



PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD Nr. 8838

Peptidereceptorradionuclidetherapie

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.

01 augustus 2012

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Het Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle (FANC) kreeg een vraag over het klinische gebruik van met lutetium-177 (Lu-177) gelabelde peptiden als onderdeel van een oncologische behandeling van kwaadaardige neuro-endocriene tumoren. Het FANC verzocht hiervoor de Hoge Gezondheidsraad (HGR) om advies, aangezien artikel 51.1.1 van het Koninklijk Besluit van 20/7/2001 (KB/ARBIS) zegt dat voor elke medische blootstelling aan ioniserende straling het potentiële voordeel voor de patiënt en de maatschappij moet worden afgewogen tegen de potentiële schade voor de patiënt, zijn omgeving en de maatschappij. Deze overweging in verband met het introduceren van ioniserende stralingen in een klinische omgeving moet in het bijzonder worden gemaakt indien het een veralgemeende medische handeling betreft of wanneer ze voor de eerste maal wordt vergund.

De HGR stelde een ad-hocwerkgroep aan om deze specifieke vragen te behandelen, maar zal zich in zijn aanbevelingen ook buigen over met Yttrium-90 (Y-90) gelabelde peptiden als onderdeel van een oncologische behandeling van kwaadaardige neuro-endocriene tumoren.

Vraag 1: bestaat er voldoende bewijs voor een klinisch voordeel van met Lu-177 gelabelde peptiden als onderdeel van een oncologische behandeling om het risico van ioniserende stralingen voor de patiënt, zijn familie, het personeel en de omgeving te rechtvaardigen?

Vraag 2: kunt u bij een positief advies voor vraag 1 de voorwaarden (bv. beperkt gebruik) voor toepassing van met Lu-177 gelabelde peptiden en de vereiste (aanvullende) opleiding van het personeel dat betrokken is bij deze behandeling formuleren?

Bovendien ontving de HGR samen met het verzoek van het FANC een kopie van de brief van de aanvragers, prof. dr. Christophe Deroose en Eric Van Cutsem van het UZ Leuven en prof. dr. Patrick Flamen en Alain Hendlisz van het Bordet Instituut, aan de minister van Volksgezondheid. In die brief vroegen ze de terugbetaling van peptidereceptorradionuclidetherapie (PRRT) in België. Momenteel worden Belgische patiënten die niet in aanmerking komen voor klinische

studies met PRRT naar het buitenland gestuurd voor dit specifiek type behandeling en worden de kosten vaak terugbetaald. Voor dezelfde behandeling in een Belgisch ziekenhuis is er echter geen terugbetaling. In de brief aan de minister van Volksgezondheid wordt naar PRRT verwezen als 'met Y-90 of Lu-177 gelabelde peptiden'. In het verzoek om advies van het FANC aan de HGR wordt echter enkel verwezen naar Lu-177. Omdat we momenteel niet over overtuigend en afdoend bewijs beschikken dat de ene radionuclide betere resultaten geeft dan de andere in dit type PRRT (bv. op basis van data van (een) grote multicentrische gerandomiseerde studie(s)) werden er aanbevelingen voor zowel met Lu-177 als met Y-90 gelabelde peptiden besproken en voorgesteld.

2. ADVIES

Vraag 1: de HGR is het ermee eens dat we momenteel beschikken over aanvaardbaar klinisch bewijs voor het gebruik van met Lu-177/Y-90 gelabelde peptiden voor de behandeling van neuro-endocriene tumoren (NET). Omdat die tumoren zeer zeldzaam zijn, moet het gebruik van een dergelijke behandeling echter worden ingepast in een complex instrumentarium van behandelingen en kan het niet als 'routine' gelden.

De HGR meent dat voor de indicatie van een dergelijke behandeling de volgende richtlijnen dienen opgesteld te worden:

- histologisch bevestigde NET van het gastro-enteropancreatische (GEP) kanaal (met inbegrip van longcarcinoïden), vooral, maar niet uitsluitend, met Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)-graad 1-2, die niet in aanmerking komen voor curatieve (d.w.z. chirurgische) behandeling;
- histologisch bevestigde neuro-endocriene tumoren van andere oorsprong (bv. paragangliomen, metastaserende feochromocytomen of medullair schildklier carcinoom) die niet in aanmerking komen voor curatieve behandeling, zoals chirurgie of uitwendige radiotherapie, en evenmin voor andere goedgekeurde behandelingen;
- de tumor(en) moet(en) een hoge dichtheid aan somatostatinerceptoren (subtype 2-SSTR2) vertonen op functionele beeldvorming die gebruik maakt van met In-111 of Ga-68 gelabelde somatostatineanalogen¹;
- medisch voorschrift op basis van het consensusverslag van een multidisciplinair oncologisch consult (MOC), na zorgvuldig overwegen van andere palliatieve mogelijkheden, vooral biotherapieën die gebruik maken van goedgekeurde moleculaire geneesmiddelen voor pancreastumoren;
- niet te vergeten: de agressiefste tumoren (d.w.z. WGO-graad 3) zijn doorgaans beter te behandelen met chemotherapie. Bovendien zijn er nu biotherapieën beschikbaar (sunitinib en everolimus) voor gevorderde pancreastumoren waarvoor chemotherapie een goede optie is (streptozotocine), maar niet beschikbaar is in België;
- een behoorlijke algemene conditie (d.w.z. Karnofsky-score > 50), nierfunctie, leverfunctie en hematologische functie zijn vereist.

Vraag 2: de HGR stelt de volgende (beperkende) voorwaarden voor klinisch gebruik van met Lu-177/Y-90-gelabelde peptiden voor:

- deze behandeling moet worden uitgevoerd volgens de toepasselijke farmaceutische reglementering. Bijgevolg valt het klinische gebruik van dergelijke radiofarmaca nog steeds onder de algemene geneesmiddelenwetgeving, waarvoor het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) bevoegd is; er moeten adequate regelingen worden getroffen met die overheidsinstelling. Er dient rekening gehouden te worden met het begrip weesgeneesmiddel voor een doelgroep van in totaal enkele honderden patiënten in België per jaar, van wie met het oog op Vraag 1 slechts 20-25% mogelijk in aanmerking komt. "Ziekenhuisvrijstelling", zoals vermeld in de Europese verordening (EG) nr. 1394/2007 voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP's), valt te overwegen. De HGR neemt er nota van dat het FAGG werd uitgenodigd om deel te nemen aan de discussie, maar daartoe niet in staat was. Bijgevolg werden de farmaceutische aspecten niet verder

¹ Voor In-111 is de Krenning-schaal de referentie (Kwekkeboom et al., 2008); in de toekomst zou dit vertaald kunnen worden naar een PET-scan van het volledige lichaam aan de hand van met Ga-68 gelabelde peptiden. De Ga-68-PET kan gebruikt worden om mogelijke patiënten te identificeren, maar momenteel niet om de opnamescore te berekenen.

besproken en blijven ze onder de exclusieve bevoegdheid van het FAGG voor wat het geneesmiddel zelf betreft. Op het vlak van stralingsbescherming is het FANC bevoegd voor het gebruik van radiofarmaca;

- bijgevolg is een erkende radiofarmacoloog belast met het rechtstreekse toezicht op de procedure van het radioactief merken en het daaropvolgende hanteren van het radiofarmacon. Personeelsleden moeten de hoogste beschermingsgraad krijgen, in het bijzonder door dosislimieten te controleren tijdens de bereiding en toediening en ook door een dosismeter met directe aflezing te dragen tijdens die activiteiten;
- de behandeling moet worden uitgevoerd door een specialist in nucleaire geneeskunde die een vergunning heeft voor het gebruik van radiofarmaca voor therapeutische doeleinden in een ziekenhuis, in een instelling die over de nodige vergunningen beschikt voor het bewaren en het gebruik van Lu-177 en Y-90 (art. 53.1 en 53.4 van het KB);
- voor de behandeling is een ziekenhuisverblijf in een daartoe bestemde radionuclide-behandelingskamer met vergunning voor Lu-177/Y-90 vereist; patiënten mogen het ziekenhuis verlaten als het dosisniveau minder dan 20 $\mu\text{Sv/u}$. op een afstand van 1 m bedraagt (die drempel moet worden verlaagd tot 10 $\mu\text{Sv/u}$. in het bijzijn van jonge kinderen, zwangere vrouwen of voor patiënten met beperkte autonomie, vooral indien ze in een rusthuis verblijven). Bij hun ontslag moeten patiënten een geschreven document met instructies over de stralingsbescherming voor hun familie en hun omgeving krijgen. Dat document moet vooral de nadruk leggen op de bescherming van kinderen en vrouwen die zwanger kunnen zijn en daarnaast ook op het gebruik van een anticonceptiemiddel gedurende de zes maanden die volgen op de laatste geplande behandeling. Voor algemene richtlijnen hierover wordt verwezen naar een eerder advies van de HGR (nr. 7221);
- een erkende radioloog moet toezien op alle aspecten van patiëntgerelateerde stralingsbescherming, met inbegrip van het uitvoeren van individuele dosimetrie om toxiciteit voor gezonde organen te voorkomen (zie art. 51.7.1 van het KB 20/07/2001 en bijlage 1);
- een erkende expert in fysische controle moet voorafgaand alle procedures voor stralingsbescherming van het personeel en het publiek goedkeuren. Die expert moet ofwel op de site aanwezig zijn, ofwel te allen tijde beschikbaar zijn;
- ziekenhuizen met een vergunning voor klinisch gebruik van met Lu-177/Y-90 gelabelde peptiden wordt sterk aangeraden voortdurend te investeren in de opleiding van alle medewerkers die daarbij betrokken zijn. Het medisch team, de radiofarmacologen en de fysici die verantwoordelijk zijn voor deze behandeling worden aangemoedigd om hun vaardigheden regelmatig te updaten met het oog op een verdere verbetering van de veiligheidsnormen in hun ziekenhuis. Centra die deze behandeling implementeren worden aangemoedigd om zich te laten bijstaan door een expertisecentrum (aanwezig in de buurlanden). Dat houdt ook een werkbezoek door artsen, apothekers en fysici in. Centra moeten aan het FANC het bewijs van die inspanningen leveren.

In verband met de extra vraag aan de minister van Volksgezondheid zegt de HGR tot slot dat terugbetalingsaangelegenheden niet onder zijn bevoegdheid vallen en dat de FOD Volksgezondheid en het RIZIV dat moeten regelen.

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	Mesh terms*	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 ⁰ -Tyr ³ -Thre ⁸]-octreotide
DOTATOC	[DOTA ⁰ --Tyr ³]-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, [DOTA⁰-Tyr³-Thre⁸]-octreotide (DOTATATE) and [DOTA⁰--Tyr³]-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

Gy², 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 deliverables³ 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_{1/2} 6.7 days), particular attention is needed due to the presence of Lu-177m (T_{1/2} 160.9 days) (Bakker et al., 2006). According to manufacturers' specifications, Lu-177 contains less than 0.4kBq Lu-177m/MBq Lu-

² 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).

³ (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 [¹⁷⁷Lu][DOTA⁰, Tyr³]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 ¹⁷⁷Lu-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 [¹⁷⁷ Lu-DOTA 0, Tyr³]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, Kvoles 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 tumours 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 90Y-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 ⁴	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%)

⁴ The 0.003 % internal pair production branching ratio of ⁹⁰Y 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 ⁵
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.

⁵ 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.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.