



Innovations thérapeutiques

Médecine Nucléaire & Théranostic

Dr Charles MERLIN
Médecine Nucléaire – Centre Jean PERRIN

Le 12 mars 2024



RENCONTRES ONCO AURA

Regards croisés en cancérologie

Mardi 12 mars 2024

Hôtel de région Clermont-Ferrand et en distanciel



Déclaration publique d'intérêt

En tant qu'intervenant lors de cet événement, je déclare sur l'honneur :

Conflits d'intérêts déclarés

- Astellas
- Adacap
- Curium
- Bayer
- Astra Zeneca
- Janssen
- Pfizer
- BMS

Qu'est-ce que la Médecine Nucléaire?

Spécialité médicale (1950)

≠ Radiologie

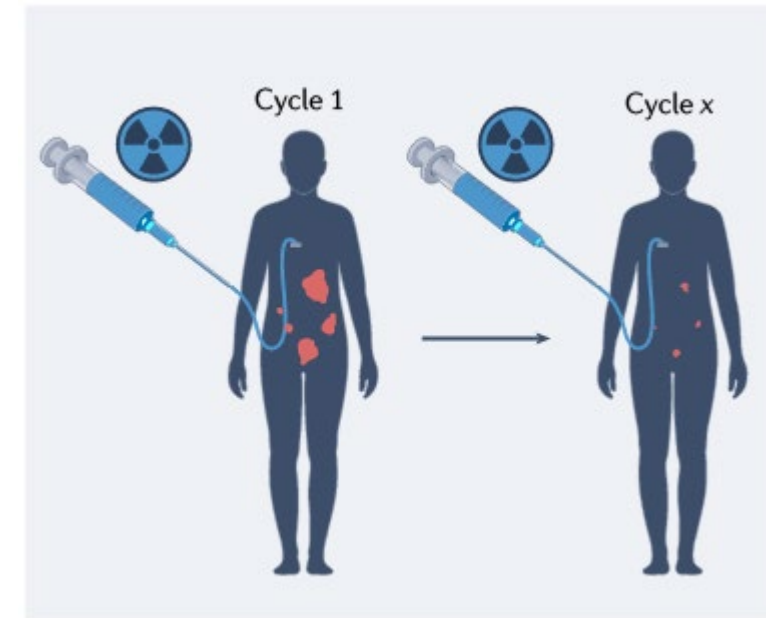
≠ Radiothérapie

Définition : ensemble des méthodes diagnostiques et thérapeutiques fondées sur l'utilisation de source radioactives non scellées.



Qu'est ce que la Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) ?

- Thérapie moléculaire ciblée par radiation ionisante.
- Repose sur l'administration d'un radio-pharmaceutique marqué par un radioélément dans le but de traiter le patient.
- Administrée par voie orale ou par injection
- Se fixant préférentiellement sur les cellules cibles
- Délivrant une dose importante à un organe cible



Qu'est ce que le théranostic ?

- **Théragnostique (ou Théranostic)** : néologisme qui dérive de la contraction des termes «thérapeutique» et «diagnostic»
- C'est l'utilisation d'un test diagnostique, identifiant un marqueur, pour orienter la thérapeutique du patient en fonction de son statut pour le marqueur (statut positif ou négatif pour un marqueur binaire)

Définition HAS – Guide méthodologique 2014



MEDECINE PERSONNALISEE

Saul Hertz 1946

« My new research project is in cancer of the thyroid which i believe hold the keys to the larger problem of cancer in general »



TABLE II-ANALYSIS OF 20 CASES "CURED" BY ^{131}I ON BASIS OF EXAMINATION MARCH 31, 1946

SERIAL NO.	CASE-HOSP NO.	DOSE OF ^{131}I (DATE OF ADMINISTRATION)	BMR BEFORE	BMR LEVEL DEF. (DOSE)	THYROID IODINES	THYROID SIZE '96	ESTIMATED THYROID Wt (gm)	% OF RCE EXCRETED 72 HOURS	ESTIMATED THYROID IODINE 12 HOUR	ESTIMATED THYROID IODINE 8 DAYS*
6		23mc 7-24-41 17mc 7-30-41) MC	+45	DEC-42 (-5) MAY-45 (+9) JAN-46 (-7)	2 YRS +	N	45	55 22	370 280	390 500
7		23mc 8-18-41 23mc 9-17-41) MC	+65	1-8-46 (+6)	4 YRS	N	45	5 20 (1)	260 260 (1)	280 230 (1)
8		10mc 9-24-41	+30	2-17-45 (-3) 5-27-46 (+4)	7 MOS	FIRM 2.5 N	40	15	300	250
9		4.9mc 11-26-41	+30	1-8-45 (-10)	4 YRS	N	60	17	650	420
11		5.8mc 4-9-42	+37	7-9-42 (-2) 2-24-44 (+3) 2-5-46 (+3)	3.5 YRS	N	60	17	750	380
12		25mc 5-15-42	+55	85 (FIRM) 2-3-46 (+13)	3 YRS	HARD 1.5 X N	60-75	26	950	500
13		12mc 6-3-42	+30	3-45 (FIRM) 2-3-46 (-10)	3 YRS	N	40	71	750	
15		6mc 8-11-42 4mc 8-11-42) MC	+35	4-45 (-4) 2-3-46 (-2)	10 MOS	N	40	10	2000	
17		13mc 8-15-42	+50	6-10-44 (-5) 1-6-46 (-5)	3 YRS +	N	60	14	1300	
18		105mc 8-15-42	+35	8-22-48 (FIRM) 2-16-46 (FIRM)	3 YRS +	N	40	15	2000	
20		10mc 11-14-42	+50	4-3-45 (FIRM) 2-16-46 (-5)	2 YRS +	N	45	20	1600	
21		14mc 11-20-42	+45	1-8-46 (-18)	3 YRS +	N	50	15 (1)	2000	
22		15mc 3-9-43	+20	6-30-43 (-8)	2 YRS +	FIRM (HARD)	55	33	2200	
23		8mc 3-15-43 10mc 3-16-43) MC	+35	1-9-45 (-7) 2-16-46 (-5)	2 YRS +	FIRM 1.5 X N	75	76 67	500	
24		10mc 3-26-43 8mc 3-27-43) MC	+40	12-45 (-3)	2 YRS +	N (GRUBBY) (HARD)	50	57 57	1000	
25		16mc 4-2-43	+44	9-28-44 (-7) 4-27-45 (+9) 3-20-46 (+4)	2 YRS +	N (GRUBBY) (HARD)	50	26.6 65.0	750	
26		12mc 4-6-43	+39	1-16-46 (-2)	1 YRS +	N	45	85	350	
27		13mc 4-12-43	+40	7-27-45 (FIRM) 2-13-46 (-5)	2 YRS +	N	50	33	1800	
28		10mc 4-13-43 10mc 4-13-43) MC	+55	12-45 (FIRM) 2-5-46 (-4)	2 YRS +	N	75	---	2000	
29		8mc 3-29-43 8mc 3-30-43) MC	+30	3-16-44 (+4)	2 YRS +	N	55	70 53 (2)	1300 250	

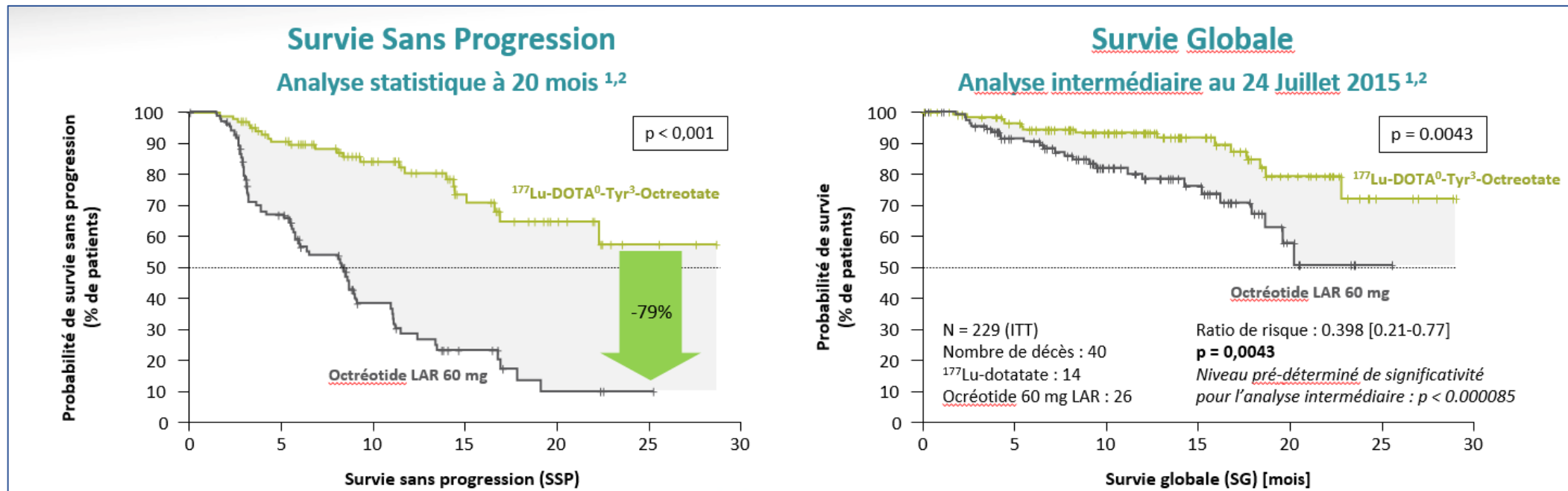
* B.M.R. ISOTOPE FIGURES ASSUME NO LOSS OF IODINE FROM THYROID DURING DECAY; THEY ARE THEREFORE EXCESSIVE, THEY WERE NOT MEASURED FOR CASES 13, 29

EANM Plenary 2020 : Is Theranostics the Future of Nuclear Medicine ? Hoffmanns M; World J Nucl Med 2019 Jan-Mar; A tribute to Dr. Saul Hertz: The discovery of the medical uses of radioiodine Barbara Hertz

Théranostic appliqué aux tumeurs neuro-endocrines : SSTR (Récepteurs à la somatostatine)

• NETTER 1

¹⁷⁷Lu-Dotatate

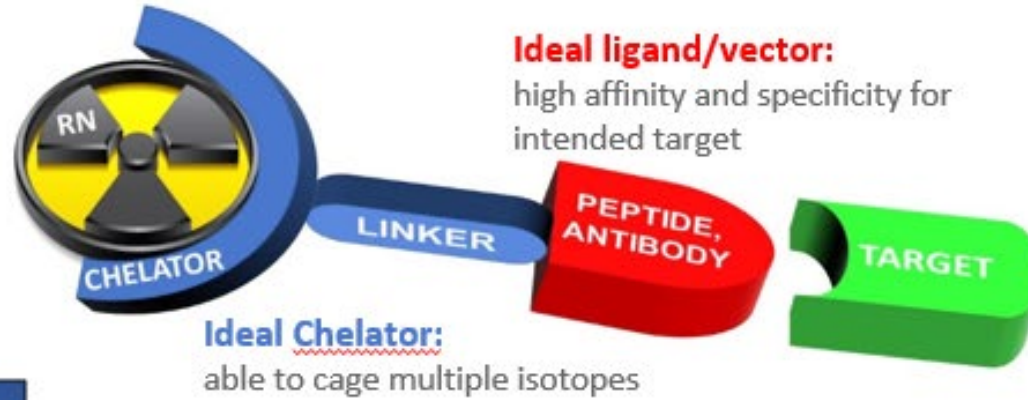


1. Résumé des Caractéristiques du Produit – LUTATHERA®

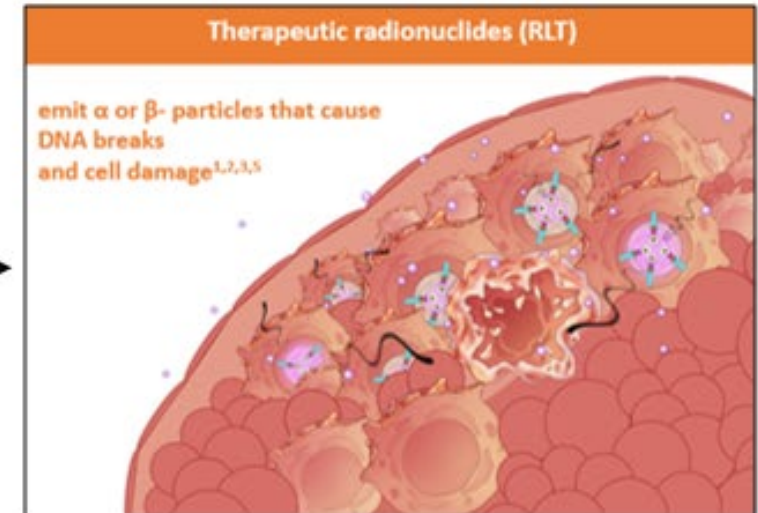
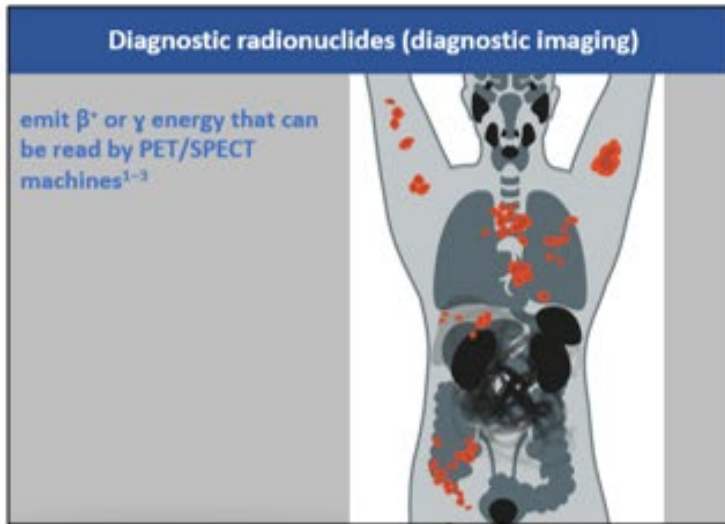
2. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-135.

Radioligands for theranostic approach

Ideal radioactive isotope:
depends on application (RLI/RLT)



Taken from Formento R. PhD thesis



1. Jones W, et al. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1367; 2. Wallitt KL, et al. *RadioGraphics*. 2017;37:1512–1536; 3. Li Z, Conti PS. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(11):1031–1051; 4. Ruigrok EAM, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020. doi: 10.1007/s00259-020-05057-6 [Epub]; 5. Scheinberg DA, McDevitt MR. *Curr Radiopharm*. 2011;4(4):306–320.
PET, positron emission tomography; RLT, radioligand therapy; SPECT, single-photon emission computerized tomography.

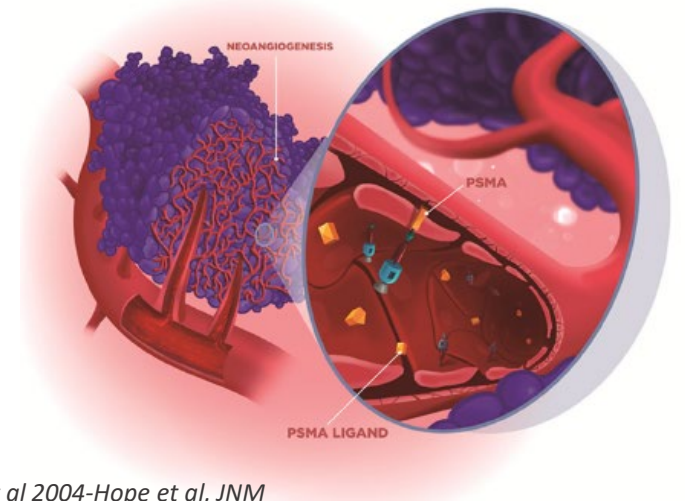
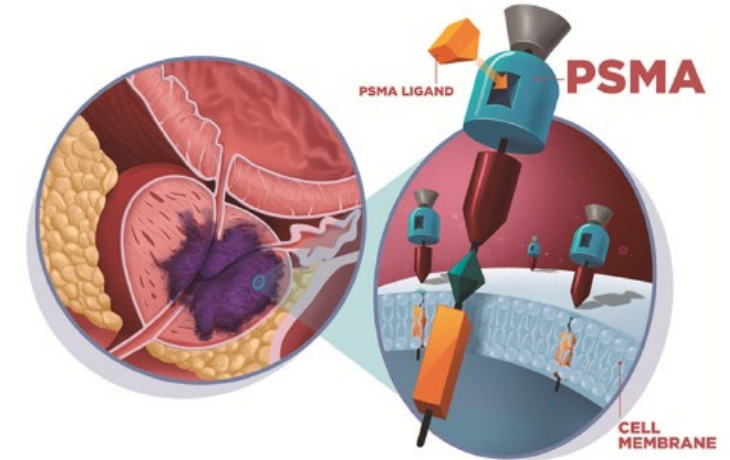
Le cancer de la prostate : Une cible idéale pour le Théranostic ?

Cancer de Prostate

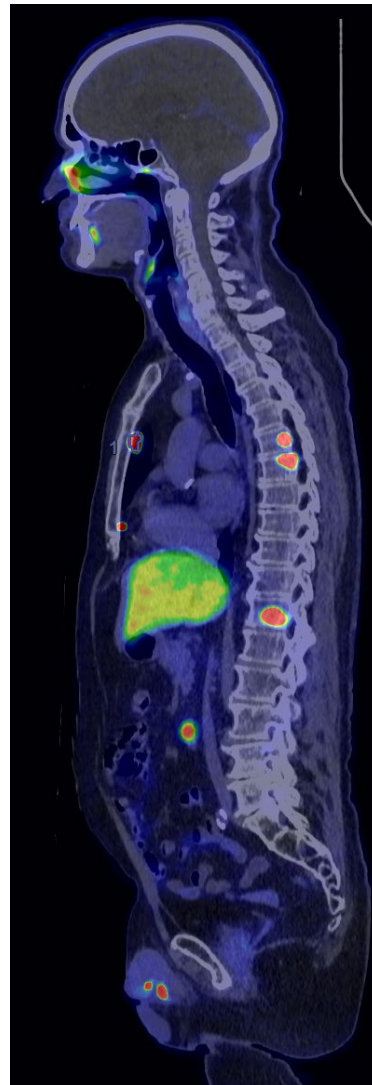
- Le plus fréquent en France ~ 1 homme sur 7
16% de l'ensemble des cas incidents de cancer et 28% des cas chez l'homme
Environ 50 000 nouveaux cas par an en France (1,3M au niveau mondial en 2018)
- Age moyen à 68 ans
- 3^{ème} rang des DC par cancer (8100 en 2018) chez l'homme
Age médian à 83 ans
79% des DC concernent des hommes de 75 ans et plus
- Survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans : 93 % (stable) ; à 10 ans : 80 %
- 20% des patients évolueront vers le stade métastatique
Au stade MHSPC : OS < 5 ans
Au stade MCRPC : OS < 3 ans

Théranostic appliqué au cancer de la prostate

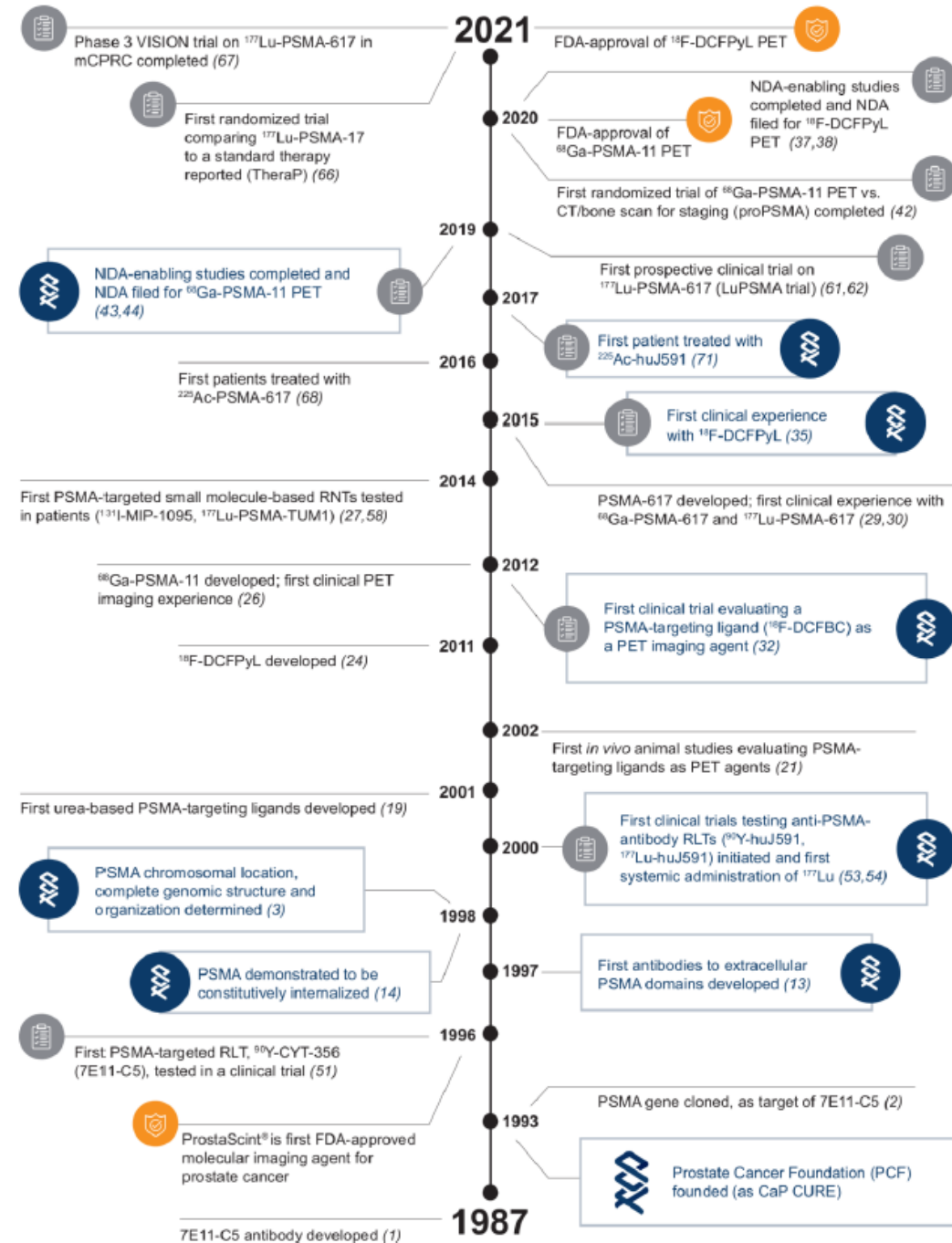
- **PSMA** : Prostate-Specific Membrane Antigen
- Glycoprotéine trans-membranaire de type II
- Surexprimée (x100-1000) au niveau de la membrane cellulaire par 90-95 % des cellules tumorales de CaP
- Expression restreinte au niveau des tissus sains
- Expression cellulaire augmentée
 - Avec les hauts grades tumoraux
 - Dans le cas des maladies métastatiques
 - En cas d'hormonorésistance
 - Sous l'effet des anti-androgènes



Rahbar K, et al. *Mol Imaging*. 2018 - Fendler WP, et al. *J Nucl Med*. 2017;58:1196–200 - Hupe 2018, Bravaccini 2018, Wright 1995 - Bostwick et al 1998; Ghosh et al 2004-Hope et al, *JNM* 2017 - Kasperzyk et al, *Cancer epidemiol Biomarker Prev* 2013 - Minner et al *Prostate* 2011 - Galiza Barbosa et al, *Cancer Imaging* 2020 – Kuppermann D et al. *J Urology* 2022

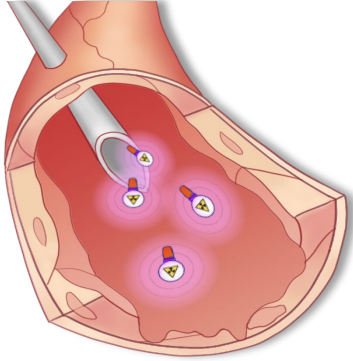


The History of PSMA Theranostics
Miyahira AK et al, J Nucl Med 2021

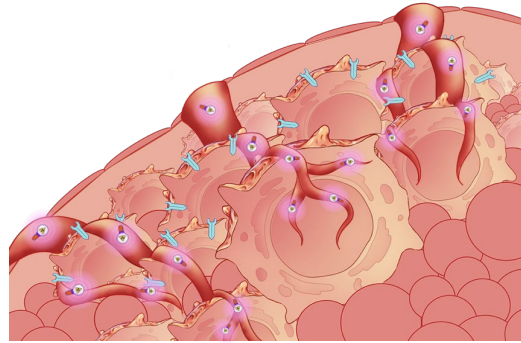


En pratique : Traitement avec objectif 4 à 6 cures

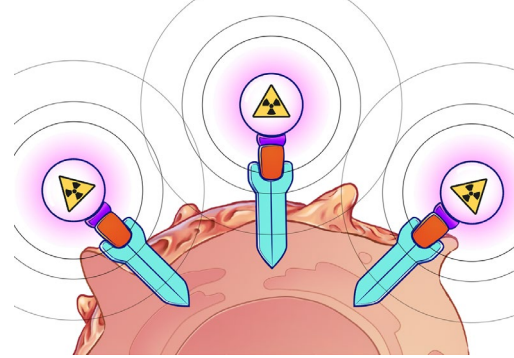
1. Injection du ^{177}Lu -PSMA ¹



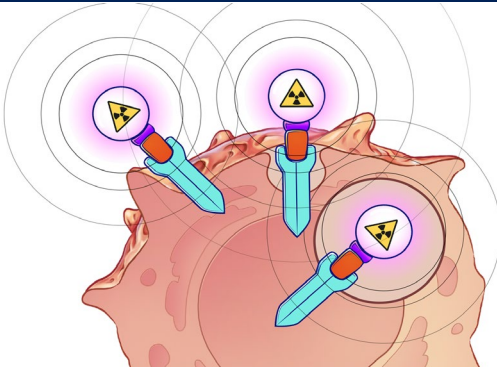
2. Concentration sur sites cibles ¹



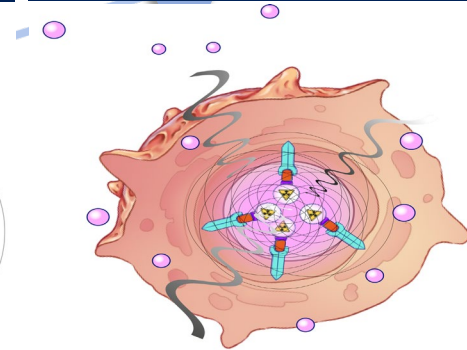
3. Le radioligand se fixe sur les récepteurs exprimés sur la membrane des cellules cibles¹⁻³



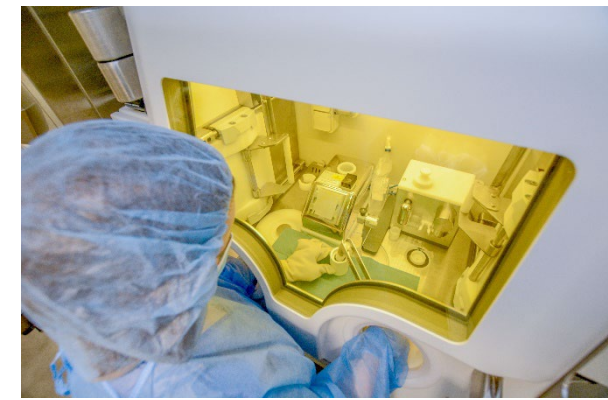
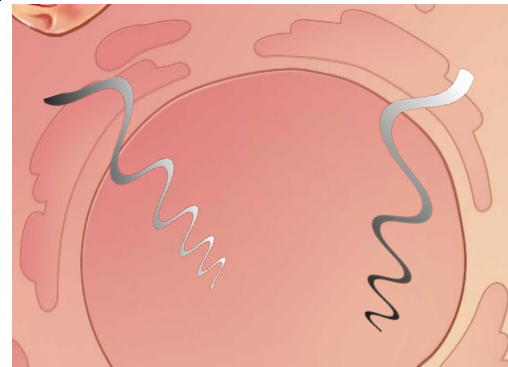
4. Le radioligand est internalisé dans la cellule cible³⁻⁶



5. Le radioligand délivre la radioactivité au sein de la cellule cible^{3,4}



6. La radioactivité induit des lésions de l'ADN provoquant la mort cellulaire⁶



1. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Fact sheet: Targeted radionuclide therapy and prostate cancer. <http://www.snmni.org/AboutSNMMI/Content.aspx?ItemNumber=12772> (accessed November 2020); 2. Ferdinandus J, et al. *Curr Opin Urol.* 2018;28(2):197–204; 3. Teo MJ, et al. *Cancer J.* 2016;22(5):347–352. RLT, radioligand therapy. 3. Ferdinandus J, et al. *Curr Opin Urol.* 2018;28(2):197–204; 2. 4. Teo MJ, et al. *Cancer J.* 2016;22(5):347–352; 5. Liu H, et al. *Cancer Res.* 1998;58(18):4055–4060; 6. Rajasekaran SA, et al. *Mol Biol Cell.* 2003;14(12):4835–4845; 7. Ruigrok EAM, et al. *Pharmaceutics.* 2019;11(11):560. RLT, radioligand therapy.

Vers une utilisation en routine ?

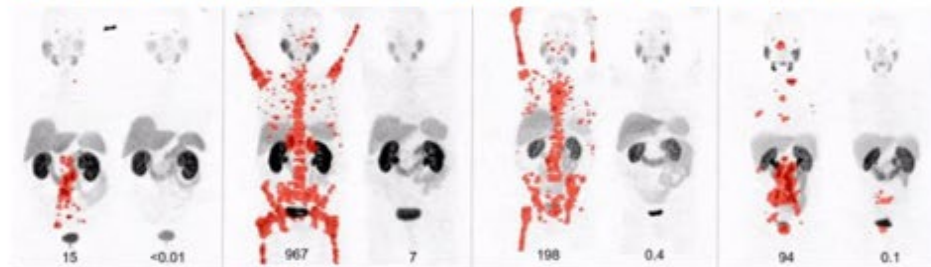
German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients

Kambiz Rahbar^{#1}, Hojjat Ahmadzadehfard^{#2}, Clemens Kratochwił³, Uwe Haberkorn³, Michael Schäfers¹, Markus Essler², Richard P. Baum⁴, Harshad R. Kulkarni⁴, Matthias Schmidt⁵, Alexander Drzezga⁵, Peter Bartenstein⁶, Andreas Pfestroff⁷, Markus Luster⁷, Ulf Lützen⁸, Marlies Marx⁸, Vikas Prasad⁹, Winfried Brenner⁹, Alexander Heinzel¹⁰, Felix M. Mottaghy¹⁰, Juri Ruf¹¹, Philipp Tobias Meyer¹¹, Martin Heuschkel¹², Maria Eveslage¹³, Martin Bögemann¹⁴, Wolfgang Peter Fendler¹⁶, and Bernd Joachim Krause^{12,15}

THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE • Vol. 58 • No. 1 • January 2017



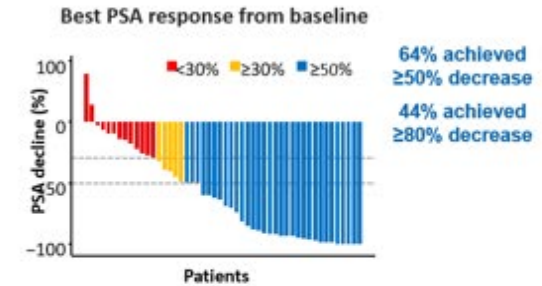
SNMMI Image of the Year: PSMA PET Imaging of Theranostic for Advanced Prostate Cancer



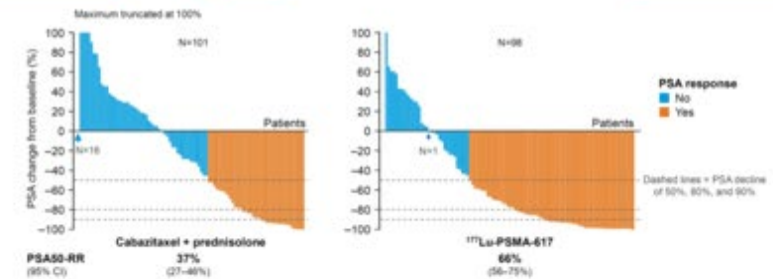
Hofman M, et al. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):825–833; Violet J, et al. *J Nucl Med.* 2019

Hofman M, et al. *Lancet* 2021;397(10276):797-804 Sartor O et al., *N Eng J Med* 2021

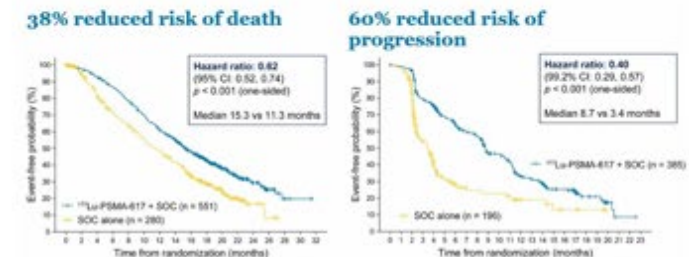
LuPSMA Ph II, single arm, prospective n = 50



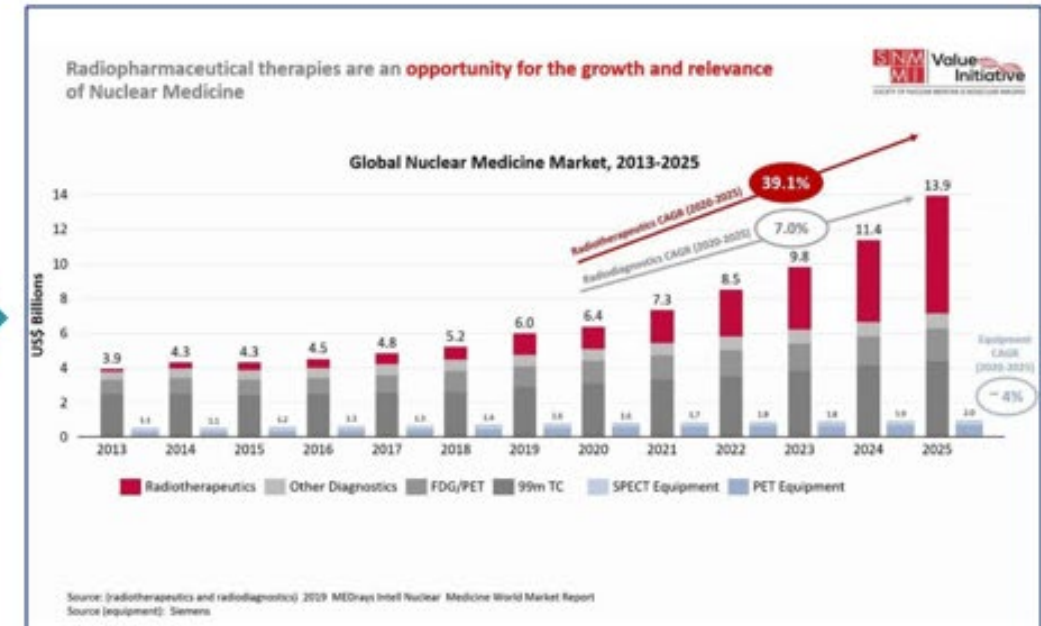
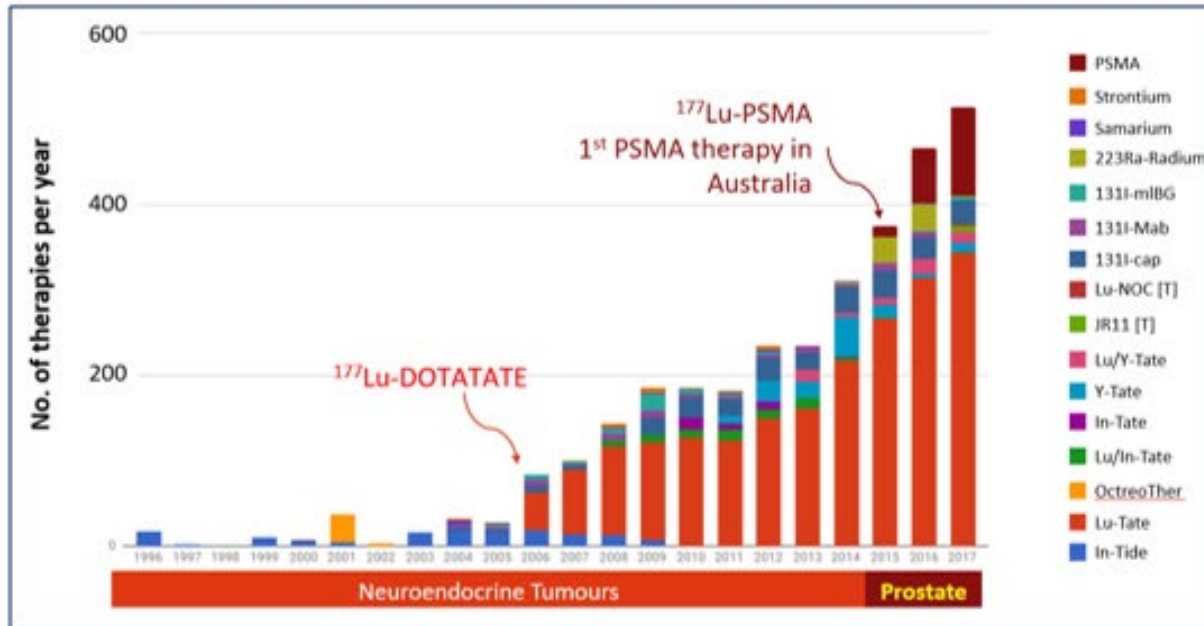
TheraP (IIT) RPh II - ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs cabazitaxel



VISION Ph III, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + SOC vs SOC



Quelle évolution de l'activité de Radiothérapie Interne Vectorisée ?



Evolution de l'activité RIV depuis 20 ans
Peter MacCallum Cancer Center – Melbourne

Evolution attendue de l'activité MN au niveau international

Remerciements au Pr R. Hicks et son équipe pour le partage des données

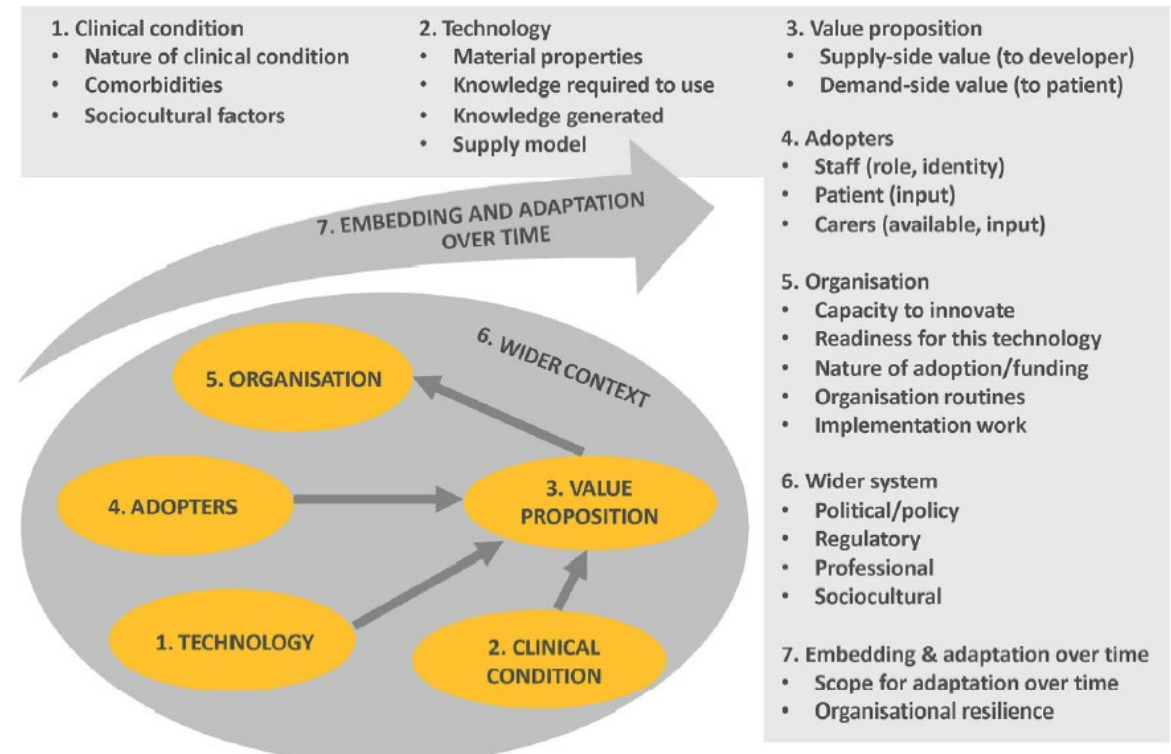
^{177}Lu -PSMA for advanced prostate cancer : Are we ready to play big ?

Impact humain :

- Evolution du rôle des médecins nucléaires
- Collaboration avec autres spécialités
- Prise en charge des EI
- Coopération avec autorités sanitaires ARS ASN ANSM
- Formation du personnel

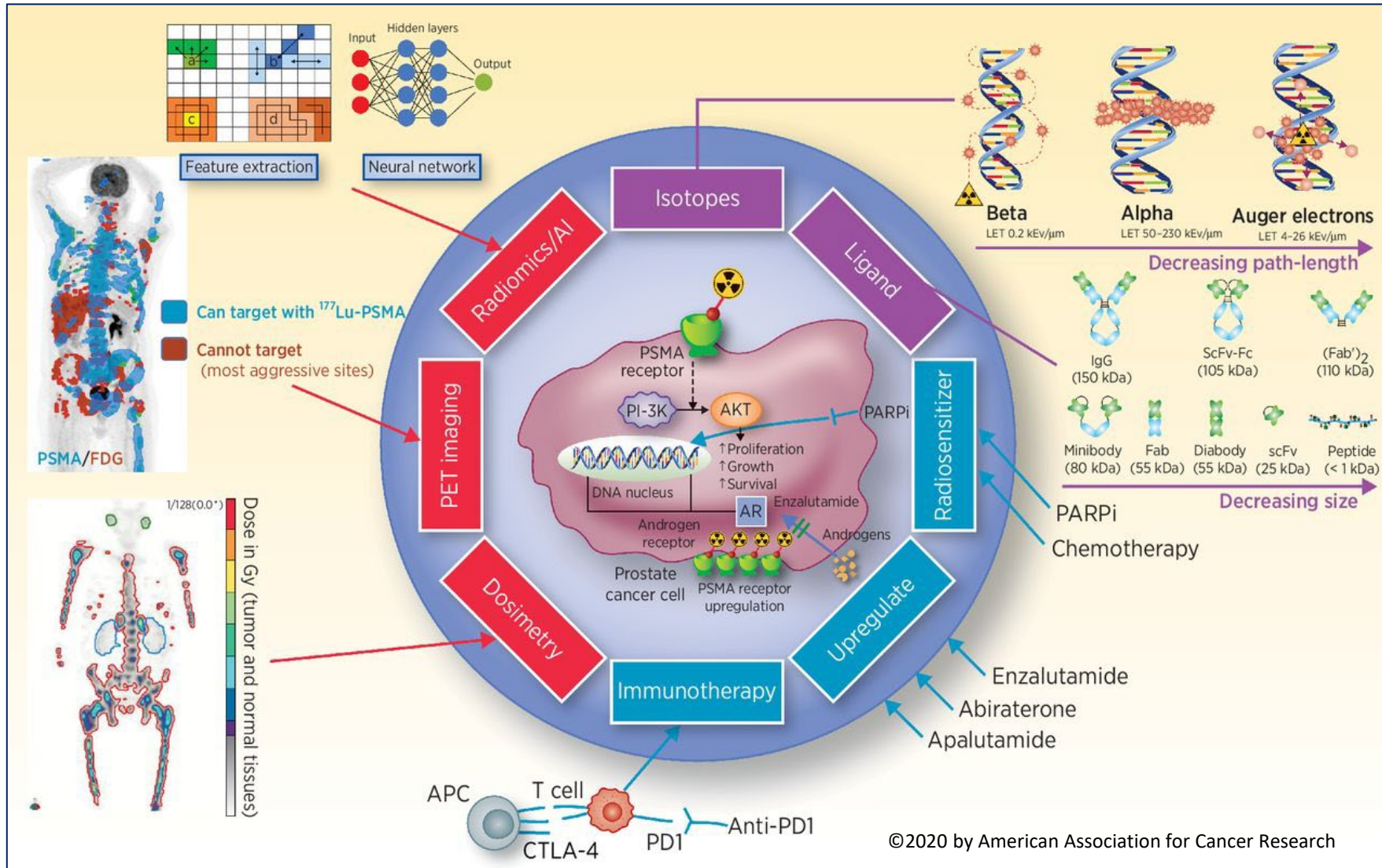
Impact organisationnel :

- Planification examens / chambres / accès RP
- Gestion des déchets
- Approvisionnement en ^{177}Lu
- Remboursement



The Non-adoption, Abandonment, Scale-up, Spread, Sustainability framework of new medical technologies and services from Greenhalgh et al

Quelles perspectives d'amélioration du Theranostic ?



Clinical Cancer Research

AAGR American Association for Cancer Research

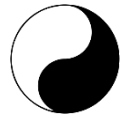
Aravind S. Ravi Kumar, and Michael S. Hofman Clin Cancer Res 2020 Zhang SP et al, Eur Urology oncology, 2019 Violet et al, JNM, 2019

Au final, Théranostic

Couple diagnostique / thérapeutique

Concept éprouvé

Des start-up vers les compagnies pharmaceutiques
conventionnelles...

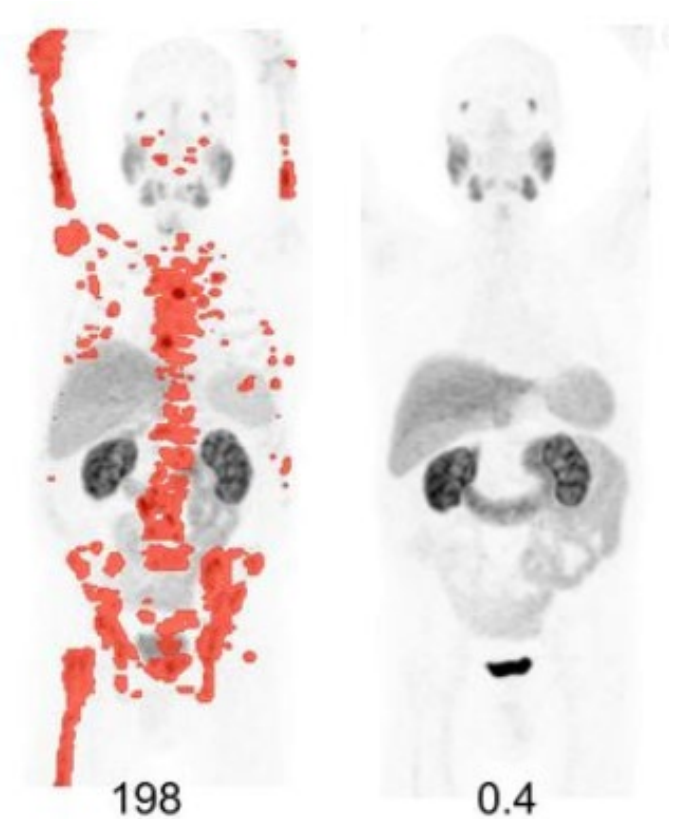


Point clef : Capacité de diffusion à grande échelle

Perspectives avec différents peptides / isotopes / combinaisons

thérapeutiques mais aussi Car-T cells, vaccin, Ac bispécifiques et ADC

Sélection des patients et du moment adéquat de traitement



SNMMI Image of the year : PSMA PET Imaging of
Theranostic for Advanced Prostate Cancer

Merci de votre attention

