ^{238}U

Radium ^{226}Ra

Plutonium ^{239}Pu



Emetteurs β^-

$\text{H}^3 - ^{14}\text{C}$

$^{32}\text{P} - ^{35}\text{S}$

^{45}Ca

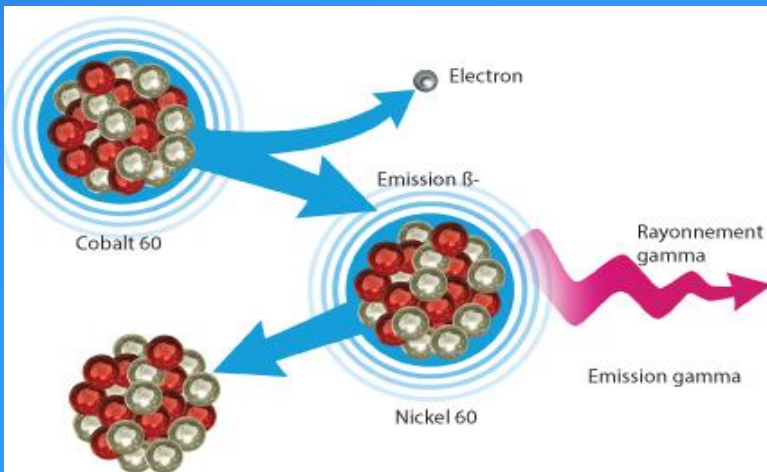
Emetteurs β^+

^{18}F

^{15}O

^{13}N

^{11}C



Rayonnement électromagnétique, comme la lumière visible ou les rayons X, mais plus énergétique. Il est émis le plus souvent par des noyaux possédant encore un excès d'énergie à évacuer après une désintégration α ou β

RADIOPHARMACEUTIQUES

👉 **Définition du médicament** (L.5111-1 Code de la Santé Publique)

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action

pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

RADIOPHARMACEUTIQUES

Historique

La notion de « médicament radiopharmaceutique » est apparue officiellement en 1965 avec comme définition «un médicament dont le principe actif est basé sur les propriétés de l'émission radioactive d'un radioélément ».

Ces médicaments sont destinés à la médecine nucléaire, qui utilise des sources non scellées dans le but de pratiquer un traitement ou d'établir un diagnostic *in vivo* (imagerie ou exploration fonctionnelle).

RADIOPHARMACEUTIQUES

Historique

Les radiopharmaceutiques sont entrés dans le domaine du médicament en 1989*, textes transposés en France par la loi du 8 décembre 1992 qui a officialisé le statut des radiopharmaceutiques en tant que médicaments.

* Directive du Conseil de l'Union Européenne n° 89/343 du 3 mai 1989 prévoyant des dispositions complémentaires pour les produits radiopharmaceutiques.

RADIOPHARMACEUTIQUES

Du fait de leur nature, les radiopharmaceutiques sont soumis à une double réglementation : celle des médicaments et celle des radioéléments, avec pour conséquence un double référentiel législatif, réglementaire et normatif, ainsi que des contraintes spécifiques à toutes les étapes de leur circuit.

RADIOPHARMACEUTIQUES

Médicament radiopharmaceutique

Double appartenance



médicament

Législation du médicament:

AMM

prescription obligatoire (médecin nucléaire)

Gestion par un pharmacien (radiopharmacien)

Autorités dont il dépend:

ANSM

ARS

ordre des pharmaciens



Isotope radioactif

Législation des rayonnements ionisants:

radioprotection des travailleurs

radioprotection des patients

radioprotection de l'environnement

détention soumise à autorisation

Autorités dont il dépend:

ASN

IRSN



Guilloux V /Blanc-Béguin F 07/10/2013 CHRU Brest

RADIOPHARMACEUTIQUES

Les radiopharmaceutiques peuvent être utilisés :

-seuls, sous une forme chimique simple,

-liés à des vecteurs spécifiques d'un organe, d'une fonction physiologique ou d'une pathologie : molécules organiques, anticorps monoclonaux, cellules sanguines, particules (colloïdes, microsphères)...

Ce sont soit des spécialités pharmaceutiques livrées prêtes à l'emploi, soit des préparations (magistrales ou hospitalières) réalisées à partir de trousseaux et de générateurs.

RADIOPHARMACEUTIQUES

Médicament radiopharmaceutique

=

Radionucléide seul

OU

molécule non radioactive (= vecteur) +
isotope radioactif (= marqueur)

Émetteur γ ou β^+

Émetteur β^-

Émetteur γ ou β^+

Émetteur β^-

diagnostic

thérapie

diagnostic

thérapie

Guilloux V /Blanc-Béguin F 07/10/2013 CHRU Brest

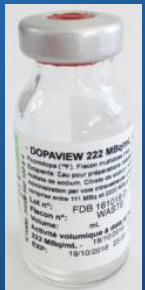
RADIOPHARMACEUTIQUES

L'article L. 5121-1 du code de la santé publique (CSP) définit les médicaments radiopharmaceutiques, mais également les générateurs, trousseaux et précurseurs.

La Pharmacopée européenne définit les préparations radiopharmaceutiques comme des « préparations contenant un ou plusieurs radionucléides »

7°) Médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales

Spécialités radiopharmaceutiques prêtes à l'emploi, contenant des radionucléides

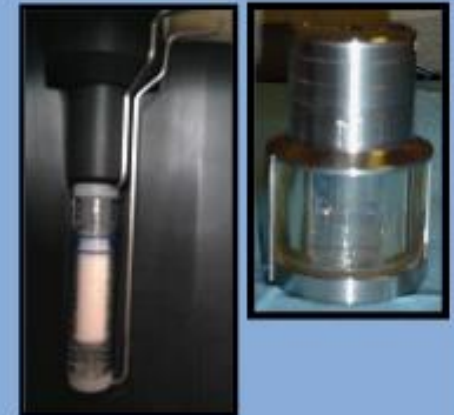
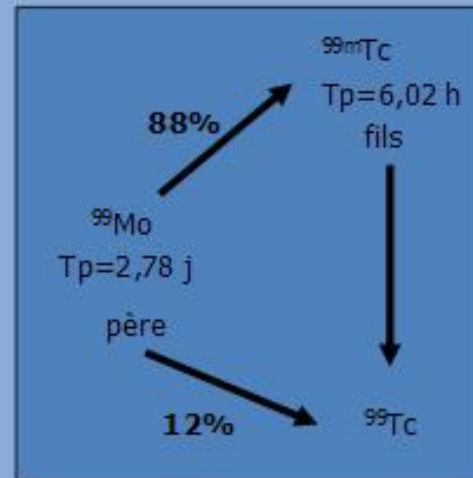
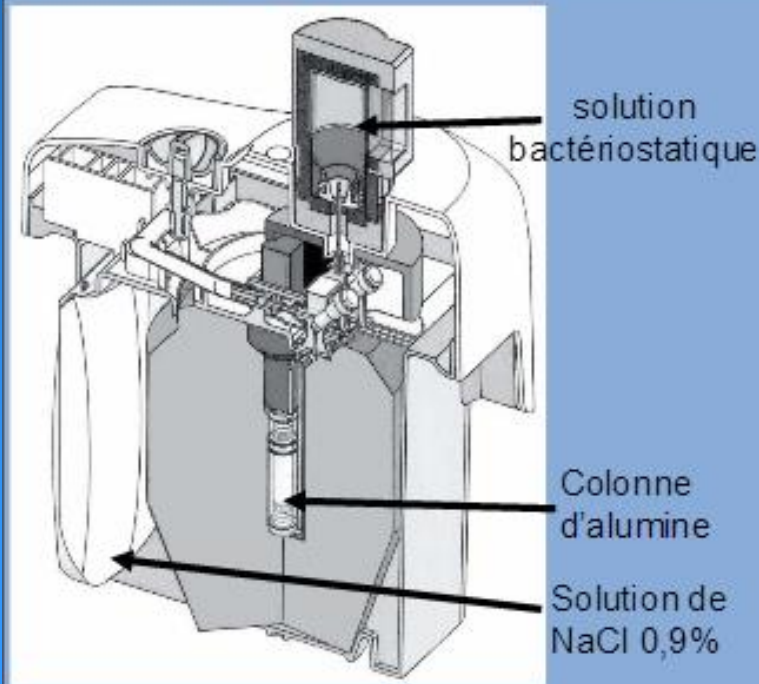


Les préparations radiopharmaceutiques sont réalisées à partir de générateurs, trousse et précurseurs.

8°) Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique

A Brest

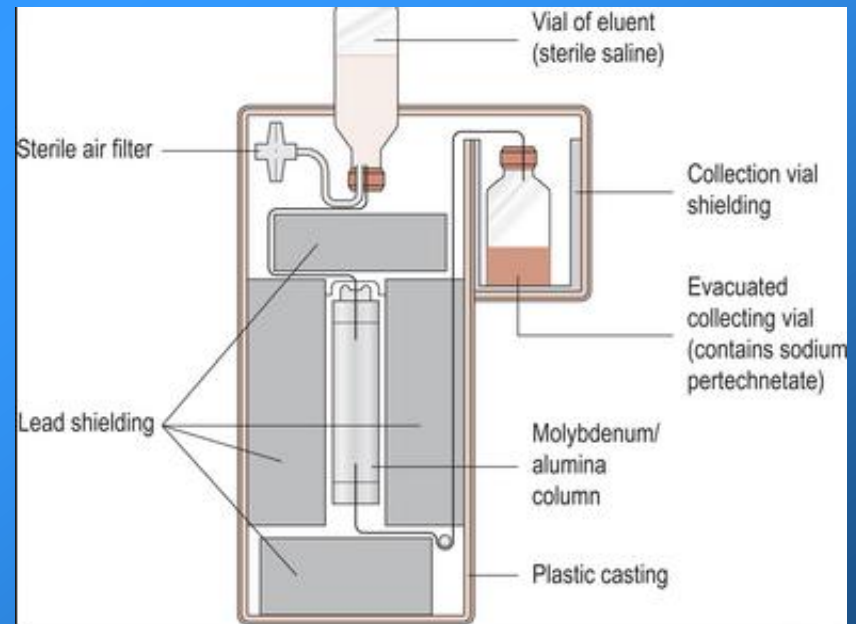
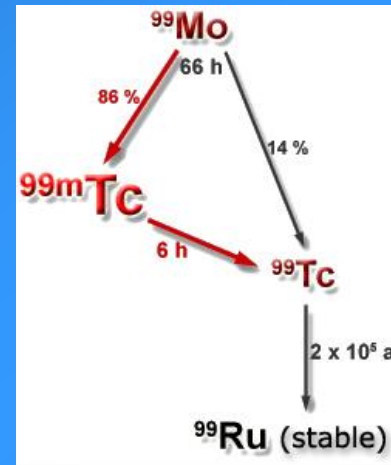
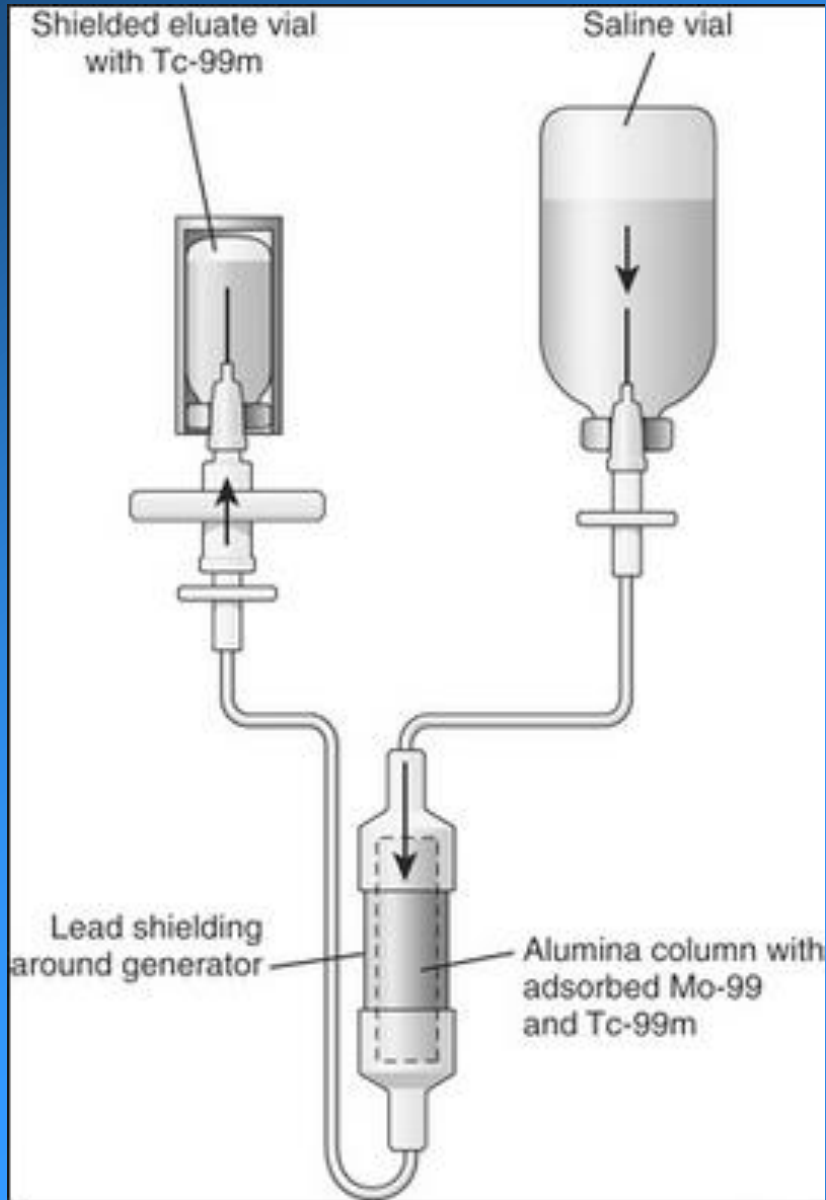
le générateur de molybdène 99 / technétium 99m.



Guilloux V /Blanc-Béguin F 07/10/2013 CHRU Brest

Académie nationale de Pharmacie - Radiopharmaceutiques

RADIOPHARMACEUTIQUES



Technetium Generator

RADIOPHARMACEUTIQUES

9°) Trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final

DCI	Organe ou tissu cible	indication
DPD Médronate Oxidronate	os	Scinti. osseuse
DMSA	Cortex rénal	Scinti. rénale statique
Bétiatide mertiatide	reins	Troubles néphrologiques et urologiques
pentétate	reins	Scinti. rénale
Bicisate Examétazime	cerveau	Étude de la perfusion cérébrale
Macroagréats d'albumine humaine	poumons	Scinti. de perfusion pulmonaire
Mébrofénine Phytate	Foie Vésicule biliaire	Scinti. Hépatobiliaire
Sestamibi Tétrofosmine	coeur	Exploration myocardique
Nanocolloïdes d'albumine humaine Sulfure de rhénium colloïdal	MO Système lymphatique	Scinti. MO Scinti zones inflammatoires Scinti. Syst. Lymphatique



Exemples de trousse à marquer au ^{99m}Tc

RADIOPHARMACEUTIQUES

10°) Précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ;

Solution de radionucléide prête à l'emploi (≠ de l'éluat issu du générateur) utilisée pour le marquage d'un vecteur (= préparation radiopharmaceutique).

Chrome 51 (chromate de sodium)

Indium 111 (chlorure)

Indium 111 (oxinate)

Iode 123 (iodure de sodium)

Yttrium 90 (chlorure)

EVALUATION DES DOSSIERS



European Medicines Agency

Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 23 July 2009

Doc. Ref. CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

GUIDELINE ON CLINICAL EVALUATION OF DIAGNOSTIC AGENTS

The evaluation of diagnostic agents is governed by the same regulatory rules and principles as other medicinal products. The principles used for the evaluation of medicinal products with respect to quality, pharmacology, toxicology, pharmacokinetics and safety apply to diagnostic agents but there are no generally accepted principles for the evaluation of efficacy of diagnostic agents.

EVALUATION DES DOSSIERS

Directive sur les études d'innocuité non cliniques requises pour les études cliniques chez l'humain et les autorisations de mise en marché de produits pharmaceutiques ICH M3(R2)

Tableau 3 Études non cliniques recommandées pour étayer les essais cliniques exploratoires

Études cliniques :		Études non cliniques :		
Dose à administrer	Doses de départ et maximale	Pharmacologie	Études de toxicité générale ^a	Génotoxicité ^b / Autres
<p>Approche 1 : Dose totale $\leq 100 \mu\text{g}$ (pas de limites relatives à l'intervalle entre les doses) ET Dose totale $\leq 1/100^{\text{e}}$ de la DSENO et $\leq 1/100^{\text{e}}$ de la dose pharmacologiquement active (définie en mg/kg pour l'administration par voie i.v. et en mg/m² pour l'administration par voie orale)</p>	<p>Les doses maximales et de départ peuvent être identiques, mais ne doivent pas dépasser une dose totale cumulée de 100 μg.</p>	<p>Le profilage in vitro des cibles et des récepteurs doit être effectué.</p> <p>La caractérisation appropriée de la pharmacologie primaire (mode d'action et/ou effets) dans un modèle pertinent sur le plan pharmacodynamique doit être disponible pour étayer le choix de la dose chez les êtres humains.</p>	<p>Étude de toxicité à dose unique prolongée (voir les notes c et d) chez une espèce, généralement de rongeurs, par la voie d'administration prévue, s'il existe des données toxicocinétiques, ou par voie i.v. Une dose maximale correspondant à 1 000 fois la dose clinique, exprimée en mg/kg pour l'administration par voie i.v. et en mg/m² pour l'administration par voie orale, peut être utilisée.</p>	<p>Les études de génotoxicité ne sont pas recommandées, mais les éventuelles études ou évaluations du rapport structure-activité (RSA) effectuées doivent être incluses dans la demande d'essai clinique.</p> <p>Dans le cas des agents extrêmement radioactifs (p. ex. agents d'imagerie par TEP), des estimations pharmacocinétiques et dosimétriques appropriées doivent être soumises.</p>

EVALUATION DES DOSSIERS



European Medicines Agency
Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 01 June 2006
Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**GUIDELINE ON THE ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL
PRODUCTS FOR HUMAN USE**

DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY	Jun 1999 -Nov 2000
TRANSMISSION TO THE CPMP	January 2001
RELEASE FOR CONSULTATION	January 2001

APPLICATIONS

En médecine nucléaire, les rayonnements sont émis par le corps après injection d'un produit faiblement radioactif nommé traceur ou radiopharmaceutique.

Les principales techniques d'imagerie nucléaire sont la Tomographie par Emission de Positons (TEP) lorsque l'isotope utilisé émet des positons, et la scintigraphie planaire ou la Tomographie d'Emission MonoPhotonique (TEMP) lorsque l'isotope utilisé émet des photons gamma.

Un appareil capte l'émission des rayons gamma et reconstitue une image des zones où s'est fixé le traceur. Les éléments radioactifs sont ensuite éliminés par les urines

IMAGERIE ET EXPERIMENTATION ANIMALE



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

**Direction de l'Évaluation des Médicaments Et des
produits Biologiques**
Département de toxicologie
Chef de département : D. Masset
Secrétaire scientifique : A. Sanh

POSITION PAPER SUR L'IMAGERIE EN TOXICOLOGIE

Groupe de Travail Innovation Non Clinique :

Président : J.R. Claude

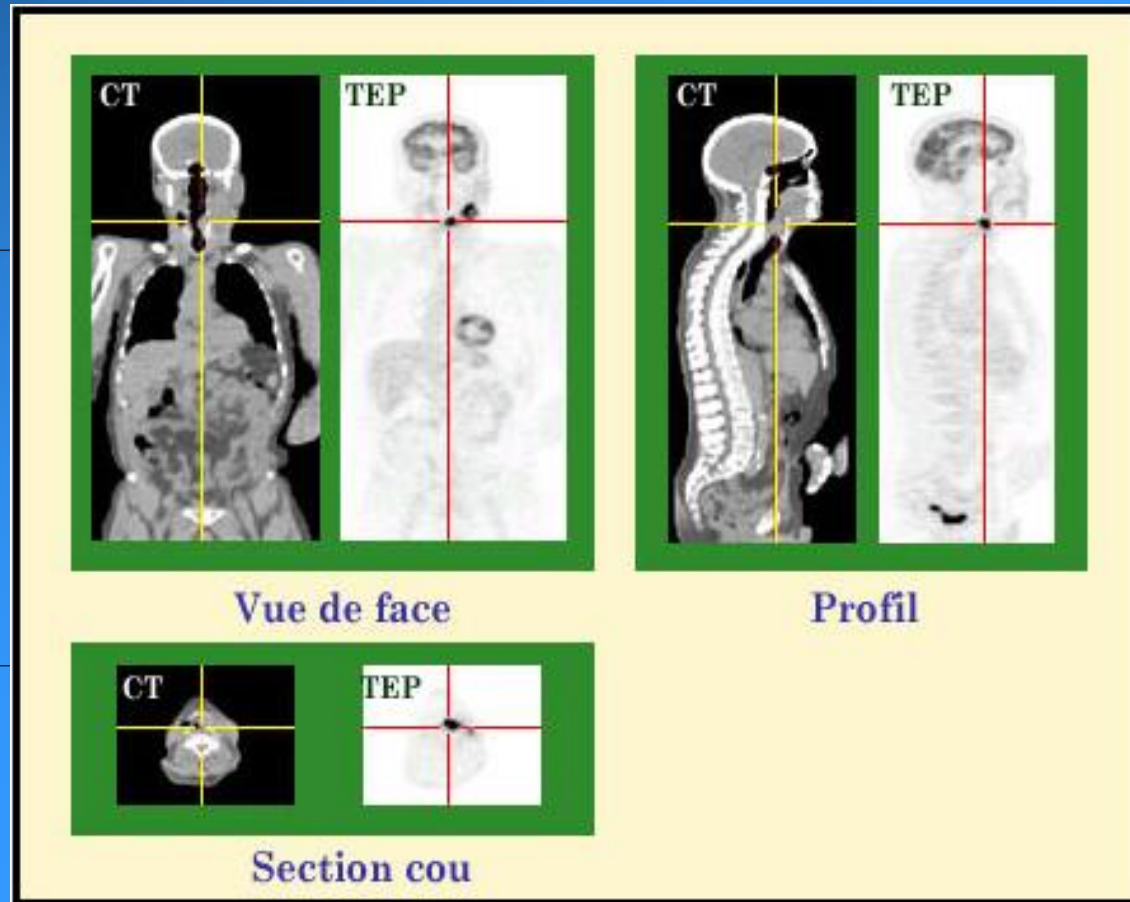
Version Française 1 / 30-07-2009

Académie nationale de Pharmacie - Radiopharmaceutiques

ANNEXE 2 : Tableau de synthèse sur les modalités d'imagerie in vivo actuellement disponibles

Modalité	Principe physique	Résolution	Durée des acquisitions	Avantages	Inconvénients
TEP	Rayons gamma 512 keV	1-2 mm	Minutes	Très grande sensibilité Quantification validée	Nécessite de disposer d'un cyclotron Irradiation de l'animal
TEMP	Rayons gamma 140-200 keV	1-2 mm	Minutes	Très grande sensibilité Quantification validée	Irradiation de l'animal
IRM	Ondes électromagnétiques	25-100µm	Minutes-heures	Très grande résolution	Faible sensibilité Temps d'acquisition long Temps de traitement d'images long
TDM X	Rayons X	50 µm	Minutes	Bonne résolution	Contraste faible dans les tissus mous Irradiation de l'animal
Fluorescence	Lumière visible et infra rouge	1-10 mm	Secondes-minutes	Très grande sensibilité Pas de radiations ionisantes	Atténuation du signal par l'épaisseur de tissu (limite pour rat) Autofluorescence avec sondes émettant à moins de 750nm Quantification non validée
Bioluminescence	Lumière visible	1-10 mm	Minutes	Très grande sensibilité	Atténuation du signal par les tissus (limite pour rat)
				Pas de radiations ionisantes	Quantification non validée
				Donne information relative à la viabilité de la cellule	
Echographie/Doppler	Ultrasons	30-100 µm	Minutes	Pas de radiations ionisantes Agents de contraste non obligatoires	Grande dépendance vis-à-vis de l'opérateur Complexité de la validation de la quantification

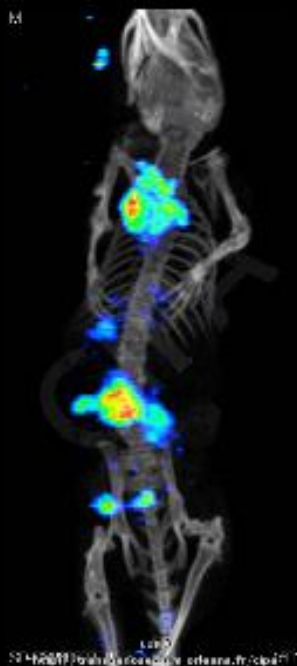
Tomographie à émission de positons (TEP) : un instrument de dépistage précoce des cancers



On utilise comme marqueur radioactif des radioéléments bêta-plus, émetteurs d'électrons positifs ou positons.

Alors que le scanner fournit des images anatomiques précises mais ne détecte pas de lésions, les images TEP indiquent une activité cellulaire anormale dans la région du larynx avec une seconde lésion à proximité de la tumeur principale.

Merci pour votre attention



Imagerie scintigraphique de la biodistribution et de la fixation tumorale d'un anticorps marqué à l'Indium 111.



Scintigraphie de la balance ostéolyse-ostéogénèse avec le Méthylène-DiPhosphonate (MDP) marqué au Technétium 99m.