

RAPPORT D'EXPERTISE

NOUVEAUX RADIONUCLEIDES EN MEDECINE NUCLEAIRE

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES
NOUVEAUX RADIONUCLEIDES ET PERSPECTIVES
D'UTILISATION CLINIQUE EN FRANCE

Pôle Santé-Environnement – Direction de la Santé

Rapport IRSN N° 2021-00083

Rapport établi en support à l'avis IRSN/2021-00016 du 1er février 2021

Déclaration de liens d'intérêt

L'IRSN a vérifié que les personnes impliquées dans la rédaction de ce rapport n'ont pas de lien d'intérêt avec les entreprises produisant ou établissements exploitant des produits en lien avec l'objet de l'expertise, les sociétés de conseil et les organismes professionnels intervenant dans ces secteurs.

Ces personnes mettent à jour régulièrement leurs déclarations publiques d'intérêt qui sont disponibles en ligne sur le site <https://dpi-declaration.sante.gouv.fr>

TABLE DES MATIÈRES

RESUME.....	8
INTRODUCTION	9
1. GENERALITES EN MEDECINE NUCLEAIRE	10
1.1. Principe de la médecine nucléaire et pratiques françaises	10
1.1.1. Principe de la médecine nucléaire.....	10
1.1.2. Pratiques françaises en médecine nucléaire	10
1.1.3. Radionucléides les plus courants et indications.....	10
1.2. La médecine nucléaire thérapeutique	11
1.2.1. La radiothérapie interne vectorisée (RIV).....	11
1.2.2. Similitudes et différences entre la médecine nucléaire thérapeutique et la curiethérapie	11
1.2.3. Le théranostic en médecine nucléaire.....	12
1.3. Les médicaments radiopharmaceutiques et les DMIA.....	13
1.3.1. Caractéristiques physico-chimiques des médicaments radiopharmaceutiques	13
1.3.2. Les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) contenant des radionucléides.....	13
1.3.3. Formes commercialisées des médicaments radiopharmaceutiques ou de leurs composants (radionucléide, vecteur) et des DMIA	14
1.3.4. Modes de production des radionucléides présents dans les médicaments radiopharmaceutiques ou les DMIA.....	14
1.4. Principales étapes pour aboutir à l'utilisation clinique d'un nouveau médicament radiopharmaceutique : recherche, essais et autorisations	15
1.4.1. Les essais cliniques	15
1.4.2. Les autorisations d'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques.....	17
1.4.3. Les autorisations relevant de l'ASN et l'ARS.....	18
1.4.4. Remboursement des médicaments radiopharmaceutiques en France	19
2. METHODE D'ETUDE ET FACTEURS D'INFLUENCE SUR LE DEVELOPPEMENT DES NOUVEAUX RADIONUCLEIDES EN FRANCE.....	20
2.1. Contexte et éléments demandés dans la saisine.....	20
2.2. Radionucléides concernés.....	20
2.3. Echanges avec les parties prenantes en médecine nucléaire	21
2.4. Les facteurs d'influence et indicateurs concernant le développement des nouveaux radionucléides en France	22
2.4.1. Caractéristiques physiques.....	22
2.4.2. Production des radionucléides et coûts associés	23
2.4.3. Nature chimique des radionucléides.....	24
2.4.4. Synthèse des vecteurs	24
2.4.5. Nombre d'essais cliniques et stade de développement du médicament	24

2.4.6. Remboursement par l'Assurance maladie.....	24
2.4.7. Concurrence des autres techniques thérapeutiques disponibles	25
2.4.8. Critères cliniques au niveau des services de médecine nucléaire.....	26
3. RADIONUCLEIDES ET VECTEURS LES PLUS PROMETTEURS POUR UNE UTILISATION CLINIQUE EN FRANCE DANS LES ANNEES A VENIR	27
3.1. Catégorisation des radionucléides selon leurs perspectives d'utilisation clinique en France dans les années à venir.....	27
3.2. Types de données biologiques recueillies en fonction des radionucléides	30
3.3. Les vecteurs les plus courants associés aux radionucléides	33
3.3.1. Petites molécules.....	34
3.3.2. Peptides	35
3.3.3. Anticorps monoclonaux.....	35
3.3.4. Microparticules.....	35
3.3.5. Autres macromolécules	36
3.4. Disponibilité des données biologiques pertinentes au regard de la radioprotection	36
CONCLUSION	37
REMERCIEMENTS.....	38
GLOSSAIRE.....	39
RÉFÉRENCES	41
ANNEXES	44

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figures

Figure 1 : Médicament radiopharmaceutique contenant un ligand ou chélateur	13
Figure 2 : Microsphère radiomarquée.....	13
Figure 3 : Fraction d'activité retenue dans le corps entier d'après diverses sources	48
Figure 4 : Cumul des activités excrétées et ajustement des données.	49
Figure 5 : Coefficient de dose efficace engagée d'après la littérature et la CIPR.....	50
Figure 6 : Coefficient de dose aux organes d'après la littérature et la CIPR	51
Figure 7 : Coefficient de dose efficace engagée d'après la littérature et la CIPR.....	55
Figure 8 : Courbes de rétention du corps entier	58
Figure 9 : Courbes de rétention du corps entier	63
Figure 10 : Coefficient de dose efficace engagée d'après la littérature.....	65
Figure 11 : Débit de dose expérimental à 1 m du patient et ajustement des données	69
Figure 12 : Fraction d'activité retenue dans le corps entier d'après diverses sources	70
Figure 13 : Fraction totale (cumulée) d'activité excrétée et ajustement des données.	71
Figure 14 : Fraction d'activité retenue dans le corps entier.....	76
Figure 15 : Fraction totale (cumulée) de l'activité excrétée.....	78
Figure 16 : Rétention du corps entier en fonction de la durée après injection, d'après [Bayouth 1995].....	82
Figure 17 : Cumul d'activité excrétée dans les urines en fonction de la durée après injection, d'après [Bayouth 1995] et [Breitz 2006].....	82
Figure 18 : Structures chimique du PSMA-11 et PSMA-167, extraites de.....	89
Figure 19 : Structure chimique du FAPI-04 extrait de [Giesel 2019]	89
Figure 20 : Structures chimiques des analogues de la somatostatine DOTATATE, DOTATOC et SARTATE	91
Figure 21 : Structure chimique du chitosane	93
Figure 22 : Chaîne de désintégration radioactive du ²²⁴ Ra (extrait de https://www.alphatau.com/alpha-dart-radiotherapy)	97

Tableaux

Tableau 1 : Exemples de médicaments radiopharmaceutiques (ou DMIA) théranostiques compagnons en médecine nucléaire.....	12
Tableau 2 : Catégorisation des radionucléides à visée diagnostique selon leurs perspectives d'utilisation clinique en France dans les années à venir.....	28
Tableau 3 : Catégorisation des radionucléides à visée thérapeutique selon leurs perspectives d'utilisation clinique en France dans les années à venir.....	29
Tableau 4 : Données biologiques recueillies pour les radionucléides à visée diagnostique prometteurs.....	32
Tableau 5 : Données biologiques recueillies pour les radionucléides à visée thérapeutique prometteurs	32
Tableau 6 : Vecteurs les plus courants associés aux radionucléides à visée diagnostique	33
Tableau 7 : Vecteurs les plus courants associés aux radionucléides à visée thérapeutique	34
Tableau 8 : Propriétés physiques principales du ⁶⁸ Ga	47
Tableau 9 : Données disponibles exploitées	47
Tableau 10 : Propriétés physiques principales du ⁸² Rb	53
Tableau 11 : Coefficient de dose efficace engagée d'après la littérature et la CIPR.....	54
Tableau 12 : Propriétés physiques principales du ⁶⁴ Cu	57
Tableau 13 : Données disponibles exploitées	57
Tableau 14 : Coefficients de dose efficace engagée d'après la littérature	59
Tableau 15 : Ordre de grandeur des doses efficaces calculées pour des patients.....	60
Tableau 16 : Propriétés physiques principales du ⁸⁹ Zr	61
Tableau 17 : Données disponibles exploitées	62
Tableau 18 : Demi-vies biologiques et effectives des radiopharmaceutiques au ⁸⁹ Zr	63
Tableau 19 : Propriétés physiques principales du ¹⁷⁷ Lu	67
Tableau 20 : Données disponibles exploitées	68
Tableau 21 : Demi-vie effective à temps long d'après la littérature et retenue ici.....	70
Tableau 22 : Proportion totale de l'activité excrétée selon deux modèles.....	72
Tableau 23 : Propriétés physiques principales du ²²³ Ra	74
Tableau 24 : Données disponibles exploitées	74
Tableau 25 : Rétention corps entier : comparaison des données issues de la littérature	76
Tableau 26 : Propriétés physiques principales de l' ¹⁶⁶ Ho.....	80
Tableau 27 : Publications disponibles exploitées pour le recueil des données biologiques pour les vecteurs marqués à l' ¹⁶⁶ Ho	81
Tableau 28 : Organes recevant le plus de dose après une injection de ¹⁶⁶ Ho-DOTMP, d'après [Breitz 2006]	83
Tableau 29 : Activités extra-articulaires en % de l'activité injectée présentes dans 4 régions anatomiques à différents temps après l'injection, d'après [Song 2001]	83
Tableau 30 : Cumul d'excrétion urinaire à différents instants après l'injection, d'après [Song 2001]	83
Tableau 31 : Excrétions par voie urinaire et fécale, d'après [Drescher 2020]	84

Tableau 32 : Propriétés physiques principales de l' ^{225}Ac	85
Tableau 33 : Organes à risques et toxicités pour certains traitements avec des médicaments radiopharmaceutiques à l' ^{225}Ac , obtenus à parti d'études précliniques	86
Tableau 34 : Emissions principales des descendants radioactifs du ^{224}Ra , classés dans l'ordre de la chaîne de désintégration	97
Tableau 35 : Activité présente dans le sang et les urines à différent instants après traitement par thérapie alphaDaRT au ^{224}Ra , d'après [Popovtzer 2019]	99
Tableau 36 : Doses absorbées aux organes	99
Tableau 37 : Propriétés des radionucléides encore au stade de développement	100
Tableau 38 : Facteurs d'influence et indicateurs pour les radionucléides à visée diagnostique	103
Tableau 39 : Facteurs d'influence et indicateurs pour les radionucléides à visée thérapeutique	106

RESUME

La médecine nucléaire connaît depuis quelques années une forte évolution dans le monde, tant dans ses applications diagnostiques que thérapeutiques. L'arrivée sur le marché attendue du ^{177}Lu -PSMA-617 pour traiter le cancer de la prostate pourrait conduire à un plus large recours à la radiothérapie interne vectorisée et ouvrir la porte à d'autres médicaments radiopharmaceutiques.

Dans ce contexte, l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) a demandé à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) d'établir un rapport d'expertise sur les perspectives d'utilisation clinique des nouveaux radionucléides afin d'anticiper leur arrivée sur le marché français, en termes de radioprotection.

Le présent rapport répond aux deux premiers points de la saisine de l'ASN :

- Réaliser une étude bibliographique des nouveaux radionucléides prometteurs pour une utilisation chez l'Homme, rassemblant leurs différents vecteurs possibles et les données biologiques pertinentes pour des questions de radioprotection (biocinétique) selon les applications diagnostiques ou thérapeutiques ;
- Indiquer les perspectives d'utilisation clinique de ces nouveaux radionucléides dans les services de médecine nucléaire français.

L'IRSN a consulté un grand nombre de parties prenantes de la médecine nucléaire (experts en médecine nucléaire, acteurs de la recherche, industriels, sociétés savantes professionnelles, autorité de radioprotection et agence du médicament), tant au niveau français, européen qu'international. Les facteurs ayant une influence sur le développement et l'utilisation clinique d'un nouveau radionucléide ont été étudiés.

Sur la base des échanges avec les parties prenantes et de ces facteurs d'influence, l'IRSN a classé les nouveaux radionucléides identifiés en 4 catégories en fonction de leur probabilité d'utilisation clinique dans les services de médecine nucléaire français dans les années à venir. Les radionucléides les plus prometteurs, classés en catégorie 1 (arrivée avec certitude) et 2 (arrivée très probable) sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Catégorie	Radionucléides à finalité <u>diagnostique</u>	Radionucléides à finalité <u>thérapeutique</u>
1	^{68}Ga et ^{82}Rb	^{177}Lu et ^{223}Ra
2	^{64}Cu et ^{89}Zr	^{166}Ho et ^{225}Ac

Il convient de noter que l'appréciation sur la potentialité du développement de ces radionucléides varie parfois entre les interlocuteurs, du fait de leur domaine d'exercice (recherche/clinique) et des travaux qu'ils réalisent. En outre, divers facteurs peuvent ralentir ou stopper le développement et la diffusion d'un nouveau radionucléide. Par le passé des techniques jugées prometteuses n'ont pas rencontré le succès escompté. Aussi, le classement proposé ne saurait prédire avec une certitude absolue quels radionucléides arriveront sur le marché français, dans quel ordre et quel succès ils rencontreront.

Chaque radionucléide des catégories 1 et 2 fait l'objet d'une fiche regroupant les données de biocinétique pertinentes pour des questions de radioprotection. L'analyse de ces données issues de la littérature a montré que ces dernières ne sont pas toujours fiables et sont parfois incomplètes selon le stade de développement d'un nouveau radionucléide. Par ailleurs, des variations sont souvent observées, entre les patients dans une même étude, ou entre les études.

Par ailleurs, afin de préciser les propriétés des vecteurs qu'il est possible de coupler avec les nouveaux radionucléides, des fiches par vecteur sont également présentées.

INTRODUCTION

Le dernier rapport de l'IRSN sur l'exposition aux rayonnements ionisants de la population due aux actes d'imagerie médicale diagnostique réalisés en France en 2017 [1] montre une évolution rapide du nombre d'actes diagnostiques en médecine nucléaire : ce nombre a en effet augmenté de 44 % entre 2012 et 2017, augmentation la plus forte pour l'ensemble des modalités d'imagerie diagnostique utilisant les rayonnements ionisants. Par ailleurs, la médecine nucléaire connaît actuellement un fort développement en thérapie, diagnostic et théranostic dans le monde[2], notamment en raison des nouvelles applications thérapeutiques potentiellement à large échelle du ^{177}Lu dans le cadre du cancer de la prostate (^{177}Lu -PSMA-617). Compte tenu de ces constats, l'ASN souhaite anticiper l'arrivée de nouveaux radionucléides sur le marché français dans les années à venir pour ce qui concerne la radioprotection liée à l'utilisation de ces radionucléides. Dans cette optique, l'ASN a demandé à l'IRSN d'établir un rapport d'expertise sur les perspectives d'utilisation clinique de nouveaux radionucléides en médecine nucléaire en France.

Le premier chapitre du présent rapport contient des éléments généraux sur la médecine nucléaire afin d'explicitier les notions essentielles pour une bonne compréhension des chapitres suivants. Le deuxième chapitre présente ensuite le contexte de la présente étude, les radionucléides concernés ainsi que la méthode utilisée afin de proposer un classement des radionucléides selon leur probabilité de développement en France dans le futur. Enfin, le troisième chapitre énonce ce classement des radionucléides, résume les données biologiques pertinentes disponibles au regard de la radioprotection recueillies dans la littérature et présente les vecteurs les plus prometteurs.

1. GENERALITES EN MEDECINE NUCLEAIRE

1.1. Principe de la médecine nucléaire et pratiques françaises

1.1.1. Principe de la médecine nucléaire

La médecine nucléaire est une discipline consistant à administrer, à un patient, un médicament radiopharmaceutique (médicament contenant un ou plusieurs radionucléides [3]) à des fins diagnostiques ou thérapeutiques, le plus souvent par injection intraveineuse, par injection sous-cutanée, par inhalation ou par voie orale. D'autres modes d'administration, moins fréquents, sont les voies intra artérielle, intra péritonéale et intra articulaire. Lorsque l'objectif est diagnostique, une imagerie est, dans la très grande majorité des cas, réalisée.

Pour les applications diagnostiques, le patient est pris en charge en ambulatoire. Pour les applications thérapeutiques, selon le médicament radiopharmaceutique (MRP) administré et son activité, la prise en charge peut être ambulatoire ou bien nécessiter une hospitalisation en chambre spécifique.

1.1.2. Pratiques françaises en médecine nucléaire

En France, fin 2019, on dénombre 233 services de médecine nucléaire [4] et 155 chambres de radiothérapie interne vectorisée [4].

La dernière enquête nationale [5] réalisée par la Société française de médecine nucléaire (SFMN) dénombre, pour l'année 2019, environ 1 690 000 examens d'imagerie diagnostique dont 67% pour l'imagerie mono-photonique et 33% pour la tomographie d'émission de positons (TEP), réalisées sur les 620 imageurs (toutes modalités confondues) présents dans les services.

Concernant les actes thérapeutiques en médecine nucléaire, une enquête nationale [6] réalisée par l'ASN en 2018 dénombre, sur l'année 2017, environ 14 000 actes thérapeutiques, dont la très grande majorité concerne l'utilisation de l'iode 131 pour les pathologies thyroïdiennes.

La thérapie représente ainsi une part très minoritaire, inférieure à 1%, des actes de médecine nucléaire en France.

1.1.3. Radionucléides les plus courants et indications

Les radionucléides les plus couramment utilisés aujourd'hui dans les services de médecine nucléaire en France sont :

- Pour le diagnostic : le ^{99m}Tc utilisé pour l'imagerie mono-photonique et le ^{18}F en tomographie d'émission de positons (TEP) [4];
- Pour la thérapie : l' ^{131}I (le plus fréquent), l' ^{90}Y et le ^{177}Lu [4].

Les trois grandes classes d'indications diagnostiques principales en médecine nucléaire sont :

- l'oncologie (ex : cancer du sein, du poumon, de la prostate) ;
- la cardiologie (ex : évaluation de la perfusion du myocarde, évaluation de la fraction d'éjection sanguine d'un ventricule) ;
- la neurologie (ex : maladies neurodégénératives, évaluation de la perfusion cérébrale).

Les indications thérapeutiques en médecine nucléaire peuvent être regroupées en deux catégories :

- les traitements oncologiques curatifs (ex : cancer différencié de la thyroïde) ou palliatifs (ex : métastases osseuses douloureuses) ;
- les traitements des pathologies non cancéreuses (ex : hyperthyroïdie).

1.2. La médecine nucléaire thérapeutique

1.2.1. La radiothérapie interne vectorisée (RIV)

L'ensemble des applications thérapeutiques de la médecine nucléaire est regroupé sous le terme générique de radiothérapie interne vectorisée (RIV). On distingue cependant plusieurs types de thérapie :

- la radiothérapie métabolique : dans ce cas, le vecteur est le radionucléide lui-même (^{131}I ou le ^{223}Ra), le radionucléide est métabolisé par l'organe cible ;
- la radio-synovectomie (ou radio-synoviorthèse) consiste à traiter des inflammations des articulations par injection directe dans l'espace interarticulaire. Ces traitements, assez rares en France, utilisent des radionucléides sous forme colloïdale : ^{90}Y , le ^{186}Re ou ^{169}Er .
- la radio-immunothérapie est une RIV pour laquelle le vecteur est un anticorps. Par exemple, le ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (Zevalin) permet le traitement de certains lymphomes (ce traitement n'est quasiment plus pratiqué en France). Les nouvelles radio-immunothérapies actuellement en cours d'investigation font appel à des émetteurs alpha (radio-immunothérapie alpha).
- la radio-peptidothérapie est une RIV pour laquelle le vecteur est un peptide. Elle est utilisée en particulier dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) via l'injection de ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera).
- la radiothérapie interne sélective (SIRT) ou radioembolisation consiste en une injection intra-artérielle d'un médicament radiopharmaceutique ou d'un dispositif médical implantable actif (DMIA) radioactif pour emboliser les vaisseaux alimentant une tumeur. Par exemple, le traitement au ^{131}I -lipiodol (Lipiodol® [7]) consiste en une injection au niveau de l'artère hépatique d'une huile iodée pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires (ce traitement n'est plus pratiqué en France). Actuellement, la radiothérapie interne sélective fait appel à des microsphères radiomarquées à ^{90}Y (DMIA) pour les cancers du foie.

1.2.2. Similitudes et différences entre la médecine nucléaire thérapeutique et la curiethérapie

La médecine nucléaire thérapeutique et la curiethérapie sont deux disciplines qui présentent certaines similitudes. Elles font appel toutes deux à des sources radioactives introduites à l'intérieur du corps pour traiter les patients. La distinction entre les deux provient du caractère scellé (curiethérapie) ou non scellé (médecine nucléaire) des sources radioactives employées.

En médecine nucléaire thérapeutique, les sources sont en général des médicaments administrés au patient. Leur biodistribution et leur élimination sont déterminées par le métabolisme du patient, dépendant du médicament radiopharmaceutique administré. En règle générale, les professionnels de santé participant au traitement font partie du service de médecine nucléaire et les prescriptions d'activité du médicament radiopharmaceutique à administrer sont réalisées par les médecins nucléaires. Une application particulière de médecine nucléaire courante en France est la radiothérapie interne sélective (ou radioembolisation) par microsphères radioactives. Les sources utilisées sont parfois présentées comme des sources scellées par leurs fabricants et ont le statut de DMIA, ce qui les rapproche des sources de curiethérapie. Néanmoins ces sources sont contenues dans des solutions injectées, ce qui rapproche cette technique de la médecine nucléaire, sur le plan de la radioprotection des patients et des travailleurs. Ainsi, les autorités ont considéré la radioembolisation comme une application de médecine nucléaire [8] (tout comme l'était le traitement au ^{131}I -Lipiodol des cancers hépatiques).

En curiethérapie, les sources scellées utilisées pour le traitement sont généralement placées dans ou au contact de la tumeur pendant une certaine durée puis retirées (traitement par projecteur de source à débit de dose pulsé (PDR pour pulsed dose rate) ou à haut débit de dose (HDR pour high dose-rate). Néanmoins, dans le cas particulier de la curiethérapie de la prostate par grains d' ^{125}I , les sources sont implantées de manière permanente et, à la différence des microsphères, le risque de contamination du personnel ne se pose pas (^{125}I est encapsulé dans un grain solide). Les professionnels de santé impliqués font en général partie du service de radiothérapie-curiethérapie et les prescriptions de doses à délivrer sont réalisées par un oncologue-radiothérapeute.

1.2.3. Le théranostic en médecine nucléaire

Le concept général de théranostic (ou théragnostic) s'inscrit dans le cadre de la médecine personnalisée et consiste en l'association d'un test diagnostique et d'un traitement, le premier servant à adapter le deuxième au patient. Plus précisément, le test diagnostique permet de choisir les patients susceptibles d'être réceptifs au traitement ou d'adapter la posologie du traitement.

Pour certaines applications théranostiques, seule la partie diagnostique ou seule la partie thérapeutique fait appel à une technique de médecine nucléaire. Néanmoins, par le terme d'approche théranostique en médecine nucléaire est généralement sous-entendu la combinaison d'un examen et d'un traitement réalisés tous deux en médecine nucléaire. Ils font appel à deux médicaments radiopharmaceutiques (ou DMIA) dits « compagnons », dont le comportement dans l'organisme du patient est très proche, voire identique. L'examen diagnostique réalisé permet de ne retenir pour le traitement que les patients pour lesquels une bonne fixation sur les zones à traiter est observée. Même si elle n'est pas encore mise en œuvre partout et pour tous les patients en France, une dosimétrie prévisionnelle individuelle peut être réalisée à partir des images obtenues lors de l'étape diagnostique, l'activité administrée lors du traitement peut ainsi être adaptée à chaque patient.

Le principe du théranostic en médecine nucléaire existe depuis les débuts de la médecine nucléaire (par exemple, la mesure de la fixation thyroïdienne avant un traitement par l'¹³¹I, la scintigraphie osseuse avant un traitement des métastases osseuses), mais l'arrivée de nouveaux vecteurs (anticorps, peptides, etc.) renouvelle l'intérêt pour l'approche théranostique.

L'agent diagnostique n'incorpore pas nécessairement le même radionucléide ou le même vecteur que l'agent thérapeutique. Par exemple, pour la radioembolisation des cancers du foie utilisant l'⁹⁰Y, les agents diagnostiques et thérapeutiques sont différents en termes de vecteur mais également de radionucléide (cf. tableau 1 ci-après) : l'agent diagnostique consiste en des macro-agrégats d'albumine marqués au ^{99m}Tc tandis que l'agent thérapeutique consiste en des microsphères marquée à l'⁹⁰Y. En revanche, pour la radioembolisation des cancers hépatiques utilisant l'¹⁶⁶Ho (en cours de développement en France), l'agent thérapeutique et l'agent diagnostique sont strictement identiques (cf. tableau 1 ci-après), l'agent diagnostique étant injecté à une dose traceuse. Le tableau 1 ci-après présente les deux exemples de couples théranostiques précités ainsi que deux autres exemples supplémentaires (deuxième moitié du tableau 1).

Tableau 1 : Exemples de médicaments radiopharmaceutiques (ou DMIA) théranostiques compagnons en médecine nucléaire

Différences entre l'agent diagnostique et l'agent thérapeutique compagnons	Agent diagnostique	Agent thérapeutique	Application
Vecteur identique	Microsphères	Microsphères	Radioembolisation des cancers hépatiques
Radionucléide identique	¹⁶⁶ Ho (dose traceuse)	¹⁶⁶ Ho	
Vecteurs différents	Macro-agrégats d'albumine	Microsphères	Radioembolisation des cancers hépatiques
Radionucléides différents	^{99m} Tc	⁹⁰ Y	
Vecteurs similaires	PSMA-11	PSMA-617	Traitement des tumeurs neuro-endocrines digestives
Radionucléides différents	⁶⁸ Ga	¹⁷⁷ Lu	
Vecteur identique	SARTATE	SARTATE	Traitement des tumeurs neuro-endocrines
Radionucléides isotopes du même élément	⁶⁴ Cu	⁶⁷ Cu	

1.3. Les médicaments radiopharmaceutiques et les DMIA

1.3.1. Caractéristiques physico-chimiques des médicaments radiopharmaceutiques

Les médicaments radiopharmaceutiques peuvent se présenter sous deux formes :

- le médicament radiopharmaceutique est généralement composé d'un vecteur, à savoir une molécule qui détermine son comportement dans l'organisme du patient, lié à un marqueur, le radionucléide (cf. figure 1 ci-après) ;
- le radionucléide est parfois utilisé seul sous une forme libre et il est son propre vecteur. C'est le cas par exemple de l'¹³¹I, métabolisé naturellement par la thyroïde.

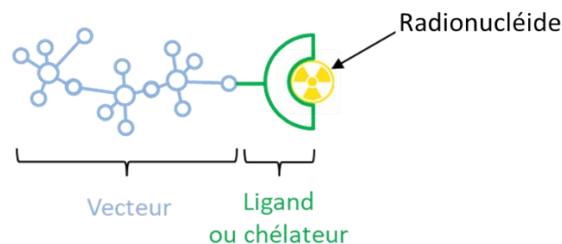


Figure 1 : Médicament radiopharmaceutique contenant un ligand ou chélateur

Les radionucléides utilisés en médecine nucléaire ont des propriétés physiques différentes suivant l'objectif médical recherché :

- pour les applications diagnostiques, sont utilisés des émetteurs de photons (imagerie mono-photonique ou TEMP sur des caméras à scintillations, autrement appelées gamma caméras) ou de positons (tomographie par émission de positons ou TEP), de période radioactive courte (rarement au-delà de quelques jours) ;
- pour les applications thérapeutiques, des émetteurs d'électrons (β^- , Auger) et/ou de particules alpha, de plus faible parcours dans la matière, choisis avec une période radioactive plus longue, sont utilisés.

1.3.2. Les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) contenant des radionucléides

Depuis quelques années, une application thérapeutique de médecine nucléaire fait appel à des radionucléides sous une forme n'ayant pas le statut de médicament radiopharmaceutique : la radioembolisation des cancers du foie (ou radiothérapie interne sélective) réalisée au moyen de microsphères radiomarquées (cf. figure 2 ci-après). Elles ont le statut de dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA). Elles sont injectées par voie intra-artérielle au bloc opératoire.

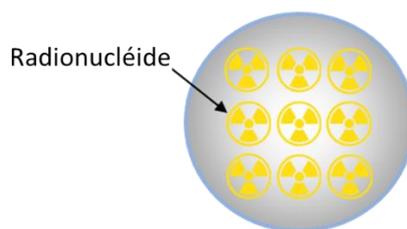


Figure 2 : Microsphère radiomarquée

Ainsi, contrairement aux médicaments radiopharmaceutiques, les microsphères radiomarquées ne sont pas soumises à une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le règlement de l'Union Européenne 2017/745 énonce les règles qui s'appliquent aux dispositifs médicaux [9], en particulier aux microsphères radiomarquées. Les dispositifs médicaux dont la classe de risque est de modéré à élevé, en particulier les microsphères radiomarquées (risque modéré), doivent être soumis à une évaluation de la conformité (marquage CE) réalisée

par un organisme d'évaluation indépendant dénommé « organisme notifié » avant la mise sur le marché. La démonstration du respect des exigences générales en matière de sécurité et de performances doit inclure une évaluation clinique, qui peut s'appuyer sur des investigations cliniques, ou seulement sur une revue de la littérature scientifique concernant des dispositifs équivalents.

Postérieurement à leur mise sur le marché, les dispositifs médicaux sont également soumis à une surveillance.

De plus, l'utilisation des DMIA contenant des radionucléides est soumise aux dispositions du code de la santé publique (autorisation ASN) et aux dispositions du code du travail relatives à la radioprotection des travailleurs.

1.3.3. Formes commercialisées des médicaments radiopharmaceutiques ou de leurs composants (radionucléide, vecteur) et des DMIA

Les médicaments radiopharmaceutiques ou leur composants (radionucléide, vecteur) ayant une AMM peuvent être commercialisés sous différentes formes [10] :

- médicament prêt à l'emploi : le médicament est livré par le fournisseur dans le service de médecine nucléaire et peut être administré au patient après une éventuelle préparation visant seulement à prélever l'activité prescrite au patient (étape réalisée sur le site d'administration par les manipulateurs d'électro-radiologie médicale (MERM) ou les préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH));
- générateur isotopique : il s'agit d'un système contenant un radionucléide père qui, par décroissance radioactive, donne un radionucléide fils. Ce dernier, obtenu par élution (ou par toute autre méthode), est associé au vecteur pour former le médicament radiopharmaceutique (élution et association au vecteurs réalisées sur le site d'administration par les MERM ou les PPH) ;
- précurseur : il s'agit d'un radionucléide livré par le fournisseur, fabriqué industriellement à partir d'un réacteur ou cyclotron et non d'un générateur, destiné à être associé au vecteur pour former le médicament radiopharmaceutique (étape réalisée sur le site d'administration par les MERM ou les PPH) ;
- trousse : il s'agit d'une préparation non radioactive comportant le vecteur (et les excipients) destiné à être marqué avec un radionucléide pour former le médicament radiopharmaceutique (étape réalisée sur le site d'administration par les MERM ou les PPH).

Contrairement aux médicaments radiopharmaceutiques, les DMIA sont livrés prêts à l'emploi, le radiomarquage du DMIA étant effectué en amont de la livraison.

1.3.4. Modes de production des radionucléides présents dans les médicaments radiopharmaceutiques ou les DMIA

Au niveau des industriels, les radionucléides peuvent être produits à partir de cyclotrons [11] ou dans des réacteurs nucléaires de recherche [12]. Pour certains radionucléides, la production est possible à l'aide de ces deux méthodes.

Dans les cyclotrons, des cibles contenant des nucléides sont irradiées par des particules chargées, proton (H^+), deuton (2H), 3He ou alpha (4He), ce qui provoque une réaction nucléaire. Celle-ci engendre la production du radionucléide souhaité (ou dans certains cas d'un radionucléide parent du radionucléide souhaité). Par exemple, le ^{18}F est produit à partir de l'irradiation d' ^{18}O (présent sous forme d'eau $H_2-^{18}O$) par des protons.

Dans les réacteurs nucléaires de recherche, l'irradiation de cibles par des neutrons induit des réactions nucléaires conduisant à la formation de plusieurs radionucléides par activation ou fission, nécessitant par la suite une étape d'extraction du radionucléide souhaité (ou parfois d'un radionucléide parent du radionucléide souhaité). Par exemple, la production de générateurs de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ est réalisée à l'aide de cibles de $^{235}U-Al_3$ irradiées. Le ^{99}Mo extrait permet ensuite la fabrication de générateurs isotopiques livrés dans les services de médecine nucléaire [13].

1.4. Principales étapes pour aboutir à l'utilisation clinique d'un nouveau médicament radiopharmaceutique : recherche, essais et autorisations

Avant de pouvoir être utilisé en routine clinique, un médicament radiopharmaceutique doit suivre plusieurs étapes consécutives.

- 1) Des recherches sur la production du radionucléide (irradiation de cibles, radiochimie, etc.) sont réalisées dans les centres de recherche, *via*, comme indiqué précédemment, des réacteurs de recherche, des cyclotrons ou des générateurs (selon le mode de production du radionucléide). En parallèle, des laboratoires pharmaceutiques développent des vecteurs pour la médecine nucléaire.
- 2) Une fois l'étape de production du radionucléide validée, des recherches *in vitro* ont lieu afin de réaliser le couplage du radionucléide avec le vecteur. Cette étape peut éventuellement être réalisée en parallèle du développement des vecteurs par les laboratoires pharmaceutiques.
- 3) Des essais précliniques chez l'animal sont mis en œuvre afin d'étudier l'efficacité du diagnostic ou du traitement, la toxicité et éventuellement la pharmacocinétique du médicament radiopharmaceutique, dans l'objectif de vérifier la faisabilité d'une injection ultérieure chez l'Homme.
- 4) Des essais cliniques sont mis en œuvre chez l'Homme selon les phases I, II et III (cf. paragraphe 1.4.1.2. du présent rapport).
- 5) Lorsque des essais cliniques ont montré l'intérêt d'une utilisation chez l'Homme d'un nouveau médicament radiopharmaceutique et en attendant la délivrance d'une AMM, des autorisations temporaires d'utilisation peuvent être délivrées pour commencer à l'utiliser (cf. paragraphe 1.4.2.2. du présent rapport).
- 6) Le fabricant est autorisé à commercialiser ce médicament radiopharmaceutique *via* une AMM.
- 7) Après obtention de l'AMM, un système de pharmacovigilance permet de recenser les éventuels effets indésirables ; le médicament radiopharmaceutique rentre alors dans la phase IV de l'évaluation clinique (cf. paragraphe 1.4.1.2. du présent rapport).

Les 7 étapes décrites ci-dessus ne s'appliquent pas *stricto sensu* aux DMIA tels que les microsphères radiomarquées. Les recherches sur la production du radionucléide décrites à l'étape 1 sont bien réalisées pour les DMIA puisqu'ils sont radiomarqués. La partie non radioactive du DMIA fait également l'objet de recherches, tout comme les vecteurs des médicaments radiopharmaceutiques. Même si l'évaluation clinique des DMIA peut s'apparenter aux essais cliniques des médicaments radiopharmaceutiques, elle ne fait pas l'objet de phases. D'une manière générale, le développement d'un DMIA radioactif suit les exigences du règlement UE 2017/745 [14] relatif aux dispositifs médicaux (cf. paragraphe 1.3.2. du présent rapport).

1.4.1. Les essais cliniques

1.4.1.1. Principe des essais cliniques

De manière générale, un essai clinique est un processus de recherche médicale pratiqué chez l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales d'un médicament.

En médecine nucléaire, les nouveaux médicaments radiopharmaceutiques, qu'ils soient à visée thérapeutique ou diagnostique, font l'objet d'essais cliniques réalisés dans des services de médecine nucléaire en vue de l'obtention de leur AMM. Des essais peuvent être également menés sur un médicament radiopharmaceutique déjà autorisé pour étendre la portée de son AMM à de nouvelles indications.

Un essai clinique peut impliquer plusieurs services de médecine nucléaire (essais multicentriques) au niveau français, européen, voire international.

Réglementairement, les essais cliniques de médicaments entrent dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine (article L.1121-1 du code de la santé publique et suivants) et plus particulièrement dans la catégorie des recherches interventionnelles. Les essais cliniques de médicaments sont par ailleurs régis par le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 [15].

Avant de débiter, un essai doit être analysé par un comité de protection des personnes (CPP) dont l'avis favorable est nécessaire. En France, il existe 40 CPP répartis sur 7 inter-régions de recherche clinique. Chaque comité, composé de 14 membres titulaires (et leurs suppléants), est indépendant et pluridisciplinaire (corps médical et personnes issues de la société civile, dont les associations de patients). Il est à noter que lorsque la recherche porte sur un produit de santé émettant des rayonnements ionisants ou met en œuvre des rayonnements ionisants, le comité fait appel à une personne qualifiée en matière de radioprotection si le comité ne comprend pas, en son sein, un tel spécialiste (article R1123-13 du code de la santé publique [16]).

Par ailleurs, une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est requise. Pendant la durée de l'essai, l'ANSM effectue un suivi des effets indésirables graves et inattendus et peut décider, pour des raisons de sécurité des personnes se prêtant à la recherche, de suspendre ou interdire la poursuite de l'essai.

1.4.1.2. Les phases des essais cliniques

Le développement d'un nouveau médicament radiopharmaceutique suit différentes étapes obligatoires, appelées « phases », qui permettent une acquisition progressive des connaissances, alternant apprentissage et vérification.

Après des tests *in vitro* puis précliniques (animal), les essais cliniques sont réalisés chez l'Homme suivant les quatre phases ci-après.

Phase I

La phase I correspond à la première administration du médicament chez l'Homme. Par conséquent, le nombre de patients inclus est restreint (ordre de grandeur : 10 à 40). Les essais de phase I ont comme objectif principal d'étudier la tolérance au médicament (toxicité). Un autre objectif est de définir la dose et la fréquence pour les études suivantes. La pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) est étudiée, et peut parfois conduire à l'obtention de données biologiques pertinentes au regard de la radioprotection publiées dans la littérature.

Via une escalade de dose, cette phase permet d'établir la dose maximale tolérée par le patient. Le terme de « dose » utilisé ici correspond à la posologie, c'est-à-dire l'activité (MBq) pour un médicament radiopharmaceutique. Un essai de phase I dure en général entre 1 et 2 ans.

Phase II

La phase II a pour objectif de tester l'efficacité du médicament à la dose recommandée établie lors de la phase I, cette fois sur un plus grand nombre de patients (ordre de grandeur : 40 à 80). La durée d'un essai de phase II est en général de 2 à 3 ans. Dans certains cas, les essais de phase I et II peuvent être combinés.

Phase III

La phase III consiste à comparer le nouveau médicament à un traitement habituel standard, dit « de référence », afin de déterminer son efficacité. Le nombre de patients est conséquent, variant de plusieurs centaines à plusieurs milliers. La durée d'un essai de phase III est en général de 4 à 5 ans minimum.

Phase IV

La phase IV consiste en un suivi à long terme et sur un très grand nombre de patients, après la délivrance de l'AMM. Cette étape concerne la pharmacovigilance et vise à identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû au médicament.

1.4.1.3. Bases de données des essais cliniques

Les essais cliniques en cours ou clôturés sont recensés dans plusieurs bases de données.

Le registre européen des essais cliniques (EU Clinical Trials Register [17]) recense les essais cliniques sur des médicaments ayant lieu en Europe, et permet d'interroger la base EudraCT, alimentée par les autorités compétentes des états membres en matière d'essais cliniques (ANSM pour la France).

La base de données ClinicalTrials [18], gérée par le National Institutes of Health américain, est le plus grand registre d'essais cliniques dans le monde (environ 350 000 essais cliniques réalisés dans 216 pays).

L'OMS dispose également d'un registre des essais cliniques, l'International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [19], qui agrège les données de plusieurs bases, dont le registre européen et ClinicalTrials.gov, mais aussi des bases nationales (Chine, Japon, Brésil, etc.).

1.4.2. Les autorisations d'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques

1.4.2.1. L'AMM

Règlementation liée à une AMM au niveau européen

Le système européen de réglementation des médicaments repose sur le réseau européen de réglementation des médicaments ; il s'agit d'un partenariat entre :

- la Commission européenne ;
- les autorités chargées de la réglementation des médicaments dans les états membres de l'Espace Economique Européen ;
- l'agence européenne des médicaments (EMA pour European Medicine Agency).

L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des médicaments développés par des entreprises pharmaceutiques en vue de leur utilisation dans les pays de l'Union européenne. Cette agence compte plusieurs comités, en particulier le Comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Il existe plusieurs procédures d'autorisation de mise sur le marché au niveau européen :

- La procédure centralisée : les entreprises pharmaceutiques soumettent à l'EMA une demande unique d'AMM valable dans toute l'Union. Le CHMP de l'EMA effectue l'évaluation scientifique du dossier et recommande à la Commission européenne d'octroyer ou non l'autorisation de mise sur le marché. Cette procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments radiopharmaceutiques à visée thérapeutique. Une fois octroyée, l'AMM est valide dans tous les états membres de l'Union ;
- La procédure de reconnaissance mutuelle : cette procédure permet, pour un médicament possédant déjà une AMM dans un état membre, de généraliser cette autorisation dans d'autres états membres ;
- La procédure décentralisée : un médicament ne possédant l'AMM dans aucun état membre et ne relevant pas du champ d'application de la procédure centralisée, peut être autorisé dans plusieurs états membres simultanément *via* cette procédure.

Pour les médicaments radiopharmaceutiques à visée diagnostique, il est possible de faire la demande d'AMM soit au niveau français soit au niveau européen (procédure centralisée). Dans le premier cas, il est très fréquent que le médicament soit ensuite mis sur le marché dans d'autres états membres (procédure de reconnaissance mutuelle).

Un rapport européen public d'évaluation (EPAR pour European public assessment report) est publié pour chaque médicament radiopharmaceutique pour lequel une AMM a été octroyée ou refusée à la suite d'une évaluation par l'EMA.

Contenu d'une AMM

L'AMM est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit (RCP) à destination des professionnels de santé qui contient, entre autres, les informations suivantes relatives au médicament :

- la dénomination ;
- le titulaire de l'AMM ;
- la composition et la forme pharmaceutique ;
- les indications cliniques ;
- la posologie et la voie d'administration ;
- les données relatives à la dose reçue par le patient : en général les doses absorbées aux organes et au corps entier (dose efficace), par unité d'activité administrée ;
- les informations relatives à la grossesse et à l'allaitement ;
- les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination du produit.

De plus, l'AMM s'accompagne d'une notice d'information à destination des patients, reprenant les éléments du RCP sous une forme synthétique et accessible pour ceux-ci.

1.4.2.2. L'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) en France

En France, dans certains cas, des médicaments radiopharmaceutiques, qui ne font pas l'objet d'un essai clinique et qui n'ont pas d'AMM mais dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées, peuvent être tout de même utilisés sous certaines conditions. Pour cela, il est nécessaire d'obtenir préalablement une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) qui existe sous deux formes :

- l'ATU de cohorte (ATUc) s'adresse à un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) établi entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation du médicament radiopharmaceutique. Dans ce cadre, le titulaire des droits d'exploitation doit avoir déposé ou s'être engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé ;
- l'ATU nominative (ATUn) ne concerne qu'un seul patient ne pouvant pas participer à un essai clinique. La demande d'ATUn est réalisée par et sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Cependant, dans l'objectif d'investigation d'un nouveau médicament, les ATU n'ont pas vocation à remplacer les essais cliniques qui se situent, comme indiqué précédemment, entre les étapes de recherche préclinique et la délivrance de l'AMM.

1.4.3. Les autorisations relevant de l'ASN et l'ARS

Toute activité de médecine nucléaire, de par son utilisation de radionucléides, est soumise à une autorisation de l'ASN (article R. 1333-13 du code de la santé publique). La décision d'autorisation fixe une liste de radionucléides avec, pour chacun, l'activité maximale dont la détention et l'utilisation sont autorisées à tout instant. Lorsque le service de médecine nucléaire souhaite utiliser un nouveau médicament radiopharmaceutique (ou DMIA), deux cas se présentent :

- l'utilisation du radionucléide marqueur est déjà autorisée dans le service. L'utilisation du nouveau médicament radiopharmaceutique (ou DMIA) est alors possible, tant que l'activité de ce radionucléide ne dépasse pas celles mentionnées dans l'autorisation ;
- le radionucléide marqueur ne fait pas partie de la liste autorisée. Le service doit alors déposer une demande de modification d'autorisation pour l'inclure.

Par ailleurs, une activité de médecine nucléaire nécessite plusieurs autorisations relevant des agences régionales de santé (ARS) :

- pour les équipements matériels lourds (caméra à scintillations et TEP, article R. 6122-26 du code de la santé publique). Une évolution réglementaire est actuellement en cours pour remplacer les autorisations d'équipements matériels lourds de médecine nucléaire par des autorisations d'activité de soin ;
- pour les services implantés dans un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), une autorisation de PUI, incluant l'activité de radiopharmacie (Article R. 5126-9 du code de la santé publique) ;
- pour la recherche biomédicale, une autorisation de lieu de recherche délivrée au niveau de l'établissement (Article L. 1121-13 du code de la santé publique), le cas échéant.

1.4.4. Remboursement des médicaments radiopharmaceutiques en France

Pour qu'un médicament soit remboursable par l'Assurance maladie, une fois l'AMM obtenue, le laboratoire pharmaceutique qui le produit doit déposer une demande à la Haute Autorité de santé (HAS). La Commission de la transparence de la HAS rédige un avis scientifique dans lequel elle évalue le service médical rendu (SMR), c'est-à-dire l'intérêt du médicament pour la santé publique, et l'amélioration du service médical rendu (ASMR), à savoir le progrès apporté par le médicament par rapport aux autres traitements disponibles.

L'avis rendu par la Commission précitée est ensuite transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS) et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM).

La décision finale de remboursement relève de la compétence du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la sécurité sociale.

Par ailleurs, pour pouvoir être achetés et utilisés à l'hôpital, les médicaments doivent être inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités. Cette liste est établie par le ministre chargé de la santé et le ministre chargé de la sécurité sociale, après avis de la HAS. Enfin, certains médicaments radiopharmaceutiques font partie de la « liste en sus » pour certaines de leurs indications thérapeutiques, ce qui permet un remboursement de la spécialité pharmaceutique en sus des tarifs d'hospitalisation. C'est le cas par exemple des Zevalin, Lutathera et Xofigo [20]. Cette liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la sécurité sociale, conformément à l'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale.

2. METHODE D'ETUDE ET FACTEURS D'INFLUENCE SUR LE DEVELOPPEMENT DES NOUVEAUX RADIONUCLEIDES EN FRANCE

2.1. Contexte et éléments demandés dans la saisine

Au vu des actuels développements croissants de la médecine nucléaire en thérapie, diagnostic et théranostic dans le monde, notamment les nouvelles applications thérapeutiques potentiellement à large échelle du ^{177}Lu dans le cadre du cancer de la prostate (^{177}Lu -PSMA-617), l'ASN souhaite anticiper l'arrivée de nouveaux radionucléides sur le marché français dans les années à venir, au regard de la radioprotection liée à l'utilisation de ces radionucléides. Dans cette optique, l'ASN a demandé à l'IRSN d'établir un rapport d'expertise sur les perspectives d'utilisation clinique de nouveaux radionucléides en médecine nucléaire en France comportant :

- 1) une étude bibliographique des radionucléides prometteurs pour une utilisation chez l'Homme ainsi que ceux déjà utilisés, en Europe ou à l'international, rassemblant, notamment, pour les premiers, les informations disponibles sur leurs différents vecteurs possibles selon les indications diagnostiques, théranostiques ou thérapeutiques, et lorsqu'elles sont disponibles, les données biologiques de fixation, d'élimination urinaire ou fécale, de biocinétique... ;
- 2) les perspectives d'application clinique en France ;
- 3) les mesures de radioprotection des patients (planification individuelle du traitement), et de leur entourage le cas échéant ;
- 4) les mesures de radioprotection des travailleurs qui seront amenés à les manipuler, notamment lors de leur préparation à l'hôpital et lors de la prise en charge de patients dans les établissements de santé et, le cas échéant, des travailleurs susceptibles d'être exposés en dehors de l'établissement (gestion des dépouilles radioactives et des effluents).

En accord avec l'ASN, les points 1 et 2, d'une part, 3 et 4, d'autre part, font l'objet de rapports distincts. Le présent rapport traite des deux premiers points.

2.2. Radionucléides concernés

En concertation avec l'ASN, une liste d'exclusion a été établie en fonction du caractère nouveau ou non du radionucléide en France. Les radionucléides non retenus dans la cadre de l'étude réalisée par l'IRSN sont ceux utilisés en routine clinique depuis de nombreuses années en France, ou ceux qui ne sont actuellement plus utilisés.

Les radionucléides à finalité diagnostique exclus de l'étude sont ainsi :

- le $^{99\text{m}}\text{Tc}$, le ^{18}F , l' ^{111}In , l' ^{123}I , l' ^{131}I , l' ^{125}I , le ^{201}Tl , le ^{67}Ga et le $^{81\text{m}}\text{Kr}$ car ces radionucléides sont utilisés depuis de nombreuses années ;
- le ^{133}Xe et le ^{51}Cr car ils ne sont plus utilisés (arrêt de commercialisation).

Les radionucléides à finalité thérapeutique exclus sont :

- l' ^{131}I , l' ^{90}Y , le ^{153}Sm , l' ^{169}Er et le ^{186}Re , car ces radionucléides sont utilisés depuis de nombreuses années ;
- le ^{89}Sr et le ^{32}P car ils ne sont plus utilisés (arrêt de commercialisation).

De nouveaux médicaments radiopharmaceutiques (ou DMIA) qui font intervenir des radionucléides qui ne sont pas nouveaux (à savoir, ceux exclus de la présente étude qui sont listés ci-dessus) sont susceptibles de se développer dans les années à venir, surtout pour les applications diagnostiques. C'est par exemple le cas des vecteurs de type PSMA (prostate-specific membrane antigen) marqués au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ou au ^{18}F , et également du ^{18}F -FAPI-04. Cependant, ces nouveaux médicaments radiopharmaceutiques (ou DMIA) sont exclus de la présente

étude, qui se concentre sur les nouveaux radionucléides. En effet, il semble que ces nouveaux médicaments radiopharmaceutiques (ou DMIA) ne devraient pas soulever de nouvelles questions de radioprotection puisque, d'une part, la gestion de la radioprotection de ces radionucléides est en place depuis de nombreuses années, et d'autre part, les activités devraient rester dans les gammes habituelles.

Malgré une distinction claire entre la curiethérapie et la médecine nucléaire thérapeutique pour la majorité des applications cliniques (cf. paragraphe 1.2.2. du présent rapport), il existe deux applications à la frontière entre ces deux disciplines (relatives à deux nouveaux radionucléides) dont l'inclusion dans l'étude de l'IRSN doit être précisée.

Ces deux techniques s'apparentent à de la curiethérapie mais impliquent des problématiques de médecine nucléaire :

- La thérapie AlphaDaRT [21] (Diffusing Alpha-Emitters Radiation Therapy) consiste à implanter, à l'intérieur des tumeurs cancéreuses, des grains de ^{224}Ra , d'une manière similaire aux traitements de curiethérapie de la prostate par grains. Grâce à l'énergie de recul de la décroissance radioactive α , le ^{224}Ra libère du ^{220}Rn dans les tissus. Ce dernier ainsi que tous les descendants irradient alors la tumeur. Des études montrent que les produits de filiation pourraient être distribués hors de la tumeur et éliminés par excrétion (chez la souris, présence de ^{212}Pb dans les reins[22]). D'après le site internet du constructeur AlphaTAU [21], il s'agit d'un traitement de curiethérapie. A la demande de l'ASN, cette application particulière fait l'objet de l'Annexe 4 du présent rapport puisque certains hôpitaux français prévoient de l'utiliser.
- Le dispositif médical Rhenium-SCT (Skin Cancer Therapy) peut être utilisé en dermatologie pour les carcinomes basocellulaires. Cette application utilise une source non scellée liquide de ^{188}Re déposée sur un film recouvrant la peau. Après le traitement, la source est retirée avec le film, il n'y a donc pas d'absorption du radionucléide dans l'organisme. D'après la documentation du fabricant OncoBeta [23], il est prévu que ces traitements soient réalisés par le personnel des services de médecine nucléaire (source non scellée). Cependant, d'après un autre document du fabricant [24], il s'agit d'une application de curiethérapie. Cette application du ^{188}Re ne sera donc pas traitée dans le présent rapport.

2.3. Echanges avec les parties prenantes en médecine nucléaire

Afin d'établir la liste des radionucléides prometteurs pour une utilisation chez l'Homme en France dans les années à venir, ordonnée selon le caractère prometteur de ceux-ci, l'IRSN a sollicité un certain nombre de parties prenantes en médecine nucléaire au niveau français, européen et international, intervenant aux différentes étapes du développement et de l'utilisation d'un radionucléide (production, radiochimie, mise sur le marché, commercialisation, utilisation clinique).

Les parties prenantes françaises sollicitées sont :

- des pôles de compétitivité : MEDICEN en Ile-de-France et Atlanpole Biothérapies dans le Grand Ouest ;
- des groupements de recherche : le groupement d'intérêt public ARRONAX (Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et Oncologie à Nantes Atlantique), qui dispose d'un cyclotron de haute technicité, et l'institut de recherche ILL (Institut Laue-Langevin) à Grenoble, qui dispose d'un réacteur nucléaire de recherche à haut flux ;
- le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy, qui se dote actuellement d'une plateforme de radiothérapie interne vectorisée ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;
- les sociétés savantes professionnelles : la Société française de physique médicale (SFPM), la Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire (SFMN) et la Société française de radiopharmacie (SoFRa).

Les parties prenantes au niveau européen sollicitées sont :

- le Pr Michael Lassmann, physicien médical en Allemagne et également Scientific Liaison Officer de la société européenne de médecine nucléaire EANM (European association of nuclear medicine) ;
- l'association Nuclear Medicine Europe (NME) regroupant les sociétés industrielles européennes de la médecine nucléaire ;
- la société MEDraysintell, constituée d'experts internationaux dans les domaines de l'utilisation médicale des rayonnements ionisants, et en particulier en médecine nucléaire ;
- le réseau HERCA des autorités de radioprotection européennes, en particulier le Working Group Medical Applications – Work Package Nuclear Medicine.

Au niveau international, l'IRSN a échangé avec le Pr Giammarile, senior technical officer, au sein de la section Nuclear Medicine and Diagnostic Imaging Section, Division of Human Health, Department of Nuclear Sciences and Applications à l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA).

2.4. Les facteurs d'influence et indicateurs concernant le développement des nouveaux radionucléides en France

Depuis les recherches scientifiques effectuées sur la production d'un nouveau radionucléide, jusqu'à l'utilisation en routine clinique des nouveaux médicaments radiopharmaceutiques (ou DMIA), plusieurs facteurs ont une influence sur leur développement aux différentes étapes. Ce chapitre présente ces facteurs, dans l'ordre chronologique du développement. Les paragraphes 2.4.1 à 2.4.3 concernent des facteurs propres aux radionucléides, le paragraphe 2.4.4 porte sur les vecteurs, tandis que les paragraphes 2.4.5 à 2.4.8 sont relatifs aux médicaments radiopharmaceutiques (ou DMIA le cas échéant).

2.4.1. Caractéristiques physiques

Actuellement, environ 4 000 radionucléides, naturels ou artificiels, sont connus [25]. Cependant, seul un petit nombre d'entre eux ont des caractéristiques physiques appropriées pour être utilisés en médecine nucléaire. La période radioactive et les émissions (particules ou rayonnements) sont les deux principales caractéristiques physiques intéressant la médecine nucléaire.

2.4.1.1. La période radioactive

La période radioactive doit être compatible avec les échelles de temps du comportement biologique du vecteur. En effet, si la période physique est beaucoup plus courte que le temps nécessaire pour que le médicament radiopharmaceutique soit distribué dans le corps, il ne sera pas possible de réaliser une imagerie interprétable ou un traitement efficace.

Par ailleurs, la période physique doit être compatible avec le lieu et la méthode de production du radionucléide. En effet, un radionucléide à période très courte nécessite une production et un marquage sur le site d'administration au patient. Un générateur isotopique ou la présence d'un cyclotron sur site peuvent permettre de respecter cette contrainte. Dans le cas des très courtes périodes, l'utilisation de la forme libre du radionucléide permet de s'affranchir du besoin d'une activité initiale très importante (qui permet de compenser la décroissance très rapide de l'activité lors du marquage). Des contre-exemples d'utilisation de molécules vectrices marquées avec un radionucléide à période très courte existent cependant : la ^{11}C -choline ou la ^{11}C -méthionine (demi-vie radioactive de 20 minutes).

A l'inverse, pour les radionucléides de période plus longue (> 10 jours), des problématiques de radioprotection peuvent se poser du fait de l'exposition significative de l'entourage et du public par le patient radioactif après sa sortie de l'hôpital, ainsi que pour le patient lui-même. Les radionucléides de période supérieure à 100 jours ont une probabilité très faible d'être utilisés en médecine nucléaire ; la gestion par décroissance radioactive des déchets produits n'étant pas possible, ils doivent être pris en charges par l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA) et suivre une filière d'élimination particulière.

2.4.1.2. Les émissions radioactives

Radionucléides à finalité diagnostique

Pour les radionucléides utilisés en diagnostic, le cas idéal est de disposer de radionucléides émetteurs de photons en l'absence d'émissions particulières β^- , α et électrons Auger, afin d'éviter une dose absorbée inutile due à ces particules qui ne contribuent pas à l'image. Pour garantir une bonne détection des photons, leur énergie à l'émission doit être dans la gamme d'énergie des technologies actuelles d'imagerie, c'est-à-dire de 50 à 400 keV (et de préférence dans une gamme allant de 100 à 200 keV) pour l'imagerie mono-photonique. Pour la tomographie d'émission de positons (TEP), dans l'idéal, les photons émis à 511 keV (annihilation du β^+) doivent être les seuls photons émis. De plus, l'énergie du positron doit être aussi faible que possible, afin de minimiser son parcours avant annihilation, de manière à ce que la résolution spatiale soit optimale.

En imagerie TEP et en imagerie mono-photonique, les photons de faible énergie n'ont pas d'impact sur la qualité d'image puisque les fenêtres de sélection en énergie permettent de s'en affranchir. En revanche, les photons d'énergie supérieure à la fenêtre de sélection peuvent subir des diffusions. Les photons diffusés qui ont une énergie dans la fenêtre de sélection seront détectés. L'évènement (détection d'un photon dans le détecteur) possède alors un positionnement erroné conduisant à une dégradation de la qualité d'image. Les radionucléides idéaux pour ces applications ne doivent donc pas comporter d'émissions photoniques de haute énergie (par exemple, l'iode 124 émet un photon indésirable d'une énergie de 1691 keV).

Par ailleurs, les émissions photoniques doivent présenter une intensité d'émission (nombre de photons d'énergie considérée pour 100 désintégrations) suffisante au regard de la sensibilité du système d'imagerie. Dans le cas contraire, afin d'avoir une qualité d'image diagnostique interprétable, les temps d'examen doivent être longs ou bien les activités à injecter doivent être élevées impliquant des doses aux patients élevées.

Radionucléides à finalité thérapeutique

Pour les radionucléides à finalité thérapeutique, les émissions particulières β^- , α et électrons Auger sont recherchées. Les émissions alpha présentent un dépôt d'énergie dans la matière plus concentré que les électrons. S'il y a présence également d'émissions photoniques d'énergie adéquate, il est alors possible de réaliser une imagerie post-thérapeutique de vérification de la localisation du médicament radiopharmaceutique (ou DMIA).

2.4.1.3. Les caractéristiques physiques des descendants

Certains radionucléides ont plusieurs descendants radioactifs, qui ont leurs propres périodes et émissions, différentes de celles du radionucléide père. C'est souvent le cas pour les radionucléides émetteurs α , par exemple le ^{223}Ra . L'ensemble des périodes et des émissions dans la chaîne de désintégration radioactive ont une influence dans le développement d'un nouveau radionucléide en vue d'une utilisation en médecine nucléaire.

2.4.2. Production des radionucléides et coûts associés

Les méthodes de production des radionucléides par réacteur nucléaire de recherche ou cyclotron (cf. paragraphe 1.3.4. du présent rapport) sont très différentes en termes de coûts. En règle générale, les coûts relatifs aux cyclotrons sont moins élevés que ceux pour les réacteurs nucléaires. Certains radionucléides nécessitent toutefois d'être produits selon des méthodes nécessitant des équipements plus sophistiqués comme par exemple des réacteurs nucléaires à haut flux ou des cyclotrons de haute énergie. Le coût des cibles à irradier est également pris en compte dans le coût de production de radionucléides.

De plus, la production du radionucléide souhaité implique très souvent la production concomitante d'autres radionucléides (impuretés). Aux coûts de production, s'ajoutent alors les coûts de séparation radiochimique des radionucléides.

Tous ces coûts de production et de séparation ont un impact sur le coût final des radionucléides par unité d'activité, ce qui influe sur les choix de développement et les investissements des laboratoires pharmaceutiques.

Par ailleurs, des problématiques de gestion des déchets dues à la présence d'impuretés radionucléidiques à durée de vie longue (supérieure à 100 jours) peuvent se poser et influencer sur le développement d'un nouveau radionucléide. Par exemple l'une des méthodes de production du ^{177}Lu implique la présence de $^{177\text{m}}\text{Lu}$ dans une proportion initiale de 0,01% du ^{177}Lu , proportion qui augmente avec le temps du fait des différences de périodes [26].

2.4.3. Nature chimique des radionucléides

Les radionucléides peuvent être de nature chimique très différente, à savoir, métallique, métalloïde ou non métallique.

La famille des métaux regroupe plusieurs sous-familles, à savoir les alcalins (ex : rubidium), les alcalino-terreux (ex : strontium, radium), les lanthanides (ex : lutétium), les actinides (ex : actinium), les métaux de transition (ex : technétium, chrome) et les métaux pauvres (ex : indium). Parmi les métalloïdes, le principal exemple est l'astate. La famille des non métaux regroupe les halogènes (ex : fluor, iode), les gaz nobles (ex : krypton) et les autres non-métaux (ex : oxygène, azote).

Le vecteur et le radionucléide peuvent être liés de différentes manières (exception faite des radionucléides qui sont leur propre vecteur) :

- soit par une liaison covalente directe dans le cas des halogénures ;
- soit par l'intermédiaire d'une liaison de coordination avec une molécule ligand ou un agent chélateur dans le cas des cations métalliques.

La possibilité pour un radionucléide de marquer un nombre important de vecteurs, notamment les plus prometteurs, est de nature à favoriser son développement.

2.4.4. Synthèse des vecteurs

En fonction des vecteurs, les procédés de fabrication diffèrent et les coûts associés également. En particulier, les méthodes de fabrication des vecteurs issus de polymères naturels comme par exemple le chitosane impliquent des coûts en général plus élevés que ceux des molécules issues de la biotechnologie (peptides, anticorps par exemple).

Le coût du vecteur, qui est à prendre en compte dans le coût global du médicament radiopharmaceutique, est donc également un facteur d'influence du développement d'un nouveau médicament radiopharmaceutique.

2.4.5. Nombre d'essais cliniques et stade de développement du médicament

Au niveau mondial, les bases de données relatives aux essais cliniques permettent de recenser les essais concernant un radionucléide donné ou plus précisément un médicament radiopharmaceutique donné. Le nombre d'essais cliniques réalisés à l'échelle mondiale par médicament radiopharmaceutique ou par radionucléide peut indiquer si ces derniers semblent prometteurs pour une utilisation clinique dans le monde. Pour la présente étude, le nombre d'essais cliniques réalisés plus particulièrement dans des centres français ou européens est un des indicateurs du caractère prometteur d'un radionucléide (ou médicament radiopharmaceutique) donné pour une utilisation clinique en France.

Par ailleurs, un médicament radiopharmaceutique semble d'autant plus prometteur que son stade de développement est avancé. C'est le cas pour les médicaments radiopharmaceutiques qui sont en cours d'essais de phase III et d'autant plus ceux qui ont montré des résultats probants au cours de cette phase.

2.4.6. Remboursement par l'Assurance maladie

Le remboursement ou non d'un médicament radiopharmaceutique par l'Assurance maladie conditionne le développement de son utilisation. Ce remboursement est lié à son prix et à son efficacité qui doit avoir été démontrée lors des essais cliniques (indiquées par le SMR et l'ASMR, cf. paragraphe 1.4.4. du présent rapport).

Un médicament radiopharmaceutique non remboursé par l'Assurance maladie a peu de chances d'être utilisé fréquemment en clinique.

Ce facteur économique a été l'une des causes de la faible utilisation du médicament radiopharmaceutique Xofigo (dichlorure de ²²³Ra), malgré le caractère prometteur à l'époque de son développement clinique.

2.4.7. Concurrence des autres techniques thérapeutiques disponibles

L'application la plus courante de la radiothérapie interne vectorisée est la cancérologie, à des fins curatives ou palliatives. Une exception néanmoins concerne certains traitements de pathologies bénignes de la thyroïde telles que les hyperthyroïdies (maladie de Basedow par exemple).

Le développement des nouveaux radionucléides à finalité thérapeutique en médecine nucléaire dépend des autres modalités de traitement disponibles contre le cancer et plus généralement de l'organisation du processus de traitement contre le cancer des patients en France.

Actuellement, en dehors de la RIV (cf. paragraphe 1.2.1. du présent rapport), les thérapies contre le cancer sont nombreuses [27] :

- la chirurgie : elle consiste à retirer la tumeur et est généralement à visée curative mais peut être parfois palliative (soulager la douleur ou permettre le fonctionnement d'un organe atteint) ;
- la chimiothérapie : elle consiste en l'administration de médicaments cytotoxiques qui agissent sur les processus de multiplication cellulaires. Ils détruisent les cellules cancéreuses mais également des cellules saines ;
- la radiothérapie externe : elle consiste à détruire les cellules cancéreuses *via* l'utilisation de faisceaux externes de rayons X de haute énergie, tout en épargnant au mieux les tissus sains avoisinants.
- la curiethérapie (cf. paragraphe 1.2.2. du présent rapport) ;
- l'immunothérapie : elle regroupe un ensemble de stratégies visant à mobiliser ou à renforcer les défenses immunitaires du patient afin qu'elles détruisent les cellules cancéreuses. Il s'agit par exemple de l'immunothérapie non spécifique (médicament stimulant les défenses immunitaires mais sans cibler spécifiquement la tumeur) et des immunomodulateurs (molécules rétablissant le système immunitaire en levant les mécanismes d'inhibition ou de détournement provoqué par les cellules cancéreuses) ;
- l'hormonothérapie : la croissance de certains cancers est favorisée par les hormones produites par l'organisme (par exemple : œstrogènes, progestérone, testostérone) qui se fixent à la surface de ces cellules cancéreuses sur des récepteurs spécifiques. Les médicaments d'hormonothérapie bloquent la synthèse de ces hormones ou empêchent leur fixation aux récepteurs ;
- la greffe : la greffe de moelle osseuse (ou de cellules souches) est un traitement qui consiste à remplacer la moelle osseuse du patient par une moelle ne présentant pas de cellule anormale. Elle est utilisée pour le traitement de leucémies et de lymphomes ;
- les thérapies ciblées : elles utilisent des médicaments capables de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses. Près de vingt thérapies ciblées ont déjà une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de cancers. Plusieurs centaines d'autres molécules, encore à l'étude, sont proposées dans le cadre d'essais cliniques. Certains médicaments radiopharmaceutiques thérapeutiques font partie de ce type de traitement.

Dans le cadre de la prise en charge du cancer, à la suite de l'annonce du diagnostic, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) a lieu afin de déterminer le traitement optimal pour le patient au vu des bonnes pratiques. Cette RCP réunit des médecins de plusieurs spécialités dans la prise en charge des traitements contre le cancer (*a minima* trois professionnels de spécialités différentes) : oncologue médical (ou oncogériatre pour les patients âgés), oncologue-radiothérapeute, chirurgien, médecin nucléaire, hématologue, radiologue, anatomo-pathologiste, etc. Le traitement choisi pour un patient peut faire appel à une ou plusieurs des thérapies précitées, de manière successive ou simultanée. En règle générale, la radiothérapie interne vectorisée n'est pas

sélectionnée en première intention. Elle est proposée lorsque les premiers traitements prévus et réalisés n'ont pas montré l'efficacité souhaitée. Une exception cependant est le traitement du cancer différencié de la thyroïde. Dans ce cas, le traitement de référence est la chirurgie de la thyroïde afin de retirer le maximum de cellules cancéreuses (site primaire), suivie souvent d'une radiothérapie interne vectorisée à l'¹³¹I permettant de traiter le reliquat thyroïdien et les éventuelles métastases.

Etant donné que la RIV est l'une des stratégies thérapeutiques en cancérologie, le développement de son utilisation dépend fortement des autres thérapies disponibles. Mises à part les thérapies à l'¹³¹I, la RIV est une technique très minoritaire qui n'arrive qu'en dernière intention, et ce du fait également du nombre restreint de médicaments de RIV autorisés en France (le Lutathera pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE GEP), ceux utilisés pour la radioembolisation à l'⁹⁰Y, pour le traitement des métastases osseuses et pour la radiosynoviorthèse).

2.4.8. Critères cliniques au niveau des services de médecine nucléaire

Une fois l'AMM obtenue, plusieurs critères cliniques au niveau des services de médecine nucléaire peuvent aussi avoir une influence dans l'utilisation d'un nouveau médicament radiopharmaceutique.

Des contraintes économiques peuvent limiter l'acquisition de dispositifs onéreux, comme par exemple les générateurs de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga qui doivent être remplacés fréquemment (au bout d'une période du radionucléide père, soit 270 jours). La décision d'investissement par l'hôpital d'un tel dispositif dépend fortement du nombre de patients susceptibles d'avoir un examen pour lequel le nouveau médicament radiopharmaceutique est utilisé. Des problématiques similaires sont rencontrées pour les générateurs de ⁸²Sr/⁸²Rb.

De plus, la très grande majorité des examens réalisés sur les imageurs TEP en France concernent la cancérologie et le taux d'occupation de ces imageurs est élevé. Par conséquent, le développement de la TEP au ⁸²Rb pour la cardiologie peut être limité.

Par ailleurs, au niveau de la médecine nucléaire thérapeutique, pour certains médicaments radiopharmaceutiques, la nécessité de chambres d'hospitalisation, et la durée de séjour des patients, peuvent avoir une forte influence sur l'utilisation clinique d'un radiopharmaceutique. En effet, des dispositions de radioprotection spécifiques sont requises pour ces chambres (radioprotection des salles attenantes et systèmes de recueil et de gestion des effluents contaminés).

3. RADIONUCLEIDES ET VECTEURS LES PLUS PROMETTEURS POUR UNE UTILISATION CLINIQUE EN FRANCE DANS LES ANNEES A VENIR

3.1. Catégorisation des radionucléides selon leurs perspectives d'utilisation clinique en France dans les années à venir

Sur la base des auditions conduites auprès des parties prenantes et les facteurs d'influence identifiés (cf. chapitre 2 du présent rapport), notamment les essais cliniques, l'IRSN a sélectionné une liste de radionucléides prometteurs et propose, ci-après, une catégorisation de ces derniers selon le caractère plus ou moins probable d'utilisation future sur l'Homme en France dans les services de médecine nucléaire.

Il est à noter toutefois que, parmi les experts interrogés au cours des auditions, aucun ne prétendait pouvoir identifier avec certitude les radionucléides qui arriveraient prochainement dans les services de médecine nucléaire français et que leur vision variait selon leur domaine d'activité (recherche, clinique).

Les tableaux 2 et 3 ci-après présentent la catégorisation proposée par l'IRSN des nouveaux radionucléides à visée diagnostique et thérapeutique respectivement, en fonction de leurs perspectives d'utilisation clinique en France dans les années à venir. Quatre catégories ont été retenues afin d'indiquer la probabilité d'utilisation clinique :

- Catégorie 1 : certaine ;
- Catégorie 2 : très probable ;
- Catégorie 3 : probable ;
- Catégorie 4 : peu probable.

La catégorie 1 regroupe des radionucléides pour lesquels un médicament radiopharmaceutique a déjà obtenu une AMM en France.

La majorité des radionucléides des catégories 1 et 2 font l'objet d'un grand nombre d'essais cliniques dans le monde et en particulier en France. Les exemples d'essais cliniques en France les plus pertinents sont les suivants :

- ⁶⁸Ga-DOTATOC : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134639>
- ⁶⁸Ga-PSMA-11 : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03623425>
- ⁸²RbCl : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01679886>
- ⁶⁴Cu-ATSM : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03951337>
- ⁸⁹Zr-girentuximab : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03849118>
- ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664>
- ¹⁷⁷Lu-DOTATATE : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578239>
- ²²³RaCl₂ : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01618370>

Les radionucléides des catégories 3 et 4 ont soit fait l'objet de quelques rares essais cliniques dans le monde soit n'ont jamais fait l'objet d'essais cliniques.

Les tableaux 2 et 3 ci-après indiquent également le nombre de services de médecine nucléaires autorisés en France pour un radionucléide donné pour une ou plusieurs des utilisations (utilisation en clinique, recherche biomédicale, recherche préclinique ou recherche in vitro). L'absence de ce nombre signifie qu'aucun service n'est autorisé à l'utiliser.

L'annexe 6 détaille l'ensemble des facteurs d'influence et indicateurs pour chacun des radionucléides identifiés dans la présente étude.

Tableau 2 : Catégorisation des radionucléides à visée diagnostique selon leurs perspectives d'utilisation clinique en France dans les années à venir

Radionucléide à visée diagnostique	Imageur	Catégorie ¹	Éléments principaux justifiant le classement
⁶⁸ Ga	TEP	1	<ul style="list-style-type: none"> - AMM valide en France : trousse SOMAKIT TOC® (DOTATOC) et générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga ; - probable AMM valide en France prochainement pour le PSMA-11 ; - 50 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN ; - le ⁶⁸Ga devrait bientôt probablement faire partie du programme européen EARL pour l'accréditation en imagerie TEP/TDM (classiquement pour le ¹⁸F - Fluorodéoxyglucose (FDG)).
⁸² Rb	TEP	1	<ul style="list-style-type: none"> - AMM valide en France : générateur de ⁸²Sr/⁸²Rb (Bracco Imaging S.P.A.) ; - très-courte période (76 secondes) nécessitant l'acquisition d'un générateur in situ ; - le seul médicament radiopharmaceutique (⁸²RbCl) est utilisé pour la cardiologie, or le taux d'occupation des imageurs TEP est déjà élevé pour les applications de cancérologie ; - 2 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN.
⁶⁴ Cu	TEP	2	<ul style="list-style-type: none"> - considéré très prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 8 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN ; - problématiques de production néanmoins à signaler (production complexe, rendements variables).
⁸⁹ Zr	TEP	2	<ul style="list-style-type: none"> - considéré très prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 6 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN ; - le programme européen EARL pour l'accréditation en imagerie TEP/TDM au ¹⁸F-FDG inclut également le ⁸⁹Zr depuis peu de temps.
⁴³ Sc	TEP	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - le ⁴³Sc forme un couple théranostique avec le ⁴⁷Sc intéressant en termes de radiochimie car ce sont deux isotopes du même élément (scandium).
⁴⁴ Sc	TEP	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - le ⁴⁴Sc forme un couple théranostique avec le ⁴⁷Sc intéressant en termes de radiochimie car ce sont deux isotopes du même élément (scandium).
⁶² Cu	TEP	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - le ⁶²Cu forme un couple théranostique avec le ⁶⁷Cu intéressant en termes de radiochimie car ce sont deux isotopes du même élément (cuivre).
^{117m} Sn	SPECT	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - une application en médecine vétérinaire : Synovetin OA utilisé pour l'arthrose chez le chien.
¹²⁴ I	TEP	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 1 service de médecine nucléaire autorisé par l'ASN ; - l'essai clinique le plus avancé, de phase III, s'est terminé il y a plus de 10 ans. L'essai clinique de phase III suivant, démarré en 2013, a été retiré sans inclure de patients. Le laboratoire sponsor de ces essais semble avoir abandonné l'¹²⁴I au profit du ⁸⁹Zr pour marquer son vecteur.
⁷⁵ Se	SPECT	4	<ul style="list-style-type: none"> - jamais cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - un seul médicament radiopharmaceutique, le SeHCAT, commercialisé par GE Healthcare, qui n'a pas d'AMM valide en France ; - application particulière (diagnostic de la fonction biliaire) concernant peu de patients ; - demi-vie supérieure à 100 jours (119,8 j) impliquant des problématiques de gestion des déchets et effluents.

¹ Le terme « catégorie » est défini ci-avant dans le texte (paragraphe 3.1)

¹⁵² Tb	TEP	4	- rarement cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.
¹⁵⁵ Tb	SPECT	4	- rarement cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.
²⁰³ Pb	SPECT	4	- rarement cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.

Tableau 3 : Catégorisation des radionucléides à visée thérapeutique selon leurs perspectives d'utilisation clinique en France dans les années à venir

Radionucléide à visée thérapeutique	Type ²	Catégorie ³	Éléments principaux justifiant le classement
¹⁷⁷ Lu	β	1	- AMM valide en France : Lutathéra (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE) ; - probable AMM valide en France prochainement pour le ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 ; - 40 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN.
²²³ Ra	α	1	- AMM valide en France : Xofigo (Dichlorure de radium : ²²³ RaCl ₂) ; - utilisation décroissante du Xofigo du fait de problématiques de remboursement ; - 52 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN.
¹⁶⁶ Ho	β	2	- considéré assez prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 1 service de médecine nucléaire autorisé par l'ASN.
²²⁵ Ac	α	2	- considéré très prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire, notamment du fait de son couplage possible avec le PSMA-617 ;
⁴⁷ Sc	β	3	- quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - le ⁴⁷ Sc forme des couples théranostiques avec le ⁴³ Sc et le ⁴⁴ Sc intéressants en termes de radiochimie car ce sont des isotopes du même élément (scandium).
⁶⁷ Cu	β	3	- considéré assez prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - le ⁶⁷ Cu forme des couples théranostiques avec le ⁶⁴ Cu et le ⁶² Cu intéressants en termes de radiochimie car ce sont des isotopes du même élément (cuivre) ; - problématiques de production (difficultés de purification, rendements faibles).
¹⁶¹ Tb	β	3	- rarement cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 1 service de médecine nucléaire autorisé par l'ASN (essais in vitro).
¹⁸⁸ Re	β	3	- quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 4 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN.
²¹¹ At	α	3	- considéré assez prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 1 service de médecine nucléaire autorisé par l'ASN.
²¹² Bi	α	3	- quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.
²¹² Pb	α	3	- quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.
²¹³ Bi	α	3	- quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.
²²⁷ Th	α	3	- quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.
¹⁴⁹ Tb	α	4	- rarement cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.

Du fait de leurs demi-vies très courtes, les trois radionucléides ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O d'émission β⁺ (demi-vies de 20, 10 et 2 minutes respectivement) sont utilisés sur leur site de production depuis plusieurs années par des hôpitaux de statut mixte clinique-recherche disposant d'un cyclotron. Les médicaments radiopharmaceutiques marqués avec ces radionucléides ne sont pas commercialisables, la question d'une AMM (ou d'une ATU) ne se pose donc pas. Ces médicaments radiopharmaceutiques ne sont utilisés qu'en tant que médicament expérimental dans le cadre des essais cliniques qui comportent un dossier de médicament expérimental [28]. L'utilisation de ces 3

² Les radionucléides de type α sont ceux émetteurs α ou dont un descendant est émetteur α. Ces radionucléides ou leurs descendants peuvent par ailleurs émettre des rayonnements β, ainsi que des rayonnements γ.

³ Le terme « catégorie » est défini ci-avant dans le texte (paragraphe 3.1)

radionucléides ne pourrait se développer que si un grand nombre d'hôpitaux s'équipaient de cyclotron, ce qui semble peu probable.

Les radionucléides classés dans les catégories 1 et 2 des tableaux 2 et 3 ci-avant étant considérés comme les plus prometteurs, des fiches spécifiques par radionucléide, présentées en annexe 2 du présent rapport, répertorient les propriétés physiques, les données biocinétiques (biodistribution, rétention, élimination), et pour certains, les doses absorbées aux organes, la dose efficace et les débits de dose à distance du patient.

Le ^{75}Se , cité par l'ASN au cours des échanges avec l'IRSN, n'a pas été catégorisé comme prometteur mais en catégorie 4 pour plusieurs raisons :

- il n'a jamais été mentionné lors des échanges avec les parties prenantes de la médecine nucléaire ;
- sa période de 120 jours constitue un sérieux désavantage en terme de gestion des déchets pour les services de médecine nucléaire ; en effet, les radionucléides de période supérieure à 100 jours ne peuvent pas être gérés par décroissance et une récupération par l'ANDRA est nécessaire afin de suivre une filière particulière d'élimination ;
- actuellement, une seule application clinique existe pour le ^{75}Se : il s'agit du diagnostic de la fonction biliaire ; le médicament associé ($^{75}\text{S-SeHCAT}$), qui n'a pas d'AMM en France, ne concernerait qu'un nombre faible de patients étant donné son caractère particulier.

Etant utilisé pour l'application de curiethérapie alphaDaRT (cf. paragraphe 2.2 du présent rapport), le ^{224}Ra fait l'objet d'une fiche dans l'annexe 4 du présent rapport.

D'autres radionucléides n'ont pas été catégorisés dans les tableaux ci-avant dans la mesure où ils n'ont jamais ou très rarement été mentionnés au cours des échanges avec les parties prenantes mais sont cités dans la littérature. Il existe pour ces radionucléides une probabilité à long terme qu'ils soient utilisés en médecine nucléaire mais ils sont encore au stade de R&D. Ces radionucléides sont toutefois répertoriés dans l'annexe 5 du présent rapport, accompagnés de leurs principales propriétés physiques.

3.2. Types de données biologiques recueillies en fonction des radionucléides

Les définitions des termes relatifs aux données biologiques sont présentées en annexe 1 du présent rapport.

Les données physiques recueillies dans la littérature pour les radionucléides prometteurs (cf. annexe 2 du présent rapport) sont :

- leur période ;
- le (les) descendant(s) ;
- la nature de leurs émissions.

Les types de données biologiques recueillies dans la littérature pour les radionucléides prometteurs (cf. annexe 2 du présent rapport) sont :

- la biodistribution : activité fixée dans les organes/tissus, doses aux organes/tissus ;
- les courbes de rétention ;
- la dose efficace engagée par unité d'activité administrée ;
- les voies et courbes d'excrétion ;
- le débit de dose autour du patient après administration du médicament radiopharmaceutique (ou DMIA).

Selon les radionucléides, les données biologiques ne sont pas toujours disponibles et leur fiabilité peut être variable. Les tableaux 4 et 5 ci-après présentent les données biologiques recueillies en fonction des

radionucléides prometteurs. Le nombre de publications recueillies pour chaque type de données, inscrit entre parenthèses, est fourni seulement à titre indicatif.

Tableau 4 : Données biologiques recueillies pour les radionucléides à visée diagnostique prometteurs

Radionucléide à visée diagnostique	Types de données biologiques recueillis et nombre de publications associées entre parenthèses
⁶⁸ Ga	Rétention : courbe temporelle (4) Excrétion : courbe temporelle (3) Doses aux organes (14) Dose efficace engagée (14) Débit de dose autour du patient : courbe temporelle (2)
⁸² Rb	Dose efficace engagée (13) Débit de dose autour du patient : donnée ponctuelle (2)
⁶⁴ Cu	Rétention : courbe temporelle (2) Excrétion : données qualitatives (5) Excrétion : deux données ponctuelles (1) Doses aux organes (6) Dose efficace engagée (7)
⁸⁹ Zr	Rétention : courbe temporelle (6) Excrétion : donnée ponctuelle (5) Doses aux organes (12) Dose efficace engagée (14) Débit de dose autour du patient : 2 ou 3 données ponctuelles (2)

Tableau 5 : Données biologiques recueillies pour les radionucléides à visée thérapeutique prometteurs

Radionucléide à visée thérapeutique	Types de données biologiques recueillies et nombre de publications associées entre parenthèses
¹⁷⁷ Lu	Rétention : courbe temporelle (7) Excrétion : courbe temporelle (3) et donnée ponctuelle (1) Débit de dose autour du patient : courbe temporelle (3)
²²³ Ra	Rétention : courbe temporelle (2) Excrétion : donnée ponctuelle (cumul) (2) Excrétion : courbe temporelle (1) Débit de dose autour du patient : données ponctuelles (1)
¹⁶⁶ Ho	Rétention : courbe temporelle (1) Excrétion : courbe temporelle (3) Excrétion : données ponctuelle (1) Doses aux organes (1) Activité dans différentes régions anatomiques (1) Débit de dose autour du patient : donnée ponctuelle (1)
²²⁵ Ac	Doses aux organes chez l'Homme (2) Toxicités chez l'Homme (4) Données biologiques chez l'animal (10)

3.3. Les vecteurs les plus courants associés aux radionucléides

Les vecteurs les plus courants sont répertoriés dans les tableaux 6 et 7 ci-après pour chacun des radionucléides auxquels ils sont associés. Cette sélection des vecteurs les plus courants a été réalisée en fonction des phases des essais cliniques pour chacune des catégories :

- Pour les radionucléides classés en catégorie 1, les vecteurs sélectionnés sont ceux mis en œuvre dans un essai clinique de phase III (ou plus) ;
- Pour les radionucléides classés en catégorie 2, les vecteurs sélectionnés sont ceux mis en œuvre dans un essai clinique de phase II (ou plus) ;
- Pour les radionucléides classés en catégorie 3, les vecteurs sélectionnés sont ceux mis en œuvre dans un essai clinique de phase I (ou plus) complétés par certains vecteurs de stade clinique trouvé dans la littérature ;
- Pour les radionucléides classés en catégorie 4, les vecteurs sélectionnés sont ceux mis en œuvre dans un essai clinique de phase I (ou plus) complétés par certains vecteurs au stade préclinique cités dans la littérature.

Cette méthode de sélection graduelle a été adoptée afin, d'une part de recenser uniquement les vecteurs les plus avancés pour les radionucléides les plus prometteurs, d'autre part de recenser les vecteurs au tout début de leur développement pour les radionucléides les moins prometteurs.

Les familles de vecteurs citées dans ces tableaux sont détaillées dans la suite du présent paragraphe 3.3. Certains radionucléides peuvent être utilisés sans vecteur et être administrés directement sous forme de sels solubles. C'est le cas par exemple de l'iodure de sodium (NaI), du dichlorure de radium (RaCl₂) et du chlorure de rubidium (RbCl).

Tableau 6 : Vecteurs les plus courants associés aux radionucléides à visée diagnostique

Radionucléide à visée diagnostique	Catégorie	Vecteurs les plus courants
⁶⁸ Ga	1	Sel soluble : citrate de gallium Petites molécules : PSMA-11, RM2=BAY86-7548 (bombésine) Peptides : DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE
⁸² Rb	1	Sel soluble : chlorure de rubidium
⁶⁴ Cu	2	Peptides : DOTATATE, SARTATE Anticorps : DOTA-trastuzumab Petites molécules : ATSM
⁸⁹ Zr	2	Anticorps : girentuximab, DFO-daratumumab, DF-IAB22MC, pembrolizumab, ipilimumab, DF-IAB2M, rituximab, durvalumab, DFO-nimotuzumab, panitumumab, bevacizumab, DFO-huJ591, RO5323441, GC1008, M7824, DFO-MSTP2109A Macromolécules/protéines : Nanocoll (albumine humaine colloïdale)
⁴³ Sc	3	Aucun identifié lors de la présente étude
⁴⁴ Sc	3	Aucun identifié lors de la présente étude
⁶² Cu	3	Petites molécules : ethylglyoxal bis (thiosemicarbazone)
^{117m} Sn	3	Petites molécules : DTPA

^{124}I	3	Sel soluble : iodure de sodium (NaI), Petites molécules : MIBG (meta-iodo-benzyl-guanidine), IAZGP (Iodo-Azomycin Galacto-Pyranoside), iododeoxyuridine, CLR1404, FIAU, PUH71, NM404, TLX101-CDx, β -CIT Peptides : p5+14 Anticorps : M5A, anti-amyloid mAb 11-1F4, CPD-1028, PGN650, omburtamab, cG250, redectane®, 3F8
^{75}Se	4	Petites molécules : SeHCAT
^{152}Tb	4	Aucun identifié lors de la présente étude
^{155}Tb	4	Aucun identifié lors de la présente étude
^{203}Pb	4	Aucun

Tableau 7 : Vecteurs les plus courants associés aux radionucléides à visée thérapeutique

Radionucléide à visée thérapeutique	Catégorie	Vecteurs les plus courants
^{177}Lu	1	Peptides : DOTATATE, DOTATOC Petites molécules : PSMA-617, PSMA-I&T
^{223}Ra	1	Sel soluble : dichlorure de radium (Xofigo)
^{166}Ho	2	Microparticules : micropshères (radioembolisation) Petites molécules : DOTMP
^{225}Ac	2	Anticorps : J591, Lintuzumab
^{47}Sc	3	Aucun identifié lors de la présente étude
^{67}Cu	3	Peptides : SARTATE
^{161}Tb	3	Aucun identifié lors de la présente étude
^{188}Re	3	Colloïdes : sulfure de rhénium, BMEDA-liposome Petites molécules : HEDP, P2045 (=BAY86-5284), SSS lipiodol Anticorps : PTI-6D2
^{211}At	3	Anticorps : BC8-B10, OKT10-B10, MAb 81C6, MX35 F(ab') ₂
^{212}Bi	3	Aucun identifié lors de la présente étude
^{212}Pb	3	Anticorps : TCMC-Trastuzumab Peptides : DOTAMTATE
^{213}Bi	3	Anticorps : M195, Lintuzumab Petites molécules : PSMA-617
^{227}Th	3	Anticorps : Trastuzumab, rituximab, PSMA-TTC, BAY2287411, BAY2701439, BAY1862864
^{149}Tb	4	Aucun identifié lors de la présente étude

3.3.1. Petites molécules

Depuis ces dix dernières années, de petites molécules synthétiques aux propriétés inhibitrices de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) (qui est une enzyme folate hydrolase I et glutamate carboxypeptidase II) ont été développées afin de délivrer spécifiquement à la tumeur des radionucléides diagnostiques tels que le cuivre (^{64}Cu) ou le gallium (^{68}Ga) ou bien thérapeutiques tels que le lutétium (^{177}Lu). Ces molécules sont utilisées pour le traitement du cancer de la prostate ou d'autres types de cancers aussi caractérisés par une surexpression du PSMA dans les néo-vasculatures des tumeurs [29] [30]. Ainsi, des molécules dérivées de l'urée telles que le PSMA-11 ou le PSMA-617 ont été synthétisées pour mimer les substrats

naturels de ce récepteur membranaire qui sont des dérivés du folate (acide γ -glutamyl folique) et du neuropeptide N-acétyl aspartyl glutamate, pour se lier spécifiquement au PSMA et permettre une internalisation du médicament radiopharmaceutique par endocytose [29] [31].

Plus récemment, des vecteurs de faibles masses moléculaires dérivés de la quinoline et inhibiteurs de la protéine d'activation des fibroblastes (FAPI) ont été développés afin de cibler la protéine d'activation des fibroblastes (FAP). Cette enzyme est surexprimée par les cellules fibroblastes associées au cancer (CAF) présentes dans plus de 90% des carcinomes épithéliaux incluant les cancers du pancréas, du côlon ou du sein. Le couplage de certains dérivés FAPI les plus prometteurs, tels que FAPI-04, à l'agent chélateur DOTA a notamment permis de distribuer le ^{68}Ga , l' ^{90}Y ou encore le ^{177}Lu vers des métastases de cancers avancés du sein ou du pancréas [32] [33].

L'annexe 3.1 du présent rapport traite des vecteurs PSMA-11, PSMA-617 et FAPI-04.

3.3.2. Peptides

Depuis l'étude des peptides au début des années 1990, l'utilisation de ces derniers constitués de courtes séquences d'acides aminés s'est accentuée en radiothérapie interne, notamment avec les analogues synthétiques de la somatostatine (SST) associés au lutétium (^{177}Lu) pour cibler spécifiquement les récepteurs membranaires de la SST. Elle a ainsi permis de traiter des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques et broncho-pulmonaires inopérables ou métastatiques, de même que des tumeurs des glandes surrénales (phéochromocytomes) et des para ganglions (paragangliomes) [31]. La SST est une hormone protéique inhibitrice de l'hormone de croissance qui est sécrétée par les cellules de l'hypothalamus, par certaines cellules delta de l'estomac, de l'intestin et du pancréas. La SST se lie à son récepteur membranaire qui existe sous cinq formes (SSTR1 à SSTR5) impliquées dans la régulation de diverses fonctions physiologiques et dont certaines sont surexprimées dans les TNE. Le récepteur SSTR1 est impliqué dans l'inhibition de la sécrétion de l'hormone de croissance, de la prolactine (hormone impliquée dans la lactation, la reproduction, la croissance et l'immunité) et de la calcitonine (régulation de la calcémie) ; le récepteur SSTR2 inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance et de l'adrénocorticotrophine (hormone stimulant les glandes surrénales), du glucagon, de l'insuline, de l'interféron gamma et de l'acidité gastrique ; le récepteur SSTR5 inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance, de l'adrénocorticotrophine, de l'insuline et de l'amylase (enzyme digestive de la salive et du suc pancréatique) ; le récepteur SSTR3 réduit la prolifération cellulaire et provoque l'apoptose ; les fonctions du récepteur SSTR4 ne sont à ce jour pas encore bien définies [34]. L'internalisation des peptides agonistes de ces récepteurs sous forme de complexes ligand-récepteur permet d'augmenter les quantités de radionucléides vectorisés et les niveaux de dose d'irradiation à l'intérieur des cellules cibles [34].

L'annexe A 3.2 du présent rapport traite des vecteurs DOTATATE, DOTATOC et SARTATE.

3.3.3. Anticorps monoclonaux

La radio immunothérapie constitue une branche particulière de la radiothérapie interne vectorisée qui repose sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux de la classe des immunoglobulines IgG, protéines de masses moléculaires moyennes de 150 000 Da et de demi-vie plasmatique relativement longue (2 à 5 jours en fonction de la structure). Certains des anticorps utilisés comme vecteurs de radionucléides tels que le cetuximab et le panitumumab sont déjà utilisés non radiomarqués en thérapeutique dans le traitement de tumeurs solides ou de maladies hématologiques [35]. Ces anticorps monoclonaux permettent de transporter des radionucléides et de cibler sélectivement certains antigènes de membranes cellulaires, tels que les antigènes CD20, CD33, CD37, CD38 et CD45 par exemple qui sont présents tout particulièrement dans certaines pathologies hématologiques et lymphoïdes [31].

L'annexe A 3.3 du présent rapport traite des vecteurs Cetuximab, Panitumumab et Lintuzumab.

3.3.4. Microparticules

La radio embolisation est une technique de radiothérapie qui permet de transférer de façon spécifique des microsphères synthétiques radiomarquées vers des tumeurs du foie de types carcinomes hépatocellulaires non résécables ou encore vers des métastases hépatiques de cancers primaires colorectaux. Le principe repose sur

le fait que les tumeurs hépatiques sont vascularisées à partir de l'artère hépatique, tandis que le foie normal est alimenté par la veine porte. Ainsi, une injection intraartérielle permet un ciblage sélectif des microsphères vers la tumeur hépatique tout en préservant les parties saines du foie [31]. Les premiers développements dans les années 1960 ont permis d'aboutir à la commercialisation de microsphères de verre ou de résine encapsulant de l' ^{90}Y au début des années 2000 [36]. Depuis, d'autres microsphères de radionucléides tels que le ^{32}P , l' ^{131}I ou l' ^{166}Ho ont également été développées pour le traitement de radiothérapie interne transartérielle ou radiothérapie interne sélective (SIRT).

L'annexe A 3.4 du présent rapport traite des microparticules d' ^{166}Ho .

3.3.5. Autres macromolécules

D'autres polymères ou macromolécules d'origine naturelle ou synthétique pouvant contenir plusieurs milliers ou centaines de milliers d'atomes, tels que le chitosane par exemple, ont été proposés comme vecteurs médicamenteux en raison de leur capacité à former des complexes avec les cations métalliques. Contrairement à la classe des vecteurs microparticulaires qui constituent des matrices solides dans lesquelles sont encapsulés ou scellés les radionucléides, les macromolécules ne sont pas caractérisées par des constructions physiques définies (micro ou nanoparticules) mais interagissent de façon électrostatique avec les radionucléides pour former en fonction des conditions chimiques, des suspensions colloïdales en solution.

L'annexe A 3.5 du présent rapport traite du chitosane.

3.4. Disponibilité des données biologiques pertinentes au regard de la radioprotection

Les investigations menées concernant les données biologiques pertinentes au regard de la radioprotection ont montré que celles publiées ne sont pas toujours fiables et sont parfois incomplètes selon le stade de développement d'un nouveau radionucléide. Plus le radionucléide est à un stade avancé de son développement, plus les chances d'obtenir ces données dans la littérature sont importantes. Ces données peuvent présenter de fortes variations interindividuelles dans une même étude ou des différences entre les études. Pour les applications thérapeutiques, le manque de données suffisamment solides implique qu'il est difficile de prévoir précisément le nombre de jours d'hospitalisation qui pourrait être requis, patient par patient, afin d'optimiser la radioprotection.

En général, ces données sont obtenues dans les services de médecine nucléaire après l'obtention de l'AMM du médicament radiopharmaceutique ou, quelquefois, en phase III des essais cliniques. Leur recueil n'est pas une obligation réglementaire dans les dossiers de demande d'AMM réalisés par les laboratoires pharmaceutiques. Ce manque de données peut conduire à des difficultés pour les premiers services de médecine nucléaire souhaitant utiliser un nouveau radionucléide, car ils ne disposent souvent pas de tous les éléments permettant de déterminer les dispositions de radioprotection à mettre en place qui sont à justifier dans la demande d'autorisation déposée auprès de l'ASN.

CONCLUSION

Le présent rapport répond aux deux premiers points de l'expertise sur les nouveaux radionucléides demandée par l'ASN.

Le développement d'un nouveau radionucléide depuis la recherche en production jusqu'à son utilisation en clinique est un processus long et dépend d'un grand nombre de facteurs présentés dans ce rapport. Sur la base des facteurs d'influence identifiés et d'échanges avec les parties prenantes de la médecine nucléaire en France, en Europe et à l'international, l'IRSN propose un classement des radionucléides utilisés à des fins d'une part diagnostiques, d'autre part thérapeutiques. Ont été identifiés comme prometteurs les radionucléides suivants :

- ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{64}Cu , ^{89}Zr pour le diagnostic ;
- ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{166}Ho , ^{225}Ac pour la thérapie.

Chacun de ces radionucléides fait l'objet d'une fiche en annexe au présent rapport, qui mentionne les données biocinétiques disponibles pertinentes au regard de la radioprotection.

L'IRSN souligne que les perspectives d'utilisation clinique des nouveaux radionucléides peuvent être perçues de façon variable selon les domaines d'exercice (recherche/clinique). Aussi, malgré toutes les précautions prises pour établir pour ce classement, il ne constitue qu'une photographie à l'instant T des radionucléides les plus susceptibles d'être mis sur le marché français, sans certitude absolue.

Par ailleurs, le recueil des données biologiques réalisé par l'IRSN au cours de l'expertise a montré que ces dernières peuvent ne pas être toujours fiables voire être totalement manquantes selon le stade de développement du nouveau radionucléide. Ces données peuvent présenter de fortes variations interindividuelles dans une même étude ou des différences entre les études. Pour les applications diagnostiques, cela n'a qu'un faible impact sur la radioprotection des patients au vu des faibles activités qui leur sont administrées et des demi-vies en général plus courtes qu'en thérapie. En revanche, pour les applications thérapeutiques, le manque de données suffisamment solides implique qu'il est difficile de prévoir précisément le nombre de jours d'hospitalisation qui pourrait être requis, patient par patient, afin d'optimiser la radioprotection.

Un rapport complémentaire traitera des deux derniers points (points 3 et 4, cf. paragraphe 2.1.) de la saisine.

REMERCIEMENTS

L'IRSN tient à remercier l'ensemble des personnes ayant accepté de partager leurs savoirs et expériences au cours d'échanges particulièrement enrichissants :

Mme Julie BAUSSAND, MEDICEN

M. Benoît-Jules YOUBICIER-SIMO, Atlanpole Biothérapies

M. Ferid HADDAD, ARRONAX, Nantes

M. Ulli KOESTER, Institut Laue-Langevin, Grenoble

M. Gilles KARCHER, Mme Laetitia IMBERT, CHRU de Nancy

Mme Yanna CHEVALME, ANSM

M. Arnaud DIEUDONNE, M. Thomas CARLIER, Mme Laetitia IMBERT, SFPM

M. Florent CACHIN, M. Frédéric COURBON, Mme Anne-Laure GIRAUDET, M. Franck LACOEUILLE, M. Benoît DENIZOT, M. Jacques DARCOUR, SFMN

M. Frédéric DEBORDEAUX, Mme Charlotte FONTAN, Mme Nathalie RIZZO-PADOIN, M. Mickaël BOURGEOIS, Mme Judith DELAGE, M. Philippe GARRIGUE, SoFRa

M. Michael LASSMANN, physicien médical en Allemagne et également Scientific Liaison Officer de la société européenne de médecine nucléaire EANM

M. Francois LABARRE, Nuclear Medicine Europe

M. Richard ZIMMERMANN, MEDraysintell

Mme Ritva BLY, M. Sampsa KAIJALUOTO, STUK / WP Nuclear Medicine, HERCA

M. Francesco GIAMMARILE, Mme Diana PAEZ, AIEA

GLOSSAIRE

AIEA : Agence internationale de l'énergie atomique

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANDRA : Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARRONAX : Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et Oncologie à Nantes Atlantique

ARS : Agence régionale de santé

ASMR : amélioration du service médical rendu

ASN : Autorité de sûreté nucléaire

ASNC : American Society of Nuclear Cardiology (Association américaine de cardiologie nucléaire)

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

ATUc : autorisation temporaire d'utilisation de cohorte

ATUn : autorisation temporaire d'utilisation nominative

CAF : cancer-associated fibroblast (cellule fibroblaste associée au cancer)

CEPS : Comité économique des produits de santé

CHC : carcinome hépatocellulaire

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)

CIPR : Commission internationale de protection radiologique

CPP : comité de protection des personnes

DKFZ : Centre allemand de recherche sur le cancer de Heidelberg (Deutsches Krebsforschungszentrum)

DMIA : dispositif médical implantable actif

EANM : European Association of Nuclear Medicine (Association européenne de médecine nucléaire)

EARL : EANM Research Ltd

EGFR : epidermal growth factor receptor (récepteur du facteur de croissance épidermique)

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)

EPAR : European public assessment report (rapport européen public d'évaluation)

FAPI : fibroblast activation protein inhibitor (inhibiteur de la protéine d'activation des fibroblastes)

FDG : fluorodéoxyglucose

HAS : Haute Autorité de santé

HDR : high dose-rate (haut débit de dose)

HERCA : Heads of the European radiological protection competent authorities (réseau des autorités européennes de radioprotection)

ICTRP : International Clinical Trials Registry Platform

IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

LMA : leucémies myéloïdes aiguës

MERM : manipulateur d'électro-radiologie médicale

MIRD : Medical Internal Radiation Dose

MRP : médicament radiopharmaceutique

NME : Nuclear Medicine Europe

PDR : pulsed dose rate (débit de dose pulsé)

PLLA ou PLA : poly(-L)-lactic acid (acide poly lactique)

PPH : préparateurs en pharmacie hospitalière

PSMA : prostate-specific membrane antigen

PUI : pharmacie à usage intérieur

R&D : recherche et développement

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RIV : radiothérapie interne vectorisée

SCT : Skin Cancer Therapy

SFMN : Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire

SFPM : Société française de physique médicale

SIRT : selective internal radiation therapy (radiothérapie interne sélective)

SMR : service médical rendu

SNMMI : Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (association américaine de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire)

SoFRa : Société française de radiopharmacie

SPECT : single photon emission computed tomography (tomographie d'émission mono-photonique)

SST : somatostatine

SSTR : Somatostatin receptor (récepteur de la somatostatine)

SUV : standardized uptake value

TEMP : tomographie d'émission mono-photonique

TEP : tomographie d'émission de positons

TEP/TDM : tomographie d'émission de positons/tomodensitométrie

TNE : tumeurs neuroendocrines

UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

RÉFÉRENCES

- [1] « Exposition de la population aux rayonnements ionisants due aux actes d'imagerie médicale diagnostique réalisés en France en 2017 », IRSN, 2020. https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN_Rapport_Expri_2019.pdf.
- [2] IAEA, « Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR-2019) - Proceedings of an International Symposium », Vienna, Austria, nov. 2019. <https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/ISTR2019web.pdf>.
- [3] « Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légi.html ». https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/2019-01-01.
- [4] « Rapport de l'ASN sur l'état de la sûreté nucléaire et de la radioprotection en France en 2019 ». https://www.asn.fr/annual_report/2019fr/.
- [5] « Enquête nationale SFMN - Activités et moyens de la médecine nucléaire française en 2019 », https://www.sfmn.org/drive/SECRETARIAT%20GENERAL/ENQUETE_ANNUELLE/EnqueteNationale2020_public_Web.pdf.
- [6] Autorité de sûreté nucléaire, « Médecine nucléaire en France : État du parc, des moyens humains et des activités en 2017 ». <https://www.asn.fr/Professionnels/Activites-medicales/Medecine-nucleaire/Bilan-des-inspections-en-medecine-nucleaire/Medecine-nucleaire-en-France-Etat-du-parc-des-moyens-humains-et-des-activites-en-2017>.
- [7] « Site internet de la SFMN - Le traitement Par Lipiocis® iode 131 ». <https://www.sfmn.org/index.php/la-societe/guides-et-recommandations/70-societe/guides-et-recommandations/guides-des-procedures/traitements/215-le-traitement-par-lipiocis-iode-131>.
- [8] Autorité de sûreté nucléaire, « L'ASN encadre l'utilisation des microsphères en médecine nucléaire ». <https://www.asn.fr/Informer/Actualites/L-ASN-encadre-l-utilisation-des-microspheres-en-medecine-nucleaire>.
- [9] « Garantir la sécurité et les performances des dispositifs médicaux ». <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=LEGISSUM:4301046>.
- [10] « Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/2019-01-01.
- [11] ARRONAX, « Production des radionucléides », *Arronax Nantes*. <https://www.arronax-nantes.fr/production-des-radionucleides/> (consulté le déc. 11, 2020).
- [12] ILL Neutrons for Society, « Des radioisotopes innovants pour la médecine ». <https://www.ill.eu/fr/neutrons-et-societe/neutron-technology/des-radioisotopes-innovants-pour-la-medecine>
- [13] World Nuclear Association, « Radioisotopes in Medicine | Nuclear Medicine - ». <https://www.world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes-research/radioisotopes-in-medicine.aspx>
- [14] *Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.), vol. 117. 2017.*
- [15] « Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain ». <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32014R0536>
- [16] « Article R1123-13 - Code de la santé publique - Légifrance ». https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000022049511/2010-04-01.

- [17] « EU Clinical Trials Register ». <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>.
- [18] « ClinicalTrials.gov ». <https://clinicaltrials.gov/>
- [19] « International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ». <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>
- [20] « Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/article/referentiel-des-indications-des-specialites-pharmaceutiques-inscrites-sur-la>
- [21] « Site internet du fabricant AlphaTAU » <https://www.alphatau.com/alpha-dart-radiotherapy>.
- [22] Azari, L., Cooks, T., Schmidt, M., Keisari, Y., Kelson, I., « The treatment of solid tumors by alpha emitters released from ²²⁴Ra-loaded sources - Internal dosimetry analysis », *Physics in Medicine & Biology* vol. 55, n°4, 2010
- [23] ONCOBETA, « Basic Information for Physicians and Healthcare Professionals - Rhenium SCT ». https://adobeindd.com/view/publications/4545e82f-4336-4df1-82f5-659c993c530e/1/publication-web-resources/pdf/Basisinfo-Aerzte_Oncobeta_8-Seiter_EN_12-03-19.pdf.
- [24] ONCOBETA, « Rhenium-SCT®- Questions and answers for physicians and medical personnel ». https://adobeindd.com/view/publications/9671b6a7-e346-47e2-a299-2135599b426e/1/xg/publication-web-resources/pdf/FAQ_Arzte_Oncobeta_EN_10-03-19.pdf.
- [25] G. G. Adamian, N. V. Antonenko, A. Diaz-Torres, et S. Heinz, « How to extend the chart of nuclides? », *Eur. Phys. J. A*, vol. 56, n° 2, p. 47, févr. 2020, doi: 10.1140/epja/s10050-020-00046-7.
- [26] « Rapport du groupe de travail sur la réévaluation des recommandations sur les conditions d'utilisation du lutétium 177 en médecine nucléaire ». <https://www.asn.fr/Informer/Actualites/L-ASN-met-a-jour-ses-conditions-d-autorisation-pour-la-detention-et-l-utilisation-du-lutetium-177>.
- [27] Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, « Cancer : les traitements et les soins de support ». <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/cancer-traitements-soins-de-support>
- [28] « ANNEXE 7 - Contenu du dossier du médicament expérimental (DME) complet ». https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/81d1786200517bc500b6fd905304a96e.pdf.
- [29] T. Wüstemann, U. Haberkorn, J. Babich, et W. Mier, « Targeting prostate cancer: Prostate-specific membrane antigen based diagnosis and therapy », *Medicinal research reviews*, vol. 39, n° 1, p. 40–69, 2019.
- [30] W. Jones, K. Griffiths, P. C. Barata, et C. J. Paller, « PSMA theranostics: Review of the current status of PSMA-targeted imaging and radioligand therapy », *Cancers*, vol. 12, n° 6, p. 1367, 2020.
- [31] G. Sgouros, L. Bodei, M. R. McDevitt, et J. R. Nedrow, « Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges », *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 19, n° 9, p. 589–608, 2020.
- [32] A. Loktev *et al.*, « A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts », *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 59, n° 9, p. 1423–1429, 2018.
- [33] T. Langbein, W. A. Weber, et M. Eiber, « Future of theranostics: an outlook on precision oncology in nuclear medicine », *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 60, n° Supplement 2, p. 13S–19S, 2019.
- [34] R. Eychenne, C. Bouvry, M. Bourgeois, P. Loyer, E. Benoist, et N. Lepareur, « Overview of Radiolabeled Somatostatin Analogs for Cancer Imaging and Therapy », *Molecules*, vol. 25, n° 17, p. 4012, 2020.
- [35] M. Harris, « Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer », *The lancet oncology*, vol. 5, n° 5, p. 292–302, 2004.

[36] M. A. Westcott, D. M. Coldwell, D. M. Liu, et J. F. Zikria, « The development, commercialization, and clinical context of yttrium-90 radiolabeled resin and glass microspheres », *Advances in radiation oncology*, vol. 1, n° 4, p. 351–364, 2016.

ANNEXES

Annexe 1. Eléments de biocinétique ou pharmacocinétique (absorption, distribution/rétention, métabolisation et élimination/excrétion).....	46
Annexe 2. Les données sur les radionucléides les plus prometteurs	47
A 2.1. ⁶⁸ Ga.....	47
A 2.1.1. Propriétés physiques	47
A 2.1.2. Données disponibles	47
A 2.1.3. Débit de dose.....	48
A 2.1.4. Rétention corps entier	48
A 2.1.5. Excrétion urinaire.....	48
A 2.1.6. Données dosimétriques	49
A 2.1.7. Applications à des activités typiques	51
A 2.1.8. Références de l'annexe A 2.1 (⁶⁸ Ga).....	51
A 2.2. ⁸² Rb.....	53
A 2.2.1. Propriétés physiques	53
A 2.2.2. Données disponibles	53
A 2.2.3. Débit de dose et doses reçues par les travailleurs	53
A 2.2.4. Rétention corps entier	54
A 2.2.5. Excrétion urinaire.....	54
A 2.2.6. Données dosimétriques	54
A 2.2.7. Applications à des activités injectées typiques	55
A 2.2.8. Références de l'annexe A 2.2 (⁸² Rb).....	55
A 2.3. ⁶⁴ Cu.....	56
A 2.3.1. Propriétés physiques	57
A 2.3.2. Données disponibles	57
A 2.3.3. Débit de dose.....	57
A 2.3.4. Rétention corps entier	58
A 2.3.5. Excrétion urinaire et fécale	59
A 2.3.6. Données dosimétriques (corps entier et organes)	59
A 2.3.7. Applications à des activités typiques	59
A 2.3.8. Références de l'annexe A 2.3 (⁶⁴ Cu).....	60
A 2.4. ⁸⁹ Zr.....	61
A 2.4.1. Propriétés physiques	61
A 2.4.2. Données disponibles	61
A 2.4.3. Débit de dose.....	62
A 2.4.4. Rétention corps entier	63
A 2.4.5. Excrétion urinaire.....	64
A 2.4.6. Données dosimétriques (corps entier et organes)	64
A 2.4.7. Applications à des activités typiques	65
A 2.4.8. Références de l'annexe A 2.4 (⁸⁹ Zr).....	65
A 2.5. ¹⁷⁷ Lu.....	67
A 2.5.1. Propriétés physiques	67
A 2.5.2. Données disponibles	67
A 2.5.3. Débit de dose.....	68
A 2.5.4. Rétention corps entier	69
A 2.5.5. Excrétion urinaire.....	70
A 2.5.6. Variabilité interindividuelle et nécessité de mesures	72
A 2.5.7. Références de l'annexe A 2.5 (¹⁷⁷ Lu).....	72
A 2.6. ²²³ Ra.....	73
A 2.6.1. Propriétés physiques	74
A 2.6.2. Données disponibles	74
A 2.6.3. Débit de dose.....	75
A 2.6.4. Rétention	75
A 2.6.5. Excrétion urinaire.....	77
A 2.6.6. Excrétion fécale	77
A 2.6.7. Modèle compartimental	78
A 2.6.8. Dosimétrie	78
A 2.6.9. Variabilité interindividuelle.....	79

A 2.6.10. Références de l'annexe A 2.6 (²²³ Ra).....	79
A 2.7. ¹⁶⁶ Ho	80
A 2.7.1. Propriétés physiques	80
A 2.7.2. Données disponibles	80
A 2.7.3. Données biologiques pour le vecteur DOTMP : études de [Bayouth 1995] et [Breitz 2006].....	81
A 2.7.3.1. Activités injectées	81
A 2.7.3.2. Rétention corps entier	81
A 2.7.3.3. Excrétion urinaire.....	82
A 2.7.3.4. Doses aux organes	82
A 2.7.4. Etude de [Song 2001] : Chitosane (synoviorthèse)	83
A 2.7.5. Etude de [Preitfellner 2003] : hydroxide ferrique (synoviorthèse).....	84
A 2.7.6. Etude de [Drescher 2020] : microsphères.....	84
A 2.7.7. Références de l'annexe A 2.7 (¹⁶⁶ Ho)	84
A 2.8. ²²⁵ Ac.....	85
A 2.8.1. Propriétés physiques	85
A 2.8.2. Données cliniques.....	85
A 2.8.3. Données précliniques.....	86
A 2.8.4. Références de l'annexe A 2.8 (²²⁵ Ac).....	86

Annexe 3. Les vecteurs des médicaments radiopharmaceutiques (ou DMIA) 88

A 3.1. Les petites molécules : PSMA-11, PSMA-617 et FAPI-04	88
A 3.1.1. PSMA-11	88
A 3.1.2. PSMA-617	88
A 3.1.3. FAPI-04.....	89
A 3.2. Les peptides : DOTATATE, DOTATOC et SARTATE	90
A 3.2.1. DOTATATE.....	90
A 3.2.2. DOTATOC.....	90
A 3.2.3. SARTATE.....	90
A 3.3. Les anticorps monoclonaux : Cetuximab, Panitumumab et Lintuzumab	91
A 3.3.1. Cetuximab.....	91
A 3.3.2. Panitumumab	92
A 3.3.3. Lintuzumab	92
A 3.4. Les microparticules	92
A 3.4.1. les microparticules d'holmium.....	92
A 3.5. Les autres macromolécules.....	93
A 3.5.1. le chitosane.....	93
A 3.6. Références de l'annexe 3	93

Annexe 4. Données bibliographiques sur l'application du ²²⁴Ra : alphaDaRT 97

A 4.1. Principe de la thérapie alphaDaRT par ²²⁴ Ra.....	97
A 4.2. Propriétés physiques du ²²⁴ Ra.....	97
A 4.3. Contexte de l'utilisation du ²²⁴ Ra	98
A 4.4. Données disponibles	98
A 4.5. Radioactivité présente dans le sang et les urines	98
A 4.6. Dose aux organes	99
A 4.7. Toxicité.....	99
A 4.8. Données absentes	99
A 4.9. Références de l'annexe 4	99

Annexe 5. Radionucléides encore au stade de développement R&D pour lesquels il existe des perspectives à long terme d'être utilisés en médecine nucléaire..... 100

Annexe 6. Facteurs d'influence et indicateurs ayant permis d'établir un classement des radionucléides selon leurs perspectives de développement et d'utilisation clinique 103

Annexe 1. Éléments de biocinétique ou pharmacocinétique (absorption, distribution/rétention, métabolisation et élimination)

Après administration d'un médicament radiopharmaceutique, l'activité présente dans le corps du patient décroît selon deux voies :

- la décroissance physique, due à la désintégration radioactive des radionucléides ;
- la décroissance biologique due à l'élimination biologique (excrétion) du médicament par le corps.

Le phénomène résultant de ces deux voies est la décroissance effective dont la période est donnée par la formule :

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{phys}} + \frac{1}{T_{biol}} \quad (\text{équation 1})$$

avec T_{eff} : période effective ; T_{phys} : période physique ; T_{biol} : période biologique

La **période physique** est une donnée propre à chaque radionucléide et ne dépend pas du patient. La décroissance physique du radionucléide suit une loi exponentielle.

La **période biologique** est spécifique au médicament radiopharmaceutique. Néanmoins, des différences peuvent être observées selon les patients. Pour les applications diagnostiques, ces différences sont relativement faibles et ont peu d'impact en termes de radioprotection. Pour les applications thérapeutiques, ces variations sont plus importantes. La décroissance biologique suit rarement une loi monoexponentielle simple, cette décroissance peut être décrite par une combinaison de deux (ou plus) fonctions exponentielles décroissantes. Ainsi la **période effective** peut être différente en fonction du temps après l'administration selon que l'on est dans un régime d'élimination rapide ou lente.

La **biocinétique ou pharmacocinétique** d'un médicament radiopharmaceutique est définie comme l'étude de l'absorption, la distribution (biodistribution), la rétention, la métabolisation et l'excrétion (élimination) du médicament radiopharmaceutique.

L'**absorption** correspond au transfert du principe actif médicamenteux depuis son site d'administration vers la circulation sanguine. Elle peut être plus ou moins complète selon la voie d'administration et la forme médicamenteuse, mais l'absorption est généralement considérée comme totale lorsque le médicament radiopharmaceutique est administré par voie vasculaire (intraveineuse ou intraartérielle).

La **biodistribution** correspond à la répartition de l'activité dans le corps du patient. Celle-ci dépend principalement du vecteur mais aussi du radionucléide dans une moindre mesure. En effet, l'adjonction d'un radionucléide à la molécule vectrice est susceptible de modifier le comportement du vecteur.

La **rétention** correspond à la totalité de l'activité encore présente dans le corps à un instant donné. L'estimation de cette activité peut être réalisée à plusieurs instants par le biais d'une imagerie du corps entier réalisée sur une gamma-caméra ou sur une TEP. Une calibration préalable de l'imageur est nécessaire pour convertir les évènements détectés en activité.

La **métabolisation** (ou biotransformation) désigne les différentes modifications chimiques que subissent les médicaments dans l'organisme aboutissant à la formation de métabolites ou de nouveaux composés. Dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques, ces étapes peuvent concerner les molécules constituant le vecteur ou bien certains radionucléides (incorporation de l'iode dans les hormones thyroïdiennes par exemple).

Pour la plupart des médicaments radiopharmaceutiques, la voie urinaire est la voie quasi-exclusive d'élimination de l'activité. Dans ce cas, les urines peuvent être collectées et mesurées par un compteur afin de déterminer leur activité.

Les autres voies d'élimination du médicament sont les selles, la peau et les phanères, les larmes, l'air exhalé, la salive et le lait maternel.

Annexe 2. Les données sur les radionucléides les plus prometteurs

A 2.1. ⁶⁸Ga

A 2.1.1. Propriétés physiques

Les propriétés physiques principales du ⁶⁸Ga sont présentées dans le tableau 8 ci-après.

Tableau 8 : Propriétés physiques principales du ⁶⁸Ga

Période radioactive	Descendant	Emission principale
67,7 min	⁶⁸ Zn (stable)	β^+ : 1 899 keV γ (annihilation β^+): 511 keV

A 2.1.2. Données disponibles

Une recherche bibliographique a été réalisée afin d'obtenir des données quantitatives concernant la rétention, l'excrétion et la dose aux patients suite à l'injection du ⁶⁸Ga marqué. Des données relatives au débit de dose autour des patients traités avec ce radiopharmaceutique ont également été recherchées ; seules deux publications ont été trouvées sur ce sujet [Zhang-Yin 2017 ; Kansa 2019].

Les sources de données exploitables pour la rétention, l'excrétion et la dose aux patients sont résumées dans le tableau 9 ci-après. L'effectif est donné à titre indicatif car lorsque plusieurs jeux de données sont disponibles (rétention et doses aux organes par exemple) l'effectif dépend du jeu de données.

Les études [Prasad 2010 ; Afshar-Oromieh 2013] ne donnent que des SUVs (Standardized Uptake Value, valeur relative de la fixation radioactive) et il n'est pas possible d'en déduire des données liées à la rétention.

Seules quatre études rapportent des valeurs de rétention corps entier et seulement trois donnent des valeurs d'excrétions urinaires. La plupart des études rapportent des doses aux organes desquelles est déduite la dose efficace engagée. Cette note résume donc ces valeurs afin de proposer une dose efficace engagée applicable pour tous les marqueurs du ⁶⁸Ga.

Tableau 9 : Données disponibles exploitées

Référence	Marqueur	Effectif	Rétention corps entier	Excrétion	Dosimétrie
Afshar-Oromieh 2016	PSMA-11	4	extraite des figures		disponible
Sandgren 2019	PSMA-11	6			Disponible
Giesel 2019	FAPI-2; FAPI-4	1+1			disponible
Demirci 2018	PSMA-11	7			disponible
Pettinato 2008	DOTANOC	8	Reconstruite d'après les données des organes	Extraite depuis figure et suppression de la correction de décroissance	disponible
Afshar-Oromieh 2015	PSMA-617	4			disponible
Herrmann 2015a	DOTAGA (I&T)	4 (1)	Pour un patient		disponible
Herrmann 2015b	pentixafor	5(1)	Pour un patient		disponible
Walker 2013	DOTATATE	6			disponible
Roivainen 2013	Bay 86-7548 (RM2)	5		extrait d'une figure	disponible

Kim 2012	NOTA-RGD	10		disponible
Sandström 2016	ABY-025	8		disponible
Pfob 2016	PSMA HBED-CC	5	extrait d'une figure	disponible
Skovgaard 2017	NOTA-AE105 uPAR	10	extraite des figures	disponible

A 2.1.3. Débit de dose

Dans le cas du ^{68}Ga -DOTATOC et en mesurant 53 patients, [Zhang-Yin 2017] donne un débit de dose par unité d'activité administrée, à 1h30 et un mètre du patient, de 39 ± 11 nSv/h/MBq.

Dans le cas du ^{68}Ga -PSMA et en mesurant 70 patients, [Kansa 2019] donne un débit de dose par unité d'activité administrée, à 1h et un mètre du patient, de 64 nSv/h/MBq.

A 2.1.4. Rétention corps entier

Les données disponibles sont résumées sur la figure 3 ci-après. Les données de [Pettinato 2018] sont en léger désaccord avec les autres, ainsi seules les données de [Herrmann 2015a-b et Afshar 2016] sont prises en compte pour ajuster une courbe de rétention.

La courbe de rétention ainsi obtenue a pour expression :

$$R(t) = \exp(-0,672t)$$

La demi-vie effective (1,03 h) est relativement proche de la demi-vie physique (1,13 h). Pour la suite, il sera noté $\lambda_1 = 0,672 \text{ h}^{-1}$.

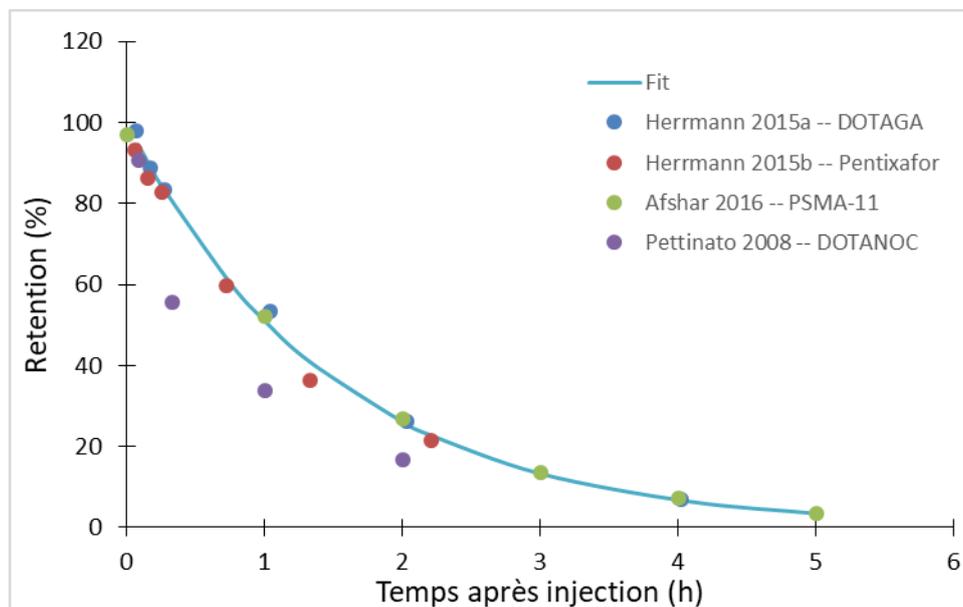


Figure 3 : Fraction d'activité retenue dans le corps entier d'après diverses sources

A 2.1.5. Excrétion urinaire

Ayant fixé la rétention corps entier, et en l'absence de modèle biocinétique pour le contenu de la vessie, il est possible d'utiliser la méthode de Cloutier [Cloutier 1973 ; McParland 2010] pour obtenir la proportion totale d'activité excrétée au cours du temps. Il est alors considéré que la vessie est vidée à intervalle constant (ΔT). La proportion d'activité totale excrétée de la première à la $n^{\text{ième}}$ vidange (soit donc au temps $n\Delta T$) dépend de $R(t)$ et de la demi-vie du ^{68}Ga :

$$A_{ex} = [R(t_0) + R(t_2) + \dots R(t_{n-1})]e^{-\ln(2)\Delta t/T_{1/2}} - [R(t_1) + R(t_2) + \dots R(t_n)]$$

Les données de la littérature sont représentées sur la figure 4 ci-après. Les données de [Pfbob 2016] et [Pettinato 2008] sont en bon accord tandis que les données de [Roivanen 2013] sont inexplicablement en désaccord et probablement erronées.

En utilisant la fonction de rétention donnée en 1.3 on obtient, sur la figure 4 ci-après, la variation de A_{ex} au cours du temps et une comparaison avec les données de la littérature. On constate que le modèle sous-estime largement l'excrétion. Les données peuvent cependant être ajustées en considérant un intervalle de vidange de 1h à la place des 3h classiquement utilisées et en remplaçant $\lambda_1=0,672 \text{ h}^{-1}$ par $\lambda_1^*=0,75 \text{ h}^{-1}$. Quoiqu'il en soit, au maximum 15% de l'activité injectée est excrétée, ceci en cumulant les différentes excrétions.

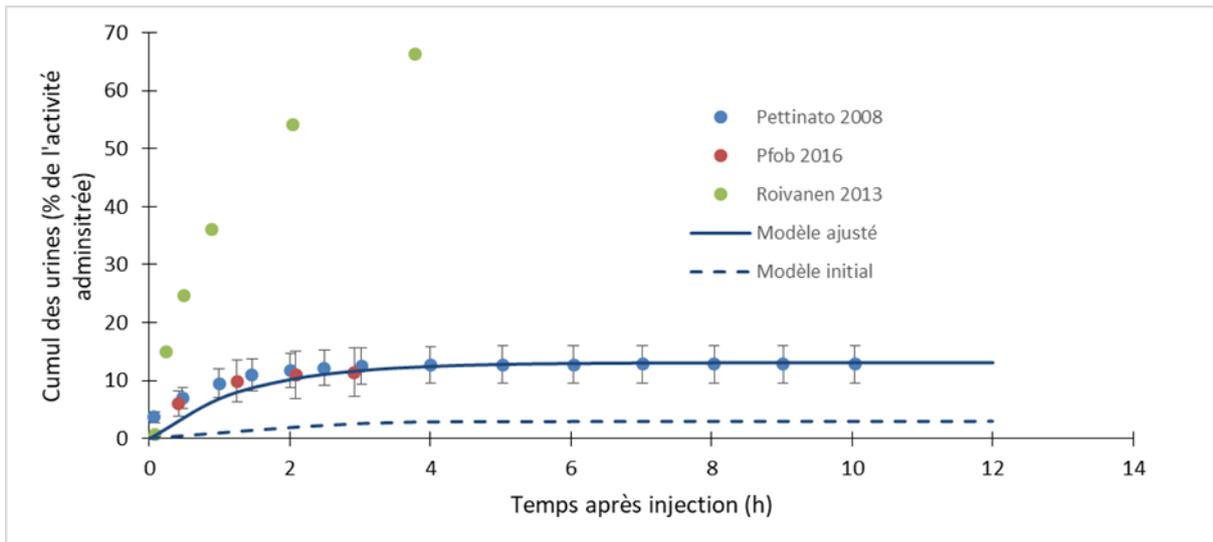


Figure 4 : Cumul des activités excrétées et ajustement des données.

A 2.1.6. Données dosimétriques

La dose efficace engagée est une grandeur dosimétrique normalement établie par la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) à partir d'un modèle biocinétique de référence et de modèles anthropomorphes également de référence. En l'absence de modèle biocinétique CIPR, la dose efficace engagée peut cependant être évaluée en considérant les données biocinétiques obtenues sur des patients.

La figure 5 ci-après donne le coefficient de dose efficace engagée par unité d'activité administrée (mSv/MBq) provenant de différentes sources. En prenant la moyenne de ces données, il est obtenu $(2,02 \pm 0,4) 10^{-2}$ mSv/MBq. L'ordre de grandeur est en relatif accord avec les données de la CIPR 53 pour le citrate de ^{68}Ga et le ^{68}Ga marqué à l'EDTA (CIPR 80).

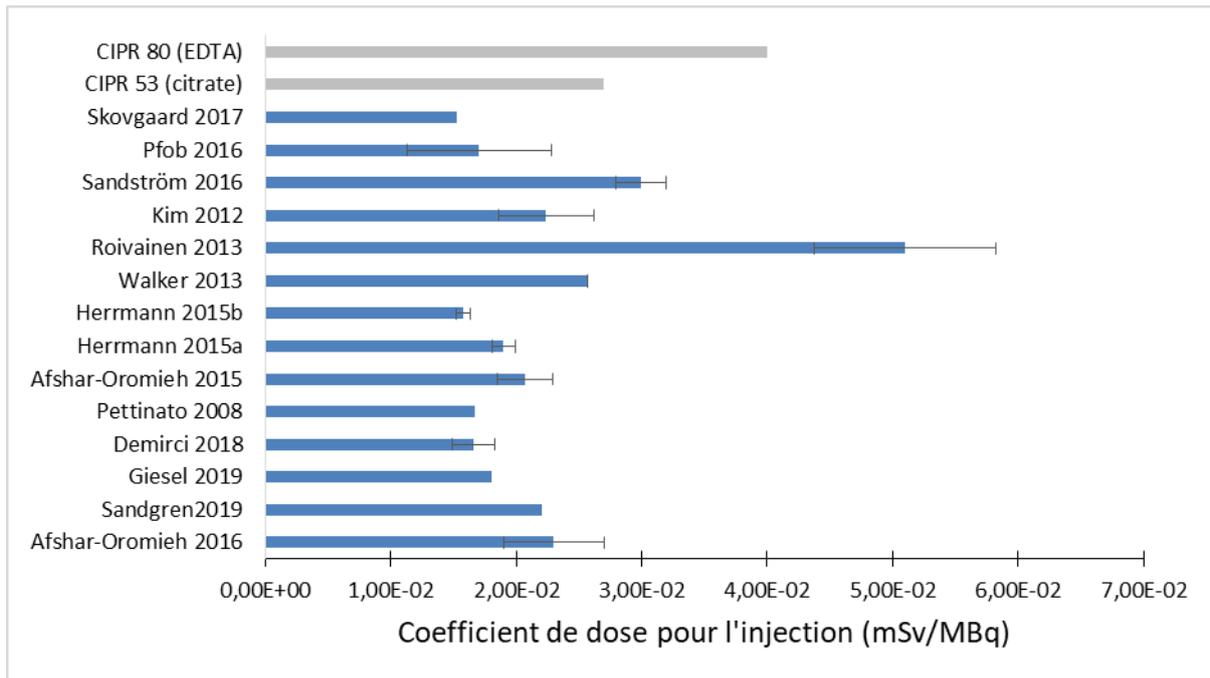


Figure 5 : Coefficient de dose efficace engagée d’après la littérature et la CIPR

Les données de la littérature s’accordent sur les organes retenant le plus le ⁶⁸Ga et donc recevant les plus fortes doses. Il s’agit (par ordre de dose décroissante) des reins, de la vessie, des glandes lacrymales et de la rate. Les données relatives aux glandes lacrymales sont néanmoins à prendre avec précaution puisqu’elles ne proviennent que de deux études [Sandgren 2019 ; Demirci 2018].

La figure 6 ci-après donne les coefficients de dose aux organes d’après les données de la littérature et les compare aux valeurs des CIPR 53 et 80. Bien que les données de la CIPR et de la littérature concernent des formes chimiques différentes les coefficients de dose efficace engagée sont du même ordre de grandeur. Néanmoins, les coefficients de dose aux organes peuvent dépendre sensiblement de la forme chimique.

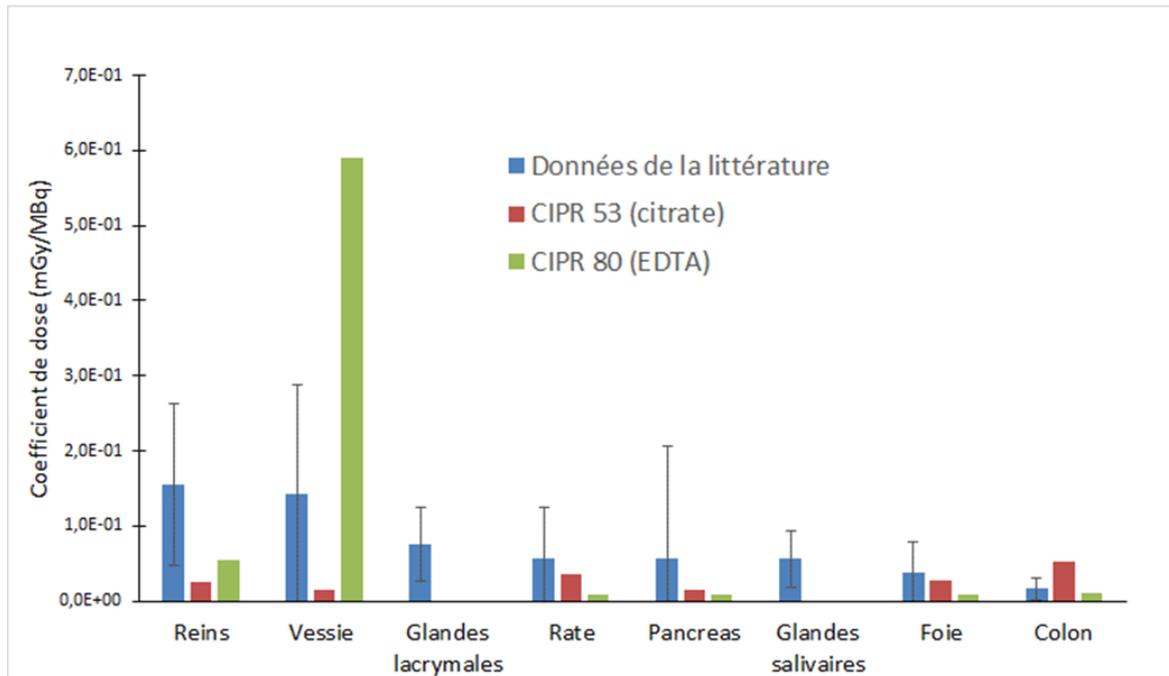


Figure 6 : Coefficient de dose aux organes d'après la littérature et la CIPR

A 2.1.7. Applications à des activités typiques

Le ^{68}Ga , quel que soit son marquage, est administré à des fins diagnostiques donc l'activité injectée est relativement faible.

A titre d'exemple une activité administrée de 300 MBq, correspondant à la valeur haute des recommandations [Virgolini 2010 ; Fendler 2017], impliquera :

- une dose efficace engagée de 6 mSv ;
- un débit de dose à une heure et un mètre du patient de 19,2 $\mu\text{Sv/h}$
- une excrétion cumulée d'environ 45 MBq.

A 2.1.8. Références de l'annexe A 2.1 (^{68}Ga)

Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kübler W, et al. Radiation dosimetry of (^{68}Ga)-PSMA-11 (HBED-CC) and preliminary evaluation of optimal imaging timing. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(9):1611-1620. doi:10.1007/s00259-016-3419-0

Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [^{68}Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions [published correction appears in *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 May;40(5):797-8]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(4):486-495. doi:10.1007/s00259-012-2298-2

Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, et al. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. *J Nucl Med*. 2015;56(11):1697-1705. doi:10.2967/jnumed.115.161299

CIPR 53. ICRP, 1988. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. Ann. ICRP 18 (1-4).

CIPR 80. ICRP, 1998. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals (Addendum to ICRP Publication 53). ICRP Publication 80. Ann. ICRP 28 (3).

Cloutier R.J., Smith S.A., Watson E.E., Snyder W.S., Warner G.G. Dose to the fetus from radionuclides in the bladder (1973) *Health Physics*, 25 (2), pp. 147-161.

Demirci E, Toklu T, Yeyin N, et al. ESTIMATION OF THE ORGAN ABSORBED DOSES AND EFFECTIVE DOSE FROM 68Ga-PSMA-11 PET SCAN. *Radiat Prot Dosimetry*. 2018;182(4):518-524. doi:10.1093/rpd/ncy111

Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):1014-1024. doi:10.1007/s00259-017-3670-z

Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *J Nucl Med*. 2019;60(3):386-392. doi:10.2967/jnumed.118.215913

Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *J Nucl Med*. 2015a;56(6):855-861. doi:10.2967/jnumed.115.156133

Herrmann K, Lapa C, Wester HJ, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for the chemokine receptor CXCR4-targeting probe 68Ga-pentixafor. *J Nucl Med*. 2015b;56(3):410-416. doi:10.2967/jnumed.114.151647

Khansa Z., Haidar M.B., Neaimeh N. et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand versus 18F-choline PET/CT for the diagnosis of Prostate Cancer & Radioprotection for involved personnel. *Health Technol*. 9, 607–613 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12553-018-00281-5>

Kim JH, Lee JS, Kang KW, et al. Whole-body distribution and radiation dosimetry of (68)Ga-NOTA-RGD, a positron emission tomography agent for angiogenesis imaging. *Cancer Biother Radiopharm*. 2012;27(1):65-71. doi:10.1089/cbr.2011.1061

McParland B. *Nuclear Medicine Radiation Dosimetry*. Springer-Verlag, London. 2010

Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, et al. 68Ga-DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(1):72-79. doi:10.1007/s00259-007-0587-y

Pfob CH, Ziegler S, Graner FP, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of (68)Ga-PSMA HBED CC-a PSMA specific probe for PET imaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(11):1962-1970. doi:10.1007/s00259-016-3424-3

Prasad V, Baum RP. Biodistribution of the Ga-68 labeled somatostatin analogue DOTA-NOC in patients with neuroendocrine tumors: characterization of uptake in normal organs and tumor lesions. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54(1):61-67.

Roivainen A, Kähkönen E, Luoto P, et al. Plasma pharmacokinetics, whole-body distribution, metabolism, and radiation dosimetry of 68Ga bombesin antagonist BAY 86-7548 in healthy men. *J Nucl Med*. 2013;54(6):867-872. doi:10.2967/jnumed.112.114082

Sandgren K, Johansson L, Axelsson J, et al. Radiation dosimetry of [68Ga]PSMA-11 in low-risk prostate cancer patients. *EJNMMI Phys*. 2019;6(1):2. Published 2019 Jan 11. doi:10.1186/s40658-018-0239-2

Sandström M, Lindskog K, Velikyan I, et al. Biodistribution and Radiation Dosimetry of the Anti-HER2 Affibody Molecule 68Ga-ABY-025 in Breast Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2016;57(6):867-871. doi:10.2967/jnumed.115.169342

Skovgaard D, Persson M, Brandt-Larsen M, et al. Safety, Dosimetry, and Tumor Detection Ability of 68Ga-NOTA-AE105: First-in-Human Study of a Novel Radioligand for uPAR PET Imaging. *J Nucl Med*. 2017;58(3):379-386. doi:10.2967/jnumed.116.178970

Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):2004-2010. doi:10.1007/s00259-010-1512-3

Walker RC, Smith GT, Liu E, Moore B, Clanton J, Stabin M. Measured human dosimetry of ^{68}Ga -DOTATATE. J Nucl Med. 2013;54(6):855-860. doi:10.2967/jnumed.112.114165

Zhang-Yin J, Dirand AS, Sasanelli M, et al. Equivalent Dose Rate 1 Meter from Neuroendocrine Tumor Patients Exiting the Nuclear Medicine Department After Undergoing Imaging. J Nucl Med. 2017;58(8):1230-1235. doi:10.2967/jnumed.116.187138

A 2.2. ^{82}Rb

A 2.2.1. Propriétés physiques

Les propriétés physiques principales du ^{82}Rb sont présentées dans le tableau 10 ci-après.

Tableau 10 : Propriétés physiques principales du ^{82}Rb

Période radioactive	Descendant	Emissions principales
76 s	^{82}Kr (stable)	β^+ : 3 379 keV γ (annihilation β^+) : 511 keV γ : 776 keV

A 2.2.2. Données disponibles

La littérature a été explorée afin d'en extraire des données quantitatives concernant la rétention, l'excrétion et la dose aux patients suite à l'injection du ^{82}Rb qui est administré sous forme de chlorure.

Etant donné la demi-vie extrêmement courte du ^{82}Rb ($T_{1/2}=1,27$ min), il n'est pas surprenant qu'aucune donnée ne soit disponible concernant les données de rétention corps entier ou d'excrétion.

Il existe cependant des données de rétention par organe ou des modèles biocinétiques, basés par exemple sur le Rubidium stable, qui permettent de calculer des coefficients de dose engagée (cf. 3.5 ci-après).

Cependant, des données relatives au débit de dose à distance de patients injectés avec ce radionucléide n'apparaissent que dans deux publications [Tout 2014 ; Schleipman 2006].

A 2.2.3. Débit de dose et doses reçues par les travailleurs

Lors du changement de générateur :

La dose reçue par un opérateur changeant le générateur de ^{82}Rb a été mesurée dans [Schleipman 2006]. Durant l'opération, qui a duré 48 min, la dose efficace (mesure au niveau du torse) a été de 4 μSv et la dose mesurée au niveau du poignet de 9 μSv .

A distance de patients :

Dans cette même étude, la dose aux opérateurs a été mesurée lors de l'injection du ^{82}Rb aux patients. Cette injection est réalisée par intraveineuse, le patient étant relié au générateur qui délivre l'activité en continu. La dose a été mesurée pendant 7 min, soit la durée de l'examen, pour deux procédures : la procédure standard telle que pratiquée habituellement (opérateur d'abord proche du patient puis à une distance de 0,5 à 3 m) et une procédure « d'urgence » dans laquelle l'opérateur reste à 0,5 m du patient. Vingt-cinq cas d'injections ont été étudiés. Les doses reçues ont été de :

- 0,3±0,15 nSv/MBq pour la procédure standard,
- 11,9±3,6 nSv/MBq pour la procédure d'urgence.

Une étude similaire se basant sur 114 examens [Tout 2014] donne les résultats suivants :

- $0,4 \pm 0,4$ nSv/MBq pour la procédure standard,
- 54 ± 6 nSv/MBq pour la procédure d'urgence.

Dans cette dernière étude, les distances entre opérateur et générateur ou opérateur et patient ne sont pas précisées, la durée de l'examen a été de 7 min.

A 2.2.4. Rétention corps entier

Aucune donnée expérimentale n'est disponible dans la littérature. En cas de besoin, il pourra néanmoins être supposé, avec une grande confiance, que la rétention corps entier suit une décroissance exponentielle selon la période physique du ^{82}Rb .

A 2.2.5. Excrétion urinaire

La littérature ne donne aucune donnée concernant l'excrétion urinaire. En supposant néanmoins l'hypothèse extrêmement majorante d'une vidange de tout le produit présent dans le corps 30 min après l'examen, la fraction d'activité excrétée serait quasi nulle compte tenu de la très courte période physique du ^{82}Rb ($2^{-30/1,27}$, soit $7,8 \cdot 10^{-8}$).

A 2.2.6. Données dosimétriques

Les coefficients de dose efficace engagée disponibles dans la littérature sont basés sur un nombre restreint de données biocinétiques acquises sur des patients ou sur des modèles basés sur le rubidium stable.

Les données disponibles sont résumées dans le tableau 11 et sur la figure 7 ci-après.

Tableau 11 : Coefficient de dose efficace engagée d'après la littérature et la CIPR

Référence	Modèle biocinétique	Effectif	Coefficient de dose efficace engagée (mSv/MBq)	Ecart-type (mSv/MBq)	Remarque
Hunter 2015	Hunter 2015	30	8,40E-04	5,80E-05	Au repos
Hunter 2015	Hunter 2015	30	7,70E-04	2,10E-04	Sous effort
Hunter 2015	Kearfott 1982	-	8,70E-04	-	Déduit de données chez le rongeur
Hunter 2015	Leggett 1995	-	1,50E-03	-	Basé sur un modèle biocinétique validé sur le Rb stable
Hunter 2015	Ryan 1985	2	7,99E-04	-	-
Xie 2015	CIPR 80 & Senthamizhchelvan 2010	-	1,05E-03	-	-
Senthamizhchelvan 2010	Senthamizhchelvan 2010	10	1,30E-03	2,00E-04	Au repos
Senthamizhchelvan 2011	Senthamizhchelvan 2011	10	1,28 E-03	1,00E-04	Sous effort
Stabin 2010	Leggett 1996	-	1,70E-03	-	-
Stabin 2010	Ryan 1985	2	8,00E-04	-	-
CIPR 53	-	-	4,80E-03	-	-
CIPR 80	-	-	3,40E-03	-	-
CIPR 128	-	-	1,10E-03	-	-

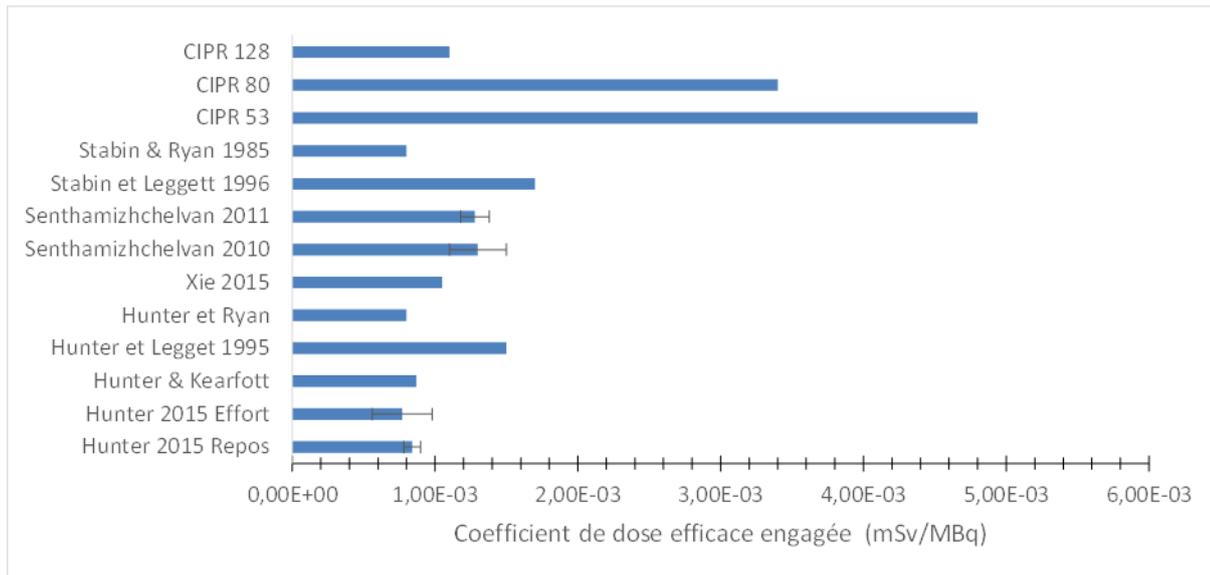


Figure 7 : Coefficient de dose efficace engagée d'après la littérature et la CIPR

Bien que l'article de revue [Eberlein 2011] souligne que certaines des études précédemment citées souffrent de défauts méthodologiques, la figure 7 ci-avant montre que la plupart des évaluations sont en bon accord avec la CIPR 128.

Les études [Senthamizhchelvan 2010, 2011] montrent par ailleurs que ce sont les données biocinétiques plutôt que les coefficients de pondérations tissulaires (CIPR 60 vs CIPR 103) qui influent sur le coefficient de dose efficace. Il est donc possible de retenir le coefficient de dose efficace engagée mentionné dans la CIPR 128 soit $1,1 \cdot 10^{-3}$ mSv/MBq.

A 2.2.7. Applications à des activités injectées typiques

L'association américaine de cardiologie nucléaire (ASNC) et l'association américaine de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire (SNMMI) rappellent [Dilsizian 2016] que l'activité injectée de ^{82}Rb ne doit pas dépasser 60 mCi (2 220 MBq) et devrait être comprise entre 20 et 40 mCi (740 -1 480 MBq). Dans une étude récente [Huizing 2017], basée sur 140 examens d'imagerie, les auteurs concluent qu'une activité de 682 MBq est suffisante pour assurer un diagnostic efficace.

Il convient de noter qu'une injection de 1 480 MBq conduit à :

- une dose efficace au patient de $1,1 \cdot 10^{-3}$ (mSv/MBq) x 1 480 (MBq) soit 1,6 mSv ;
- une dose au personnel de l'ordre de 0,4 (nSv/MBq) x 1480 (MBq) soit 0,6 μSv (procédure standard) ;
- une dose au personnel de l'ordre de 54 (nSv/MBq) x 1480 (MBq) soit 80 μSv (procédure d'urgence).

A 2.2.8. Références de l'annexe A 2.2 (^{82}Rb)

CIPR 53. ICRP, 1988. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. Ann. ICRP 18 (1-4).

CIPR 60. ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21 (1-3).

CIPR 80. ICRP, 1998. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals (Addendum to ICRP Publication 53). ICRP Publication 80. Ann. ICRP 28 (3).

CIPR 103. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).

CIPR 128. ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol.* 2016;23(5):1187-1226. doi:10.1007/s12350-016-0522-3

Eberlein U, Bröer JH, Vandevoorde C, et al. Biokinetics and dosimetry of commonly used radiopharmaceuticals in diagnostic nuclear medicine - a review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(12):2269-2281. doi:10.1007/s00259-011-1904-z

Huizing ED, van Dijk JD, van Dalen JA, et al. Minimizing rubidium-82 tracer activity for relative PET myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Commun.* 2017;38(8):708-714. doi:10.1097/MNM.0000000000000701

Hunter CR, Hill J, Ziadi MC, Beanlands RS, deKemp RA. Biodistribution and radiation dosimetry of (82)Rb at rest and during peak pharmacological stress in patients referred for myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(7):1032-1042. doi:10.1007/s00259-015-3028-3

Kearfott KJ. Radiation absorbed dose estimates for positron emission tomography (PET): K-38, Rb-81, Rb-82, and Cs-130. *J Nucl Med.* 1982;23(12):1128-1132.

Leggett RW, Williams LR. A proposed blood circulation model for Reference Man. *Health Phys.* 1995;69:187–201.

Leggett RW, Williams LR, Eckerman KF. A blood circulation model for reference man. In: Proceedings of the Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium. Oak Ridge, TN: Oak Ridge Associated Universities; ORISE 00-0164; 1996: 487–499.

Ryan JW, Harper PV, Stark VS, Peterson EL, Lathrop KA. Radiation absorbed dose estimates for rubidium-82 determined from in vivo measurements in human subjects. Proceedings of the Fourth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, Oak Ridge, Tennessee, 5–8 November 1985. p. 346–58.

Schleipman AR, Castronovo FP Jr, Di Carli MF, Dorbala S. Occupational radiation dose associated with Rb-82 myocardial perfusion positron emission tomography imaging. *J Nucl Cardiol.* 2006;13(3):378-384. doi:10.1016/j.nuclcard.2006.03.001.

Senthamizhchelvan S, Bravo PE, Esaias C, et al. Human biodistribution and radiation dosimetry of 82Rb. *J Nucl Med.* 2010;51(10):1592-1599. doi:10.2967/jnumed.110.077669

Senthamizhchelvan S, Bravo PE, Lodge MA, Merrill J, Bengel FM, Sgouros G. Radiation dosimetry of 82Rb in humans under pharmacologic stress. *J Nucl Med.* 2011;52(3):485-491. doi:10.2967/jnumed.110.083477

Stabin MG. Proposed revision to the radiation dosimetry of 82Rb. *Health Phys.* 2010;99(6):811-813. doi:10.1097/HP.0b013e3181e47b33.

Tout D, Davidson G, Hurley C, Bartley M, Arumugam P, Bradley A. Comparison of occupational radiation exposure from myocardial perfusion imaging with Rb-82 PET and Tc-99m SPECT. *Nucl Med Commun.* 2014;35(10):1032-1037. doi:10.1097/MNM.0000000000000160.

Xie T, Lee C, Bolch WE, Zaidi H. Assessment of radiation dose in nuclear cardiovascular imaging using realistic computational models. *Med Phys.* 2015;42(6):2955-2966. doi:10.1118/1.4921364

A 2.3. ⁶⁴Cu

Le ⁶⁴Cu est un émetteur de positons de période 12,7 heures, donc très intéressant pour une utilisation en tomographie par émission de positons. Il pourrait en outre former un couple théranostique avec le ⁶⁷Cu, émetteur β de période 61,8 heures.

Il est à noter que plusieurs publications évoquent une utilisation possible en thérapie du fait de l'émission d'électrons Auger.

A 2.3.1. Propriétés physiques

Les propriétés physiques principales du ^{64}Cu sont présentées dans le tableau 12 ci-après.

Tableau 12 : Propriétés physiques principales du ^{64}Cu

Période radioactive	Descendants	Emissions principales
12,7 h	^{64}Zn (stable) à 82 % ^{64}Ni (stable) à 18%	β^+ : 653 keV γ (annihilation β^+) : 511 keV β^- : 579 keV

A 2.3.2. Données disponibles

La littérature a été explorée afin d'en extraire des données quantitatives concernant la rétention, l'excrétion et la dose aux patients suite à l'injection de médicaments radiopharmaceutiques contenant du ^{64}Cu . Aucune donnée relative au débit de dose autour des patients injectés n'a été trouvée.

Les sources de données exploitables pour la biocinétique du ^{64}Cu sont résumées dans le tableau 13 ci-après. L'effectif donné correspond aux patients sujets des publications.

A la connaissance de l'IRSN, seules deux publications fournissent des données chiffrées d'excrétion urinaire, complétées dans l'une d'elles par des données d'excrétion fécale. Une seule autre publication fournit, indirectement, des données de rétention corps entier, les autres études donnent des rétentions pour des organes spécifiques. La majorité des études rapportent des doses aux organes à partir desquelles sont déduits les coefficients de doses efficaces engagées.

Tableau 13 : Données disponibles exploitées

Référence	Marqueur	Effectif	Rétention corps entier	Excrétion	Dosimétrie (organes et corps entier)
Capasso 2015	$^{64}\text{Cu}-\text{Cl}_2$	7 (cancer de la prostate)	-	Urinaire : données qualitatives	Disponible
Avila-Rodriguez 2017	$^{64}\text{Cu}-\text{Cl}_2$	6 volontaires sains	-	Données qualitatives	Disponible
Piccardo 2018	$^{64}\text{Cu}-\text{Cl}_2$	50 (cancer de la prostate)	-	Urinaire : données qualitatives	Disponible
Righi 2018	$^{64}\text{Cu}-\text{Cl}_2$	50 (cancer de la prostate)	-	-	Disponible
Kjærgaard 2020	$^{64}\text{Cu}-\text{Cl}_2$	6 volontaires sains	-	Urinaire et fécale : cumul sur 6 et 20 h	Disponible
Anderson 2001	$^{64}\text{Cu}-\text{TETA}$ -octrotide	8 (tumeurs neuroendocrines)	-	Urinaire : courbe sur 27 h	Quelques organes seulement
Hicks 2019	$^{64}\text{Cu}-\text{SARTATE}$	10 (néoplasies endocriniennes)	4 points à 30 min, 1, 4 et 24 h	-	Disponible
Lee 2017	$^{64}\text{Cu}-\text{MM}-302$	19 (cancer du sein)	-	Urinaire : données qualitatives	Disponible (sur 11 patients)
Tripathi 2016	$^{64}\text{Cu}-\text{TP}3805$	25 (cancer de la prostate)	-	Urinaire : données qualitatives	-

A 2.3.3. Débit de dose

Aucune donnée sur les débits de dose mesurés autour des patients après administration n'a été trouvée dans la littérature. A titre indicatif, une valeur de débit d'équivalent de dose est mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit Cuprymina, précurseur radiopharmaceutique (produit destiné à marquer des molécules pour former des médicaments radiopharmaceutiques mais pas à être injecté directement) sous forme

de $^{64}\text{Cu-Cl}_2$: 9 nSv/h/MBq à une distance de 2 m. Cette valeur est voisine à celle du document de référence [Delacroix 2006] pour une source ponctuelle de ^{64}Cu ($3,4 \cdot 10^{-7}$ $\mu\text{Sv/h/Bq}$ à une distance de 30 cm soit par extrapolation 7,7 nSv/h/MBq à une distance de 2 m), et ne correspond donc pas à une mesure sur patients. Ces valeurs surestiment les débits de dose générés par un patient.

A 2.3.4. Rétention corps entier

Seul [Hicks 2019], en présentant des valeurs d'activités (en pourcentage de l'activité injectée) dans l'ensemble des organes au fil du temps, permet de déduire l'évolution de l'activité dans le corps entier pour le $^{64}\text{Cu-SARTATE}$. Le fait que cette activité diminue plus lentement que par la seule décroissance physique (71% de l'activité injectée au bout de 24 h, soit environ 2 périodes du ^{64}Cu) permet de conclure que données publiées par [Hicks 2019] sont corrigées de la décroissance physique.

La courbe d'excrétion urinaire de [Anderson 2001] permet également de déduire une courbe de rétention pour le $^{64}\text{Cu-TETA-octréotide}$. Cependant, du fait de l'absence de données sur l'élimination fécale, la courbe obtenue surestime la rétention corps entier.

La figure 8 ci-après présente les courbes de rétention du corps entier pour les deux médicaments radiopharmaceutiques précités (intégrant élimination biologique et décroissance physique). Elle montre que l'excrétion du $^{64}\text{Cu-TETA-octréotide}$ est nettement plus rapide que celle du $^{64}\text{Cu-SARTATE}$.

Pour le $^{64}\text{Cu-Cl}_2$, le $^{64}\text{Cu-MM-302}$ et le $^{64}\text{Cu-TP3805}$, les publications ne donnent pas de courbes ou de valeurs de rétention mais la faible excrétion rapportée par les auteurs conduit à situer leurs courbes de rétention au voisinage de la courbe de décroissance physique du ^{64}Cu .

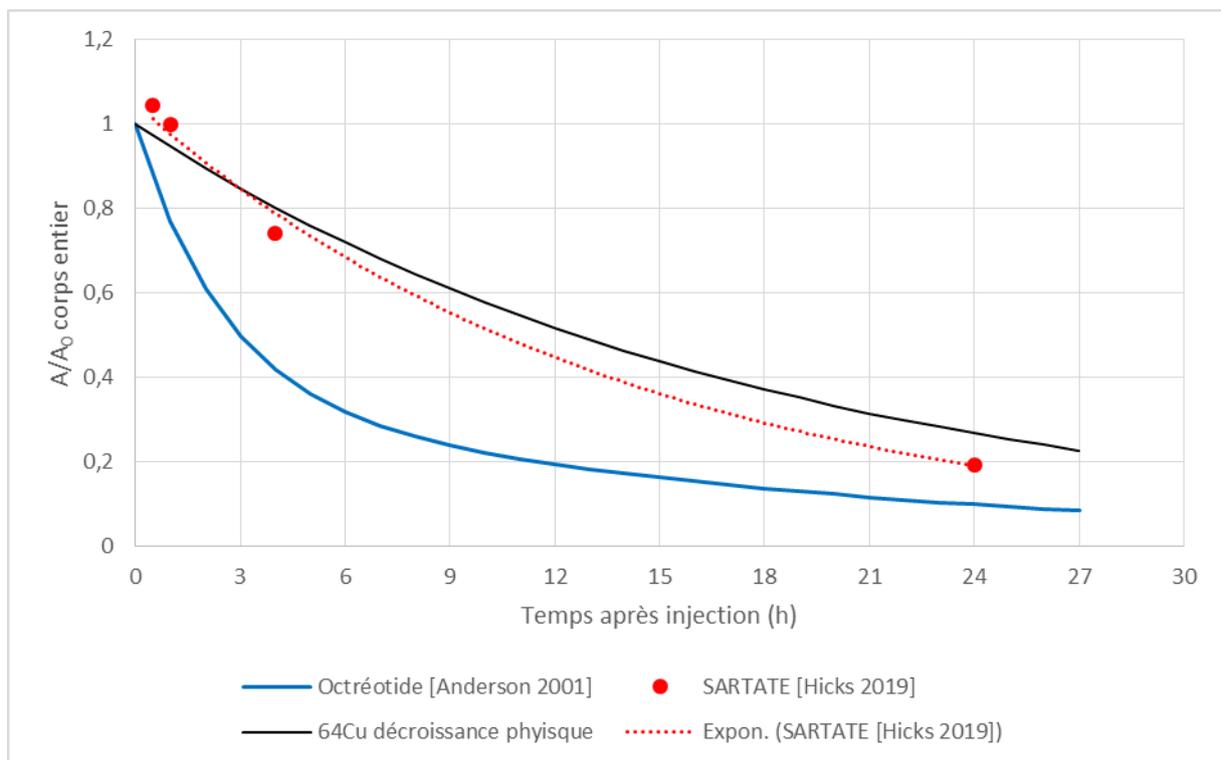


Figure 8 : Courbes de rétention du corps entier

A 2.3.5. Excrétion urinaire et fécale

Les auteurs mentionnent une excrétion urinaire très faible (ou aucune activité significative observée au niveau de la vessie et des reins) pour les vecteurs suivants :

- $^{64}\text{Cu-Cl}_2$
- $^{64}\text{Cu-MM-302}$
- $^{64}\text{Cu-TP3805}$

Pour le $^{64}\text{Cu-Cl}_2$, [Kjærgaard 2020] a évalué les excrétions urinaire et fécale cumulées à respectivement 0,0013 % et 0,0022 % de l'activité administrée 20 heures après l'injection, chez des volontaires sains.

Pour le $^{64}\text{Cu-TETA}$ -octroétide, [Anderson 2001] annonce une excrétion urinaire comparable à celle du $^{111}\text{In-DTPA-OC}$ (Octreoscan), avec 26 %, 45 % et 64 % de l'activité injectée excrétée dans les urines à respectivement 2 h, 4 h et 27 h. Ces pourcentages sont susceptibles de correspondre à des valeurs corrigées de la décroissance physique et les activités réellement excrétées pourraient être légèrement inférieures (en considérant une fréquence de miction de 4 heures, l'activité rejetée cumulée sur une durée de 27 heures se situerait à environ 50 % de l'activité administrée).

A 2.3.6. Données dosimétriques (corps entier et organes)

Le tableau 14 ci-après recense les coefficients de dose efficace engagée ($\mu\text{Sv/MBq}$) donnés par les publications référencées.

Tableau 14 : Coefficients de dose efficace engagée d'après la littérature

Médicament radiopharmaceutique	Publication	Dose efficace ($\mu\text{Sv/MBq}$)	Facteurs de pondération utilisés	Organes les plus exposés
$^{64}\text{Cu-Cl}_2$	Capasso 2015	33,8	np	Foie, vésicule biliaire, cellules ostéogéniques, reins
$^{64}\text{Cu-Cl}_2$	Avila-Rodriguez 2017 *	51,2	np	Foie, intestins, pancréas, reins
$^{64}\text{Cu-Cl}_2$	Piccardo 2018	30,2	CIPR 60	Foie, reins, pancréas, vésicule biliaire
$^{64}\text{Cu-Cl}_2$	Piccardo 2018	28,3	CIPR 103	Foie, reins, pancréas, vésicule biliaire
$^{64}\text{Cu-Cl}_2$	Righi 2018	31	CIPR 60	Foie, reins, pancréas, vésicule biliaire
$^{64}\text{Cu-Cl}_2$	Righi 2018	29	CIPR 103	Foie, reins, pancréas, vésicule biliaire
$^{64}\text{Cu-Cl}_2$	Kjærgaard 2020 *	62	CIPR 103	Foie, intestins, reins, pancréas
$^{64}\text{Cu-SARTATE}$	Hicks 2019	45,4	np	Rate, reins, surrénales, pancréas, foie
$^{64}\text{Cu-MM-302}$	Lee 2017	28	np	Cœur, rate, foie

* les études de [Avila-Rodriguez 2017] et [Kjærgaard 2020] portaient sur des volontaires sains

Plusieurs études déterminent des coefficients de dose pour le $^{64}\text{Cu-Cl}_2$. Les études portant sur des volontaires sains ([Avila-Rodriguez 2017] et [Kjærgaard 2020]) donnent des valeurs nettement plus élevées que les autres études. [Kjærgaard 2020] attribue ces écarts à une différence de méthode de calcul plutôt qu'aux différences de distribution entre volontaires sains et patients atteints de cancers de la prostate. Le résumé des caractéristiques du produit Cuprymina donne, quant à lui, des valeurs de 96,2 et 71,2 $\mu\text{Sv/MBq}$ pour l'homme et la femme adulte, mais ces coefficients ont été calculés à partir d'une étude de la distribution chez la souris.

Les coefficients de dose publiés pour les autres vecteurs du ^{64}Cu sont voisins de ceux du dichlorure.

A 2.3.7. Applications à des activités typiques

Le tableau 15 ci-après présente les ordres de grandeurs des doses efficaces calculées pour des patients à partir des niveaux d'activité mis en œuvre dans les études publiées et des coefficients de dose efficace engagée du

tableau 14 ci-avant. Pour le dichlorure de ^{64}Cu , les valeurs minimale et maximale de dose efficace correspondent aux valeurs extrêmes des coefficients de dose publiés.

Tableau 15 : Ordre de grandeur des doses efficaces calculées pour des patients

Médicament radiopharmaceutique	Ordre de grandeur de l'activité injectée (MBq)	Ordre de grandeur de la dose efficace (mSv)
$^{64}\text{Cu-Cl}_2$	300	8,5 - 18,6
$^{64}\text{Cu-SARTATE}$	200	9,1
$^{64}\text{Cu-MM-302}$	400	11,2

A 2.3.8. Références de l'annexe A 2.3 (^{64}Cu)

Capasso E, Durzu S, Piras S, Zandieh S, Knoll P, Haug A, Hacker M, Meleddu C, Mirzaei S. Role of (^{64}Cu) CuCl_2 PET/CT in staging of prostate cancer. *Ann Nucl Med.* 2015 Jul;29(6):482-8.

Avila-Rodriguez MA, Rios C, Carrasco-Hernandez J, Manrique-Arias JC, Martinez-Hernandez R, García-Pérez FO, Jalilian AR, Martinez-Rodriguez E, Romero-Piña ME, Diaz-Ruiz A. Biodistribution and radiation dosimetry of [^{64}Cu]copper dichloride: first-in-human study in healthy volunteers. *EJNMMI Res.* 2017 Dec 12;7(1):98.

Piccardo A, Paparo F, Puntoni M, Righi S, Bottoni G, Bacigalupo L, Zanardi S, DeCensi A, Ferrarazzo G, Gambaro M, Ruggieri FG, Campodonico F, Tomasello L, Timossi L, Sola S, Lopci E, Cabria M. $^{64}\text{CuCl}_2$ PET/CT in Prostate Cancer Relapse. *J Nucl Med.* 2018 Mar;59(3):444-451.

Righi S, Ugolini M, Bottoni G, Puntoni M, Iacozzi M, Paparo F, Cabria M, Ceriani L, Gambaro M, Giovannella L, Piccardo A. Biokinetic and dosimetric aspects of $^{64}\text{CuCl}_2$ in human prostate cancer: possible theranostic implications. *EJNMMI Res.* 2018 Mar 1;8(1):18.

Kjærgaard K, Sandahl TD, Frisch K, Vase KH, Keiding S, Vilstrup H, Ott P, Gormsen LC, Munk OL. Intravenous and oral copper kinetics, biodistribution and dosimetry in healthy humans studied by [^{64}Cu]copper PET/CT. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2020 Jun 18;5(1):15.

Anderson CJ, Dehdashti F, Cutler PD, Schwarz SW, Laforest R, Bass LA, Lewis JS, McCarthy DW. $^{64}\text{Cu-TETA}$ -octreotide as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2001 Feb;42(2):213-21.

Hicks RJ, Jackson P, Kong G, Ware RE, Hofman MS, Pattison DA, Akhurst TA, Drummond E, Roselt P, Callahan J, Price R, Jeffery CM, Hong E, Noonan W, Herschtal A, Hicks LJ, Hedt A, Harris M, Paterson BM, Donnelly PS. $^{64}\text{Cu-SARTATE}$ PET Imaging of Patients with Neuroendocrine Tumors Demonstrates High Tumor Uptake and Retention, Potentially Allowing Prospective Dosimetry for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med.* 2019 Jun;60(6):777-785.

Lee H, Shields AF, Siegel BA, Miller KD, Krop I, Ma CX, LoRusso PM, Munster PN, Campbell K, Gaddy DF, Leonard SC, Geretti E, Blocker SJ, Kirpotin DB, Moyo V, Wickham TJ, Hendriks BS. $^{64}\text{Cu-MM-302}$ Positron Emission Tomography Quantifies Variability of Enhanced Permeability and Retention of Nanoparticles in Relation to Treatment Response in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Aug 1;23(15):4190-4202.

Tripathi S, Trabulsi EJ, Gomella L, Kim S, McCue P, Intenzo C, Birbe R, Gandhe A, Kumar P, Thakur M. VPAC1 Targeted (^{64}Cu)-TP3805 Positron Emission Tomography Imaging of Prostate Cancer: Preliminary Evaluation in Man. *Urology.* 2016 Feb;88:111-8.

Woo SK, Jang SJ, Seo MJ, Park JH, Kim BS, Kim EJ, Lee YJ, Lee TS, An GI, Song IH, Seo Y, Kim KI, Kang JH. Development of $^{64}\text{Cu-NOTA-Trastuzumab}$ for HER2 Targeting: A Radiopharmaceutical with Improved Pharmacokinetics for Human Studies. *J Nucl Med.* 2019 Jan;60(1):26-33.

Zhang, W., Zhang, Q., Chen, Q. et al. In vitro and in vivo evaluation of a ^{64}Cu -labeled propylene amine oxime complex as a potential hypoxia imaging agent bearing two 3-nitrotriazole groups. *J Radioanal Nucl Chem* 314, 111–118 (2017).

Résumé des caractéristiques du produit Cuprymina. 2012. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cuprymina-epar-product-information_fr.pdf

Delacroix D, Guerre JP, Leblanc P. Guide pratique Radionucléides et Radioprotection. EDP Sciences, 2006. - 262 p.

A 2.4. ^{89}Zr

A 2.4.1. Propriétés physiques

Les propriétés physiques principales du ^{89}Zr sont présentées dans le tableau 16 ci-après.

Tableau 16 : Propriétés physiques principales du ^{89}Zr

Période radioactive	Descendant	Emissions principales
78,41 h	^{89}Y (stable)	β^+ : 902 keV γ (annihilation β^+) : 511 keV γ : 909 keV

A 2.4.2. Données disponibles

La littérature a été explorée afin d'en extraire des données quantitatives concernant la rétention, l'excrétion et la dose aux patients suite à l'injection du ^{89}Zr marqué. De plus, des données indiquant le débit de dose à distance de patients ayant reçu une injection de ce radionucléide ont également été recherchées et seules deux publications ont été trouvées [Börjesson 2009 ; Joraku 2018].

Les sources de données exploitables pour la rétention, l'excrétion et la dose aux patients sont résumées dans le tableau 17 ci-après. L'effectif donné correspond aux patients sujets des études ayant conduit aux publications.

Sur les 14 publications référencées, seules 6 se rapportent à des études présentant des courbes de rétention corps entier et seulement 5 fournissent des données d'excrétion urinaire. La majorité des études rapporte des doses aux organes desquelles les auteurs de ces études déduisent les coefficients de dose efficace engagée. La présente fiche résume donc ces valeurs afin de proposer un coefficient de dose efficace engagée utilisable pour tous les vecteurs du ^{89}Zr .

Tableau 17 : Données disponibles exploitées

Référence	Marqueur	Effectif	Rétention corps entier	Excrétion	Dosimétrie (organes et corps entier)
Börjesson 2009	⁸⁹ Zr-cmAb U36 (Chimeric Monoclonal Antibody U36 - anti-CD44v6)	20	-	1 point à 72 h	Disponible
Dijkers 2010	⁸⁹ Zr-trastuzumab	14	-	-	Dose efficace seulement
Joraku 2018	⁸⁹ Zr-Df-IAB2M	17	-	-	Disponible
Laforest 2016	⁸⁹ Zr-trastuzumab	12	-	-	Disponible
Lindenberg 2017	⁸⁹ Zr-panitumumab	3	Pour 2 patients (2 courbes)	-	Disponible
Makris 2015	⁸⁹ Zr-cetuximab	7	-	-	Disponible
Muyllé 2015	⁸⁹ Zr-rituximab	5	-	-	Disponible
O'Donoghue 2018	⁸⁹ Zr-trastuzumab	10	-	1 point 1,7 h	Disponible
O'Donoghue 2019	[⁸⁹ Zr]Zr-DFO-MSTP2109A	7	Disponible	1 point à 0,82 h	Disponible
Pandit-Taskar 2014	⁸⁹ Zr-huJ591	10	Disponible	-	Disponible
Pandit-Taskar 2016	⁸⁹ Zr-Df-IAB2M (minibody)	18	Disponible	-	Disponible
Pandit-Taskar 2019	⁸⁹ Zr-Df-IAB22M2C (minibody)	6	Disponible	-	-
Rizvi 2012	⁸⁹ Zr-ibritumomab tiuxetan	7	-	1 point	Disponible
Ulaner 2018	⁸⁹ Zr-Pertuzumab	6	Disponible	1 point	Disponible

A titre indicatif, une publication supplémentaire [Zakaly 2019] ne fournit pas de données issues d'études sur des patients, mais propose un modèle biocinétique pour les anticorps monoclonaux marqués au ⁸⁹Zr, à partir d'études publiées.

A 2.4.3. Débit de dose

Dans le cas du ⁸⁹Zr-cmAb U36 et en mesurant 20 patients, [Börjesson 2009] donne les débits de dose à 1 m du patient suivants :

- $7,0 \pm 0,3 \mu\text{Sv/h}$ à 1 h après l'injection (soit $93 \pm 4 \text{ nSv/h/MBq}$ administré) ;
- $5,7 \pm 0,3 \mu\text{Sv/h}$ à 24 h après l'injection (soit $76 \pm 4 \text{ nSv/h/MBq}$ administré) ;
- $3,8 \pm 0,2 \mu\text{Sv/h}$ à 72 h après l'injection (soit $51 \pm 3 \text{ nSv/h/MBq}$ administré).

Dans le cas du ⁸⁹Zr-Df-IAB2M, [Joraku 2018] donne les débits de dose à 50 cm du patient suivants :

- $8,67 \mu\text{Sv/h}$ le premier jour après l'injection (soit 118 nSv/h/MBq administré) ;
- $2,26 \mu\text{Sv/h}$ le 5ème jour après l'injection (soit $30,5 \text{ nSv/h/MBq}$ administré).

Les débits de dose par unité d'activité administrée sont comparables pour ces deux publications (en particulier le jour de l'injection).

A 2.4.4. Rétention corps entier

La figure 9 ci-après présente les courbes de rétention du corps entier.

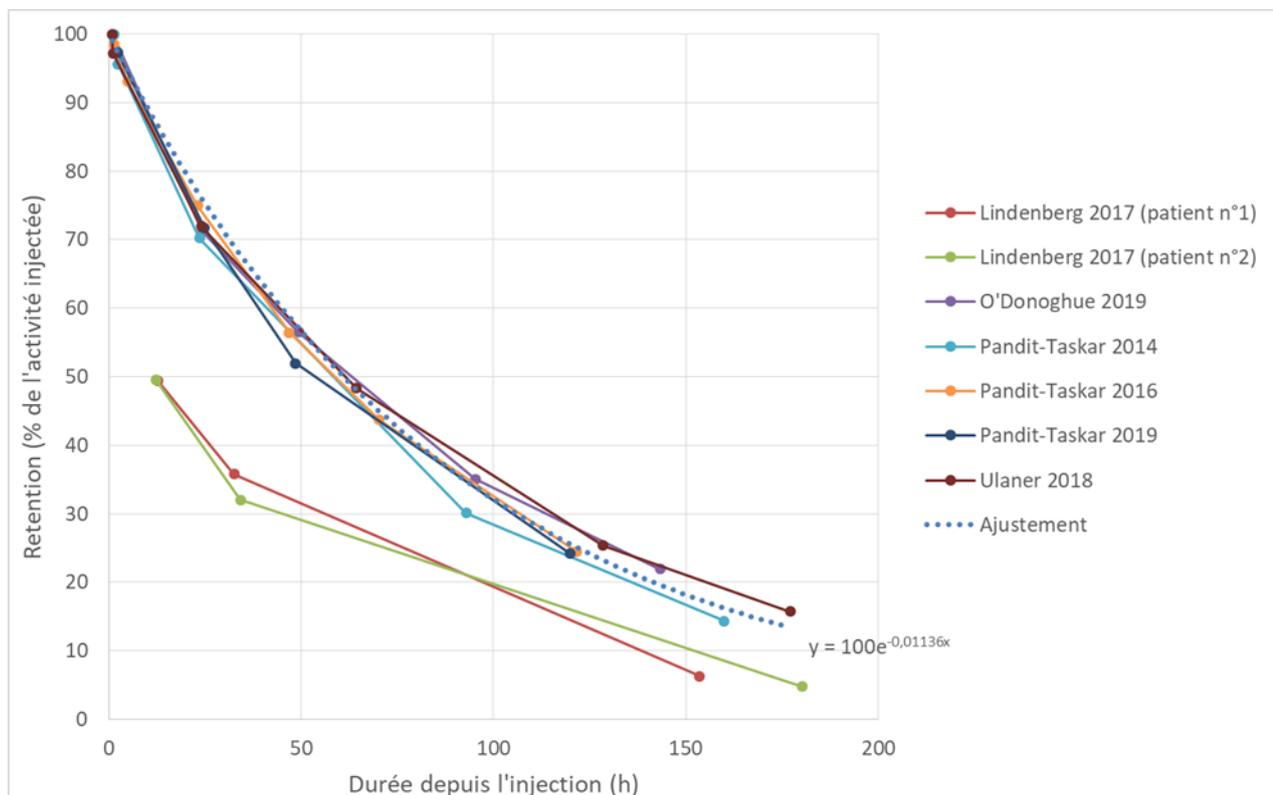


Figure 9 : Courbes de rétention du corps entier

Les données de [Lindenberg 2017] semblent en désaccord avec les autres mais ne représentent chacune qu'un seul patient. Aussi, la courbe d'ajustement globale mono-exponentielle de décroissance de la rétention ne prend pas en compte ces données.

La courbe de rétention ajustée, en pourcentage, s'exprime ainsi : $R(t) = 100 \times \exp(-0,01136 t)$ où t est la durée en heures. La constante de décroissance effective, que l'on notera $\lambda = 0,01136 \text{ h}^{-1}$ correspond à une demi-vie effective de 61 h.

Les demi-vies biologiques et effectives pour chaque radiopharmaceutique sont présentées dans le tableau 18 ci-après.

Tableau 18 : Demi-vies biologiques et effectives des radiopharmaceutiques au ^{89}Zr

Référence	Demi-vie biologique	Demi-vie effective
Joraku 2018 (Df-IAB2M)	267 ± 9h	60,6 h
O'Donoghue 2018 (trastuzumab)	370 h ([257 h ; 578 h])	64,7 h
O'Donoghue 2019 (DFO-MSTP2109A)	469 ± 198 h	67,2 h
Pandit-Taskar 2014 (huJ591)	219 ± 48h	57,7 h
Pandit-Taskar 2016 (Df-IAB2M)	215 h	57,5 h
Pandit-Taskar 2019 (Df-IAB22M2C)	235 h ([123h ; 288h])	58,8 h
Ulaner 2018 (pertuzumab)	521 ± 145 h	68,1 h

Les demi-vies effectives, en moyenne 62,1 h, sont assez proches de la demi-vie physique du ^{89}Zr (78,4 h) puisque⁴ l'élimination biologique est très lente (demi-vies biologiques de 9 à 22 jours).

A 2.4.5. Excrétion urinaire

Aucune des publications analysées ne contient de courbe d'excrétion urinaire en fonction du temps. Ces informations sont fournies seulement à un instant donné. Néanmoins, les images TEP/TDM (tomographie d'émission de positons/tomodensitométrie) à différents instants permettent, dans certaines publications, de connaître qualitativement l'excrétion selon les différentes voies, à savoir une excrétion par voies urinaire et fécale, toutes deux très lentes. Certaines publications avancent que l'élimination par voie fécale semble le mode d'excrétion majoritaire, bien que très lent.

Les données quantitatives pour l'excrétion urinaire sont les suivantes, exprimées en pourcentage de l'activité injectée :

- $2,59 \pm 1,89$ % du cmAb U36 est excrétée dans les 72 h après l'injection [Börjesson 2009] ;
- 1,6 % ([variation de 1 % à 7,6 %]) du trastuzumab est excrétée à 1,7 h ([variation de 1,1 h à 2,5 h]) après l'injection [O'Donoghue 2018] ;
- environ 1 % du DFO-MSTP2109A est excrété à $0,82 \text{ h} \pm 1,1 \text{ h}$ [O'Donoghue 2019] ;
- moins de 1 % de l'ibritumomab tiuxetan est excrétée d'après les images de la vessie [Rizvi 2012] ;
- $2 \pm 1,8$ % de pertuzumab est excrété à la première miction, la durée depuis l'injection n'ayant pas été précisée [Ulaner 2018].

A 2.4.6. Données dosimétriques (corps entier et organes)

La figure 10 ci-après présente les coefficients de dose efficace engagée (mSv/MBq) pour les publications référencées. La moyenne de ces données donne un coefficient de $0,50 \pm 0,11$ mSv/MBq. Compte tenu de l'utilisation récente de ce radionucléide, la publication la plus récente de la CIPR (CIPR 128 parue en 2015) relative à l'exposition des patients ne fournit pas de coefficient de dose efficace engagée. En revanche, les annexes électroniques⁵ de la CIPR 134, relative à l'exposition des travailleurs, fournit un coefficient de dose efficace engagée pour une injection de ^{89}Zr de 0,66 mSv/MBq, assez proche de la valeur moyenne obtenue à partir des données de la littérature.

⁴ D'après l'équation 1 de l'Annexe 1, lorsque la période biologique est très supérieure à la période physique, la période effective tend à être égale à la période physique.

⁵ Logiciel OIR Data Viewer

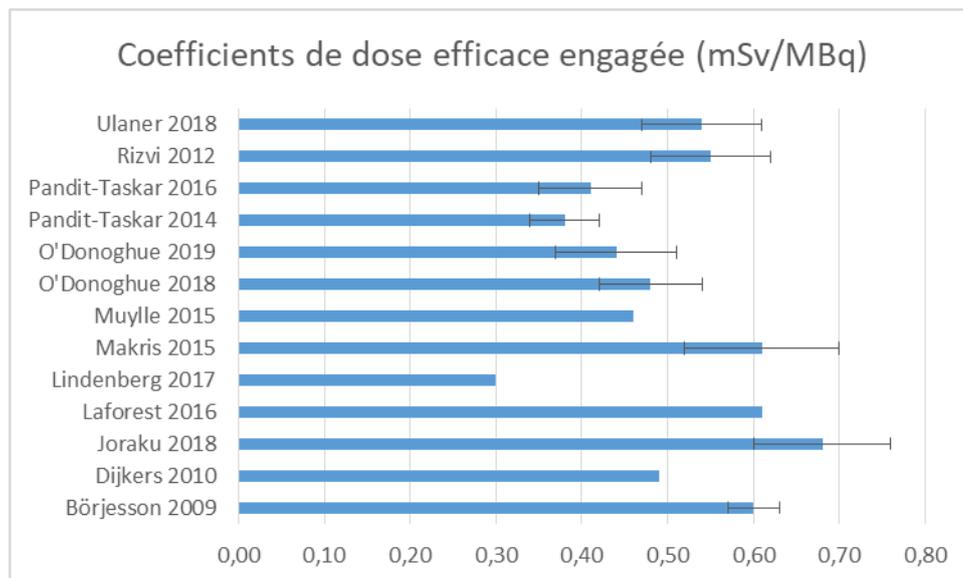


Figure 10 : Coefficient de dose efficace engagée d'après la littérature

Les données de la littérature s'accordent sur les organes retenant le plus le ^{89}Zr et donc recevant les plus fortes doses :

- 1/ le foie : $1,63 \pm 0,44$ mGy/MBq
- 2/ les reins : $1,04 \pm 0,32$ mGy/MBq
- 3/ la rate : $1,02 \pm 0,49$ mGy/MBq
- 4/ le cœur : $0,81 \pm 0,44$ mGy/MBq
- 5/ la vésicule biliaire : $0,70 \pm 0,09$ mGy/MBq

A 2.4.7. Applications à des activités typiques

Le ^{89}Zr , quel que soit son marquage, est administré à des fins diagnostiques, l'activité injectée est donc relativement faible et les doses aux organes et au corps entier également.

Dans les publications référencées, il convient de noter que les niveaux d'activités injectés aux patients varient de 37 MBq à 191 MBq.

La dose efficace moyenne sur l'ensemble des références est de 49 ± 29 mSv, avec un intervalle de 11 à 88 mSv (pour des activités injectées précitées).

A 2.4.8. Références de l'annexe A 2.4 (^{89}Zr)

Börjesson PK, Jauw YW, de Bree R, Roos JC, Castelijns JA, Leemans CR, van Dongen GA, Boellaard R. Radiation dosimetry of ^{89}Zr -labeled chimeric monoclonal antibody U36 as used for immuno-PET in head and neck cancer patients. J Nucl Med. 2009 Nov;50(11):1828-36.

Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, Brouwers AH, Jager PL, de Jong JR, van Dongen GA, Schröder CP, Lub-de Hooge MN, de Vries EG. Biodistribution of ^{89}Zr -trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. Clin Pharmacol Ther. 2010 May;87(5):586-92.

Joraku A, Hatano K, Kawai K, Kandori S, Kojima T, Fukumitsu N, Isobe T, Mori Y, Sakata M, Hara T, Nasu K, Minami M, Iizumi Y, Nishiyama H. Phase I/IIa PET imaging study with ^{89}Zr -labeled anti-PSMA minibody for urological malignancies. Ann Nucl Med. 2019 Feb;33(2):119-127.

Laforest R, Lapi SE, Oyama R, Bose R, Tabchy A, Marquez-Nostra BV, Burkemper J, Wright BD, Frye J, Frye S, Siegel BA, Dehdashti F. [89Zr]Trastuzumab: Evaluation of Radiation Dosimetry, Safety, and Optimal Imaging Parameters in Women with HER2-Positive Breast Cancer. *Mol Imaging Biol.* 2016 Dec;18(6):952-959.

Lindenberg L, Adler S, Turkbey IB, Mertan F, Ton A, Do K, Kummar S, Gonzalez EM, Bhattacharyya S, Jacobs PM, Choyke P. Dosimetry and first human experience with 89Zr-panitumumab. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Sep 1;7(4):195-203.

Makris NE, Boellaard R, van Lingen A, Lammertsma AA, van Dongen GA, Verheul HM, Menke CW, Huisman MC. PET/CT-derived whole-body and bone marrow dosimetry of 89Zr-cetuximab. *J Nucl Med.* 2015 Feb;56(2):249-54.

Muyllé K, Flamen P, Vugts DJ, Guiot T, Ghanem G, Meuleman N, Bourgeois P, Vanderlinden B, van Dongen GA, Everaert H, Vaes M, Bron D. Tumour targeting and radiation dose of radioimmunotherapy with (90)Y-rituximab in CD20+ B-cell lymphoma as predicted by (89)Zr-rituximab immuno-PET: impact of preloading with unlabelled rituximab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Jul;42(8):1304-14.

O'Donoghue JA, Lewis JS, Pandit-Taskar N, Fleming SE, Schöder H, Larson SM, Beylertgil V, Ruan S, Lyashchenko SK, Zanzonico PB, Weber WA, Carrasquillo JA, Janjigian YY. Pharmacokinetics, Biodistribution, and Radiation Dosimetry for 89Zr-Trastuzumab in Patients with Esophagogastric Cancer. *J Nucl Med.* 2018 Jan;59(1):161-166.

O'Donoghue JA, Danila DC, Pandit-Taskar N, Beylertgil V, Cheal SM, Fleming SE, Fox JJ, Ruan S, Zanzonico PB, Ragupathi G, Lyashchenko SK, Williams SP, Scher HI, Fine BM, Humm JL, Larson SM, Morris MJ, Carrasquillo JA. Pharmacokinetics and Biodistribution of a [89Zr]Zr-DFO-MSTP2109A Anti-STEAP1 Antibody in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Mol Pharm.* 2019 Jul 1;16(7):3083-3090.

Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Beylertgil V, Lyashchenko S, Ruan S, Solomon SB, Durack JC, Carrasquillo JA, Lefkowitz RA, Gonen M, Lewis JS, Holland JP, Cheal SM, Reuter VE, Osborne JR, Loda MF, Smith-Jones PM, Weber WA, Bander NH, Scher HI, Morris MJ, Larson SM. ⁸⁹Zr-huJ591 immuno-PET imaging in patients with advanced metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Nov;41(11):2093-105.

Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Ruan S, Lyashchenko SK, Carrasquillo JA, Heller G, Martinez DF, Cheal SM, Lewis JS, Fleisher M, Keppler JS, Reiter RE, Wu AM, Weber WA, Scher HI, Larson SM, Morris MJ. First-in-Human Imaging with 89Zr-Df-IAB2M Anti-PSMA Minibody in Patients with Metastatic Prostate Cancer: Pharmacokinetics, Biodistribution, Dosimetry, and Lesion Uptake. *J Nucl Med.* 2016 Dec;57(12):1858-1864.

Pandit-Taskar N, Postow MA, Hellmann MD, Harding JJ, Barker CA, O'Donoghue JA, Ziolkowska M, Ruan S, Lyashchenko SK, Tsai F, Farwell M, Mitchell TC, Korn R, Le W, Lewis JS, Weber WA, Behera D, Wilson I, Gordon M, Wu AM, Wolchok JD. First-in-Humans Imaging with 89Zr-Df-IAB22M2C Anti-CD8 Minibody in Patients with Solid Malignancies: Preliminary Pharmacokinetics, Biodistribution, and Lesion Targeting. *J Nucl Med.* 2020 Apr;61(4):512-519.

Rizvi SN, Visser OJ, Vosjan MJ, van Lingen A, Hoekstra OS, Zijlstra JM, Huijgens PC, van Dongen GA, Lubberink M. Biodistribution, radiation dosimetry and scouting of 90Y-ibritumomab tiuxetan therapy in patients with relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma using 89Zr-ibritumomab tiuxetan and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Mar;39(3):512-20.

Ulaner GA, Lyashchenko SK, Riedl C, Ruan S, Zanzonico PB, Lake D, Jhaveri K, Zeglis B, Lewis JS, O'Donoghue JA. First-in-Human Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Targeted Imaging Using 89Zr-Pertuzumab PET/CT: Dosimetry and Clinical Application in Patients with Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2018 Jun;59(6):900-906.

Zakaly HMM, Mostafa MYA, Zhukovsky M. Dosimetry Assessment of Injected 89Zr-Labeled Monoclonal Antibodies in Humans. *Radiat Res.* 2019 May;191(5):466-474.

A 2.5. ^{177}Lu

A 2.5.1. Propriétés physiques

Les propriétés physiques principales du ^{177}Lu sont présentées dans le tableau 19 ci-après.

Tableau 19 : Propriétés physiques principales du ^{177}Lu

Période radioactive	Descendant	Emissions principales
6,73 jours	^{177}Hf (stable)	β^- : 498 keV et 177 keV γ : 208 keV et 113 keV

A 2.5.2. Données disponibles

La littérature a été explorée afin d'en extraire des données quantitatives concernant la rétention et l'excrétion du ^{177}Lu couplé au PSMA ou à des vecteurs de la somatostatine (DOTATATE ou octréotate). Des données relatives au débit de dose de patients traités avec ces radiopharmaceutiques ont également été recherchées.

Les sources de données exploitables sont résumées dans le tableau 20 ci-après. L'effectif (nombres de patients considérés dans l'étude) est donné à titre indicatif car lorsque plusieurs jeux de données sont disponibles (rétention et débit de dose par exemple), l'effectif dépend du jeu de données.

Certaines données de la littérature n'ont pas été exploitées :

- les données de [Olmstead 2015] concernant le débit de dose ne permettent pas une étude systématique ;
- l'étude de [Zhang 2018] donne des SUV, mais il n'est pas possible d'en tirer des données de rétention ;
- les études de [Kabaskal 2015] et [Khawar 2019] donnent des temps de résidence mais il n'est pas possible d'en tirer des données biocinétiques ;
- les données biocinétiques de [Kratochwil 2016] sont illustratives et ne permettent pas une étude systématique.

Tableau 20 : Données disponibles exploitées

Référence	Marqueur	Effectif	Rétention corps entier	Excrétion	Débit de dose
Kurth 2018	PSMA	50	Fonction donnée	données entre 2h et 72h	données entre 2h et 68 h à 2 m
Baum 2016	PSMA	30	T _{eff} pour temps long (median)	-	-
Demir 2016; Abuqbeithah 2017	PSMA	23	T _{eff} pour temps long Données extraites des figures	à 6h	à 2m et 1m
Calais 2014	DOTATATE/ OCTREATE	4 - 76	Données disponibles pour 4 patients	Données disponibles pour 4 patients	entre 1h et 4h à 1m
Levart 2019	DOTATATE/ OCTREATE	32	Fonction donnée	-	entre 0 et 5.5h à 1m
Abuqbeithah	DOTATATE/ OCTREATE	17	T _{eff} pour temps long	-	entre 0 et 24h à 1m
Mair 2018	DOTATATE/ OCTREATE/ PSMA	40	Fournit uniquement les constantes de décroissance du model bi exponentiel Données extraites des figures	-	-

A 2.5.3. Débit de dose

L'examen des données disponibles montre que les mesures de [Demir 2016 ; Abuqbeithat 2017] sont les plus prudentes. Ces données permettent d'ajuster le débit de dose, par GBq injecté, à 1 m du patient de la manière suivante (cf. figure 11 ci-après) :

$$\dot{D} = 4,8 \exp(-0,353t) + 2 \exp(-0,02t)$$

où le débit de dose est en $\mu\text{Sv/h/GBq}$ et le temps en heures.

Il convient de noter que, d'après [Mair 2018], la variabilité interindividuelle de l'élimination est plus grande pour les patients traités au PSMA qu'au DOTATATE. En conséquence, l'utilisation d'une telle formule est envisageable pour les patients traités au DOTATATE mais plus délicate pour les patients traités au PSMA.

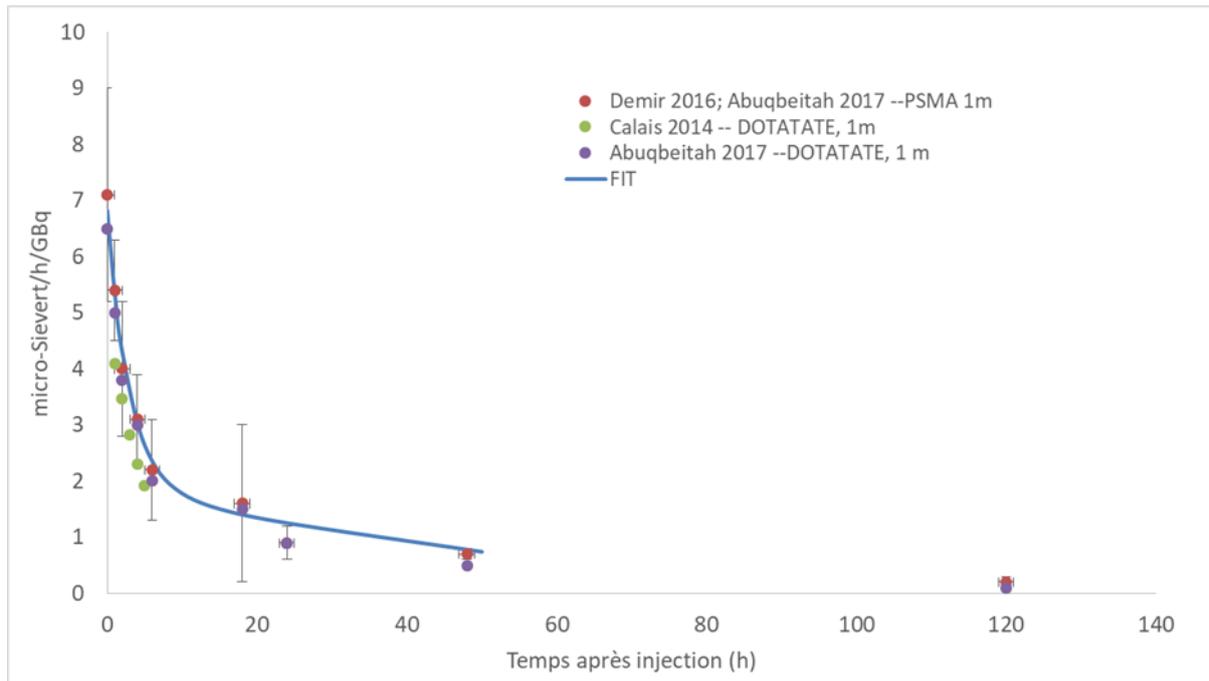


Figure 11 : Débit de dose expérimental à 1 m du patient et ajustement des données

A une distance d'un mètre et pour une activité administrée de 1 GBq, les débits de dose sont de 5,3 $\mu\text{Sv/h}$, 1,2 $\mu\text{Sv/h}$ et 0,8 $\mu\text{Sv/h}$ pour des durées après administration de 1h, 24h et 48h respectivement, d'après l'ajustement bi-exponentiel.

A 2.5.4. Rétention corps entier

Les données disponibles, pour le ^{177}Lu couplé au PSMA ou au DOTATATE, présentent de fortes disparités, même si un seul type de vecteur est considéré, comme illustré sur la figure 12 ci-après.

Mair et al [Mair 2018] concluent, dans leur étude, que la rétention du PSMA est plus importante que celle du DOTATATE. Il convient de noter que cette conclusion n'est pas en accord avec les données de [Kurt 2018] ou [Abuqbeithah 2017].

Concernant la rétention du DOTATATE, les données de [Mair 2018] et [Levart 2019] sont respectivement en accord et diffèrent de celles de [Abuqbeithah 2017]. En revanche, concernant le PSMA, ce sont les données de [Abuqbeithah 2017] et [Kurt 2018] qui sont respectivement en accord et diffèrent de celles de [Mair 2018].

Dans ce contexte, il est donc proposé de faire un choix conservateur, celui correspondant aux données pour le PSMA de [Mair 2018]. Il faut noter que choisir les données pour l'excrétion lente du DOTATATE de [Levart 2019] pourrait être trop prudent, d'autant plus que l'étude ne précise pas si le cas rapporté correspond à un seul patient ou à un groupe.

Ainsi, l'équation suivante pour la rétention corps entier de l'activité, où le temps est en heures, sera retenue :

$$R(t) = 0,51 \exp(-0,09t) + 0,49 \exp(-0,01t)$$

Par la suite il sera noté $\lambda_1=0,09 \text{ h}^{-1}$.

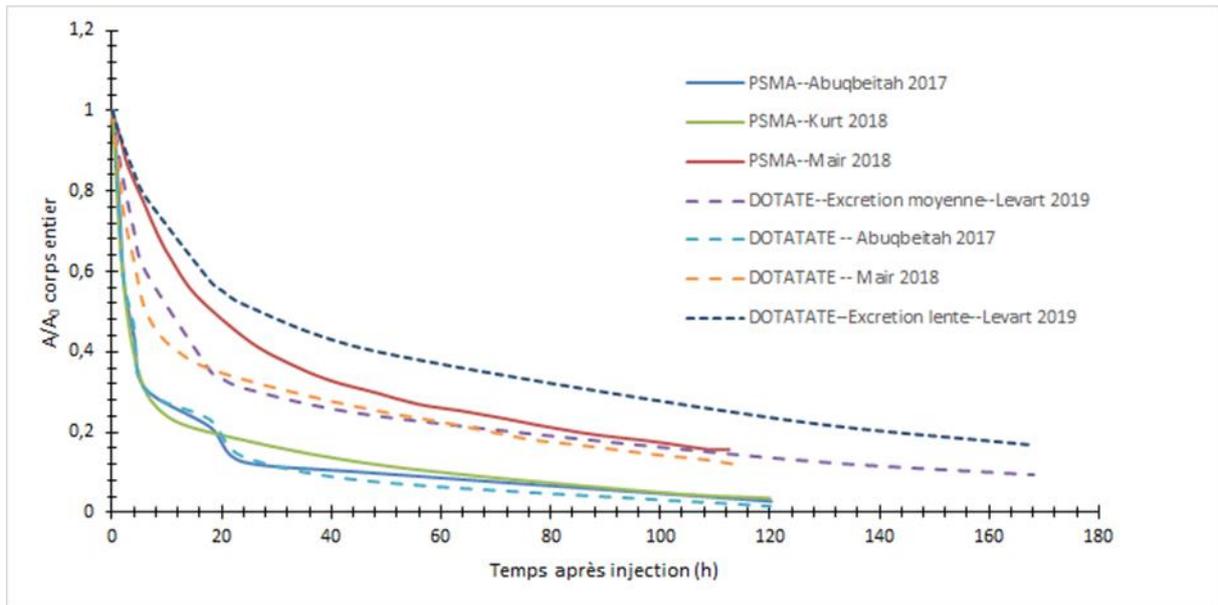


Figure 12 : Fraction d'activité retenue dans le corps entier d'après diverses sources

À titre de comparaison, les demi-vies effectives de la composante à temps long (c'est-à-dire en ne prenant en compte que la cinétique d'élimination lente qui domine après environ 12h) sont reportées dans le tableau 21 ci-après.

Tableau 21 : Demi-vie effective à temps long d'après la littérature et retenue ici

Référence	Marqueur	T _{eff} (h)
Kurth 2018	PSMA	41 ± 9
Baum 2016	PSMA	37 ± 19
Demir 2016; Abuqbeithah 2017	PSMA	26
Levart 2019	DOTATATE/OCTREATE	60±10
Abuqbeithah 2017	DOTATATE/OCTREATE	22
Mair 2018	DOTATATE/OCTREATE	63
Le présent rapport	PSMA et DOTATATE	69

A 2.5.5. Excrétion urinaire

Ayant fixé la rétention corps entier, et en l'absence de modèle biocinétique pour le contenu de la vessie, la méthode de Cloutier [Cloutier 1973 ; McParland 2010] peut être utilisée pour obtenir la proportion totale d'activité excrétée au cours du temps. La vessie est alors considérée comme vidée à intervalle constant (ΔT). La proportion d'activité totale excrétée (A_{ex}) de la première à la n^{ième} vidange (soit donc au temps $n\Delta T$) dépend de $R(t)$ et de la demi-vie du ^{177}Lu :

$$A_{ex} = [R(t_0) + R(t_1) + \dots R(t_{n-1})]e^{-\ln(2)\Delta t/T_{1/2}} - [R(t_1) + R(t_2) + \dots R(t_n)]$$

La figure 13 ci-après présente la variation de A_{ex} au cours du temps, en utilisant la fonction de rétention donnée au paragraphe A 2.5.4 ci-avant, ainsi qu'une comparaison avec les données de la littérature. Il convient de noter que le modèle sous-estime l'excrétion quelle que soient les données considérées. Les données de Kurt sont à prendre avec précaution car la formule donnée par les auteurs pour déduire l'excrétion à partir de l'activité corps

entier ne semble pas fiable. Quoiqu'il en soit, ayant choisi une rétention corps entier prudente, il est logique que l'activité excrétée soit sous-estimée.

Il est possible d'ajuster le modèle de rétention en remplaçant λ_1 (cf. paragraphe A 2.5.4 ci-avant) par $\lambda_1^* = 0,3 \text{ h}^{-1}$ et en prenant un intervalle de vidange de la vessie de 45 min au lieu de 3 h comme recommandé par la CIPR [CIPR 128]. Un meilleur accord avec les données d'excrétion est ainsi obtenu, au prix cependant d'une modification du modèle de rétention retenu initialement (cf. figure 13 ci-après). Le tableau 22 ci-après présente les rétentions obtenues selon ces deux modèles.

Il convient de noter que le MIRD⁶ [Thomas 1992] considère en général un premier intervalle de vidange de la vessie plus court que celui de la CIPR, en général compris entre 40 et 180 min. En l'absence de données spécifiques sur les temps de vidange observés en clinique, un temps de 45 min a été adopté. Le fait de considérer une vidange toutes les 45 min n'est probablement pas très réaliste mais le choix de ce paramètre n'influe que très modérément sur l'activité totale excrétée à temps long.

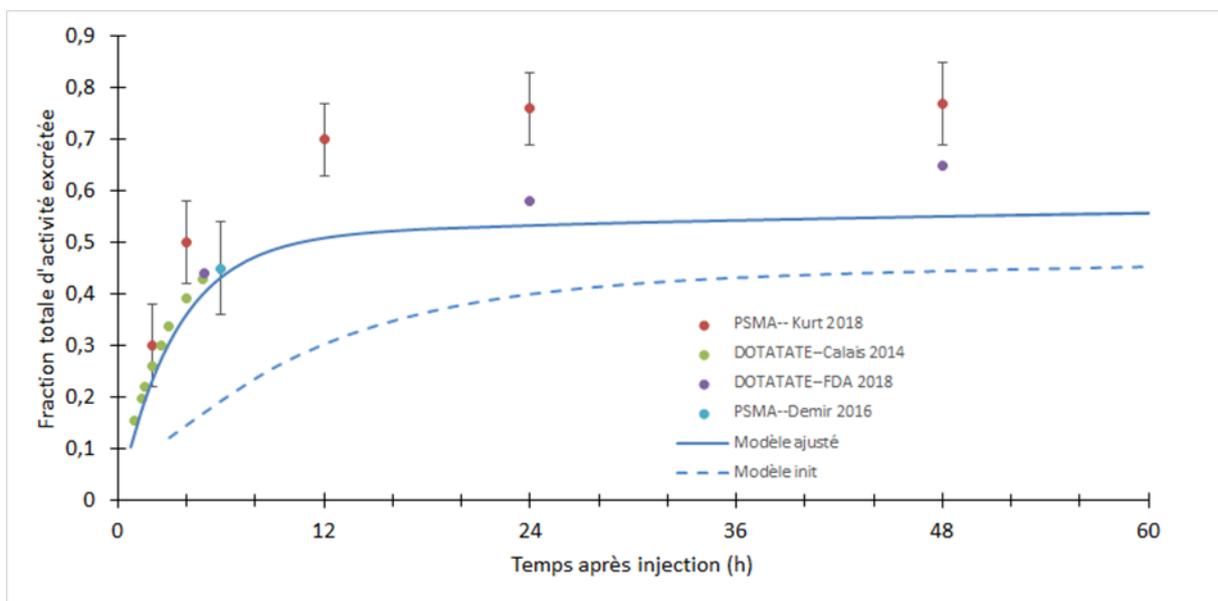


Figure 13 : Fraction totale (cumulée) d'activité excrétée et ajustement des données.

⁶ Medical Internal Radiation Dose, il s'agit de la méthode générale de calcul des doses internes en médecine nucléaire

Tableau 22 : Proportion totale de l'activité excrétée selon deux modèles.

t (h)	Fraction totale de l'activité excrétée	
	modèle basé sur le modèle initial de rétention (figure 13) ($\lambda_1=0,09 \text{ h}^{-1}$; $\Delta T=3\text{h}$)	Modèle ajusté ($\lambda_1^*=0,3 \text{ h}^{-1}$; $\Delta T=45 \text{ min}$)
2	NA	NA
3	0,09	0,31
6	0,16	0,43
9	0,22	0,49
12	0,27	0,51
24	0,40	0,53
36	0,43	0,54
48	0,44	0,57

A 2.5.6. Variabilité interindividuelle et nécessité de mesures

La variabilité interindividuelle des rétentions et des excrétions est très importante comme le montre les données de la littérature. A titre d'exemple, la rétention corps entier peut varier de plus d'un facteur 2 entre deux individus [Levart 2019], de plus d'un facteur 3 [Kurth 2018], et même de plus d'un facteur 4 [Mair 2018].

Les données fournies ici, même si elles sont prudentes, ne peuvent pas prendre en compte de telles variations. Si les modèles proposés ici devaient servir, par exemple, à décider de la sortie d'un patient d'un service de médecine nucléaire, il faudrait alors assortir les modèles de marges de sécurité considérables. Au risque de pénaliser une grande majorité des patients.

Une approche sans doute plus raisonnable consisterait donc à :

- veiller à ce qu'une majorité de l'activité soit excrétée en milieu hospitalier ;
- réaliser des mesures de débit de dose pour décider de la sortie du patient.

A 2.5.7. Références de l'annexe A 2.5 (^{177}Lu)

Abuqbeith M, Demir M, Uslu-Bešli L, Yeyin N, Sönmezoglu K. Blood clearance and occupational exposure for ^{177}Lu -DOTATATE compared to ^{177}Lu -PSMA radionuclide therapy. *Radiat Environ Biophys.* 2018;57(1):55-61. doi:10.1007/s00411-017-0721-6

Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. ^{177}Lu -Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med.* 2016;57(7):1006-1013. doi:10.2967/jnumed.115.168443

Calais PJ, Turner JH. Radiation safety of outpatient ^{177}Lu -octreotate radiopeptide therapy of neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med.* 2014;28(6):531-539. doi:10.1007/s12149-014-0843-8

CIPR 128. ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. *Ann. ICRP* 44(2S).

Cloutier R.J., Smith S.A., Watson E.E., Snyder W.S., Warner G.G. Dose to the fetus from radionuclides in the bladder (1973) *Health Physics*, 25 (2), pp. 147-161.

Demir M, Abuqbeith M, Uslu-Beşli L, et al. Evaluation of radiation safety in ^{177}Lu -PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. *J Radiol Prot.* 2016;36(2):269-278. doi:10.1088/0952-4746/36/2/269

Kabasakal L, AbuQbeith M, Aygün A, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of ^{177}Lu -PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(13):1976-1983. doi:10.1007/s00259-015-3125-3

Khawar A, Eppard E, Roesch F, et al. Biodistribution and post-therapy dosimetric analysis of [^{177}Lu]Lu-DOTAZOL in patients with osteoblastic metastases: first results. *EJNMMI Res.* 2019;9(1):102. Published 2019 Nov 28. doi:10.1186/s13550-019-0566-x

Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{177}Lu -Labeled PSMA-617. *J Nucl Med.* 2016;57(8):1170-1176. doi:10.2967/jnumed.115.171397

Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, Stegger L, Schäfers M, Rahbar K. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in ^{177}Lu -PSMA-targeted therapies. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):32. Published 2018 Apr 12. doi:10.1186/s13550-018-0386-4

Levart D, Kalogianni E, Corcoran B, Mulholland N, Vivian G. Radiation precautions for inpatient and outpatient ^{177}Lu -DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys.* 2019;6(1):7. Published 2019 Apr 25. doi:10.1186/s40658-019-0243-1

Mair C, Warwitz B, Fink K, et al. Radiation exposure after ^{177}Lu -DOTATATE and ^{177}Lu -PSMA-617 therapy. *Ann Nucl Med.* 2018;32(7):499-502. doi:10.1007/s12149-018-1264-x

McParland B. Nuclear Medicine Radiation Dosimetry. Springer-Verlag, London. 2010

Olmstead C, Cruz K, Stodilka R, Zabel P, Wolfson R. Quantifying public radiation exposure related to lutetium-177 octreotate therapy for the development of a safe outpatient treatment protocol. *Nucl Med Commun.* 2015;36(2):129-134. doi:10.1097/MNM.000000000000232

Thomas SR, Stabin MG, Chen CT, Samaratinga RC. MIRD Pamphlet No. 14: a dynamic urinary bladder model for radiation dose calculations [published correction appears in *J Nucl Med* 1994 Jan;35(1):73]. *J Nucl Med.* 1992;33(5):783-802.

Zhang J, Wang H, Jacobson O, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Dosimetry of a Long-Acting Radiolabeled Somatostatin Analog ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE in Patients with Advanced Metastatic Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2018;59(11):1699-1705. doi:10.2967/jnumed.118.209841

A 2.6. ^{223}Ra

Le ^{223}Ra est utilisé sous la forme de dichlorure de radium $^{223}\text{RaCl}_2$ (médicament Xofigo). La chimie du radium semble trop complexe pour qu'il soit utilisé pour marquer un vecteur.

Le Xofigo, produit par Bayer, a obtenu une AMM européenne en 2013. En 2018, l'EMA a restreint l'indication du Xofigo en raison d'un risque accru de fractures osseuses et d'un possible risque d'augmentation de la mortalité lorsqu'il est utilisé en association avec l'acétate d'abiraterone et la prednisone/prednisolone chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, asymptomatique ou peu symptomatique.

La HAS a jugé, en 2014 et en 2016, que le Xofigo apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) et le radiopharmaceutique n'a pas été inscrit sur la liste des produits faisant l'objet d'une prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation (article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale). L'utilisation du Xofigo, médicament pourtant jugé prometteur lors des essais cliniques, ne s'est donc pas développée en France.

Par arrêté du 23 septembre 2020, le Xofigo a été depuis inscrit dans la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge au titre de l'arrêté du 28 août 2019 relatif à l'expérimentation faisant évoluer les modalités de

la connaissance de l'utilisation et de la prise en charge des médicaments onéreux administrés par les établissements de santé. Cette inscription pourrait éventuellement relancer son utilisation en France.

L'European Association of Nuclear Medicine (EANM) a publié un guide de procédure pour les traitements des métastases osseuses par le ^{223}Ra [Poeppel 2018]. Il indique que le Xofigo peut contenir des traces d'actinium 227 (période de 21,8 ans), dont l'activité maximale serait précisée par Bayer pour chaque lot.

A 2.6.1. Propriétés physiques

Les propriétés physiques principales du ^{223}Ra sont présentées dans le tableau 23 ci-après.

Tableau 23 : Propriétés physiques principales du ^{223}Ra

Période radioactive	Descendants	Emissions principales du ^{223}Ra ⁷
11,4 jours	^{219}Rn (gaz radioactif) puis 4 radionucléides jusqu'au ^{207}Pb (stable)	α : 5 715 keV et 5 606 keV γ : 269 keV

A 2.6.2. Données disponibles

La littérature a été explorée afin d'en extraire des données quantitatives concernant la rétention et l'excrétion du $^{223}\text{RaCl}_2$. Des données relatives à la radioprotection, dont les débits de dose autour des patients, avec ce médicament ont également été recherchées.

Les sources de données exploitables sont résumées dans le tableau 24 ci-après.

Il y a lieu de noter que les données disponibles portent sur des nombres de patients relativement faibles, alors même que le Xofigo dispose d'une AMM depuis 2013.

Les propriétés pharmacocinétiques décrites dans le résumé des caractéristiques du produit de l'AMM sont issues des deux études ayant fait l'objet des publications de [Carrasquillo 2013] et [Chittenden 2015 ; Taprogge 2019].

Le ^{223}Ra étant utilisé sans vecteur, il est également possible d'utiliser les données des publications 67 et 137 de la CIPR.

Tableau 24 : Données disponibles exploitées

Référence	Effectif	Rétention	Excrétion	Débit de dose
Carrasquillo 2013	10	Courbes sur 7 j environ Données plasma, os, intestins	Urine : première miction Fèces : cumul sur environ 7 jours	-
Dauer 2014		-	-	Entre 0 et 144 h à 0 m, 0,3 m et 1 m
Chittenden 2015	6	Temps de résidence corps entier et plusieurs organes	Urine et fèces : cumul sur 48h	-
Taprogge 2019		Modèle compartimental (os et intestins)	-	-
Yoshida 2016	6	Courbes sur 7 j environ	Courbes sur 48 h (urine) et 72 h (fèces)	-
Pacilio 2016	9	Rétention par les lésions fixant le radium	-	-

⁷ Seules les émissions principales du ^{223}Ra lui-même sont indiquées dans le présent tableau et non celles de ses descendants. Etant donné les courtes périodes de ses descendants, l'état d'équilibre radioactif est atteint rapidement.

A 2.6.3. Débit de dose

Les données de [Dauer 2014] montrent un débit de dose à 1 m, par MBq injecté, de 0,02 et 0,03 $\mu\text{Sv/h}$ en moyenne à respectivement $t = 0$ et $t = 24$ h. Ces valeurs sont inférieures à celles données pour une source ponctuelle nue par [Smith 2012] (0,05 $\mu\text{Sv/h/MBq}$ à 1 m) ou [Delacroix 2006] ($5,8 \cdot 10^{-7}$ $\mu\text{Sv/h/Bq}$ à 30 cm). Cependant, des valeurs ont été mesurées jusqu'à 0,1 $\mu\text{Sv/h/MBq}$ à 1 m par [Dauer 2014], ce qui ne semble pas cohérent et pourrait s'expliquer par des fluctuations assez importantes du bruit de fond dans le lieu où les mesures ont été réalisées.

Le débit de dose maximal mesuré, après injection, à 1 m est de 0,5 $\mu\text{Sv/h}$ pour un groupe comprenant des patients ayant reçu 50, 100 ou 200 kBq/kg, alors que l'AMM donne une posologie de 50 kBq/kg. A 30 cm du patient, le débit de dose le plus élevé mesuré, tous patients confondus dans les 48 h suivant l'administration, est de 2,3 $\mu\text{Sv/h}$.

Les expositions pour les personnes amenées à se trouver à proximité du patient (travailleurs ou entourage du patient) sont donc très faibles.

Dans la publication [Dauer 2014], figurent également des mesures de débit de dose au contact des flacons et des seringues, respectivement 0,6 $\mu\text{Gy/min/MBq}$ et 4,8 $\mu\text{Gy/min/MBq}$. Ces valeurs, très basses par rapport aux valeurs données par Delacroix (respectivement 6,7 et 87 fois plus basses), ont été mesurées avec une chambre d'ionisation (Fluke model 451B-RYR) et ne sont donc pas représentatives du débit de dose reçu par la peau d'une personne manipulant les seringues nues. Les valeurs de Delacroix, bien que calculées et non mesurées, sont donc à retenir : $2,4 \cdot 10^{-4}$ $\mu\text{Sv/h/Bq}$ au contact du flacon et $2,5 \cdot 10^{-2}$ $\mu\text{Sv/h/Bq}$ pour la seringue, soit, pour une activité de 6 MBq environ, respectivement 1,5 mSv/h et 150 mSv/h. Ces valeurs élevées sont notamment dues aux émissions β de forte énergie de la descendance du ^{223}Ra . L'utilisation de protège-flacons et de protège-seringues, d'épaisseur raisonnable (du type de ceux utilisés pour les émetteurs SPECT) est donc nécessaire, comme recommandé par le guide de l'EANM [Poeppel 2018].

A 2.6.4. Rétention

Corps entier

[Carrasquillo 2013] et [Yoshida 2016] ont publié des courbes de rétention pour des petites séries de patients, respectivement 8 et 6 patients. Elles ont été agrégées sur la figure 14 ci-après. Les données publiées par [Carrasquillo 2013] étant corrigées de la décroissance radioactive, cette dernière a été réappliquée sur les courbes de la figure 14.

Pour certains patients, il convient de noter une activité croissante, probablement liée à l'incertitude de mesure. De même, dans les données publiées par [Yoshida 2016], le cumul de la rétention corps entier et de l'activité excrétée par voie fécale dépasse parfois 100% de l'activité administrée.

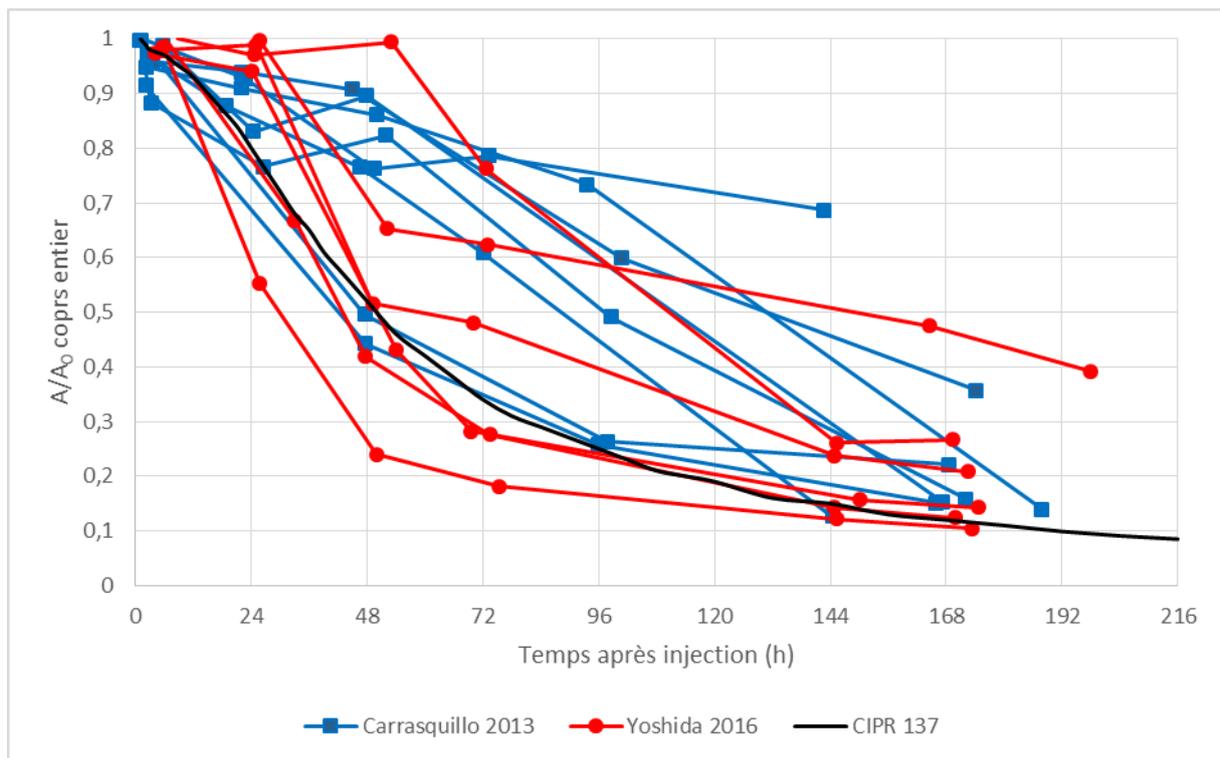


Figure 14 : Fraction d'activité retenue dans le corps entier

Les données disponibles présentent de fortes disparités, à la fois entre études, et entre patients d'une même étude. Pour [Carrasquillo 2013], vers 48 h après l'injection, la rétention est en général comprise entre 75% et 91% (6 patients sur 8), mais descend entre 44 et 49% pour les 2 patients restants. Chez [Yoshida 2016], à 48 h après l'injection, 5 patients sur 6 présentent une rétention de moins de 70 %, le dernier patient se situant à environ 100%. Après 7-8 jours, la rétention varie entre 10 et 60%. Pour un patient de [Carrasquillo 2013], la dernière mesure, à 6 jours, donne une rétention de près de 70% (excrétion quasi nulle).

[Chittenden 2015] donne un temps de résidence corps entier de 154,8 heures, ce qui correspond à une période effective de 107 heures, et à des rétentions à 48 h et 7 jours respectivement de 73% et 43 %. Le modèle compartimental de la CIPR 137 conduit à des valeurs de rétention corps entier de 52% à 48 h et de 12% à 7 jours.

Tableau 25 : Rétention corps entier : comparaison des données issues de la littérature

Référence	Rétention corps entier à 48-54 h	Rétention corps entier à 7-8 j
[Carrasquillo 2013]	75% - 91% pour 6 patients 44% - 48% pour 2 patients	18% - 35% pour 6 patients 56% pour 1 patient
[Yoshida 2016]	24% - 65% pour 5 patients 99% pour 1 patient	10% - 30% pour 5 patients 50% pour 1 patient
[Chittenden 2015] temps de résidence corps entier	73 %	43 %
CIPR 167 : modèle compartimental homme sain	52 %	12 %

Organes

[Carrasquillo 2013] et [Chittenden 2015] montrent que l'activité dans le sang décroît très rapidement. A la fin de l'injection, seulement 9 à 34 % de l'activité reste présente dans le plasma et, après 24h, le sang ne contient plus que de l'ordre de 1% de l'activité (5,1 % au maximum).

L'activité est transférée majoritairement vers :

- l'os : [Yoshida 2016] note une rétention, dans l'os, de 52 % en moyenne à 2 h et [Chittenden 2015] de 61 % à 4 h. Les données de [Yoshida 2016] montrent que les variations entre patients en termes de rétention dans l'os sont moindres que pour la rétention corps entier. Toutefois, [Taprogge 2019] note que certains patients fixent beaucoup plus le ²²³Ra au niveau osseux du fait d'une large dissémination de métastases osseuses ;
- le tractus gastro-intestinal avec un passage rapide dans l'intestin grêle (40 % de l'activité présente à 4 h et temps de résidence de 6,8 h selon Chittenden) et un séjour plus long dans le gros intestin (temps de résidence de 29 h selon Chittenden). [Carrasquillo 2013] explique que, pour le patient qui présente une rétention corps entier quasiment totale à 6 jours, la fraction d'activité dans les intestins à 24 h était similaire aux autres patients.

[Chittenden 2015] et [Yoshida 2016] n'ont pas observé de fixation significative au niveau des autres organes, notamment le foie et les reins.

[Pacilio 2016] s'est intéressé à la fixation jusqu'à 24 jours après injection par les métastases osseuses pour lesquelles il a déterminé une période effective de décroissance de l'activité de 8,2 jours (entre 5,5 et 11,4 jours selon les lésions), après une phase de fixation rapide (période effective de 2,2 heures).

A 2.6.5. Excrétion urinaire

Les différentes publications sont en accord pour considérer l'excrétion urinaire comme largement minoritaire par rapport à l'excrétion fécale (paragraphe A 2.6.6 ci-après). [Carrasquillo 2013] a évalué une excrétion urinaire autour de 5% de l'activité injectée (entre 2% et 11%) lors de la première miction. Toutefois, cette excrétion a été mesurée par différence entre 2 comptages corps entier et est donc probablement entachée d'une grande incertitude. Par la mesure des urines, [Chittenden 2015] a déterminé une excrétion autour de 2% de l'activité injectée pendant les premières 48 heures. Cet ordre de grandeur est confirmé par [Yoshida 2016] avec moins de 2% de l'activité en moyenne excrétée dans les 48 h post injection, dont plus de la moitié en 8 heures.

Le modèle de la CIPR 137 donne une excrétion urinaire cumulée de 2,1%.

A 2.6.6. Excrétion fécale

Avec le dichlorure de radium, l'élimination fécale est la voie prépondérante. [Carrasquillo 2013] n'a pas réalisé de mesure de l'activité des fèces mais a estimé, à partir de l'imagerie, la présence de radium dans les différentes parties des intestins (de 43 à 61% de l'activité injectée dans le gros intestin 24 h après injection).

[Chittenden 2015] donne une excrétion fécale cumulée sur les premières 48 h de 13% de l'activité initiale, obtenue par collecte et mesure des fèces. Cette valeur diffère de celle de [Yoshida 2016] pour qui, pour 5 patients sur 6, l'activité excrétée cumulée se situe entre 40 et 90% à 48 h (moins de 10% pour le sixième patient). Les données de [Yoshida 2016] et [Chittenden 2015], ainsi que les données issues du modèle compartimental de la CIPR 137, sont présentées sur la figure 15 ci-après.

Les activités mesurées dans les intestins à 24 h étant semblables entre l'étude américaine et l'étude japonaise, il est probable que la différence d'excrétion soit liée à la fréquence de défécation des patients.

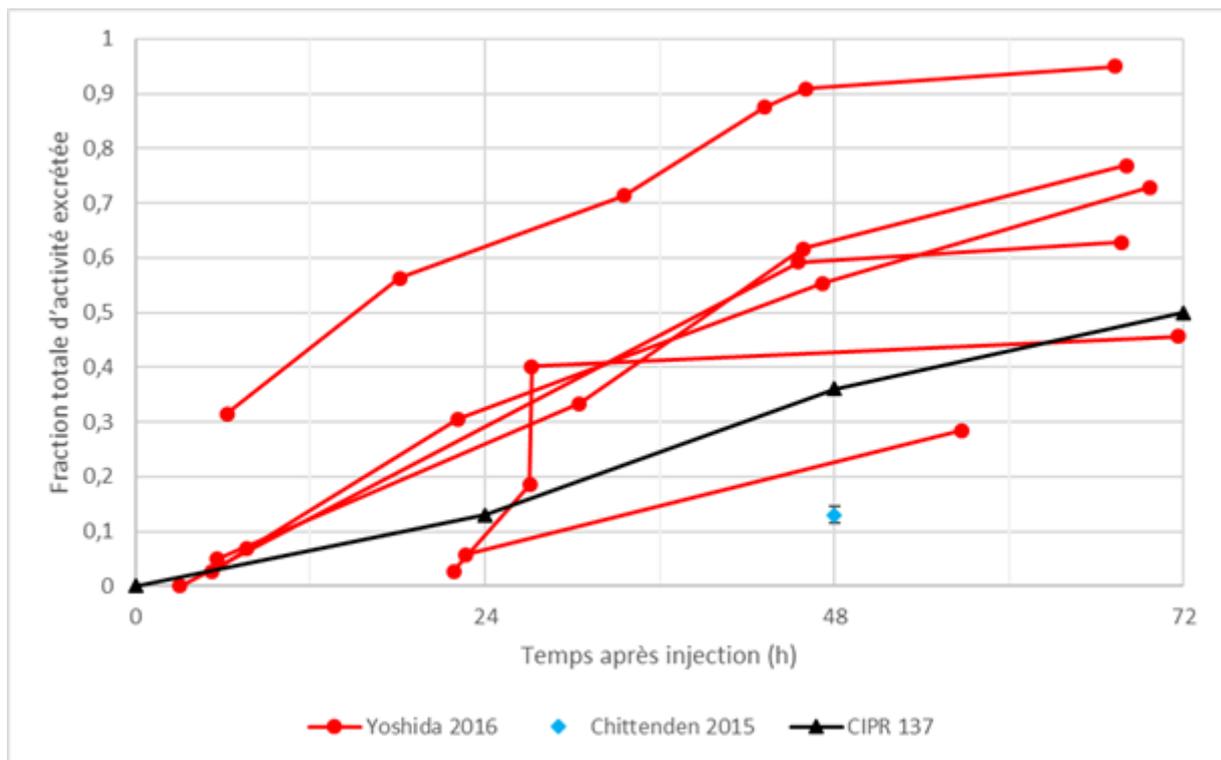


Figure 15 : Fraction totale (cumulée) de l'activité excrétée.

Le modèle de la CIPR 137 donne une excrétion fécale cumulée totale de 71,4%. Cette valeur semble pertinente pour le groupe de patients de [Carasquillo 2013] dont la rétention corps entier est supérieure à celle du modèle CIPR ou celui de [Chittenden 2015] dont l'excrétion est nettement inférieure. Dans les données de [Yoshida 2016], plus de la moitié des patients ont une excrétion fécale supérieure à celle du modèle CIPR. Il est néanmoins à noter que, pour certains de ces patients, la somme de la fraction retenue et de la fraction excrétée est supérieure à 100% et que l'excrétion ou la rétention pourraient donc être surestimées.

L'ensemble des études montre que l'excrétion dans les premières 24 heures est très limitée, voire nulle pour certains patients.

A 2.6.7. Modèle compartimental

La CIPR 67 propose un modèle compartimental basé sur des données sur l'homme sain et sur l'animal. Ce modèle a été légèrement modifié par la CIPR 137 (reins et foie).

A partir des données de 6 patients, [Taprogge 2019] propose un modèle compartimental propre aux patients traités par Xofigo. Ce modèle est simplifié par rapport à celui de la CIPR, avec un nombre de compartiments limité au sang, à l'os, aux intestins et au reste du corps.

A 2.6.8. Dosimétrie

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Xofigo donne une table de coefficients de dose aux organes, calculés d'après les données de biodistribution clinique à l'aide du logiciel OLINDA/EXM, qui utilise l'algorithme MIRD. Ces données sont reprises dans le guide de procédure EANM [Poeppel 2018].

[Lassmann 2013] a publié des coefficients de dose aux organes calculés à partir du modèle compartimental de la CIPR 67, qui correspond à l'homme sain. Il convient de noter que ces coefficients ont été calculés à partir des facteurs S de la CIPR 30, qui ont été révisés dans la CIPR 133 suite à la modification de la modélisation des os de la CIPR 110. Ces coefficients sont plus élevés que ceux du RCP du Xofigo.

[Pacilio 2016] s'est intéressé à la dosimétrie des métastases osseuses, après une injection de 50 kBq/kg (soit 3,5 MBq pour un patient de 70 kg) pour lesquelles il détermine des doses absorbées entre 0,2 et 1,9 Gy, ce qui correspondrait à une dose pondérée par l'EBR entre 1,1 et 9,3 Gy en prenant une valeur d'efficacité biologique relative (EBR) de 5.

Ces modèles ne prennent pas en compte les hétérogénéités de dose au sein d'un organe liées à la distribution du radium dans les structures de l'organe.

A 2.6.9. Variabilité interindividuelle

Une variabilité interindividuelle des rétentions et des excrétions est observée. Celle-ci semble liée avec l'excrétion fécale du ^{223}Ra , le transit intestinal conditionnant son excrétion plus ou moins rapide. Toutefois, d'une part les patients ne présentent dès l'injection qu'un très faible risque d'exposition externe pour leur entourage, d'autre part l'excrétion est faible dans les premières 24 heures qui suivent l'injection. Ceci rend une hospitalisation, dans un but de collecte des rejets sous forme de selles, peu pertinente. La variabilité des données de rétention et d'excrétion a ainsi peu d'impact sur la prise en charge des patients.

A 2.6.10. Références de l'annexe A 2.6 (^{223}Ra)

Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Pandit-Taskar N, Humm JL, Rathkopf DE, Slovin SF, Williamson MJ, Lacuna K, Aksnes AK, Larson SM, Scher HI, Morris MJ. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ^{223}Ra -dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Sep;40(9):1384-93. doi: 10.1007/s00259-013-2427-6.

Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, Lewington VJ, Pratt BE, Johnson B, Flux GD. A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of ^{223}Ra -Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *J Nucl Med*. 2015 Sep;56(9):1304-9. doi: 10.2967/jnumed.115.157123.

Dauer LT, Williamson MJ, Humm J, O'Donoghue J, Ghani R, Awadallah R, Carrasquillo J, Pandit-Taskar N, Aksnes AK, Biggin C, Reinton V, Morris M, St Germain J. Radiation safety considerations for the use of $^{223}\text{RaCl}_2$ DE in men with castration-resistant prostate cancer. *Health Phys*. 2014 Apr;106(4):494-504. doi: 10.1097/HP.0b013e3182a82b37.

ICRP, 1993. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides - Part 2 Ingestion Dose Coefficients. ICRP Publication 67. *Ann. ICRP* 23 (3-4).

ICRP, 1979. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP Publication 30 (Part 1). *Ann. ICRP* 2 (3-4).

ICRP, 2016. The ICRP computational framework for internal dose assessment for reference adults: specific absorbed fractions. ICRP Publication 133. *Ann. ICRP* 45(2), 1-74.

ICRP, 2017. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3. ICRP Publication 137. *Ann. ICRP* 46(3/4).

Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of ^{223}Ra -chloride: dose to normal organs and tissues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jan;40(2):207-12. doi: 10.1007/s00259-012-2265-y.

Pacilio M, Ventroni G, De Vincentis G, Cassano B, Pellegrini R, Di Castro E, Frantellizzi V, Follacchio GA, Garkavaya T, Lorenzon L, Ialongo P, Pani R, Mango L. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting (^{223}Ra)-dichloride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan;43(1):21-33. doi: 10.1007/s00259-015-3150-2.

Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, Becherer A, Bockisch A, Fricke E, Geworski L, Heinzel A, Krause BJ, Krause T, Mitterhauser M, Sonnenschein W, Bodei L, Delgado-Bolton RC, Gabriel M. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May;45(5):824-845.

Taprogge J, Murray I, Gear J, Chittenden SJ, Parker CC, Flux GD. Compartmental Model for ^{223}Ra -Dichloride in Patients With Metastatic Bone Disease From Castration-Resistant Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Nov 15;105(4):884-892. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.07.022.

Yoshida K, Kaneta T, Takano S, Sugiura M, Kawano T, Hino A, Yamamoto T, Shizukuishi K, Kaneko M, Zurth C, Inoue T. Pharmacokinetics of single dose radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Ann Nucl Med*. 2016 Aug;30(7):453-60. doi: 10.1007/s12149-016-1093-8.

Delacroix D, Guerre JP, Leblanc P. Guide pratique Radionucléides et Radioprotection. EDP Sciences, 2006. - 262 p.

A 2.7. ^{166}Ho

A 2.7.1. Propriétés physiques

Les propriétés physiques principales de l'holmium 166 (^{166}Ho) sont présentées dans le tableau 26 ci-après.

Tableau 26 : Propriétés physiques principales de l' ^{166}Ho

Période radioactive	Descendant	Emissions principales
26,8 h	^{166}Er (stable)	β^- : 1855 keV et 1774 keV γ : 81 keV

A 2.7.2. Données disponibles

La littérature a été explorée afin d'en extraire des données quantitatives pertinentes au regard de la radioprotection pour les médicaments radiopharmaceutiques (ou DMIA) administrés chez l'Homme contenant de l' ^{166}Ho : rétention, excrétion, débits de dose autour des patients et doses aux organes.

Il convient de noter que les publications disponibles sont en nombre restreint et que les études incluent un faible nombre de patients. La liste des études exploitées est présentée dans le tableau 27 ci-après, accompagnée des vecteurs, leur application clinique et l'effectif pris en compte dans les études.

Il convient également de noter que, mis à part le cas des microsphères, les études exploitées ont été publiées il y a plus de 15 ans (avant 2006). Les 3 médicaments radiopharmaceutiques (i.e. ceux contenant les vecteurs DOTMP, Chitosane et Hydroxyde Ferrique) n'ont pas été autorisés en France. Néanmoins, cette autorisation étant possible dans le futur, ces données ont été retenues pour la présente fiche.

Tableau 27 : Publications disponibles exploitées pour le recueil des données biologiques pour les vecteurs marqués à l'¹⁶⁶Ho

Référence	Vecteur	Application clinique	Effectif
Bayouth 1995	DOTMP ⁸	Myélome multiple (traitement de la moelle osseuse)	6
Breitz 2006			12
Song 2001	Chitosane	Synoviorthèse	16
Preitfellner 2003	Hydroxyde ferrique	Synoviorthèse	16
Drescher 2020	Microsphères de type PLLA (poly-L-lactic acid)	Radioembolisation hépatique	4

Les modes d'administration des radiopharmaceutiques (ou DMIA), objets des publications listées dans le tableau 27 ci-avant, sont de nature diverses :

- injection intra veineuse pour le vecteur DOTMP ;
- injection intra articulaire pour le chitosane et l'hydroxyde ferrique ;
- injection intra artérielle hépatique pour les microsphères.

Par conséquent, les données de biocinétique étant fortement dépendantes du mode d'administration, la comparaison de données biologiques entre ces vecteurs semble peu pertinente. En effet, il n'est pas approprié de comparer la méthode d'injection intraveineuse du DOTMP, qui suit une biodistribution de manière systémique, à l'injection intra-artérielle des microsphères qui ont vocation à rester dans le foie de manière permanente.

Toutefois, une comparaison de certains types de données communes présentes dans les publications de [Bayouth 1995] et [Breitz 2006] a été réalisée, du fait du vecteur et du mode d'administration identiques (DOTMP).

La présente fiche présente tout d'abord les données recueillies pour le vecteur DOTMP marqué à l'¹⁶⁶Ho puis celles recueillies dans chacune des publications pour les autres vecteurs.

A 2.7.3. Données biologiques pour le vecteur DOTMP : études de [Bayouth 1995] et [Breitz 2006]

A 2.7.3.1. Activités injectées

Dans les deux études précitées, les activités administrées aux patients sont du même ordre de grandeur, à savoir une cinquantaine de GBq :

- 19,2 à 77,7 GBq dans l'étude [Bayouth 1995] ;
- 38 à 67 GBq dans l'étude [Breitz 2006].

A 2.7.3.2. Rétention corps entier

La rétention corps entier pour l'étude de [Bayouth 1995] est présentée sur la figure 16 ci-après.

⁸ Le DOTMP (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetramethylene-phosphonic acid) est un vecteur métabolisé à la surface des os

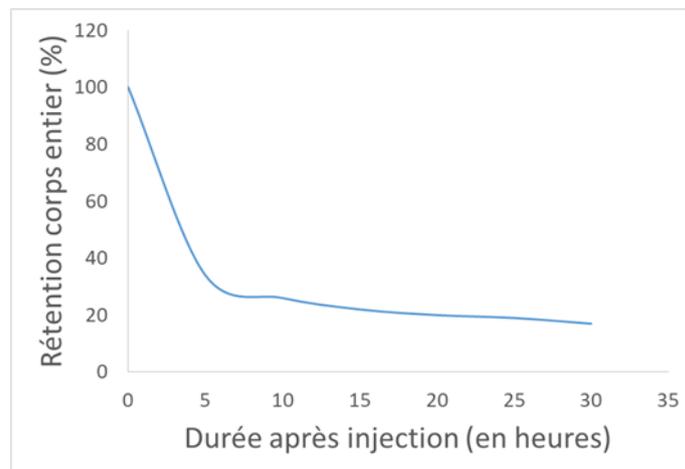


Figure 16 : Rétention du corps entier en fonction de la durée après injection, d'après [Bayouth 1995]

Cinq heures après l'injection, l'activité encore présente dans le patient est de 34 % de l'activité injectée. A partir de 10 h après l'injection, elle est de 26 % puis décroît plus lentement.

A 2.7.3.3. Excrétion urinaire

La figure 17 ci-après présente les données d'excrétion urinaire des patients pour les deux études.

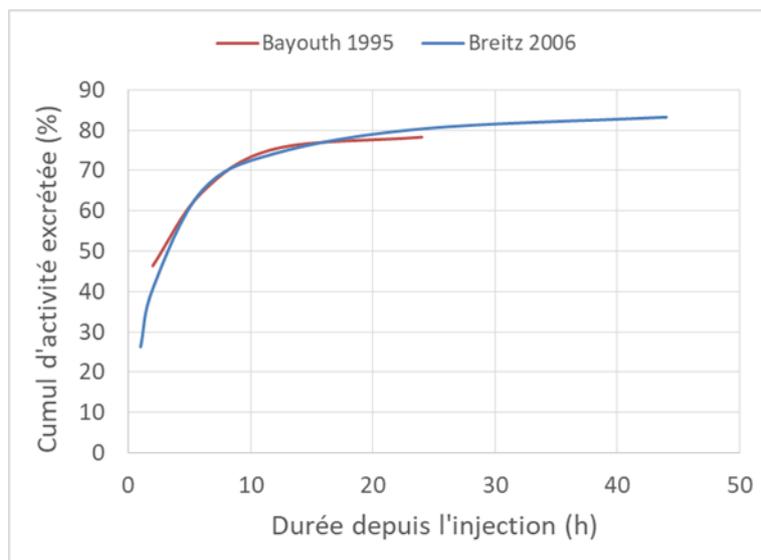


Figure 17 : Cumul d'activité excrétée dans les urines en fonction de la durée après injection, d'après [Bayouth 1995] et [Breitz 2006]

L'excrétion urinaire est similaire pour les deux études sur la période commune (de 2 à 44 h après l'injection). Dans les 2-3 h après injection, 50 % de l'activité injectée a été excrétée dans les urines. Ensuite, au bout de 24 h après l'injection, 75-85 % de l'activité a été excrétée. Pour l'étude de [Breitz 2006], la première vidange a lieu au plus tard à 1,3 h (patient dont la miction est la plus tardive), et l'activité excrétée lors de cette vidange est 26 % \pm 12 %.

A 2.7.3.4. Doses aux organes

Les organes recevant les doses les plus élevées sont présentés, pour l'étude de [Breitz 2006], dans le tableau 28 ci-après. L'ensemble des autres organes a reçu une dose médiane inférieure à 1 Gy.

Tableau 28 : Organes recevant le plus de dose après une injection de ¹⁶⁶Ho-DOTMP, d'après [Breitz 2006]

Organe	Dose absorbée médiane par unité d'activité administrée (Gy/GBq)	Ecart-type de la dose absorbée par unité d'activité administrée (Gy/GBq)	Dose absorbée (Gy) : médiane et intervalle (si disponible)
Surface des os	0,920	0,165	43 ([39 ; 57])
Moelle osseuse	0,517	0,082	24
Paroi vésicale	0,291	0,015	14 ([10 ; 20])
Reins	0,045	0,0121	2,1

A titre de comparaison, la dose moyenne reçue par la moelle osseuse (par unité d'activité administrée) dans l'étude de [Bayouth 1995] est de 0,65 Gy/GBq (moyenne sur 6 patients), du même ordre de grandeur que celle pour l'étude de [Breitz 2006] de 0,517 Gy/GBq.

A 2.7.4. Etude de [Song 2001] : Chitosane (synoviorthèse)

Dans cette étude, trois groupes de patients ont reçu respectivement une activité administrée de 370, 555 ou 740 MBq.

Le tableau 29 ci-après présente les activités extra-articulaires pour quatre régions anatomiques en fonction du temps, moyennées sur les 3 niveaux d'activités administrés.

Tableau 29 : Activités extra-articulaires en % de l'activité injectée présentes dans 4 régions anatomiques à différents temps après l'injection, d'après [Song 2001]

Durée après l'injection (heures)	Activité dans le cerveau (%)	Activité dans les poumons (%)	Activité dans l'abdomen (%)	Activité dans le pelvis (%)
4	0,17	0,31	0,39	0,44
24	0,22	0,42	0,53	0,55
72	0,51	0,87	0,92	0,94
168	1,55	2	1,92	1,9

L'activité extra-articulaire, bien que faible, ne semble néanmoins pas complètement négligeable. L'activité extra-articulaire maximale se trouve dans les poumons après 168 h après l'injection et correspond à 2 % de l'activité injectée, soit de l'ordre d'une dizaine de MBq.

Le tableau 30 ci-après présente l'évolution de l'excrétion urinaire en fonction du temps pour les trois niveaux d'activité injectée.

Tableau 30 : Cumul d'excrétion urinaire à différents instants après l'injection, d'après [Song 2001]

Durée après l'injection (heures)	Cumul d'activité excrétée (en % de l'activité injectée)		
	Patients ayant reçu 370 MBq	Patients ayant reçu 555 MBq	Patients ayant reçu 740 MBq
6	$1,3 \cdot 10^{-2}$	$8,2 \cdot 10^{-3}$	$8,8 \cdot 10^{-4}$
12	$1,8 \cdot 10^{-2}$	$2,0 \cdot 10^{-3}$	$1,6 \cdot 10^{-3}$
24	$2,2 \cdot 10^{-2}$	$4,4 \cdot 10^{-3}$	$2,3 \cdot 10^{-3}$
48	$2,7 \cdot 10^{-2}$	$7,4 \cdot 10^{-3}$	$3,6 \cdot 10^{-3}$
72	$3,1 \cdot 10^{-2}$	$9,5 \cdot 10^{-3}$	$4,5 \cdot 10^{-3}$

Le cas pour lequel l'excrétion est la plus élevée en termes de pourcentage, mais également en valeur absolue, correspond à l'activité excrétée par les patients auxquels ont été administrés 370 MBq et s'élève à 0,031 % de l'activité injectée. Ceci correspond à une activité excrétée de 0,11 MBq au cours des 72 heures de recueil des urines.

A 2.7.5. Etude de [Preitfellner 2003] : hydroxide ferrique (synoviorthèse)

Seules des données succinctes contenues dans le résumé de cet article sont présentées dans le présent paragraphe, à savoir le débit de dose autour du patient à différentes distances.

Dans cette étude, l'activité moyenne injectée est de 900 ± 100 MBq.

Dix minutes après l'injection, les débits de dose autour du patient ont été de 11,9 μ Sv/h, 3,5 μ Sv/h et 1 μ Sv/h respectivement à 50 cm, 1 m et 2 m du patient.

A 2.7.6. Etude de [Drescher 2020] : microsphères

Dans cette étude, les activités administrées varient de 1,52 à 3,3 GBq.

Les activités excrétées dans les urines et les selles jusqu'à 24h après l'injection sont présentées dans le tableau 31 ci-après.

Tableau 31 : Excrétions par voie urinaire et fécale, d'après [Drescher 2020]

Durée après l'injection (heures)	Activité excrétée moyenne (kBq)		Activité excrétée moyenne (% de l'activité injectée)	
	Voie urinaire	Voie fécale	Voie urinaire	Voie fécale
0-24h	41 (de 11 à 74)	2,0 (de 0,5 à 4,7)	2.10^{-3} (de 0 à 4.10^{-3})	1.10^{-4} (de 1.10^{-5} à $2,6.10^{-4}$)

L'étude de [Drescher 2020] contient des données d'excrétion sur une deuxième durée, à savoir entre 24 h et 48 h, mais elles ne sont pas exposées dans la présente fiche car un problème de cohérence a été détecté. Cette absence de donnée sur une période plus longue n'est pas un problème étant donné le niveau d'excrétion très faible (inférieur à 50 kBq).

D'après le tableau 31 ci-avant, le niveau d'activité excrétée par la voie fécale est très largement inférieur à celui de la voie urinaire.

L'excrétion totale au bout de 24 h est en moyenne de 43 kBq, soit 0,0021 % de l'activité injectée.

A 2.7.7. Références de l'annexe A 2.7 (^{166}Ho)

Bayouth JE, Macey DJ, Kasi LP, Garlich JR, McMillan K, Dimopoulos MA, Champlin RE. Pharmacokinetics, dosimetry and toxicity of holmium-166-DOTMP for bone marrow ablation in multiple myeloma. J Nucl Med. 1995 May;36(5):730-7.

Song J, Suh CH, Park YB, Lee SH, Yoo NC, Lee JD, Kim KH, Lee SK. A phase I/IIa study on intra-articular injection of holmium-166-chitosan complex for the treatment of knee synovitis of rheumatoid arthritis. Eur J Nucl Med. 2001 Apr;28(4):489-97.

Preitfellner J, Pirich C, John P, Ofluoglu S, Sinzinger H, Havlik E. Strahlenexposition in der Umgebung von Patienten bei Radiosynoviorthese mit (^{166}Ho)-Eisenhydroxid [Radiation doses deriving from patients treated with (^{166}Ho)-ferric hydroxide]. Nuklearmedizin. 2003 Dec;42(6):251-4. German.

Breitz HB, Wendt RE 3rd, Stabin MS, Shen S, Erwin WD, Rajendran JG, Eary JF, Durack L, Delpassand E, Martin W, Meredith RF. ^{166}Ho -DOTMP radiation-absorbed dose estimation for skeletal targeted radiotherapy. J Nucl Med. 2006 Mar;47(3):534-42.

Drescher R, Kühnel C, Seifert P, Gühne F, Freesmeyer M. Renal and Intestinal Excretion of ^{90}Y and ^{166}Ho After Transarterial Radioembolization of Liver Tumors. AJR Am J Roentgenol. 2020 May;214(5):1158-1164.

A 2.8. ²²⁵Ac

A 2.8.1. Propriétés physiques

Les propriétés physiques principales de l'²²⁵Ac sont présentées dans le tableau 32 ci-après.

Tableau 32 : Propriétés physiques principales de l' ²²⁵Ac

Période radioactive	Descendants	Emissions principales de l' ²²⁵ Ac ⁹
9,92 jours	²²¹ Fr (radioactif) puis 5 radionucléides jusqu'au ²⁰⁹ Bi (stable)	α : 5 830 keV et 5 792 keV γ : 100 keV et 150 keV

A 2.8.2. Données cliniques

La littérature a été explorée afin de trouver des données quantitatives concernant la biodistribution chez l'Homme, le débit de dose autour du patient, la rétention et l'excrétion. Aucune de ces données quantitatives ne semble disponible dans la littérature à la connaissance de l'IRSN.

A titre indicatif, deux publications présentent quelques données de doses absorbées aux organes :

- [Kratochwil 2017], concernant le ²²⁵Ac-PSMA-617, indique que les doses absorbées (par unité d'activité administrée) au niveau des glandes salivaires, les reins et la moelle osseuse, sont 2,33 Sv/MBq, 0,74 Sv/MBq et 0,05 Sv/MBq respectivement (après application d'un facteur d'efficacité biologique relative égal à 5) ;
- [Gosewisch 2020], concernant le ²²⁵Ac-PSMA-I&T, indique que les doses absorbées (par unité d'activité administrée) au niveau des reins droit et gauche sont respectivement de 0,17 Sv/MBq et 0,18 Sv/MBq (après application d'un facteur d'efficacité biologique relative égal à 5).

D'après la base mondiale d'essais cliniques ClinicalTrials.gov, seuls 9 essais cliniques mettant en jeu l'²²⁵Ac ont été recensés dans le monde :

- un seul semble terminé ;
- sept sont en cours ;
- un n'a pas encore commencé.

Les médicaments radiopharmaceutiques relatifs à ces essais cliniques concernent principalement le ²²⁵Ac-Lintuzumab, et, dans une moindre mesure, le ²²⁵Ac-PSMA, le ²²⁵Ac-FPI1434 et le ²²⁵Ac-J591. Les éventuelles données quantitatives, si elles existent, pour les patients inclus dans ces essais cliniques, ne semblent pas pour le moment avoir été publiées.

A défaut de données quantitatives chez l'Homme, des données qualitatives chez l'Homme ont été trouvées dans quatre publications relatives à l'administration de ²²⁵Ac-Lintuzumab ([Jurcic 2011], [Jurcic 2014] et [Atallah 2017]) et de ²²⁵Ac-PSMA-617 ([Kratochwil 2016]) :

- les effets indésirables du traitement ²²⁵Ac-Lintuzumab sont principalement hématologiques (myélosuppression) et hépatiques ;
- l'effet indésirable majeur du traitement ²²⁵Ac-PSMA-617 est la xérostomie (fonctionnement anormal des glandes salivaires) ; des toxicités hématologiques n'ont pas été observées pour ce traitement.

⁹ Seules les émissions principales de l'²²⁵Ac lui-même sont indiquées dans le présent tableau et non celles de ses descendants. Etant donné les courtes périodes de ses descendants, l'état d'équilibre radioactif est atteint rapidement.

A 2.8.3. Données précliniques

La littérature mentionne quelques données quantitatives précliniques en termes de biodistribution, de doses aux organes, de rétention et d'excrétion pour les médicaments à l'actinium-225.

Cependant, la transférabilité préclinique-clinique de ces données quantitatives reste un exercice complexe et souvent entaché d'une incertitude élevée. Pour ces raisons, les données quantitatives précliniques ne sont pas présentées dans cette fiche.

En revanche, les organes à risques majoritaires ainsi que les toxicités éventuelles de ces traitements à l'actinium-225 sont présentées. Les données de 10 publications concernant le petit animal (neuf publications) et le singe (une publication, [Miederer 2004]) ont été recueillies.

Le tableau 33 ci-après présente ces données en termes d'organes à risques classés par ordre décroissant de la fixation du médicament radiopharmaceutique, et les toxicités relevées dans les études.

Tableau 33 : Organes à risques et toxicités pour certains traitements avec des médicaments radiopharmaceutiques à l'²²⁵Ac, obtenus à parti d'études précliniques

Référence	Radiopharmaceutique	Indication clinique	Organes à risque par ordre décroissant (fixation)	Toxicités relevées
[Miederer 2004] [Schwartz 2011]	²²⁵ Ac-HuM195	Cancers hématologiques	Rein (cortex rénal), sang	-
[Miederer 2008]	²²⁵ Ac-DOTATOC	Tumeurs neuroendocrines	Reins, foie, pancréas	Nécrose rénale tubulaire aiguë
[Behling 2016]	²²⁵ Ac-E4G10	Glioblastome	Foie, rate, sang	-
[Kelly 2019]	²²⁵ Ac-RPS-074	Cancer de la prostate	Sang, reins, poumons, foie, rate	Pas de toxicité à ce niveau de doses injectées
[Bicack 2020]	²²⁵ Ac-hu11B6	Cancer de la prostate	Reins, poumons, intestins, glandes salivaires	Peu de toxicités
[Cortez 2020]	²²⁵ Ac-DOTA-anti-VLA-4	Mélanome métastatique	Rate, foie, fémur	-
[Kelly 2020]	²²⁵ Ac-DOTA-hTAB004	Cancer du sein	Rate, foie, poumons, reins	Pas de toxicités sévères
[Puttemans 2020]	²²⁵ Ac-2Rs15d	Métastases cérébrales des cancers du sein	Reins, foie (minoritaire)	Dilatation tubulaire avec diffusion légère (reins)
[Watabe 2020]	²²⁵ Ac-FAPI-04	Cancer du pancréas	Reins, foie, intestin	Pas de toxicités observés

Bien que les organes à risques et les toxicités soient spécifiques à chaque médicament et ne dépendent pas uniquement du radionucléide, les organes à risques majoritaires des traitements à l'²²⁵Ac sont les reins, le foie, la rate, le sang et les poumons. Les toxicités majoritaires sont d'ordre rénal.

A 2.8.4. Références de l'annexe A 2.8 (²²⁵Ac)

Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Bronzel M, Apostolidis C, Weichert W, Haberkorn U, Giesel FL, Morgenstern A. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. J Nucl Med. 2017 Oct;58(10):1624-1631.

Gosewisch A, Schleske M, Gildehaus FJ, Berg I, Kaiser L, Brosch J, Bartenstein P, Todica A, Ilhan H, Böning G. Image-based dosimetry for ²²⁵Ac-PSMA-I&T therapy using quantitative SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Sep 21.

Joseph G. Jurcic, Todd L. Rosenblat, Michael R. McDevitt, Neeta Pandit-Taskar, Jorge A. Carrasquillo, Suzanne M. Chanel, Kevin Zikaras, Mark G. Frattini, Peter G. Maslak, Dragan Cicic, Steven M. Larson, David A. Scheinberg; Phase I Trial of the Targeted Alpha-Particle Nano-Generator Actinium-225 (225Ac)-Lintuzumab (Anti-CD33; HuM195) in Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood* 2011; 118 (21): 768.

Jurcic JG, Rosenblat TL. Targeted alpha-particle immunotherapy for acute myeloid leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e126-31.

Ehab Atallah, Mark Berger, Joseph Jurcic, Gail Roboz, William Tse, Raya Mawad, David Rizzieri, Kebede Begna, Johnnie Orozco, Michael Craig, Moshe Yair Levy, Laura Finn, Khan Sharif, Alexander Perl, Jae Park, A Phase 2 Study of Actinium-225 (225Ac)-lintuzumab in Older Patients with Untreated Acute Myeloid Leukemia (AML), *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, Volume 50, Issue 1, Supplement, 2019, Page S37

Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, Kopka K, Apostolidis C, Haberkorn U, Morgenstern A. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Dec;57(12):1941-1944.

Miederer M, McDevitt MR, Sgouros G, Kramer K, Cheung NK, Scheinberg DA. Pharmacokinetics, dosimetry, and toxicity of the targetable atomic generator, 225Ac-HuM195, in nonhuman primates. *J Nucl Med*. 2004 Jan;45(1):129-37.

Schwartz J, Jaggi JS, O'Donoghue JA, Ruan S, McDevitt M, Larson SM, Scheinberg DA, Humm JL. Renal uptake of bismuth-213 and its contribution to kidney radiation dose following administration of actinium-225-labeled antibody. *Phys Med Biol*. 2011 Feb 7;56(3):721-33.

Miederer M, Henriksen G, Alke A, Mossbrugger I, Quintanilla-Martinez L, Senekowitsch-Schmidtke R, Essler M. Preclinical evaluation of the alpha-particle generator nuclide 225Ac for somatostatin receptor radiotherapy of neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2008 Jun 1;14(11):3555-61.

Behling K, Maguire WF, López Puebla JC, Sprinkle SR, Ruggiero A, O'Donoghue J, Gutin PH, Scheinberg DA, McDevitt MR. Vascular Targeted Radioimmunotherapy for the Treatment of Glioblastoma. *J Nucl Med*. 2016 Oct;57(10):1576-1582.

Kelly JM, Amor-Coarasa A, Ponnala S, Nikolopoulou A, Williams C Jr, Thiele NA, Schlyer D, Wilson JJ, DiMagno SG, Babich JW. A Single Dose of 225Ac-RPS-074 Induces a Complete Tumor Response in an LNCaP Xenograft Model. *J Nucl Med*. 2019 May;60(5):649-655.

Bicak M, Lückerrath K, Kalidindi T, Phelps ME, Strand SE, Morris MJ, Radu CG, Damoiseaux R, Peltola MT, Peekhaus N, Ho A, Veach D, Malmborg Hager AC, Larson SM, Lilja H, McDevitt MR, Klein RJ, Ulmert D. Genetic signature of prostate cancer mouse models resistant to optimized hK2 targeted α -particle therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Jun 30;117(26):15172-15181.

Cortez A, Josefsson A, McCarty G, Shtekler AE, Rao A, Austin Z, Nedrow JR. Evaluation of [225Ac]Ac-DOTA-anti-VLA-4 for targeted alpha therapy of metastatic melanoma. *Nucl Med Biol*. 2020 Jul 28;88-89:62-72.

Kelly VJ, Wu ST, Gottumukkala V, Coelho R, Palmer K, Nair S, Erick T, Puri R, Ilovich O, Mukherjee P. Preclinical evaluation of an 111In/225Ac theranostic targeting transformed MUC1 for triple negative breast cancer. *Theranostics*. 2020 May 25;10(15):6946-6958.

Puttemans J, Dekempeneer Y, Eersels JL, Hanssens H, Debie P, Keyaerts M, Windhorst AD, van der Aa F, Lecocq Q, Breckpot K, Morgenstern A, Bruchertseifer F, Lahoutte T, Devoogdt N, D'Huyvetter M. Preclinical Targeted α - and β --Radionuclide Therapy in HER2-Positive Brain Metastasis Using Camelid Single-Domain Antibodies. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 21;12(4):1017.

Watabe T, Liu Y, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, Lindner T, Ooe K, Toyoshima A, Nagata K, Shimosegawa E, Haberkorn U, Kratochwil C, Shinohara A, Giesel F, Hatazawa J. Theranostics Targeting Fibroblast Activation Protein in the Tumor Stroma: 64Cu- and 225Ac-Labeled FAPI-04 in Pancreatic Cancer Xenograft Mouse Models. *J Nucl Med*. 2020 Apr;61(4):563-569.

Annexe 3. Les vecteurs des médicaments radiopharmaceutiques (ou DMIA)

A 3.1. Les petites molécules : PSMA-11, PSMA-617 et FAPI-04

A 3.1.1. PSMA-11

Le PSMA-11 est une molécule de masse relativement faible (1 014 g/mol) qui cible l'antigène PSMA grâce à la fonction urée du groupement Glu-urée-Lys présent dans la structure du vecteur (Green 2017). Depuis son introduction en 2011, le ^{68}Ga -PSMA-11 (ou ^{68}Ga -HBED-CC, cf. figure 18 ci-après) est le traceur PSMA le plus utilisé pour la caractérisation (Walker 2020) et la stadification initiale du cancer de la prostate en raison de ses performances supérieures aux modalités d'imagerie conventionnelles, en particulier chez des patients présentant de faibles concentrations en antigène prostatique spécifique PSA. L'imagerie au ^{68}Ga -PSMA-11 constitue également la technique de choix chez les patients en récidence (Walker 2020).

A 3.1.2. PSMA-617

Parmi les ligands spécifiques de la prostate, le PSMA-617 (appelé également vipivotide tetraxetan, cf. figure 18 ci-après) de masse moléculaire d'environ 1 042 g/mol, qui a été développé au Centre allemand de recherche sur le cancer de Heidelberg (DKFZ), présente une des plus fortes affinités de liaison avec le PSMA et une internalisation très efficace dans les cellules de carcinome de la prostate. Ainsi, le couplage du PSMA-617 à l'agent chélateur DOTA (acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane- 1,4,7,10-tétraacétique) permet le marquage de ce vecteur soit à des radionucléides à visée diagnostique (^{68}Ga) ou des radiolanthanides d'intérêt thérapeutique (tels que le ^{177}Lu). Les molécules qui en résultent constituent des médicaments radiopharmaceutiques particulièrement prometteurs pour la gestion du cancer de la prostate (Das 2016). L'utilisation du cuivre ^{64}Cu , un radionucléide émetteur de positons de plus longue période physique (12,7h) par rapport au gallium ^{68}Ga (68 min) et d'énergie moindre, a permis d'obtenir des images avec un rapport tumeur/organe plus élevé et de meilleure résolution après injection du ^{64}Cu -PSMA-617 chez des patients atteints de cancers prostatiques (Zhou 2019). Du point de vue des effets secondaires, le traitement de patients par le ^{177}Lu -PSMA-617 montre que ce MRP s'avère être peu néphrotoxique, et ce malgré sa distribution et sa liaison au niveau rénal (Jones 2020). La vectorisation d'émetteurs alpha tels que l' ^{225}Ac par le PSMA-617 a été efficace pour traiter des patients atteints de cancers métastatiques de la prostate résistants à la castration (Kratzschwill 2016). L'utilisation de l'actinium pourrait constituer une alternative intéressante chez des patients chez lesquels le ^{177}Lu -PSMA-617 est inefficace ou bien pour lesquels les rayonnements bêta sont contre-indiqués (problème de tolérance au niveau de la moelle osseuse) ; les émetteurs alpha présentant l'avantage d'être moins pénétrants au niveau de la moelle osseuse et, ainsi, d'être moins toxiques au niveau hématologique (Jones 2020). Il est à noter cependant qu'en raison d'une expression du PSMA dans d'autres tissus sains non prostatiques, une distribution des radio-traceurs liés au PSMA peut être observée au niveau des glandes salivaires, des reins et du foie. Ainsi, une toxicité transitoire telle qu'une sécheresse buccale (xérostomie) liée à un manque de salive peut survenir chez 8% des patients (Jones 2020).

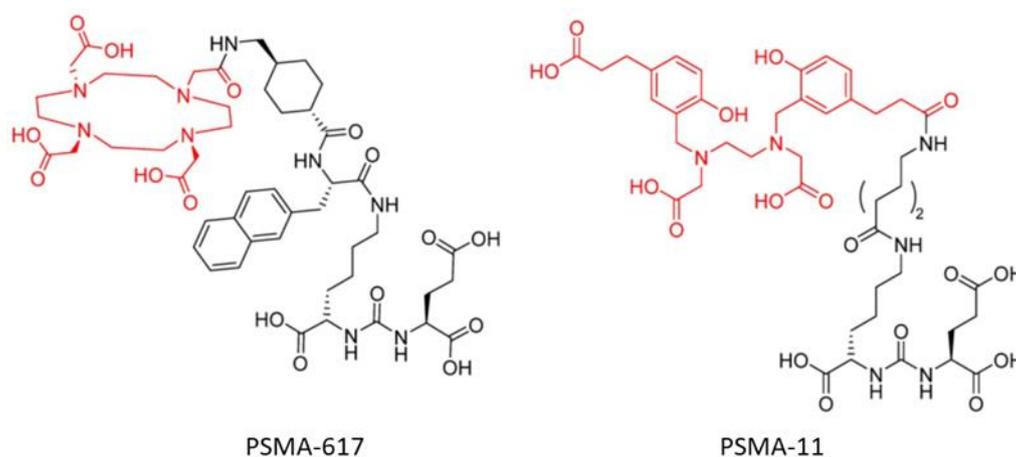


Figure 18 : Structures chimiques du PSMA-11 et PSMA-167 (extraites de [Eppard 2017])

A 3.1.3. FAPI-04

Le stroma tumoral (ou microenvironnement tumoral) est constitué de cellules normales d'origine mésenchymateuse, incluant des fibroblastes, des cellules endothéliales, des cellules inflammatoires (macrophages, neutrophiles, lymphocytes), des cellules souches mésenchymateuses et des préadipocytes/adipocytes qui sont inclus dans une matrice extracellulaire (Buache 2014). Ce stroma tumoral diffère du tissu conjonctif normal puisque les compartiments épithélial et conjonctif ne sont plus délimités par une membrane basale intacte d'une part, et puisqu'il possède une composition propre dépendante de l'organe dans lequel se développe la tumeur (sein, côlon, prostate etc.) d'autre part. La spécificité de ce stroma tumoral qui constitue une partie importante de la masse tumorale en fait une cible attractive pour la vectorisation de composés diagnostiques ou thérapeutiques. En particulier, le ciblage spécifiquement de la protéine d'activation des fibroblastes (FAP) constitue une nouvelle approche diagnostique et thérapeutique des carcinomes épithéliaux (Loktev 2018). Parmi les nouveaux vecteurs FAPI, le FAPI-04 est une petite molécule de masse moléculaire d'environ 872,9 g/mol, dérivée de la quinoline (cf. figure 19 ci-après) qui présente une rétention prolongée dans les tumeurs exprimant l'enzyme FAP (Loktev 2019). Le marquage du FAPI-04 par du ^{68}Ga permet en outre de détecter avec une meilleure sensibilité diverses tumeurs primaires ou métastatiques par imagerie TEP par rapport à l'utilisation du glucose marqué au fluor-18 (18F-FDG) (Chen 2020). Récemment, le marquage du FAPI-04 par du ^{64}Cu et du ^{225}Ac a également été évalué pour cibler le cancer du pancréas dans un modèle de xénotransgreffe murin (Watabe 2020).

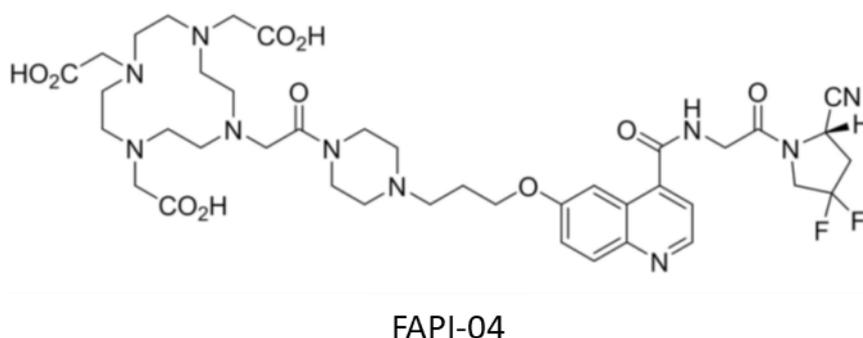


Figure 19 : Structure chimique du FAPI-04

A 3.2. Les peptides : DOTATATE, DOTATOC et SARTATE

A 3.2.1. DOTATATE

Le DOTATATE est un analogue de la somatostatine d'une masse moléculaire de 1 435,6 g/mol et un agoniste du récepteur SSTR 2 de cette dernière avec lequel il se lie avec une forte affinité. Il est constitué de l'agent chélateur de métaux DOTA couplé au peptide octréotate dont la séquence en huit acides aminés est la suivante : H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH (cf. figure 20 ci-après). Certaines tumeurs prostatiques qui ont subi une différenciation neuroendocrinienne présentent une suppression du gène PSMA et ne produisent pas cet antigène spécifique prostatique, ce qui les rend difficiles à localiser avec les traceurs PSMA. Puisque les tumeurs neuroendocrines du cancer de la prostate (NEPC) expriment le récepteur SSTR2, elles peuvent également être identifiées avec des traceurs ciblant ce récepteur SSTR, tels que ⁶⁸Ga-DOTATATE qui a démontré de très bonnes performances dans le diagnostic par imagerie TEP et la prédiction de la réponse aux traitements contre les tumeurs neuroendocriniennes (Walker 2020).

A 3.2.2. DOTATOC

Le DOTATOC, appelé également Edotrétotide ou encore (DOTA-Phe-Tyr)octréotide est un autre analogue de la somatostatine d'une masse de 1421,6 g/mol qui se lie au récepteur SSTR2 avec une très forte affinité. Ce vecteur est constitué de la conjugaison chimique entre l'agent chélateur DOTA et le peptide octréotide. L'octréotide se différencie du peptide octréotate par la réduction de la fonction carboxylate de la thréonine Thr terminale en amino-alcool correspondant (cf. figure 20 ci-après). Il est à noter que l'octréotide est utilisé non radiomarké depuis plus de trente ans en thérapeutique dans le traitement des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles (Stueven 2019 ; Shprakh 2020). Développé pour la radiothérapie interne, le DOTATOC se distingue du DOTATATE par de légères différences dans ses paramètres pharmacocinétiques, dues en particulier à des affinités variables vis-à-vis des différents récepteurs SSTR (Eychenne 2020). Le ⁶⁸Ga-DOTATOC, par exemple, présente une très bonne affinité pour le SSTR2 et une affinité plus modérée pour le SSTR5, tandis que le ⁶⁸Ga-DOTATATE est exclusivement spécifique du SSTR2. Cette différence de distribution est accentuée en fonction du radioélément vectorisé et de la géométrie du complexe formé. Cependant, une étude de 2006 chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques métastasées montre que le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE présente un temps de résidence plus long au niveau de la tumeur (facteur 2,1) et dans le rein (facteur 1,4) par rapport au ¹⁷⁷Lu-DOTATOC (Esser 2006). En dépit d'un temps de résidence prolongé au niveau du principal organe à risque que constitue le rein, les auteurs concluent que la dose à la tumeur était plus favorable avec le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, et donc, que l'octréotate serait un meilleur peptide que l'octréotide (ou DOTATOC) pour cette modalité de traitement de radiothérapie interne vectorisée.

A 3.2.3. SARTATE

Le SARTATE (ou MeCOSar-Tyr3-octréotate) (cf. figure 20 ci-après) est un nouveau dérivé du vecteur DOTATATE dans lequel le chélateur DOTA est remplacé par un ligand aminé cyclique ou cage appelé sarcophagine (Sar) et qui a été synthétisé afin de vectoriser le ⁶⁴Cu pour le diagnostic des TNE (Hicks et al JNM 2019). Ce ligand MeCOSar-Tyr3 (Sar) présente l'avantage de former des complexes plus stables avec le cuivre divalent Cu(II) que le ligand DOTA. Des études cliniques chez des patients atteints de TNE ont montré que la perfusion du ⁶⁴Cu-SARTATE était bien tolérée et a permis d'obtenir une distribution plus élevée et durable du radionucléide dans la tumeur et dans le foie, autre organe à risque, comparée à l'administration du ⁶⁸Ga-DOTATATE. Ces résultats montrent que le ⁶⁴Cu-SARTATE pourrait constituer un candidat de choix pour le diagnostic et les études de dosimétrie prospective, dans le cadre de la radiothérapie ciblant des récepteurs peptidiques (Hicks 2019).

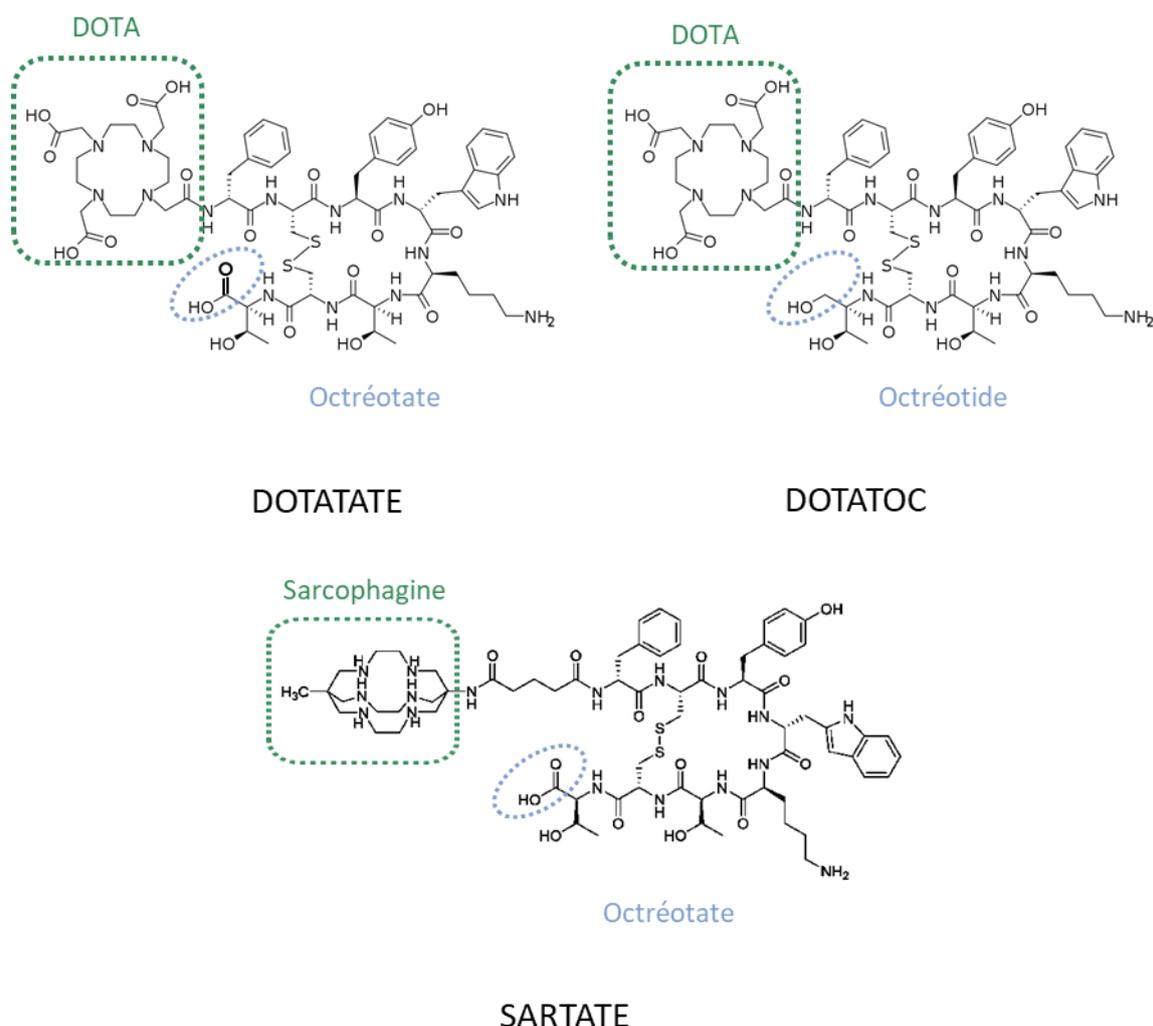


Figure 20 : Structures chimiques des analogues de la somatostatine DOTATATE, DOTATOC et SARTATE (la structure du SARTATE est extraite de [Boschi 2018])

A 3.3. Les anticorps monoclonaux : Cetuximab, Panitumumab et Lintuzumab

A 3.3.1. Cetuximab

Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique humain et murin de type IgG1 qui entre en compétition avec les ligands endogènes de la partie extracellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR aussi dénommé HER1 (human epidermal growth factor). Ce récepteur transmembranaire est surexprimé dans de nombreux cancers épithéliaux incluant les tumeurs de la tête et du cou, du sein, du côlon, du poumon, du rein, de la prostate et du pancréas. Le cetuximab est utilisé comme médicament depuis 2008 notamment dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Le principal mécanisme thérapeutique du cetuximab résulte de sa liaison au récepteur HER1 qui induit l'internalisation du complexe anticorps-récepteur, puis une régulation négative du récepteur et le blocage de la transduction des signaux cellulaires inhibant ainsi la croissance de la tumeur et conduisant au processus d'apoptose des cellules cibles (Harris 2004). En médecine nucléaire, le conjugué du cetuximab avec l'émetteur de positon ^{89}Zr a été utilisé dans de nombreux essais cliniques pour l'imagerie et le diagnostic des cancers colorectaux avancés avant la monothérapie par le cetuximab (Jauw 2016). Les résultats d'une étude clinique récente montrent cependant que la distribution du ^{89}Zr -cetuximab au niveau

de la tumeur ne constitue pas un marqueur prédictif et n'est pas corrélé avec une réponse positive chez les patients ayant développé une résistance intrinsèque à l'anticorps (van Helder 2020).

A 3.3.2. Panitumumab

Le panitumumab est un anticorps humain recombinant de type IgG2 qui se lie avec une forte affinité au récepteur humain du facteur de croissance épidermique (EGFR). A ce titre, il est également indiqué en monothérapie ou bien en combinaison avec la chimiothérapie pour le traitement du cancer colorectal métastatique sans mutation du gène RAS (Paci 2020). Il se distingue du cetuximab par ses paramètres pharmacocinétiques, notamment par sa plus longue demi-vie biologique d'environ 7 jours (contre 4 jours pour le cetuximab) (Paci 2020). Le panitumumab couplé au ^{89}Zr a été proposé pour l'imagerie TEP afin de caractériser l'expression du EGFR dans les tumeurs et les lésions métastatiques, de sélectionner les patients éligibles pour la radiothérapie interne, suivre les réponses aux traitements et enfin pour ajuster les dosages en fonction de la distribution des anticorps (Lindenberg 2017). Du point de vue de la radioprotection, le ^{89}Zr -panitumumab peut être considéré comme un MRP plus sûr que le ^{89}Zr -cetuximab puisque des doses efficaces sont plus élevées après imagerie TEP avec le ^{89}Zr -cetuximab (0,61 mGy/MBq) qu'après administration du ^{89}Zr -panitumumab (0,26 mGy/MBq) (Yoon 2020).

A 3.3.3. Lintuzumab

Le lintuzumab (HuM195) est un anticorps monoclonal murin humanisé de type IgG1 dirigé spécifiquement contre l'antigène de surface CD33 de différenciation myélomonocytaire. La liaison des anticorps anti-CD33 sur ce récepteur membranaire conduit également à la mort par apoptose des cellules. En raison de la présence de cet antigène à plus de 90% dans la plupart des cellules blastiques des leucémies myéloïdes aiguës (LMA) et leur quasi absence dans les cellules des tissus non hématopoïétiques, les anticorps anti-CD33 tels que le lintuzumab sont particulièrement adaptés pour traiter des patients atteints de LMA (Feldman 2005). L'utilisation de cet anticorps monoclonal en monothérapie a été abandonnée depuis des études cliniques de phase II en 2010 qui n'ont pas démontré un bénéfice du traitement dans l'augmentation de la survie des patients. Cependant, l'utilisation du lintuzumab connaît un regain d'intérêt en radio immunothérapie, notamment pour diriger des émetteurs alpha, tels que le ^{213}Bi ou bien l' ^{225}Ac par exemple, spécifiquement vers les cellules de LMA, et potentialiser l'efficacité anti leucémique du radionucléide. Les radionucléides émetteurs alpha couplés avec cet anticorps anti-CD33 présentent l'avantage d'induire une toxicité et une myélosuppression moins prolongées que celles observées après l'utilisation de radionucléides émetteurs bêta (Poty 2018). Le conjugué ^{225}Ac -lintuzumab fait actuellement l'objet d'études cliniques en combinaison avec d'autres traitements de chimiothérapie tels que la cytarabine ou en monothérapie (Jurcic 2019 ; Jurcic 2020).

A 3.4. Les microparticules

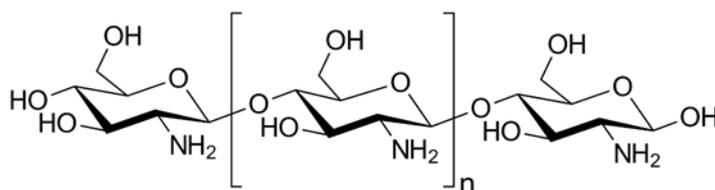
A 3.4.1. les microparticules d'holmium

Les microsphères d' ^{90}Y constituaient jusqu'en 2015 le seul produit commercial disponible pour la radio embolisation des carcinomes hépatocellulaires (CHC). Depuis leur description en 1999, les microsphères de ^{166}Ho représentent une alternative à la SIRT par l' ^{90}Y . En effet, contrairement à l' ^{90}Y , le ^{166}Ho est un élément paramagnétique qui émet des photons gamma de faible énergie, ce qui permet des études de biodistribution et de dosimétrie par résonance magnétique ou par scintigraphie TEMP, comme le montrent les résultats d'une étude récente de faisabilité sur un nombre limité de patients atteints de CHC (Radosa 2019). Disponible en tant que dispositif médical avec marquage CE depuis 2015, ces microsphères d'un diamètre moyen de $30 \pm 5 \mu\text{m}$ sont constituées d'un polymère biodégradable d'acide polylactique PLA, de formule brute $(\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2)_n$ et de masse moléculaire 72 g/mol, dans lequel est dispersé de l'holmium(III) stable sous forme de cristaux d'acétylacétonate à la teneur de $17 \pm 0,6\%$ en masse. L'émetteur bêta ^{166}Ho est ensuite produit par activation neutronique de ces microsphères (Nijssen 1999).

A 3.5. Les autres macromolécules

A 3.5.1. le chitosane

Le chitosane (en anglais chitosan), de formule $C_{56}H_{103}N_9O_{39}$ et de masse moléculaire 1 526 g/mol, est un polyside composé de la distribution aléatoire de D-glucosamine liée en β -(1-4) (unité dé acétylée) et de N-acétyl-D-glucosamine (unité acétylée) (cf. figure 21 ci-après). Il est produit par désacétylation chimique (en milieu alcalin) ou enzymatique de la chitine, composant de l'exosquelette des arthropodes ou de l'endosquelette des céphalopodes ou encore de la paroi des champignons. En raison de sa biocompatibilité et son caractère biodégradable, le chitosane est actuellement utilisé ou étudié pour diverses applications biomédicales, dans le domaine des biomatériaux pour la régénération tissulaire, l'hémostase, l'ostéogénèse et la vectorisation de molécules biologiquement actives (Kean 2010). En Corée, ce polymère a également été envisagé pour vectoriser le ^{166}Ho afin de traiter de petits carcinomes hépatocellulaires (Cho 2005 ; Cho 2018). La stratégie thérapeutique repose sur le caractère cationique de ce polymère et sa capacité à former un complexe soluble avec des métaux lourds tels que l'holmium en solution aqueuse acide (pH 3). Après injection intra-artérielle de cette solution chez des patients atteints de carcinomes hépatocellulaires, le complexe chitosane-holmium se transforme en hydrogel en milieu neutre ou basique au niveau des lésions, ce qui permet de fixer le ^{166}Ho à proximité des cellules tumorales à irradier (Cho 2005).



Chitosane

Figure 21 : Structure chimique du chitosane

A 3.6. Références de l'annexe 3

Boschi A, Martini P, Janevik-Ivanovska E, Duatti A. The emerging role of copper-64 radiopharmaceuticals as cancer theranostics. *Drug Discov Today*. 2018 Aug;23(8):1489-1501.

Buache, Émilie, and Marie-Christine Rio. "Le Stroma Tumoral." *Med Sci (Paris)* 30, no. 4 (2014): 385-390.

Chen, H., Y. Pang, J. Wu, L. Zhao, B. Hao, J. Wei, S. Wu, Z. Luo, X. Lin, C. Xie, L. Sun, Q. Lin, and H. Wu. "Comparison of $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-Dota-Fapi-04}$ and $[^{18}\text{F}]\text{Fdg}$ Pet/Ct for the Diagnosis of Primary and Metastatic Lesions in Patients with Various Types of Cancer." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 47, no. 8 (2020): 1820-1832.

Cho, B. B., and K. Choi. "Preparation of Chitosan Microspheres Containing $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ in Vivo Generators and Their Theranostic Potential." *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 317, no. 2 (2018): 1123-1132.

Cho, Byoung Chul, Eun Hee Kim, Hye Jin Choi, Joo Hang Kim, Jae Kyung Roh, Hyun Cheol Chung, Joong Bae Ahn, Jong Doo Lee, Jong Tae Lee, Nae Choon Yoo, and Joo Hyuk Sohn. "A Pilot Study of Trans-Arterial Injection of $^{166}\text{holmium-Chitosan}$ Complex for Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma." *Yonsei Med J* 46, no. 6 (2005): 799-805.

Das, T., S. Banerjee, G. Samuel, K. Bapat, S. Subramanian, M.R.A. Pillai, and M. Venkatesh. "A Novel 99mTc-Labeled Testosterone Derivative as a Potential Agent for Targeting Androgen Receptors." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 16, no. 22 (2006): 5788-5792.

Eppard E, de la Fuente A, Benešová M, Khawar A, Bundschuh RA, Gärtner FC, Kreppel B, Kopka K, Essler M, Rösch F. Clinical Translation and First In-Human Use of [44Sc]Sc-PSMA-617 for PET Imaging of Metastasized Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Theranostics*. 2017 Sep 26;7(18):4359-4369.

Esser, J.P., E.P. Krenning, J.J.M. Teunissen, P.P.M. Kooij, A.L.H. Van Gameren, W.H. Bakker, and D.J. Kwekkeboom. "Comparison of [177Lu-Dota0,Tyr3]Octreotate and [177Lu-Dota0,Tyr3]Octreotide: Which Peptide Is Preferable for Prt?" *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 33, no. 11 (2006): 1346-1351.

Eychenne, R., C. Bouvry, M. Bourgeois, P. Loyer, E. Benoist, and N. Lepareur. "Overview of Radiolabeled Somatostatin Analogs for Cancer Imaging and Therapy." *Molecules* 25, no. 17 (2020).

Feldman, E.J., J. Brandwein, R. Stone, M. Kalaycio, J. Moore, J. O'Connor, N. Wedel, G.J. Roboz, C. Miller, R. Chopra, J.C. Jurcic, R. Brown, W.C. Ehmann, P. Schulman, S.R. Frankel, D. De Angelo, and D. Scheinberg. "Phase Iii Randomized Multicenter Study of a Humanized Anti-Cd33 Monoclonal Antibody, Lintuzumab, in Combination with Chemotherapy, Versus Chemotherapy Alone in Patients with Refractory or First-Relapsed Acute Myeloid Leukemia." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, no. 18 (2005): 4110-4116.

Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, Marschalek MM, Loktev A, Lehnert W, Debus J, Jäger D, Flechsig P, Altmann A, Mier W, Haberkorn U. 68Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *J Nucl Med*. 2019 Mar;60(3):386-392.

Green, M. A., J. A. Eitel, J. W. Fletcher, C. J. Mathias, M. A. Tann, W. Territo, H. Polson, G. D. Hutchins, T. Gardner, and M. O. Koch. "Estimation of Radiation Dosimetry for 68Ga-Hbed-Cc (Psm-11) in Patients with Suspected Recurrence of Prostate Cancer." *Nuclear Medicine and Biology* 46, (2017): 32-35.

Harris, Marion. "Monoclonal Antibodies as Therapeutic Agents for Cancer." *The Lancet Oncology* 5, no. 5 (2004): 292-302.

Hicks, Rodney J., Price Jackson, Grace Kong, Robert E. Ware, Michael S. Hofman, David A. Pattison, Timothy A. Akhurst, Elizabeth Drummond, Peter Roselt, Jason Callahan, Roger Price, Charmaine M. Jeffery, Emily Hong, Wayne Noonan, Alan Herschtal, Lauren J. Hicks, Amos Hedt, Matthew Harris, Brett M. Paterson, and Paul S. Donnelly. "64Cu-Sartate PET Imaging of Patients with Neuroendocrine Tumors Demonstrates High Tumor Uptake and Retention, Potentially Allowing Prospective Dosimetry for Peptide Receptor Radionuclide Therapy." *Journal of Nuclear Medicine* 60, no. 6 (2019): 777-785.

Hicks, Rodney John, Price Jackson, Grace Kong, Robert E. Ware, Michael S Hofman, David A Pattison, Tim Akhurst, Elizabeth Drummond, Peter Roselt, Jason Callahan, Roger Price, Charmaine Jeffery, Emily Hong, Wayne Noonan, Alan Herschtal, Lauren J. Hicks, Matthew Harris, Amos Hedt, Brett M. Paterson, and Paul Donnelly. "First-in-Human Trial of 64Cu-Sartate PET Imaging of Patients with Neuroendocrine Tumours Demonstrates High Tumor Uptake and Retention, Potentially Allowing Prospective Dosimetry for Peptide Receptor Radionuclide Therapy." *Journal of Nuclear Medicine*, (2018).

Jauw, Y. W. S., C. W. Menke-van der Houven van Oordt, O. S. Hoekstra, H. N. Hendrikse, D. J. Vugts, J. M. Zijlstra, M. C. Huisman, and G. A. M. S. van Dongen. "Immuno-Positron Emission Tomography with Zirconium-89-Labeled Monoclonal Antibodies in Oncology: What Can We Learn from Initial Clinical Trials?" *Frontiers in Pharmacology* 7, no. MAY (2016).

Jones, W., K. Griffiths, P. C. Barata, and C. J. Paller. "Psm-11 Theranostics: Review of the Current Status of Psm-11 Targeted Imaging and Radioligand Therapy." *Cancers* 12, no. 6 (2020).

Jurcic, J. G. "Ab Therapy of Aml: Native Anti-Cd33 Ab and Drug Conjugates." *Cytotherapy* 10, no. 1 (2008): 7-12.

Jurcic, J. G. "Targeted Alpha-Particle Therapy for Hematologic Malignancies." *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* 50, no. 4 (2019): S53-S57.

Jurcic, Joseph G. "Targeted Alpha-Particle Therapy for Hematologic Malignancies." *Seminars in Nuclear Medicine* 50, no. 2 (2020): 152-161.

Kean, T., and M. Thanou. "Biodegradation, Biodistribution and Toxicity of Chitosan." *Advanced Drug Delivery Reviews* 62, no. 1 (2010): 3-11.

Kim, D.Y., D.S. Kwon, R. Salem, C.K. Ma, and M.S. Abouljoud. "Successful Embolization of Hepatocellular Carcinoma with Yttrium-90 Glass Microspheres Prior to Liver Transplantation." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 10, no. 3 (2006): 413-416.

Kratochwil, C., F. Bruchertseifer, F. L. Giesel, M. Weis, F. A. Verburg, F. Mottaghy, K. Kopka, C. Apostolidis, U. Haberkorn, and A. Morgenstern. "225ac-Psma-617 for Psma-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer." *Journal of Nuclear Medicine* 57, no. 12 (2016): 1941-1944.

Lindenberg, Liza, Stephen Adler, Ismail B. Turkbey, Francesca Mertan, Anita Ton, Khanh Do, Shivaani Kummar, Esther Mena Gonzalez, Sibaprasad Bhattacharyya, Paula M. Jacobs, and Peter Choyke. "Dosimetry and First Human Experience with (89)Zr-Panitumumab." *American journal of nuclear medicine and molecular imaging* 7, no. 4 (2017): 195-203.

Liu, F, H Zhu, J Yu, X Han, Q Xie, T Liu, C Xia, N Li, and Z Yang. "68ga/177lu-Labeled Dota-Tate Shows Similar Imaging and Biodistribution in Neuroendocrine Tumor Model." *Tumour Biology* 39, no. 6 (2017): 1-9.

Loktev, A., T. Lindner, W. Mier, J. Debus, A. Altmann, D. Jäger, F. Giesel, C. Kratochwil, P. Barthe, C. Roumestand, and U. Haberkorn. "A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts." *Journal of Nuclear Medicine* 59, no. 9 (2018): 1423-1429.

Loktev, A., T. Lindner, E. M. Burger, A. Altmann, F. Giesel, C. Kratochwil, J. Debus, F. Marmé, D. Jäger, W. Mier, and U. Haberkorn. "Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention." *Journal of Nuclear Medicine* 60, no. 10 (2019): 1421-1429.

Makris, N. E., R. Boellaard, A. Van Lingen, A. A. Lammertsma, G. A. M. S. Van Dongen, H. M. Verheul, C. W. Menke, and M. C. Huisman. "Pet/Ct-Derived Whole-Body and Bone Marrow Dosimetry Of89zr-Cetuximab." *Journal of Nuclear Medicine* 56, no. 2 (2015): 249-254.

Nijssen, J.F.W., B.A. Zonnenberg, J.R.W. Woittiez, D.W. Rook, I.A. Swildens-Van Woudenberg, P.P. Van Rijk, and A.D. Van het Schip. "Holmium-166 Poly Lactic Acid Microspheres Applicable for Intra-Arterial Radionuclide Therapy of Hepatic Malignancies: Effects of Preparation and Neutron Activation Techniques." *European Journal of Nuclear Medicine* 26, no. 7 (1999): 699-704.

Paci, A., A. Desnoyer, J. Delahousse, L. Blondel, C. Maritaz, N. Chaput, O. Mir, and S. Broutin. "Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationship of Therapeutic Monoclonal Antibodies Used in Oncology: Part 1, Monoclonal Antibodies, Antibody-Drug Conjugates and Bispecific T-Cell Engagers." *European Journal of Cancer* 128, (2020): 107-118.

Poty, S., L. C. Francesconi, M. R. McDevitt, M. J. Morris, and J. S. Lewis. "A-Emitters for Radiotherapy: From Basic Radiochemistry to Clinical Studies-Part 2." *Journal of Nuclear Medicine* 59, no. 7 (2018): 1020-1027.

Radosa, C. G., J. C. Radosa, S. Grosche-Schlee, K. Zöphel, V. Plodeck, J. P. Kühn, J. Kotzerke, and R. T. Hoffmann. "Holmium-166 Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma: Feasibility and Safety of a New Treatment Option in Clinical Practice." *CardioVascular and Interventional Radiology* 42, no. 3 (2019): 405-412.

Sandgren, Kristina, Lennart Johansson, Jan Axelsson, Joakim Jonsson, Mattias Ögren, Margareta Ögren, Martin Andersson, Sara Strandberg, Tufve Nyholm, Katrine Riklund, and Anders Widmark. "Radiation Dosimetry of [68ga]Psma-11 in Low-Risk Prostate Cancer Patients." *EJNMMI Physics* 6, no. 1 (2019): 2.

Santoro, Lore, Erick Mora-Ramirez, Dorian Trauchessec, Soufiane Chouaf, Pierre Eustache, Jean-Pierre Pouget, Pierre-Olivier Kotzki, Manuel Bardiès, and Emmanuel Deshayes. "Implementation of Patient Dosimetry in the Clinical Practice after Targeted Radiotherapy Using [(177)Lu-[Dota0, Tyr3]-Octreotate." *EJNMMI Research* 8, no. 1 (2018): 103-103.

Shprakh, Z. "Somatostatin Analogues for the Treatment of Neuroendocrine Tumours. Dosage Forms and Routes of Administration (Review)." *International Journal of Applied Pharmaceutics* 12, no. 2 (2020): 6-11.

Stueven, Anna Kathrin, Antonin Kayser, Christoph Wetz, Holger Amthauer, Alexander Wree, Frank Tacke, Bertram Wiedenmann, Christoph Roderburg, and Henning Jann. "Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future." *International journal of molecular sciences* 20, no. 12 (2019): 3049.

van Helden, E. J., S. G. Elias, S. L. Gerritse, S. C. van Es, E. Boon, M. C. Huisman, N. C. T. van Grieken, H. Dekker, G. A. M. S. van Dongen, D. J. Vugts, R. Boellaard, C. M. L. van Herpen, E. G. E. de Vries, W. J. G. Oyen, A. H. Brouwers, H. M. W. Verheul, O. S. Hoekstra, and C. W. Menke-van der Houven van Oordt. "[89zr]Zr-Cetuximab Pet/Ct as Biomarker for Cetuximab Monotherapy in Patients with Ras Wild-Type Advanced Colorectal Cancer." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 47, no. 4 (2020): 849-859.

Walker, S. M., I. Lim, L. Lindenberg, E. Mena, P. L. Choyke, and B. Turkbey. "Positron Emission Tomography (Pet) Radiotracers for Prostate Cancer Imaging." *Abdominal Radiology* 45, no. 7 (2020): 2165-2175.

Watabe, T., Y. Liu, K. Kaneda-Nakashima, Y. Shirakami, T. Lindner, K. Ooe, A. Toyoshima, K. Nagata, E. Shimosegawa, U. Haberkorn, C. Kratochwil, A. Shinohara, F. Giesel, and J. Hatazawa. "Theranostics Targeting Fibroblast Activation Protein in the Tumor Stroma: 64cu- and 225ac-Labeled Fapi-04 in Pancreatic Cancer Xenograft Mouse Models." *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 61, no. 4 (2020): 563-569.

Yoon, J. K., B. N. Park, E. K. Ryu, Y. S. An, and S. J. Lee. "Current Perspectives on 89zr-Pet Imaging." *International Journal of Molecular Sciences* 21, no. 12 (2020): 1-18.

Zakaly, H. M. H., M. Y. A. Mostafa, and M. Zhukovsky. "Dosimetry Assessment of Injected 89zr-Labeled Monoclonal Antibodies in Humans." *Radiation Research* 191, no. 5 (2019): 466-474.

Zhou, Y., J. Li, X. Xu, M. Zhao, B. Zhang, S. Deng, and Y. Wu. "64cu-Based Radiopharmaceuticals in Molecular Imaging." *Technology in Cancer Research and Treatment* 18, (2019).

Annexe 4. Données bibliographiques sur l'application du ²²⁴Ra : alphaDaRT

A 4.1. Principe de la thérapie alphaDaRT par ²²⁴Ra

La thérapie AlphaDaRT (Diffusing Alpha-Emitters Radiation Therapy) consiste à implanter, à l'intérieur des tumeurs cancéreuses, des grains de ²²⁴Ra, d'une manière similaire aux traitements de curiethérapie de la prostate par grains. Grâce à l'énergie de recul de la décroissance radioactive α, le ²²⁴Ra libère du ²²⁰Rn dans les tissus. Ces derniers ainsi que tous les descendants irradient alors la tumeur.

A 4.2. Propriétés physiques du ²²⁴Ra

Le ²²⁴Ra a une période radioactive de 3,66 jours et décroît par émission alpha d'énergie 5,685 MeV en ²²⁰Rn (gaz noble).

Le ²²⁴Ra fait partie de la chaîne de désintégration du ²³²Th qui se termine par le ²⁰⁸Pb stable, il en est le 4^{ème} descendant. La figure 22 ci-après indique la chaîne de désintégration du ²²⁴Ra jusqu'au ²⁰⁸Pb ainsi que les périodes radioactives de chacun de ses descendants radioactifs.

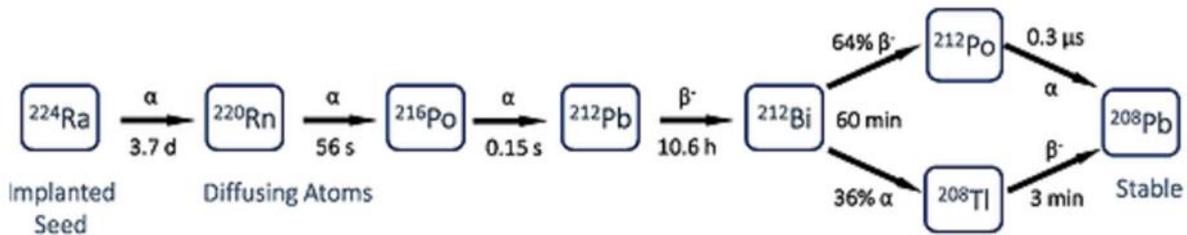


Figure 22 : Chaîne de désintégration radioactive du ²²⁴Ra (extrait de <https://www.alphatau.com/alpha-dart-radiotherapy>)

Mis à part le ²¹²Pb (période radioactive de 10,6 heures) et le ²¹²Bi (période radioactive de 61 minutes), l'ensemble des descendants radioactifs du ²²⁴Ra ont des périodes radioactives courtes voire très courtes (de 3.10⁻⁷ seconde à 3,1 min).

Les émissions principales des descendants du ²²⁴Ra listés dans l'ordre de la chaîne de désintégration sont présentées dans le tableau 34 ci-après.

Tableau 34 : Emissions principales des descendants radioactifs du ²²⁴Ra, classés dans l'ordre de la chaîne de désintégration

Radionucléide	Emissions principales
²²⁰ Rn	α, 6288 keV
²¹⁶ Po	α, 6778 keV
²¹² Pb	β, 335 keV et 574 keV γ, 238 keV
²¹² Bi	Décroissance en ²¹² Po : β, 2254 keV Décroissance en ²⁰⁸ Tl : α, 6051 keV et 6090 keV
²¹² Po	α, 8784 keV
²⁰⁸ Tl	β, 1803 keV et 1293 keV γ, 1526 keV

A 4.3. Contexte de l'utilisation du ^{224}Ra

Par le passé, le seul médicament marqué au ^{224}Ra était le SpondylAT (chlorure de radium) utilisé dans le traitement des spondylarthrites ankylosantes (pathologie des articulations), dont la commercialisation a été effective de 2000 à 2006, en Allemagne uniquement. Pour des raisons de toxicité (mise en évidence de risques accrus de leucémie myéloïde, sarcome des os et augmentation de la mortalité), ce médicament radiopharmaceutique n'est plus commercialisé.

Il convient de noter que la chimie du radium est trop compliquée pour qu'il puisse être marqué dans une molécule organique plus complexe que sa forme saline (chlorure).

Depuis 2006, il n'existe plus de médicament marqué au ^{224}Ra . La seule utilisation actuelle de ce radionucléide est la thérapie alphaDaRT en curiethérapie. Dans la suite de cette fiche, sont présentées les données biologiques disponibles pertinentes au regard de la radioprotection relatives à la thérapie alphaDaRT.

A 4.4. Données disponibles

La littérature a été explorée afin d'en extraire des données quantitatives pertinentes au regard de la radioprotection pour l'application clinique de la thérapie alphaDaRT du ^{224}Ra : rétention, excrétion, débits de dose autour des patients, doses aux organes.

Parmi les publications disponibles relatives à la thérapie alphaDaRT, une seule, à la connaissance de l'IRSN, mentionne ce type de données chez l'Homme (Popovtzer 2019). Cette publication présente les résultats de la première étude chez l'Homme de l'utilisation de la thérapie alphaDaRT, dans le cadre d'un essai clinique multicentrique (1 centre en Israël et 2 centres en Italie) incluant au total 28 patients présentant des carcinomes épidermoïdes (peau, nez et parotide).

Cet essai clinique est présenté dans la base mondiale d'essais cliniques ClinicalTrials.gov *via* les deux liens suivants :

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03353077> (pour les 2 centres en Italie)
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03015883> (pour le centre en Israël)

Chaque grain de radium implanté contenait une activité initiale de 74 kBq (2 μCi) lors de l'implantation. Les patients, traités en ambulatoire, ont subi l'implantation de plusieurs grains de ^{224}Ra pour une activité totale de 2,1 MBq en moyenne (de 0,2 à 12,5 MBq, ce qui correspond de 3 à 169 grains). Les grains de ^{224}Ra ont été retirés entre 15 et 30 jours après l'implantation, selon les patients, soit en moyenne après 16,3 jours (écart-type de 4,3 jours).

Les données biologiques présentées dans les parties suivantes concernent la publication de [Popovtzer 2019].

A 4.5. Radioactivité présente dans le sang et les urines

Le ^{224}Ra est fixé à la surface des grains, ce qui évite que le ^{224}Ra soit libéré dans les cellules. Après désintégration d'un atome de ^{224}Ra , le ^{220}Rn gazeux (1^{er} descendant du ^{224}Ra) est libéré du grain. L'irradiation des cellules environnantes est réalisée localement par le ^{220}Rn et ses descendants radioactifs. Afin d'étudier la diffusion de radioactivité dans les tissus en dehors de la tumeur, des mesures de présence de radioactivité dans le sang et les urines ont été réalisées à 4, 9 et 30 jours après le traitement.

Le tableau 35 ci-après présente les activités mesurées dans le sang et les urines.

Tableau 35 : Activité présente dans le sang et les urines à différent instants après traitement par thérapie alphaDaRT au ^{224}Ra , d'après [Popovtzer 2019]

	Activité moyenne \pm écart-type (en kBq/L)		
	4 jours après le traitement	9 jours après le traitement	30 jours après le traitement
Sang	41,2 \pm 34,4	12,7 \pm 10,2	Non mesurable
Urines	6,1 \pm 5,3	2,5 \pm 2,9	Non mesurable

A 4.6. Dose aux organes

La dose absorbée dans les organes dépend, d'une part, de la position géométrique des sources de ^{224}Ra , et, d'autre part, des caractéristiques de diffusion des émetteurs alpha successifs.

Une estimation des doses au niveau des poumons, des reins et de la moelle osseuse a été réalisée à partir des mesures de radioactivité présentes dans le sang et les urines et en utilisant le modèle décrit par [Arazi 2010]. Les doses absorbées à ces organes présentées dans le tableau 36 ci-après montrent que celles-ci sont dans la gamme des très faibles doses (inférieures à 1 mGy).

Tableau 36 : Doses absorbées aux organes

Organe/tissu	Dose absorbée : moyenne \pm écart-type (mGy)
Poumons	0,32 \pm 0,2
Reins	0,28 \pm 0,17
Moelle osseuse	0,12 \pm 0,07

A 4.7. Toxicité

Les effets observés parmi les 28 patients sont les suivants :

- douleur locale et érythème au niveau du site d'implantation (respectivement 11 et 10 patients) ;
- gonflement (8 patients) ;
- ulcération cutanée légère (4 patients).

A 4.8. Données absentes

Aucune donnée de rétention et de débit de dose autour du patient n'est présentée dans la publication.

A 4.9. Références de l'annexe 4

Popovtzer A, Rosenfeld E, Mizrahi A, Bellia SR, Ben-Hur R, Feliciani G, Sarnelli A, Arazi L, Deutsch L, Kelson I, Keisari Y. Initial Safety and Tumor Control Results From a "First-in-Human" Multicenter Prospective Trial Evaluating a Novel Alpha-Emitting Radionuclide for the Treatment of Locally Advanced Recurrent Squamous Cell Carcinomas of the Skin and Head and Neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Mar 1;106(3):571-578.

Arazi L, Cooks T, Schmidt M, Keisari Y, Kelson I. The treatment of solid tumors by alpha emitters released from (^{224}Ra)-loaded sources-internal dosimetry analysis. *Phys Med Biol.* 2010 Feb 21;55(4):1203-18.

Annexe 5. Radionucléides encore au stade de développement R&D pour lesquels il existe des perspectives à long terme d'être utilisés en médecine nucléaire

Les propriétés physiques de ces radionucléides sont présentées dans le tableau 37 ci-après. Selon les radionucléides et ce qui est disponible dans la littérature, les données peuvent être plus ou moins détaillées.

Les périodes radioactives sont données en jours (j), heures (h) ou minutes (min).

Dans la colonne « Descendant(s) », pour certains radionucléides, deux modes de désintégration sont possibles séparés par un symbole « / », les pourcentages associés sont indiqués après chaque descendant.

Pour les radionucléides dont le premier descendant est radioactif, cette propriété est indiquée entre parenthèses, le deuxième descendant est ensuite indiqué après le mot « puis ». Pour les isotopes stables, cette propriété est également indiquée entre parenthèses.

Dans la colonne « Emissions principales », les émissions principales de particules ou rayonnement indiquées sont celles du radionucléide de la ligne en question. Celles du ou des descendants radioactifs éventuels ne sont pas indiquées, par souci de simplification.

Tableau 37 : Propriétés des radionucléides encore au stade de développement

Radionucléide	Période	Descendant(s)	Production	Emissions principales
^{34m} Cl	32,8 min	³⁴ S à 55% (stable) / ³⁴ Cl à 45% (radioactif) puis ³⁴ S (stable)	cyclotron	β+ : 2488 keV (28 %) 1311 keV (28 %) 2127 keV (42 %) 147 keV (43 %)
^{44m} Sc	58,61 h	⁴⁴ Sc (radioactif) puis ⁴⁴ Ca (stable)	cyclotron	271 keV (énergie d'excitation de la transition isomérique)
⁴⁵ Ti	3,08 h	⁴⁵ Sc (stable)	cyclotron	β+ : 1040 keV (85 %) électron de conversion : 2062 keV (15 %)
⁴⁸ Va	15,97 j	⁴⁸ Ti (stable)	cyclotron	β+ : 654 keV (50 %) 1312 keV (98 %) 983 keV (100 %) β- : 1717 keV (39 %)
⁵⁵ Co	17,53 h	⁵⁵ Fe (radioactif) puis ⁵⁵ Mn (stable)	cyclotron	β+ : 1498 keV (48 %) 1020 keV (26 %)
⁶⁰ Cu	23,7 min	⁶⁰ Ni (stable)	cyclotron	électron de conversion (7 %) β+ (93 %) : 2946, 1980 et 1910 keV
⁶¹ Cu	3,33 h	⁶¹ Ni (stable)	cyclotron	β+ : 283 keV (12,2 %) 656 keV (10,8 %) β- : 1215 keV (51 %) 2237 keV (16 %) 1581 keV (11 %)
⁶³ Zn	38,5 min	⁶³ Cu (stable)	cyclotron	β+ : 2345 keV (80 %)

⁷¹ Ge	11,43 j	⁷¹ Ga (stable)	cyclotron	électrons Auger (décroissance par capture électronique (100 %))
⁷³ As	80,3 j	⁷³ Ge (stable)	-	β- 274 keV (100 %) γ 53 keV (10 %)
⁷⁵ Br	96,7 min	⁷⁵ Se (radioactif) puis ⁷⁵ As (stable)	cyclotron	β+ 1720 keV (71 %) capture électronique (29 %)
⁷⁶ Br	16,2 h	⁷⁶ Se (stable)	cyclotron	β+ : 559 keV (74 %) 657 keV (16 %) 1854 keV (14,7 %) 1216 keV (8,8 %) 2951 keV (7,4 %) 2793 keV 5,6 % β- : 3382 keV (25,8 %) 1893 keV (13,5 %)
⁷⁷ Br	57,03 h	⁷⁷ Se (stable)	cyclotron	β+ : 239 keV (23 %) 521 keV (22,4 %) β- : 1365 keV (48 %) 844 keV (18,6 %) 1126 keV (15,3 %)
^{94m} Tc	52 min	⁹⁴ Mo (stable)	cyclotron	β+
⁹⁷ Ru	2,8 j	^{97m} Tc (radioactif) puis ⁹⁷ Tc (radioactif) puis ⁹⁷ Mo (stable)	-	β+
^{103m} Rh	56,1 min	¹⁰³ Th (stable)	-	39,8 keV (énergie d'excitation de la transition isomérique)
¹⁰³ Pd	17 j	¹³⁰ Rh (stable)	-	capture électronique
¹¹⁰ In	4,9 h	¹¹⁰ Cd (stable)	cyclotron	β+ : 657 keV (98 %) 885 keV (93 %) 937 keV (68 %) β- : 756 keV (44 %) 690 keV (26 %)
^{110m} In	69,1 min	¹¹⁰ Cd (stable)	cyclotron	β+ (62 %) capture électronique (38 %)
¹¹¹ Ag	7,45 j	¹¹¹ Cd (stable)	réacteur de recherche	β- : 1037 keV (92 %) γ : 342 keV (7 %)
^{115m} In	4,49 h	¹¹⁵ Sn à 95% (stable) / ¹¹⁵ Sn à 5% (stable)	Générateur ¹¹⁵ Cd/ ^{115m} In	γ : 336 keV (46 %)
¹¹⁸ Sb	3,6 min	¹¹⁸ Sn (stable)	Générateur ¹¹⁸ Te/ ¹¹⁸ Sb	β+ 2635 keV (73 %) β- 3757 keV (24 %)
¹¹⁹ Sb	38,19 h	¹¹⁹ Sn (stable)	cyclotron	électrons Auger 570 keV (100 %)

¹²⁰ I	81 min	¹²⁰ Te (stable)	-	β+ : 3817 keV (37 %) 4378 keV (19 %) γ : 560 keV (73 %) 641 keV (13 %) 1523 keV (15 %)
¹²¹ I	2,12 h	¹²¹ Te (radioactif) puis ¹²¹ Sb (stable)	cyclotron	β+ : 212 keV (84 %) β- : 2058 keV (77 %)
¹³⁵ La	19,5 h	¹³⁵ Ba (stable)	cyclotron	β+ : 1200 keV (98 %)
¹⁴² Pr	19,12 h	¹⁴² Nd (stable)	-	β- : 2162 keV (96,3 %)
¹⁴⁹ Pm	53,08 h	¹⁴⁹ Sm (stable)	réacteur de recherche	β- : 1071 keV (95,9 %) 1049 keV (48 %) γ : 286 keV (3,1 %)
¹⁶⁵ Er	10,36 h	¹⁶⁵ Ho (stable)	Générateur ¹⁶⁵ Tm/ ¹⁶⁵ Er	électrons Auger (décroissance par capture électronique (100%))
¹⁷⁵ Yb	4,2 j	¹⁷⁵ Lu (stable)	-	β-
¹⁷⁸ Ta	9,31 min	¹⁷⁸ Hf (stable)	Générateur ¹⁷⁸ W/ ¹⁷⁸ Ta	β- : 1910 keV (61 %) 1917 keV (34 %) γ : 93 keV (6,6 %) 1350 keV (1,2 %)
¹⁹⁵ Hg	9,9 h	¹⁹⁵ Au (radioactif) puis ¹⁹⁵ Pt (stable)	cyclotron	β+ : 780 keV (7 %) β- : 1449 keV (72 %)
^{197m} Hg	23,8 h	¹⁹⁷ Hg à 91,4% (radioactif) puis ¹⁹⁷ Au (stable) / ¹⁹⁷ Au à 8,6% (stable)	cyclotron	β- : 490keV γ : 133 keV
¹⁹⁹ Au	3,14 j	¹⁹⁹ Hg (stable)	réacteur de recherche ou cyclotron	β- : 293 keV (72 %) 244 keV (22 %) γ : 158 keV (40 %) 208 keV (9 %)
²¹⁰ Po	138 j	²⁰⁶ Pb (stable)	-	α 5304 keV (100 %)
²²⁶ Th	30,6 min	²²² Ra (radioactif) puis longue chaîne de désintégration alpha	-	α
²⁵⁵ Fm	20,1 h	²⁵¹ Cf (radioactif) puis longue chaîne de désintégration alpha	Générateur ²⁵⁵ Es/ ²⁵⁵ Fm	α 7010 keV (100 %)

Annexe 6. Facteurs d'influence et indicateurs ayant permis d'établir un classement des radionucléides selon leurs perspectives de développement et d'utilisation clinique

L'objectif de la présente annexe est de présenter l'ensemble des facteurs d'influence et indicateurs qui ont permis d'établir le classement des radionucléides en quatre catégories en fonction de leur probabilité d'utilisation clinique :

- Catégorie 1 : certaine ;
- Catégorie 2 : très probable ;
- Catégorie 3 : probable ;
- Catégorie 4 : peu probable.

Les tableaux 38 et 39 ci-après détaillent les éléments recueillis, pour chacun des radionucléides identifiés lors de la présente étude. En particulier, le nombre de services de médecine nucléaires autorisés en France pour un radionucléide donné pour une ou plusieurs des utilisations (utilisation en clinique, recherche biomédicale, recherche préclinique ou recherche in vitro) est indiqué. L'absence de ce nombre signifie qu'aucun service n'est autorisé à l'utiliser.

Etant donné les différentes méthodes de dénombrement possible des essais cliniques pour un radionucléide donné, notamment en fonction du statut d'avancement (par exemple, patients en cours d'inclusion, essai terminé prématurément), les chiffres présentés ici ne sont données qu'à titre indicatif (ordre de grandeur). Ils ont été obtenus à partir de la base mondiale clinicaltrials.org. Il convient de noter qu'il est possible que certains essais cliniques les plus anciens ne soient pas inclus dans cette base et donc non comptabilisés.

Tableau 38 : Facteurs d'influence et indicateurs pour les radionucléides à visée diagnostique

Radionucléide à visée diagnostique	Catégorie	Éléments permettant d'établir le classement dans les catégories
⁶⁸ Ga	1	<ul style="list-style-type: none"> - AMM valide en France : trousse SOMAKIT TOC® (DOTATOC) et générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga ; - probable AMM valide en France prochainement pour le PSMA-11 ; - 50 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN ; - le ⁶⁸Ga devrait bientôt probablement faire partie du programme européen EARL pour l'accréditation en imagerie TEP/TDM (classiquement pour le ¹⁸F - Fluorodéoxyglucose (FDG)); - période assez courte (67,7 minutes) nécessitant dans l'idéal la présence d'un générateur in situ ; - son seul descendant est stable (⁶⁸Zn) ; - l'énergie maximale du positron est de 1 899 keV (moins bonne résolution spatiale que pour le ¹⁸F) ; - environ 300 essais cliniques dans le monde.
⁸² Rb	1	<ul style="list-style-type: none"> - AMM valide en France : générateur de ⁸²Sr/⁸²Rb (Bracco Imaging S.P.A.) ; - très courte période (76 secondes) nécessitant l'acquisition d'un générateur in situ ; - le seul médicament radiopharmaceutique (⁸²RbCl) est utilisé pour la cardiologie, or le taux d'occupation des imageurs TEP est déjà élevé pour les applications de cancérologie ; - 2 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN ; - son seul descendant est stable (⁸²Kr) ; - l'énergie maximale du positron est de 3 379 keV (résolution spatiale moins bonne que pour le ¹⁸F) ; - émission γ de 776 keV non souhaitée pour l'imagerie TEP ; - environ 30 essais cliniques dans le monde

^{64}Cu	2	<ul style="list-style-type: none"> - considéré très prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 8 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN ; - problématiques de production néanmoins à signaler (production complexe, rendements variables) ; - période moyenne (12,7 h) permettant une livraison sur les sites d'utilisation ; - ses deux descendants sont stables (^{64}Ni et ^{64}Zn) ; - l'énergie maximale du positron est de 653 keV (résolution spatiale quasi-identique au ^{18}F) ; - quelques émissions électroniques superflues dans le cas d'une utilisation diagnostique seule ; - environ 30 essais cliniques dans le monde ; - les essais cliniques les plus avancés sont en phase III.
^{89}Zr	2	<ul style="list-style-type: none"> - considéré très prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 6 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN ; - le programme européen EARL pour l'accréditation en imagerie TEP/TDM au ^{18}F-FDG inclut également le ^{89}Zr depuis peu de temps ; - période moyenne (78,4 h) permettant une livraison sur les sites d'utilisation et compatible avec les périodes biologiques des anticorps monoclonaux (quelques jours) ; - son seul descendant est stable (^{89}Y) ; - l'énergie maximale du positron est de 902 keV (résolution spatiale moins bonne que pour le ^{18}F) ; - présence d'une émission γ de 909 keV non souhaitée pour l'imagerie TEP et non adéquate pour l'imagerie mono-photonique ; - environ 80 essais cliniques dans le monde ; - les essais cliniques les plus avancés sont en phase III.
^{43}Sc	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - le ^{43}Sc forme un couple théranostique avec le ^{47}Sc intéressant en termes de radiochimie car ce sont deux isotopes du même élément (scandium) ; - période moyenne (3,89 heures) permettant une livraison sur les sites d'utilisation ; - son seul descendant est stable (^{43}Ca) ; - les énergies maximales des positrons émis sont 1 119 keV et 826 keV (résolution spatiale moins bonne que pour le ^{18}F) ; - en plus des émissions de photons de 511 keV (annihilation β^+), la présence d'une émission γ de 373 keV permet une imagerie tri-photonique (caméras précliniques de type PET-SPECT en cours de développement) ; - la production est complexe ; - aucun essai clinique dans le monde.
^{44}Sc	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - le ^{44}Sc forme un couple théranostique avec le ^{47}Sc intéressant en termes de radiochimie car ce sont deux isotopes du même élément (scandium) ; - période moyenne (3,93 heures) permettant une livraison sur les sites d'utilisation ; - son seul descendant est stable (^{44}Ca) ; - l'énergie maximale du positron émis est 1 474 keV (résolution spatiale moins bonne que pour le ^{18}F) ; - en plus des émissions de photons de 511 keV (annihilation β^+), la présence d'une émission γ de 1 157 keV permet une imagerie tri-photonique (caméras précliniques de type PET-SPECT en cours de développement), cependant la haute énergie du rayonnement γ émis pourrait être un critère limitant en termes de détection ; - la production est complexe ; - aucun essai clinique dans le monde.
^{62}Cu	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - le ^{62}Cu forme un couple théranostique avec le ^{67}Cu intéressant en termes de radiochimie car ce sont deux isotopes du même élément (cuivre) ; - période courte (9,74 minutes) nécessitant la présence d'un générateur in situ ; - son seul descendant est stable (^{62}Ni) ; - l'énergie maximale du positron émis est 2 049 keV (résolution spatiale moins bonne que pour le ^{18}F) ; - obtenu à partir d'un générateur $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$; - la période du ^{62}Zn de 9,2 h implique un remplacement quotidien du générateur ; - moins de 5 essais cliniques dans le monde ; - l'essai clinique le plus avancé est en phase II.

^{117m}Sn	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - une application en médecine vétérinaire : Synovetin OA utilisé pour l'arthrose chez le chien ; - période assez longue (13,6 jours) permettant une livraison sur les sites d'utilisation ; - son seul descendant est stable (^{117}Sn) ; - émission γ d'énergie 159 keV idéale pour une imagerie mono-photonique ; - peut être également utilisé en thérapie du fait des émissions électroniques (électrons de conversion et électrons Auger) ; - moins de 5 essais cliniques dans le monde ; - l'essai clinique le plus avancé est en phase II.
^{124}I	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 1 service de médecine nucléaire autorisé par l'ASN ; - période assez longue (4,18 jours) permettant une livraison sur les sites d'utilisation ; - son seul descendant est stable (^{124}Te) ; - les énergies maximales des positrons émis sont 2 138 keV et 1535 keV (résolution spatiale beaucoup moins bonne que pour le ^{18}F, du fait d'un pour lequel l'énergie maximale du positron n'est que de 634 keV) ; - présence d'émissions γ de 603, 723 et 1 691 keV non souhaitées pour l'imagerie TEP et non adéquates pour l'imagerie mono-photonique ; - la dose reçue par le patient est plus élevée que pour le ^{18}F du fait des émissions γ de haute énergie ; - environ 50 essais cliniques dans le monde, cependant la très grande majorité sont en phase I ou II, la phase III concerne seulement 2 essais, détaillés dans le point ci-dessous ; - l'essai clinique le plus avancé, de phase III, s'est terminé il y a plus de 10 ans. L'essai clinique de phase III suivant, démarré en 2013, a été retiré sans inclure de patients. Le laboratoire sponsor de ces essais semble avoir abandonné l'^{124}I au profit du ^{89}Zr pour marquer son vecteur.
^{75}Se	4	<ul style="list-style-type: none"> - jamais cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - un seul médicament radiopharmaceutique, le SeHCAT, commercialisé par GE Healthcare, qui n'a pas d'AMM valide en France ; - application particulière (diagnostic de la fonction biliaire) concernant peu de patients ; - période radioactive supérieure à 100 jours (119,8 j) impliquant des problématiques de gestion des déchets et effluents ; - son seul descendant est stable (^{75}As) ; - émissions γ d'énergie 121, 136, 264 et 279 keV idéales pour une imagerie mono-photonique ; - aucun essai clinique dans le monde.
^{152}Tb	4	<ul style="list-style-type: none"> - rarement cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - période moyenne (17,5 heures) permettant une livraison sur les sites d'utilisation ; - l'énergie moyenne du positron émis est 1140 keV (résolution spatiale moins bonne que pour le ^{18}F) ; - la production est complexe ; - aucun essai clinique dans le monde.
^{155}Tb	4	<ul style="list-style-type: none"> - rarement cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - période moyenne (5,32 jours) permettant une livraison sur les sites d'utilisation ; - émissions γ d'énergie 87 et 105 keV idéales pour une imagerie mono-photonique ; - son seul descendant est stable (^{155}Gd) ; - la production est complexe ; - aucun essai clinique dans le monde.
^{203}Pb	4	<ul style="list-style-type: none"> - rarement cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - période moyenne (51,9 heures) permettant une livraison sur le site d'utilisation ; - son seul descendant est stable (^{203}Tl) ; - émission γ d'énergie 279 keV idéale pour une imagerie mono-photonique ; - la production est complexe ; - aucun essai clinique dans le monde.

Tableau 39 : Facteurs d'influence et indicateurs pour les radionucléides à visée thérapeutique

Radionucléide à visée thérapeutique	Catégorie	Éléments permettant d'établir le classement dans les catégories
^{177}Lu	1	<ul style="list-style-type: none"> - AMM valide en France : Lutathéra (^{177}Lu-DOTATATE) ; - probable AMM valide en France prochainement pour le ^{177}Lu-PSMA-617 ; - 40 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN ; - période moyenne (6,73 jours) permettant une livraison sur le site d'utilisation ; - en plus des émissions β^- à visée thérapeutique, ce radionucléide émet deux γ de 113 et 208 keV adaptés pour une imagerie mono-photonique post-thérapeutique ; - son seul descendant est stable (^{177}Hf) ; - environ 100 essais cliniques dans le monde.
^{223}Ra	1	<ul style="list-style-type: none"> - AMM valide en France : Xofigo (Dichlorure de radium : $^{223}\text{RaCl}_2$) ; - utilisation décroissante du Xofigo du fait de problématiques de remboursement ; - 52 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN ; - période moyenne (11,4 jours) permettant une livraison sur le site d'utilisation ; - décroît selon une chaîne de filiation radioactive comprenant plusieurs émetteurs α et β ; - en plus de l'émission α à visée thérapeutique, émission d'un γ de 269 keV adapté pour une imagerie mono-photonique post-thérapeutique ; - environ 110 essais cliniques dans le monde.
^{166}Ho	2	<ul style="list-style-type: none"> - considéré assez prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 1 service de médecine nucléaire autorisé par l'ASN ; - période moyenne (26,8 heures) permettant une livraison sur le site d'utilisation ; - en plus de l'émission β^-, émission d'un γ de 81 keV adapté pour une imagerie mono-photonique post-thérapeutique ; - son seul descendant est stable (^{166}Er) ; - environ 10 essais cliniques dans le monde ; - les essais cliniques les plus avancés sont en phase III.
^{225}Ac	2	<ul style="list-style-type: none"> - considéré très prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire, notamment du fait de son couplage possible avec le PSMA-617 ; - période moyenne (9,92 jours) permettant une livraison sur le site d'utilisation ; - décroît selon une chaîne de filiation radioactive comprenant plusieurs émetteurs α et β ; - environ 10 essais cliniques dans le monde ; - les essais cliniques les plus avancés sont en phase I-II.
^{47}Sc	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - le ^{47}Sc forme des couples théranostiques avec le ^{43}Sc et le ^{44}Sc intéressants en termes de radiochimie car ce sont des isotopes du même élément (scandium) ; - période moyenne (3,35 jours) permettant une livraison sur le site d'utilisation ; - son seul descendant est stable (^{47}Ti) ; - en plus de l'émission β^- à visée thérapeutique, émission d'un γ de 159 keV adapté pour une imagerie mono-photonique post-thérapeutique ; - problématiques de production en termes de pureté ; - aucun essai clinique dans le monde.
^{67}Cu	3	<ul style="list-style-type: none"> - considéré assez prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - le ^{67}Cu forme des couples théranostiques avec le ^{64}Cu et le ^{62}Cu intéressants en termes de radiochimie car ce sont des isotopes du même élément (cuivre) ; - problématiques de production (difficultés de purification, rendements faibles) ; - période moyenne (61,8 heures) permettant une livraison sur le site d'utilisation ; - émission de deux γ de 93 et 185 keV adaptés pour une imagerie mono-photonique post-thérapeutique ; - son seul descendant est stable (^{67}Zn) ; - moins de 5 essais cliniques dans le monde ; - les essais cliniques les plus avancés sont en phase I-II.

^{161}Tb	3	<ul style="list-style-type: none"> - rarement cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 1 service de médecine nucléaire autorisé par l'ASN (essais in vitro) ; - période moyenne (6,88 jours) permettant une livraison sur le site d'utilisation ; - son seul descendant est stable (^{161}Dy) ; - émission de trois γ de 26 et 49 et 75 keV qui pourraient être utiles pour réaliser une imagerie mono-photonique post-thérapeutique ; - aucun essai clinique dans le monde.
^{188}Re	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 4 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN ; - période moyenne (17 heures) permettant une livraison sur le site d'utilisation ; - possibilité également d'être disponible sur le site d'utilisation via un générateur $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$; - en plus de l'émission β, émission d'un γ de 155 keV adapté pour une imagerie mono-photonique post-thérapeutique ; - son seul descendant est stable (^{188}Os) ; - environ 10 essais cliniques dans le monde ; - l'essai clinique le plus avancé est en phase III.
^{211}At	3	<ul style="list-style-type: none"> - considéré assez prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 1 service de médecine nucléaire autorisé par l'ASN ; - période moyenne (7,21 heures) permettant une livraison sur le site d'utilisation ; - décroît selon une chaîne de filiation radioactive ; - un de ses descendants, le ^{211}Po émet des rayons X dans la gamme d'énergie 77-92 keV adaptés pour une imagerie post-thérapeutique ; - moins de 5 essais cliniques dans le monde ; - les essais cliniques les plus avancés sont en phase I-II.
^{212}Bi	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire - période courte (60,6 minutes) requerrant dans l'idéal un générateur sur le site d'utilisation (générateur $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$, non disponible cliniquement à l'heure actuelle) ; - décroît selon une chaîne de filiation radioactive comprenant plusieurs émetteurs α et β ; - aucun essai clinique dans le monde.
^{212}Pb	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - période moyenne (10,6 heures) permettant une livraison sur le site d'utilisation ; - décroît selon une chaîne de filiation radioactive comprenant plusieurs émetteurs α et β ; - émission d'un γ de 238 keV adapté pour une imagerie mono-photonique post-thérapeutique ; - moins de 5 essais cliniques dans le monde ; - les essais cliniques les plus avancés sont en phase I.
^{213}Bi	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - période courte (45,6 minutes) requerrant dans l'idéal un générateur sur le site d'utilisation (générateur $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, non disponible cliniquement à l'heure actuelle) ; - décroît selon une chaîne de filiation radioactive comprenant plusieurs émetteurs α et β ; - moins de 5 essais cliniques dans le monde ; - l'essai clinique le plus avancé est en phase I-II.
^{227}Th	3	<ul style="list-style-type: none"> - quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - décroît selon une chaîne de filiation radioactive comprenant plusieurs émetteurs α et β ; - période moyenne (18,7 jours) permettant une livraison sur le site d'utilisation ; - émission par son premier descendant, le ^{223}Ra, d'un γ de 269 keV adapté pour une imagerie mono-photonique post-thérapeutique ; - moins de 5 essais cliniques dans le monde ; - les essais cliniques les plus avancés sont en phase I.
^{149}Tb	4	<ul style="list-style-type: none"> - rarement cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - période moyenne (4,12 heures) permettant une livraison sur le site d'utilisation (néanmoins, le site de production doit être à proximité du site d'utilisation) ; - décroît selon une chaîne de filiation radioactive comprenant plusieurs émetteurs α et β ; - émission de γ et positrons utiles pour une imagerie post-thérapeutique mono-photonique ou TEP ; - problématiques de production en termes de pureté ; - aucun essai clinique dans le monde.

IRSN

INSTITUT DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

31 av. de la division Leclerc
92260 Fontenay-aux-Roses
RCS Nanterre B 440 546 018

COURRIER

B.P 17 - 92260 Fontenay-aux-Roses

TÉLÉPHONE

+33 (0)1 58 35 88 88

SITE INTERNET

www.irsn.fr

MEMBRE DE
ETSON