



## **PUBLICATION DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ n° 8838**

### **Radiopeptidothérapie**

*In this scientific policy advisory report, the Superior Health Council provides a risk assessment (efficacy, toxicity, safety and radioprotection) for Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with Lutetium-177 and Yttrium-90 for patients diagnosed with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. This advice also provides recommendations for further research and specific information on its use under restrictive conditions.*

1<sup>er</sup> août 2012

## **1. INTRODUCTION ET QUESTIONS**

L'Agence Fédérale de Contrôle Nucléaire (AFCN) a reçu une question concernant l'utilisation clinique de peptides marqués au lutétium-177 (Lu-177) dans le cadre d'un traitement oncologique contre des tumeurs malignes d'origine neuroendocrine. L'AFCN a fait appel au Conseil Supérieur de la Santé (CSS) pour obtenir son avis en la matière, étant donné que l'article 51.1.1 de l'Arrêté royal du 20/7/2001 (A.R./ARBIS/RGPRI) dit que : « pour tout acte médical impliquant des radiations ionisantes, les avantages éventuels pour le patient et pour la société doivent être envisagés par rapport au détriment éventuel pour le patient, son environnement et la société ; et que les pratiques impliquant une exposition aux rayonnements ionisants doivent être justifiées par les avantages qu'ils procurent, après avoir ainsi pris en compte l'ensemble des avantages et des inconvénients, en particulier avant leur première autorisation ou leur adoption pour une utilisation généralisée ».

Le CSS a alors désigné un groupe de travail *ad hoc* pour se pencher sur ces questions spécifiques mais aussi pour étendre son examen aux recommandations applicables à l'utilisation de peptides marqués à l'Yttrium-90 (Y-90) dans le cadre d'un traitement oncologique contre des tumeurs malignes d'origine neuroendocrine.

**Question 1 :** Existe-t-il des preuves suffisantes du bénéfice clinique des peptides marqués au Lu-177 dans le cadre d'un traitement oncologique pour justifier les risques des radiations ionisantes pour le patient, sa famille, le personnel et l'environnement ?

**Question 2 :** En cas de réponse positive à la Question 1, pourriez-vous formuler les conditions à respecter (exemple : restrictions d'utilisation) pour l'utilisation de peptides marqués au Lu-177 et déterminer quelle est la formation (supplémentaire) requise pour le personnel intervenant dans ce type de traitement ?

Par ailleurs, en même temps que la demande de l'AFCN, le CSS a reçu une copie de la lettre que les professeurs Christophe Deroose et Eric Van Cutsem de l'Hôpital Universitaire de Louvain et les professeurs Patrick Flamen et Alain Hendlisz de l'Institut Bordet ont envoyée à la ministre de la Santé. Cette lettre demande le remboursement de la radiopeptidothérapie (PRRT / *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*) en Belgique. À l'heure actuelle, les patients belges non éligibles

pour participer aux essais cliniques de la PRRT sont envoyés à l'étranger pour suivre ce type spécifique de traitement, et les coûts sont souvent remboursés. Pourtant, pour un traitement identique suivi dans un hôpital belge, aucun remboursement n'est disponible. La lettre adressée à la ministre de la Santé fait référence à la PRRT employant des peptides marqués à l'Y-90 ou au Lu-177. Cependant, la demande d'avis adressée au CSS par l'AFCN fait uniquement référence à l'utilisation du Lu-177. Comme nous n'avons pas aujourd'hui de preuves définitives convaincantes pour déterminer si l'un de ces radionucléides est plus performant que l'autre dans ce type de PRRT (ex. : à partir des données d'essai(s) randomisé(s) multicentrique(s) de grande ampleur), les recommandations pour les peptides marqués au Lu-177 et pour les peptides marqués à l'Y-90 ont été discutées et sont ici proposées.

## 2. AVIS

**Question 1 :** Le CSS admet qu'aujourd'hui, des preuves cliniques raisonnables existent pour justifier l'utilisation de peptides marqués au Lu-177/à l'Y-90 dans le traitement de tumeurs neuroendocrines (TNE). L'utilisation de ce type de traitement, compte tenu de la nature extrêmement particulière de ces tumeurs, doit néanmoins se faire dans le cadre d'un arsenal thérapeutique complexe et ne peut pas être recommandé « en routine ».

Le CSS estime qu'il faut respecter les consignes suivantes concernant les indications pour ce type de traitement :

- TNE histologiquement confirmées du tractus gastro-entéro-pancréatique (avec inclusion de tumeurs carcinoïdes du poumon), notamment -mais pas exclusivement- en cas de tumeurs de grade 1 à 2 selon le système de classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), réfractaires au traitement curatif (c.-à-d. : à la chirurgie) ;
- Tumeurs endocrines d'autre origine (ex. : paragangliome, phéochromocytome métastatique ou carcinome médullaire thyroïdien) histologiquement confirmées, réfractaires au traitement curatif (tel que chirurgie ou radiothérapie externe ou toute autre thérapie approuvée) ;
- Une (ou plusieurs) tumeur(s) présente(nt) une forte densité de récepteurs de la somatostatine (sous-type 2-SSTR2), révélée par imagerie fonctionnelle employant des analogues de la somatostatine marqués à l'In-111 ou au Ga-68<sup>1</sup> ;
- Prescription selon déclaration consensuelle, après consultation oncologique multidisciplinaire (COM) et après avoir attentivement envisagé d'autres options palliatives, notamment les biothérapies employant des molécules homologuées pour le traitement des tumeurs pancréatiques ;
- Il convient de garder à l'esprit le fait que les tumeurs les plus agressives (c.-à-d. grade 3 de l'OMS) sont souvent mieux traitées par chimiothérapie. De surcroît, plusieurs biothérapies sont désormais disponibles (sunitinib et évérolimus) pour les tumeurs pancréatiques avancées, dans lesquelles la chimiothérapie constitue une option valable (streptozotocine), mais cela n'est pas disponible en Belgique ;
- Nécessité d'avoir un état général adéquat (c.-à-d. indice de performance de Karnofsky > 50) et des fonctions rénales, hépatiques et hématologiques adéquates.

**Question 2 :** Le CSS propose les conditions (restrictives) suivantes pour l'utilisation clinique de peptides marqués au Lu-177/à l'Y-90 :

- Ce traitement doit être réalisé en respectant la législation pharmaceutique applicable. Par conséquent, l'utilisation clinique de ces radiopharmaceutiques est soumise à la législation réglementant l'utilisation de médicaments en général, qui relève de la compétence de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) ; les adaptations appropriées doivent donc être définies avec cet organisme administratif. Il convient de prendre en compte la notion de médicament orphelin, pour une cible de quelques centaines de patients au total en Belgique par an, dont seuls 20 à 25 % seraient éligibles selon la Question 1. L'exemption hospitalière prévue par la Directive européenne (CE) n° 1394/2007 pour des médicaments de thérapie innovante (MTI) peut être envisagée. Le CSS souhaite noter que l'AFMPS a été invitée aux discussions mais qu'elle n'a pas pu y prendre part, ce qui signifie que les aspects pharmaceutiques n'ont pas été davantage

---

<sup>1</sup> Pour la technique employant l'In-111, la référence est l'échelle de Krenning (Kwekkeboom et al., 2008) ; elle pourrait être convertie à l'avenir pour les TEP du corps entier employant des peptides marqués au Ga-68. Concernant la technologie de TEP au Ga68, elle peut être utilisée pour identifier des patients potentiels mais pas encore pour quantifier la fixation.

discutés et qu'ils restent sous la stricte compétence de l'AFMPS pour tout ce qui concerne le médicament en lui-même, étant donné que l'AFCN n'a de compétence sur l'utilisation de radiopharmaceutiques qu'en ce qui concerne la radioprotection.

- En vertu de quoi, un radiopharmacien habilité est directement chargé de superviser la procédure de radiomarquage et les manipulations subséquentes du radiopharmaceutique. Les membres de l'équipe doivent bénéficier du plus haut degré de protection possible, notamment par la maîtrise des doses aux extrémités pendant la préparation et l'administration et également par le port de dosimètres à lecture directe pendant ces opérations ;
- Le traitement doit être mis en œuvre par un spécialiste de Médecine nucléaire habilité pour utiliser des radiopharmaceutiques à des fins thérapeutiques, dans le cadre d'une hospitalisation, dans un institut dûment habilité pour conserver et utiliser le Lu-177 et l'Y-90 (art. 53.1 et 53.4 de l'A.R.) ;
- Le traitement nécessite une hospitalisation dans une chambre dédiée à la radiothérapie vectorisée, habilitée pour le Lu-177/l'Y-90 ; les patients pourront quitter l'hôpital dès que le débit de dose à 1 mètre passera sous 20  $\mu\text{Sv/h}$  (un seuil qui doit être réduit à 10  $\mu\text{Sv/h}$  en cas de présence dans l'entourage d'enfants en bas âge, de femmes enceintes ou pour les patients dont l'autonomie est limitée, notamment ceux qui restent chez eux). À la sortie de l'hôpital, les patients devront recevoir un document écrit contenant des consignes pour protéger leur famille et leur entourage contre les radiations. Ce document devra en particulier insister sur la protection des enfants et des femmes potentiellement enceintes ainsi que sur la contraception requise pendant les 6 mois suivant le dernier traitement prévu. Pour des directives générales à ce sujet, se référer à un précédent avis du CSS (n° 7221) ;
- Un radiophysicien habilité doit superviser tous les aspects de la radioprotection liée au patient, en réalisant notamment une dosimétrie individuelle pour prévenir toute toxicité anormale pour l'organe cible (cf. art. 51.7.1 de l'A.R. 20/07/2001 et Annexe 1) ;
- Toutes les procédures de radioprotection du public et du personnel doivent être validées au préalable par un expert en Radioprotection habilité, qui doit être présent sur place ou disponible à tout moment ;
- Concernant les hôpitaux habilités pour utiliser dans un cadre clinique des peptides marqués au Lu-177/à l'Y-90, il leur est très vivement recommandé de mener des efforts continus en matière de formation de l'intégralité du personnel impliqué. Il est conseillé au personnel médical, aux radiopharmaciens et aux médecins responsables de ce traitement d'actualiser régulièrement leurs connaissances afin d'améliorer en continu les normes de sécurité dans leurs hôpitaux. Il est conseillé aux centres qui mettent en œuvre ce traitement de s'attirer les conseils d'un centre expert (centres disponibles dans les pays voisins), en organisant notamment une visite de travail de médecins, pharmaciens et physiciens. Les centres doivent justifier de la réalisation de ces efforts auprès de l'AFCN.

Enfin, concernant la question supplémentaire posée à la ministre de la Santé, le CSS indique que les questions de remboursement ne relèvent pas de sa compétence et qu'elles doivent être traitées par le ministère de la Santé et l'INAMI/RIZIV.

### 3. METHODOLOGY

Given the questions from the FANC were raised following a combined request by the University of Louvain (Prof Dr. E. Van Cutsem and C. Deroose) and Institut Bordet (Prof. Dr. A. Hendlisz and P. Flamen), it was decided to invite representatives of these groups for further information and elaboration. Prof. C. Deroose and A. Hendlisz attended the meeting and gave a comprehensive review of the current status in the field. They subsequently replied to questions of the experts but did not participate to further discussions.

All experts and invited parties agreed on the confidentiality rule. No expert had to disclose interests (especially financial) with the treated matter. As a matter of fact, all physicians are or have been working to some extent in the field of NET over the last years and are clearly keen to see progress in Belgium in a field that has been widely explored in Europe (Ambrosini et al., 2011). Therefore, validation of the advice was requested and obtained from an independent expert from a neighboring country. The advice is based on the scientific evidence from the literature for what concerns medical aspects, and on scientific literature and experts' opinions for the radiation protection issues.

Within the context, the advice can be considered as a formal reply to a regulatory issue; accordingly, references are indicative but not intended to give an exhaustive review (meta-analysis type) of the topic.

#### 4. FURTHER DETAILS AND ARGUMENTATION

##### Keywords

Keywords	<a href="#">Mesh terms*</a>	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichworte
Radioisotopes	Radioisotopes	Radioisotopen		
Lutetium	Lutetium	Lutetium		
Yttrium	Yttrium	Yttrium		
Neuroendocrine Tumours	Neuroendocrine Tumours	Neuro-endocriene tumoren		
Peptide Receptors	Peptide Receptors	Peptide Receptoren		
Therapy	Therapy	Therapie		

##### List of abbreviations

ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
CT	Computed Tomography
DOTATATE	[DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -Thre <sup>8</sup> ]-octreotide
DOTATOC	[DOTA <sup>0</sup> --Tyr <sup>3</sup> ]-octreotide
ESRF	End-Stage Renal Failure
FAMHP	Belgian Federal Agency for Medicines and Health Products
FANC	Federal Agency for Nuclear Control
GEP	Gastroenteropancreatic
Lu-177	Lutetium-177
MOC	Multidisciplinary Oncology Consultation
NET	Neuroendocrine Tumours
PET	Positron Emission Tomography
PRRT	Peptide Receptor Radionuclide Therapy
QOL	Quality Of Life
RD	Royal Decree
SHC	Superior Health Council
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SOP	Standard Operating Procedure
SSTR2	Somatostatin Receptors Subtype 2
WHO	World Health Organization
Y-90	Yttrium-90

#### 4.1 Question 1:

*Is there sufficient evidence of clinical benefit of Lu-177 labelled peptides as part of an oncological treatment to justify the ionizing radiation risks to the patient, his family, personnel and environment?*

PRRT is a type of treatment of malignant tumours that was initially developed in the early 90's (Kwekkeboom et al., 2010; Ambrosini et al., 2011). It is based on the specific property of some tumours to bear a high density of hormonal receptors (Maecke et al., 2011). Until now, mainly somatostatin receptors subtype 2 (SSTR2) have been targeted with success in the clinics, using somatostatin (peptide) analogs labelled with In-111, Y-90 and Lu-177. In-111 has now been abandoned because of insufficient efficacy and because of the toxicity risk to the bone marrow. Two main peptides are now being used, [DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Thre<sup>8</sup>]-octreotide (DOTATATE) and [DOTA<sup>0</sup>--Tyr<sup>3</sup>]-octreotide (DOTATOC), labelled with either Y-90 or Lu-177 (see appendix 2). Looking at literature data, covering clinical studies on PRRT for metastatic neuroendocrine tumours (NET) of GEP origin over the last decade, there is reasonable evidence that this kind of treatment deserves to be part of the therapeutic armamentarium in such patients. More than 1000 patients treated in Basel with Y-90-DOTATOC, as well as large datasets from Milan confirm the positive findings. In Rotterdam (after initial pioneering experience with In-111-pentetreotide and transient use of Y-90-DOTATOC), hundreds of patients with GEP NET were treated by means of Lu-177-DOTATATE (Kwekkeboom et al., 2008). All studies consistently showed the overall safety of the application (Claringbold et al., 2010; Bodei et al., 2011).

The benefit rate in cumulated studies is in the range of 10-74 % with peptides labelled with In-111, Y-90 or Lu-177 (reviewed in Kwekkeboom et al., 2009). The meaning of benefit however varies between publications, including objective responses and stable disease but also symptomatic responses and improvement of quality of life (QoL). Objective responses as assessed by normative ways such as RECIST criteria (complete or partial responses, i.e. more than 50 % tumour shrinkage) were observed in 0-34 % of the patients. No single randomized study on the use of PRRT was published so far. Comparisons with historical controls are in favor of PRRT. It must be kept in mind that such studies are also lacking for most of the alternative treatments, such as chemotherapy. Only limited randomized double-blinded studies are available for justifying the use of long-acting somatostatin analogs in this setting although it is the standard treatment for more than fifteen years. This is related to the low prevalence of NET and their heterogeneity (GEP, pulmonary origin, secreting, non-secreting, WHO class of differentiation 1-2/3, etc).

Toxicity was overall low with minor acute side effects and a limited probability of delayed side effects that include impairment of renal function sometimes leading to end-stage renal failure (ESRF), liver failure in patients with extensive liver disease and myelodysplasia or acute myeloblastic leukemia as a consequence of bone marrow irradiation, especially in patients previously treated with chemotherapy. The number of patients reported with such toxicities does not exceed 5 % of the total populations. It must be kept in mind that renal toxicity has been very significantly reduced by the use of amino acid infusions that compete with the renal cortex reuptake of the labelled peptides by proximal tubular cells (Vegt et al., 2010), as well as by the more recent development of Lu-177. Besides these significant side effects, less severe toxicity is reported including nausea and vomiting (due to the amino acid infusion regimen), transient and incomplete hair loss (with Lu-177) and tumour pain due to acute irradiation of tumours with high uptake (Kwekkeboom et al., 2008).

Although randomized studies are nowadays lacking for PRRT, the SHC concludes that the presented data (multiple large datasets from different hospitals) confirm the possible clinical benefit for patients suffering GEP NETs and pulmonary carcinoids refractory to cold somatostatin analogues, if imaging confirms the sufficient binding of somatostatin receptors, being the minimum criterion for patient selection.

The indication for PRRT should be limited to tumours with very high SSTR2 expression as demonstrated by a high uptake of the diagnostic agent In-111-pentetreotide (commonly referred to as the Krenning scale) (Kwekkeboom et al., 2008), especially the well-differentiated GEP-NET, including the lung carcinoid tumours (Kwekkeboom et al., 2011) and can be considered in other tumours of neuroendocrine lineage (e.g. paraganglioma, pheochromocytoma, medullary and poorly or dedifferentiated thyroid carcinoma,...) only as a last option, when all therapeutic options have been explored and failed, since in these indications, only anecdotal reports are available. It must be kept in mind that the most aggressive tumours (i.e. WHO grade 3) are usually better treated with chemotherapy. Further, biotherapies are now available (sunitinib and everolimus) for advanced pancreatic tumours, in which chemotherapy is a valid option (streptozotocin) but is not available in Belgium.

The SHC suggests that all candidates for PRRT are discussed in a multidisciplinary staff meeting for oncology patients, by a panel of specialists comprising for instance one medical oncologist (in the broad meaning of it), one surgeon, a pathologist and a nuclear medicine physician. This panel will finally identify the indication after careful review of the alternatives. This must be encouraged since progress in this field was recently made by several biologicals (e.g. randomized data available for pancreatic NETs, see for instance, Pavel et al., 2011) and indications for PRRT should always be considered in the light of the most recent clinical data.

#### 4.2 Question 2:

*In case of a positive advice for question 1, could you formulate the conditions (e.g. restricted use) for application of Lu-177 labelled peptides and the required (additional) training for personnel involved in this treatment?*

##### *Preliminary remark*

Some issues directly refer to current legislation and do not deserve further discussion. They are therefore listed in the advice itself, with, when appropriate, legislation references.

##### 4.2.1. Patient protection

Safety data that were discussed show that the normal organs at risk for delayed and sometimes severe toxicity are the kidneys and bone marrow. If not appropriately dealt with, such toxicities might result in treatments with insufficient dosage and efficacy. Conversely, the systematic use of fixed activities ('doses') may lead to unexpected toxicity. Nephrotoxicity is nowadays prevented by using amino acid infusion (Vegt et al., 2010) as well as by performing some basic dosimetry, especially in risk patients. This is foreseen by the European Directive 97/43. In depth expertise in this particular topic is available in Belgium (Pauwels et al., 2005; Walrand et al., 2011). A further reduction of the risk is obtained by the switch towards Lu-177 instead of Y-90. However, this kind of radionuclide therapy warrants guidance from a radiation physicist, trained in patient dosimetry. Standard operating procedures (SOP's) should be in place to deal with normal organ dosimetry where needed, in order to prevent toxicity and SOP's should be updated on a regular basis, according to the most recent insights.

Lu-177-labelled peptides offer the advantage that, due to the emission of low-energy gamma rays, imaging obtained after the infusion of a first treatment (e.g. 7.4 GBq Lu-177-labelled peptide) allows to determine the maximal allowed activity to limit the renal absorbed dose to 23



Gy<sup>2</sup>, a dose that would result in less than 5 % renal toxicity by 5 years post-treatment (Barone et al., 2005; Bodei et al., 2008; Bodei et al., 2011). This is more complicated, although feasible with Y-90-labelled peptides (Walrand et al., 2011). In both cases, the total administered activity can be calculated individually and reduced from the planned treatment if appropriate.

#### 4.2.2. Personnel protection (articles 20.1, 25, 27, 29, 30 of the RD 20/07/2001)

Safety of personnel, involved in preparing the radiopharmaceutical, in administration and in hospitalization, should be optimized and guaranteed. The radiolabelling procedure is safe in experienced hands (Lu-177 DOTATATE 0.5-1.5 mSv eff dose per 100 labelling procedures, finger doses <10 % of legal limits). Circulated literature data and presented data from UZ Leuven show that both Lu-177 and Y-90 DOTATOC/TATE can be safely prepared on a regular basis. However, it is known that high absorbed radiation to the fingers can be problematic especially for Y-90 in untrained hands. Therefore, it is advised for the staff in charge of preparation and injection to wear extremity dosimeters and direct reading dosimeters for the first year of practice in order to establish the extent of the actual risk and establish good practice. The hot lab personnel must work under strict guidance of a radiopharmacist, licensed and trained according to up-to-date standards (art. 46 of the RD 20/07/2001). Training should consist of an initial observation phase, followed by gradual involvement in actual handling of the radiopharmaceutical. In case of high patient throughput significantly affecting the effective doses to the staff and especially absorbed doses to the extremities, automatic synthesis techniques should be considered. Education and training tools can be found for instance as deliverables<sup>3</sup> of the ORAMED FP7 project (Rimpler et al., 2011).

#### 4.2.3. Protection of the public (articles 34, 51.2.4, 54.8.2 of the RD 20/07/2001, Radiation Protection 122 of the E.C., Safety Reports Series n° 63 of the IAEA)

Taking into account the urinary excretion of the radiopharmaceutical (> 65 % at 24h) and the dose rate at one meter distance, the SHC recommends a hospital stay of at least 24h in a licensed and dedicated radionuclide therapy room. Urinary contamination can be an issue and nurses should be trained to be aware of this. SOP's should be available and contain the following information: basic requirements for hospitalization, collecting excreta (e.g. urine), management of radioactive waste, criteria for patient's discharge, contamination checks and decontamination procedure, emergency care and resuscitation,... The health physics expert should check the room for contamination (beta or gamma) following patient discharge. Patients should receive oral and written guidelines on radioprotection in view of reducing the radiation burden to their family, friends as well as to the general public. This information should explicitly cover the issue of contraception since for both female and male patients procreation must be strictly avoided for at least 6 months after the last administration of the treatment.

#### 4.2.4. Protection of the environment

All wastes should be dealt with according to the relevant legislation and established rules (articles 34, 35 and 37 of the RD). Besides the national legislation, it can also be referred to some extent to previous advice of the SHC (no 7221). For therapies with Lu-177 (t<sub>1/2</sub> 6.7 days), particular attention is needed due to the presence of Lu-177m (T<sub>1/2</sub> 160.9 days) (Bakker et al., 2006). According to manufacturers' specifications, Lu-177 contains less than 0.4kBq Lu-177m/MBq Lu-

---

<sup>2</sup> The 23 Gy threshold has been defined from external beam radiotherapy (EBRT) and was shown not to be valid for internal radiation therapy, for which Biological Effective Dose (BED) can by far exceed the plain absorbed dose (Barone et al., 2005; Bodei et al., 2008). It is beyond the scope of this report to develop and discuss this concept. The most recently approved and appropriate dosimetry model should be taken into account, e.g. Recommendations from the EANM Dosimetry Committee (Lassmann et al. 2011).

<sup>3</sup> ([http://www.oramed-fp7.eu/en/~link.aspx?\\_id=230CFF41CFF04FB4AF46B6DD7E4D6295&\\_z=z](http://www.oramed-fp7.eu/en/~link.aspx?_id=230CFF41CFF04FB4AF46B6DD7E4D6295&_z=z))

177 (at the end of neutron irradiation), when produced by the [Lu-176, n, Lu-177] reaction via thermal neutron bombardment of enriched lutetium oxide.

Material used for radiolabelling and administration of the peptides (used vials, QC specimens, syringes,...) has to be kept apart and evacuated according the legislation (e.g. storage until decay). Urine should be collected during the first 24h (hospitalization, see 4.3.3). 65-70 % of the activity will be thus collected, meaning 5.2GBq Lu-177 (discharge limit 1.9kBq/l) and 2MBq Lu-177m (discharge limit 0.59 kBq/l). Decay storage of ca. 100 days will bring the activity of the Lu-177 in compliance with the discharge limit. After 100 days decay Lu-177m is the dominant residual activity. In the absence of clearance levels for solid waste (Lu-177m) specified in the Belgian legislation and EC regulations, careful attention should be paid to this long-lived contaminant in both liquid and solid conditions, according to article 34 and 45 of the RD. Further, radiolabelling with carrier-free Lu-177 should be preferred in the Belgian context. It must be kept in mind that such production is supposed to be more expensive and will impact the budget.

## 5. REFERENCES

- Ambrosini V, Fani M, Fanti S, Forrer F, Maecke HR. Radiopeptide imaging and therapy in Europe. *J Nucl Med* 2011;52 Suppl 2:42S-55S.
- Bakker WH, Breeman WA, Kwekkeboom DJ, De Jong LC, Krenning EP. Practical aspects of peptide receptor radionuclide therapy with [<sup>177</sup>Lu][DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotate. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:265-71.
- Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 2005;46 Suppl 1:99S-106S..
- Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1847-56.
- Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:2125-35.
- Claringbold PG, Brayshaw PA, Price RA, Turner JH. Phase II study of radiopeptide 177Lu-octreotate and capecitabine therapy of progressive disseminated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:302-11.
- Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, de Herder WW et al. Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220-6.
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CH, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJ et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010;40:78-88.
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup> Lu-DOTA 0, Tyr<sup>3</sup>]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-30..
- Lassmann M, Chiesa C, Flux G, Bardiès M. EANM Dosimetry Committee. EANM Dosimetry Committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:192-200.
- Lhommel R, van Elmbt L, Goffette P, Van den Eynde M, Jamar F, Pauwels S et al. Feasibility of 90Y TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-Spheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1654-62.
- Maecke HR, Reubi JC. Somatostatin receptors as targets for nuclear medicine imaging and radionuclide treatment. *J Nucl Med* 2011;52:841-4.
- Pauwels S, Barone R, Walrand S, Borson-Chazot F, Valkema R, Kvols LK et al. Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46 Suppl 1:92S-8S.
- Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE et al.. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005-12.
- Rimpler I, Barth P, Ferrari S, Baechler A, Carnicer L, Donadille et al. Extremity exposure in nuclear medicine therapy with 90Y-labelled substances – Results of the ORAMED project. *Radiation Measurements* 2011;46:1283-1286.
- Vegt E, de Jong M, Wetzels JF, Masereeuw R, Melis M, Oyen WJ et al. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J Nucl Med* 2010;51:1049-58.
- Walrand S, Flux GD, Konijnenberg MW, Valkema R, Krenning EP, Lhommel R et al. F. Dosimetry of yttrium-labelled radiopharmaceuticals for internal therapy: 86Y or 90Y imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38 Suppl 1:S57-68.

- Walrand S, Barone R, Pauwels S, Jamar F. Experimental facts supporting a red marrow uptake due to radiometal transchelation in  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC therapy and relationship to the decrease of platelet counts. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38:1270-80.

## 6. APPENDICES

**Appendix 1.** The use of radiopeptides, i.e. peptides labelled with therapeutic radionuclides, such as Lu-177, Y-90, or any other intended therapeutic radionuclide, requires the involvement of an authorized nuclear medicine medical physics expert.

In the institution where the patient is treated, this radiation physicist should be closely involved and needs to be familiarized with the use and quality assurance of all devices that could be used for the individual determination of the radiation dose. In particular, dedicated protocols must be established to determine with acceptable accuracy the dose to the organs at risk, i.e. the kidneys and bone marrow. These may include all imaging modalities (e.g., gamma camera, SPECT, PET, SPECT / CT, PET / CT) and all non-imaging devices (e.g. radiation detector, well counter, dose calibrator). The radiation physicist should also be familiar with the use of specialized hardware and software to analyze data in the context of internal dosimetry.

The nuclear medicine physician contacts and involves the medical physicist for the therapy planning. In consultation with the medical physicist, prior to the therapy, and on an individual basis, it is checked whether or not the internal radiation dose for the patient will be determined before or during therapy. The advice of the medical physicist is added to the patient record. The medical physicist needs to be notified if there is a deviation from the treatment protocol. The medical physicist should maintain his/her knowledge about basic and advanced techniques for internal dosimetry in nuclear medicine.

**Appendix 2.** Physical properties of considered radionuclides

Radionuclide	Y-90	Lu-177
Physical half-life	64.1 hours	6.7 days
Emissions for imaging	Bremsstrahlung and positron emission <sup>4</sup>	Gamma rays
Max. energy beta-minus	2.28 MeV	498 keV
Max. particle range in tissue	11 mm	2 mm
Mean energy beta-minus	933 keV	133 keV
Mean particle range in tissue	4 mm	0.2 mm
Energy gamma rays		113 keV (6%) 208 keV (11%)

<sup>4</sup> The 0.003 % internal pair production branching ratio of <sup>90</sup>Y allows for a very low, but measurable, positron abundance that can be used for PET scanning (Lhommel et al., 2010).

## **7. RECOMMENDATIONS FOR FURTHER RESEARCH**

Given the relative lack of clinical data with the highest level of evidence for this treatment, the groups who will be involved in developing it are strongly encouraged to share data and exchange ideas as often as possible. Further, to the extent of the possible, clinical trials with independent funding should be carried out and data recorded and reported to the scientific community.

## 8. COMPOSITION OF THE WORKING GROUP

All experts joined the working group *in a private capacity*. The names of the members and experts of the Superior Health Council are indicated with an asterisk\*.

The following experts were involved in drawing up the advice:

Name	Expertise	Affiliation
BAETE Kristof	Medical Physics	UZ Leuven, KU Leuven <sup>5</sup>
BORBATH Ivan	Oncological Gastroenterology	UCL
CAVELIERS Vicky*	Radiopharmacy	UZ Brussel, VUB
COVENS Peter	Medical Physics and Radiation protection	UZ Brussel, VUB
DE GEEST Ellen	Medical Physics and Radiation protection	AV Controlatom
DE VOS Filip*	Radiopharmacy	UGent
DE SPIEGELEER Michel	Radiation Protection	UCL
HUSTINX Roland	Nuclear Medicine	CHU, Ulg
JAMAR François*	Nuclear Medicine	UCL
LAMBERT Bieke	Nuclear Medicine	UGent
PAULUS Patrick*	Nuclear Medicine	Hôpital de la Citadelle, Liège

The administration was represented by:

VANDECAPELLE Marleen, Federal Agency for Nuclear Control (FANC)

The following individuals were heard:

Name	Expertise	Affiliation
DEROOSE Christophe	Nuclear Medicine	KU Leuven
HENDLISZ Alain	Gastroenterology	Institut Jules Bordet

The following external reviewer was heard:

Name	Expertise	Affiliation
KWEKKEBOOM Dik	Nuclear Medicine	Erasmus MC, Rotterdam

The working group was chaired by François JAMAR, the scientific secretary was Veerle MERTENS.

---

<sup>5</sup> K. Baete is responsible for the Medical Physics in the Department of Nuclear Medicine at the UZ Leuven; as agreed upon initially, his input to the final report was limited to the physics and dosimetry aspects, and not to discussion of other (restrictive) conditions for use.

## **Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)**

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet ([www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).