

# Radiomarquages au gallium-68



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille

**Philippe Garrigue**  
Radiopharmacien Hôpital Nord Marseille  
AP-HM

QCM 1 : Statut des MRPs marqués au Ga68

**Dans quel cadre réglementaire est-il actuellement possible de préparer des médicaments radiopharmaceutiques marqués au gallium-68 en France ?**

A. Autorisation temporaire d'utilisation nominative

B. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte

C. Recherche biomédicale (PHRC ou autre)

D. Autorisation de mise sur le marché

E. Quel que soit le cas, la soumission d'un Dossier Médicament Expérimental à l'ANSM est obligatoire.



QCM 1 : Statut des MRPs marqués au Ga68

**Dans quel cadre réglementaire est-il actuellement possible de préparer des médicaments radiopharmaceutiques marqués au gallium-68 en France ?**

**A. Autorisation temporaire d'utilisation nominative**

B. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte

**C. Recherche biomédicale (PHRC ou autre)**

D. Autorisation de mise sur le marché

**E. Quel que soit le cas, la soumission d'un Dossier Médicament Expérimental à l'ANSM est obligatoire.**



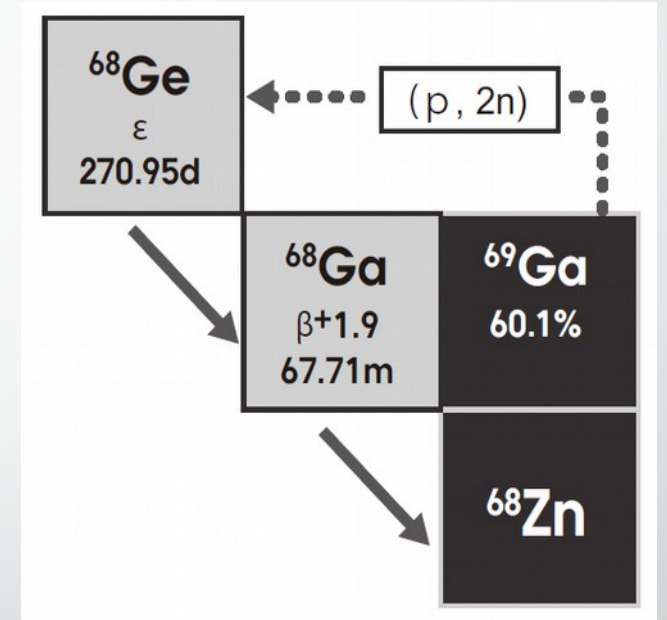
# GALLIUM-68 : BACK TO BASICS

## Propriétés physiques $^{68}\text{Ga}$ :

- Demi vie: **67.7 minutes**
- Décroissance:
  - $\beta^+$ : 88%
  - CE: 12%

## Propriétés chimiques $^{68}\text{Ga}$ :

- Métal trivalent  $\text{Ga}^{3+}$  - Chimie de chélation



**Production sur site** via un générateur Ge68-Ga68

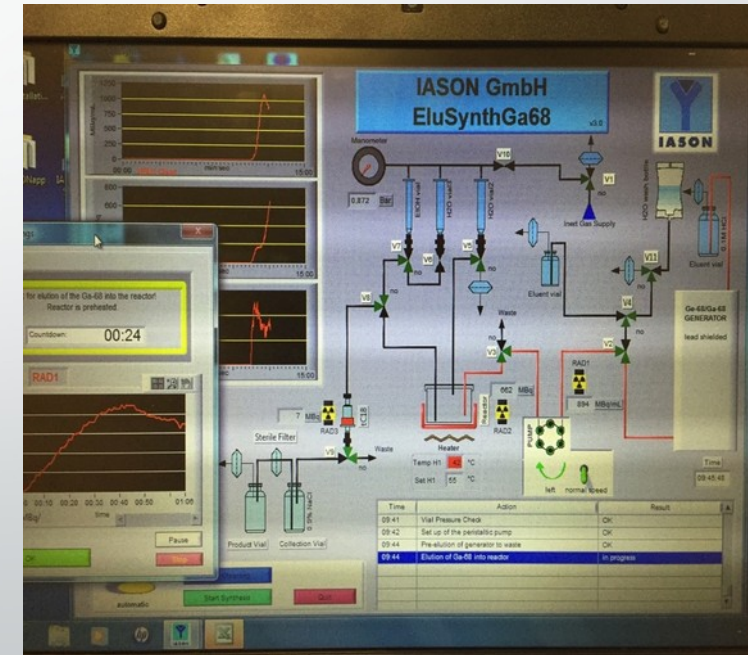
## GENERATEURS DE GALLIUM-68

AMM 2015

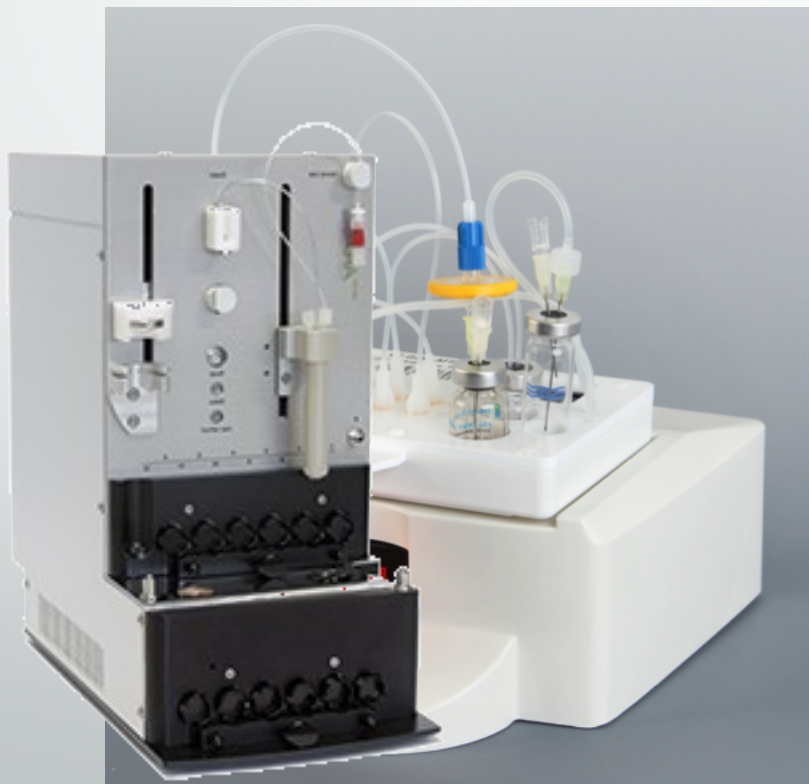


	Obninsk	Eckert&Ziegler Chemical	Eckert&Ziegler GMP
<b>Matrice</b>	<b>Oxyde de titane</b>		
<b>Eluant</b>	<b>HCl 0.1N</b>		<b>HCl 0.1N GMP</b>
<b>Rendement d'éluion %</b>	<b>60-75%</b>	<b>&gt;70% en début de vie &gt;45% après 400 éluions</b>	<b>70-75%</b>
<b>Ge-68</b>	<b>&lt; 0.005%</b>	<b>≤ 0,005%</b>	<b>&lt; 0.0001%</b>
<b>Impuretés métalliques</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>Fe &lt;10µg/GBq Zn &lt;10µg/GBq</b>

# MODULES DE MARQUAGE



# TROUSSES & MODULES POUR RADIOMARQUAGE AU GALLIUM-68



QCM 2 : Radiomarquages

**Parmi les chélateurs du gallium-68 suivants, le(s)quel(s) ont déjà été expérimentés au stade clinique dans le monde ?**

A. DOTA

B. NOTA

C. NODAGA

D. HBED-CC

E. Ethylènedicystéine (EC)





QCM 2 : Radiomarquages

**Parmi les chélateurs du gallium-68 suivants, le(s)quel(s) ont déjà été expérimentés au stade clinique dans le monde ?**

**A.DOTA**

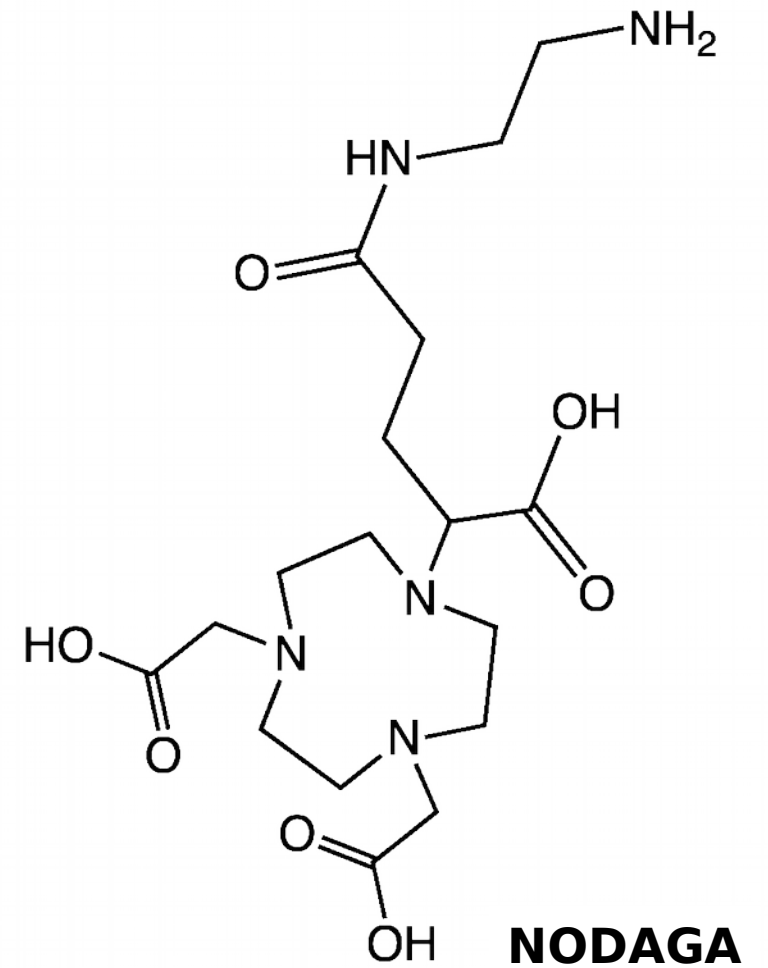
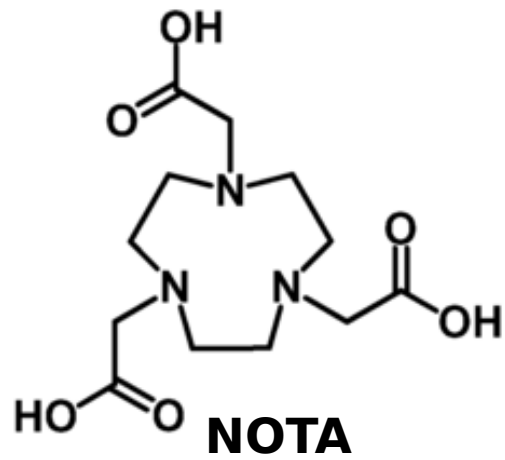
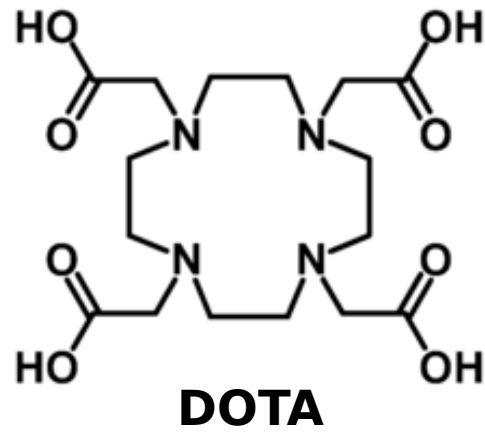
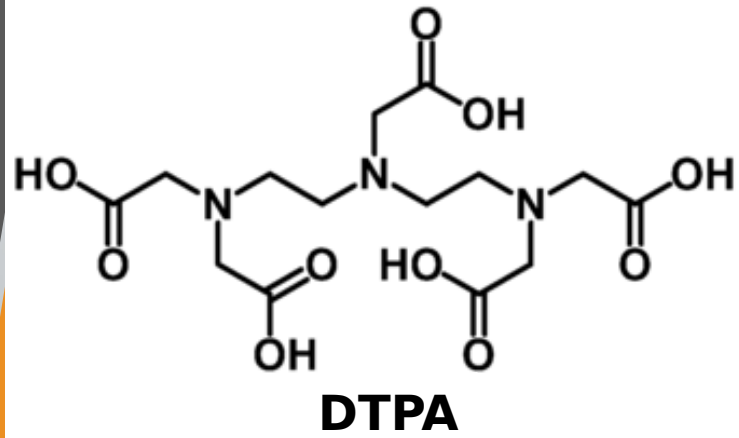
**B.NOTA**

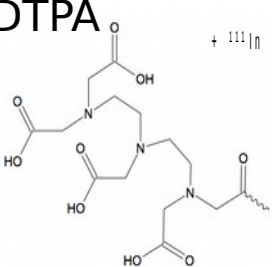
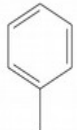

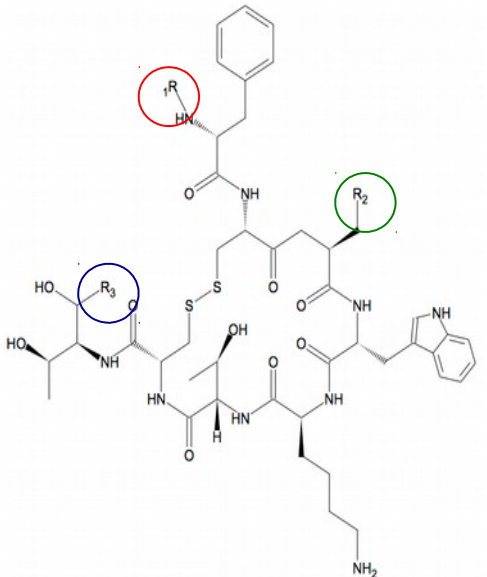
**C.NODAGA**

**D.HBED-CC**

**E.Ethylènedicystéine (EC)**





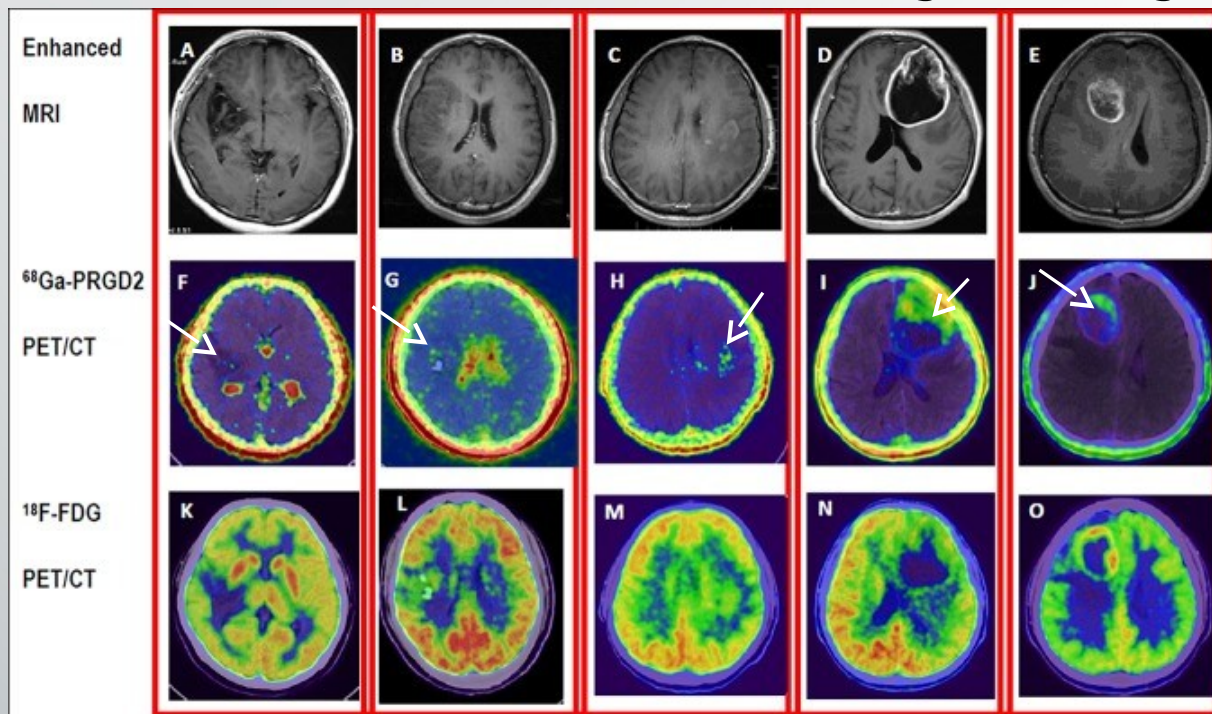
	$R_1$	$R_2$	$R_3$	Radiotracer	
Analogue somatostatine	<p>DTPA</p>  <p>+ <math>^{111}\text{In}</math></p>			$^{111}\text{In}$ -pentetreotide <b>Octreoscan®</b>	
					



## 68Ga-NODAGA-RGD is a suitable substitute for (18)F-Galacto-RGD and can be produced with high specific activity in a cGMP/GRP compliant automated process.

Pohle K<sup>1</sup>, Notni J, Bussemer J, Kessler H, Schwaiger M, Beer AJ.

### ● 68Ga-BNOTA-PRGD<sub>2</sub> dans l'imagerie du gliome *Li, Mol Pharm 2014*



**Corrélation fixation avec grade gliome**

#### Recruiting 68Ga-NODAGA-RGD PET/ CT for Tumoral Neoangiogenesis

**Condition:** Pathological Angiogenesis

**Interventions:** Radiation: 68Ga-NODAGA-RGD PET/CT; Radiation: 18F-FDG PET/CT; Radiation: 18F-FET PET/CT

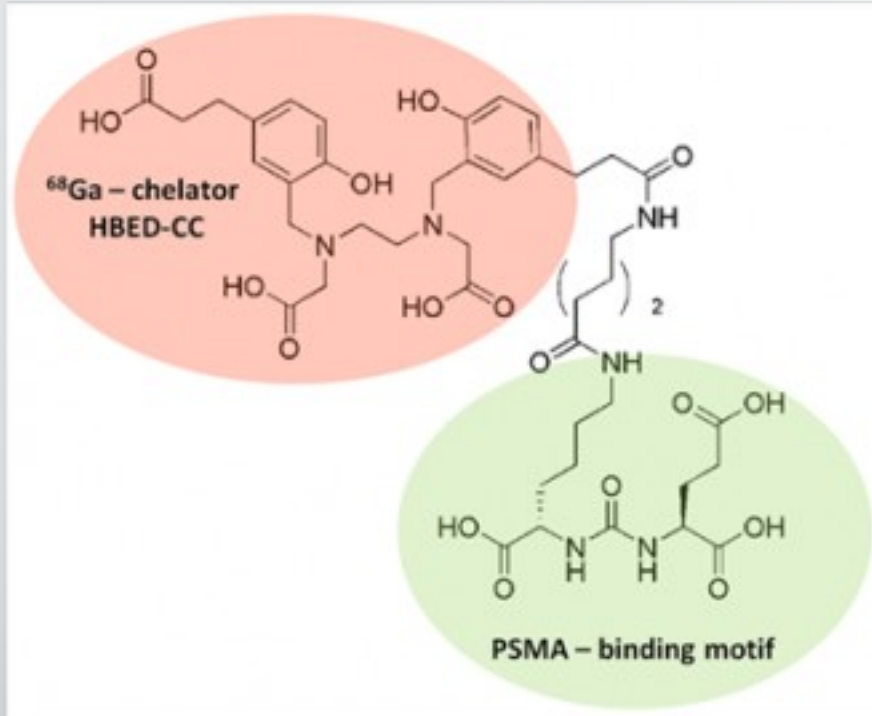
#### Recruiting Multimodal Imaging Assessment of the Inflammatory Atheromatous Plaque

**Conditions:** Inflammation; Atheromatous Plaques; Carotid Artery Diseases

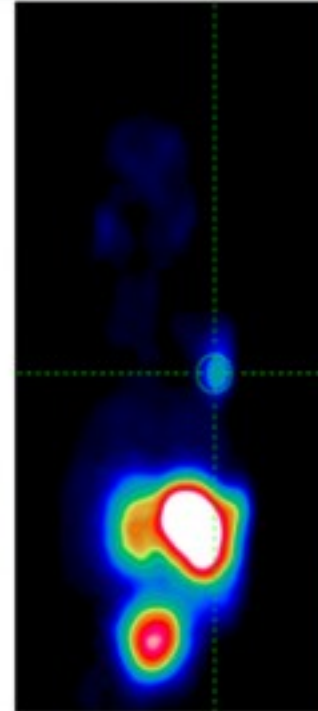
**Intervention:** Radiation: 68Ga-NODAGA-RGD PET/CT

- **<sup>68</sup>Ga-HBED-CC-PSMA**

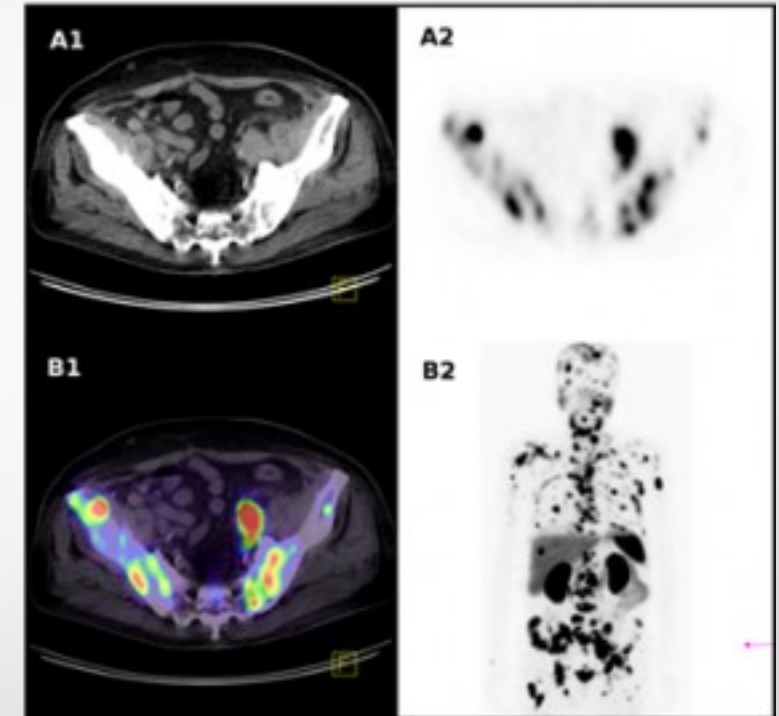
### Chemistry ([<sup>68</sup>Ga]-PSMA)



### μPET



### Clinical PET



**Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-[<sup>68</sup>Ga(HBED-CC)]** *Department of Nuclear Medicine at the University Hospital Heidelberg*

- **<sup>68</sup>Ga-EC-métronidazole** : hypoxie tumorale



### QCM 3 : Radiomarquages

**Parmi les produits suivants, le(s)quel(s) ont obtenu l'AMM en France ?**

A. DOTATOC

B. DOTANOC

C. DOTATATE

D. HBED-CC-PSMA

E. Eluat de générateur  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$



QCM 3 : Radiomarquages

**Parmi les produits suivants, le(s)quel(s) ont obtenu l'AMM en France ?**

A. DOTATOC

B. DOTANOC

C. DOTATATE

D. HBED-CC-PSMA

**E. Eluat de générateur  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$**



## QCM 4 : $^{68}\text{Ga}$ alternative au $^{18}\text{F}$

Parmi les propositions suivantes de comparaison des performances d'un radiotraceur gallié à un radiotraceur fluoré, la(les)quelle(s) ont déjà été menées et publiées au stade clinique ?

A.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE vs  $^{18}\text{F}$ -DOPA

B.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA vs  $^{18}\text{F}$ -Choline

C.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC vs  $^{18}\text{F}$ FDG

D.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC vs  $^{18}\text{F}$ FDG

E.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA vs  $^{18}\text{F}$ -DOPA





## QCM 4 : $^{68}\text{Ga}$ alternative au $^{18}\text{F}$

Parmi les propositions suivantes de comparaison des performances d'un radiotraceur gallié à un radiotraceur fluoré, la(les)quelle(s) ont déjà été menées et publiées au stade clinique ?

A.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE vs  $^{18}\text{F}$ -DOPA

B.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA vs  $^{18}\text{F}$ -Choline

C.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC vs  $^{18}\text{F}$ FDG

D.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC vs  $^{18}\text{F}$ FDG

E.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA vs  $^{18}\text{F}$ -DOPA



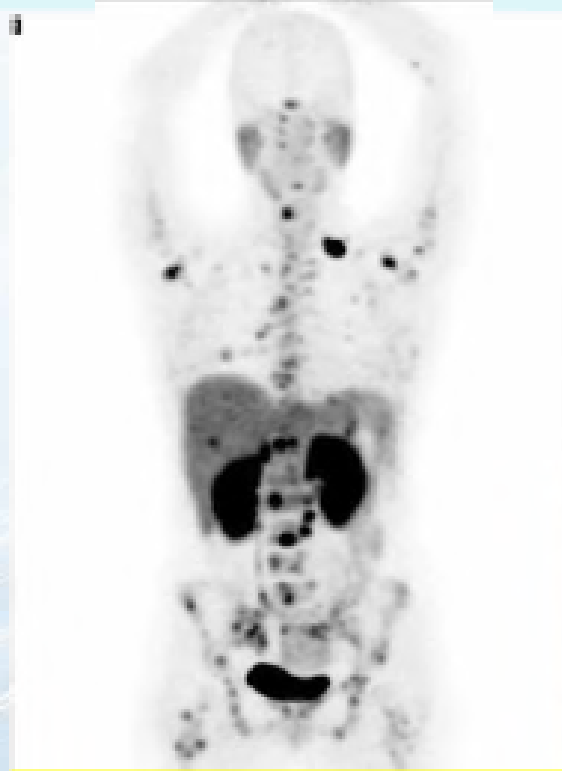
Staging

Dr Michael Hofman

# Gatate PET/CT vs $^{111}\text{In}$ -Octreotide



$^{111}\text{In}$ -octreotide



$^{68}\text{Ga}$ -octreotate

4 day time difference

Courtesy Michael Hofman (Peter Mac)



## PATIENT EVALUATION BEFORE PRRT

Receptor density determined by  
 $\text{Ga-68}$  receptor PET/CT:

semiquantitative measurement by

**SUV (Standardized Uptake Values)**

**More than just looking at images..**

TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FLUORO-DOPA



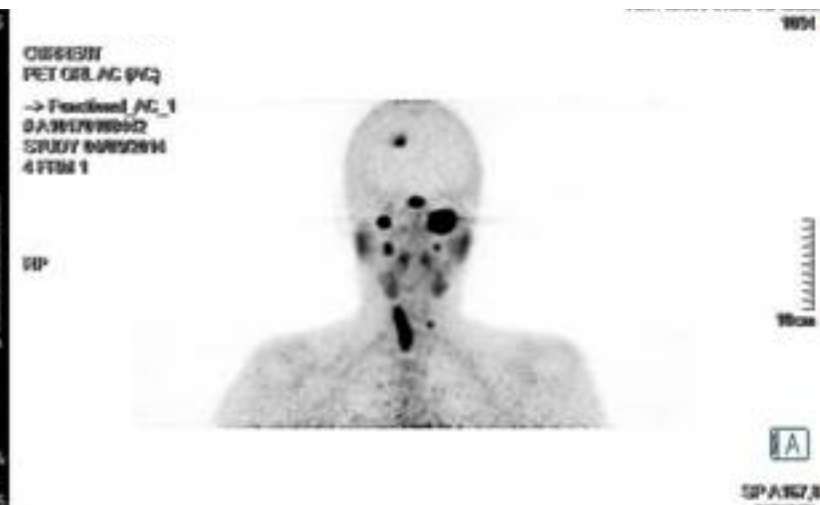
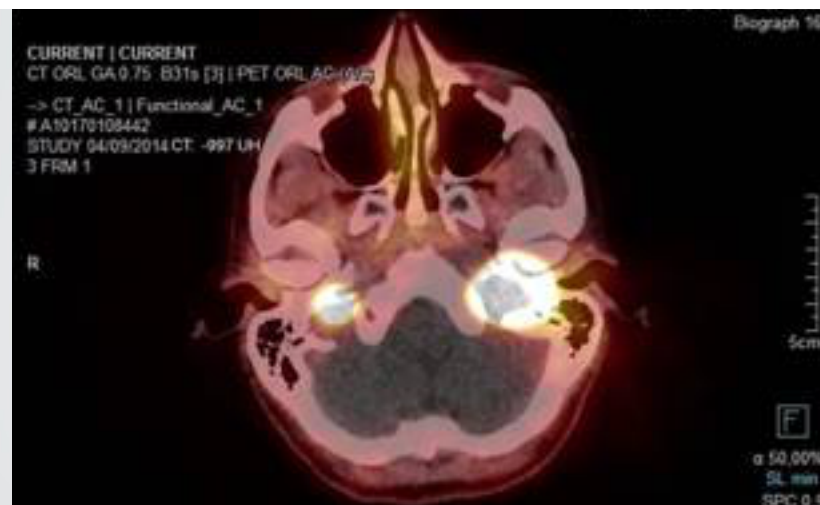
TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE



FIXATIONS  
PHYSIOLOGIQUES

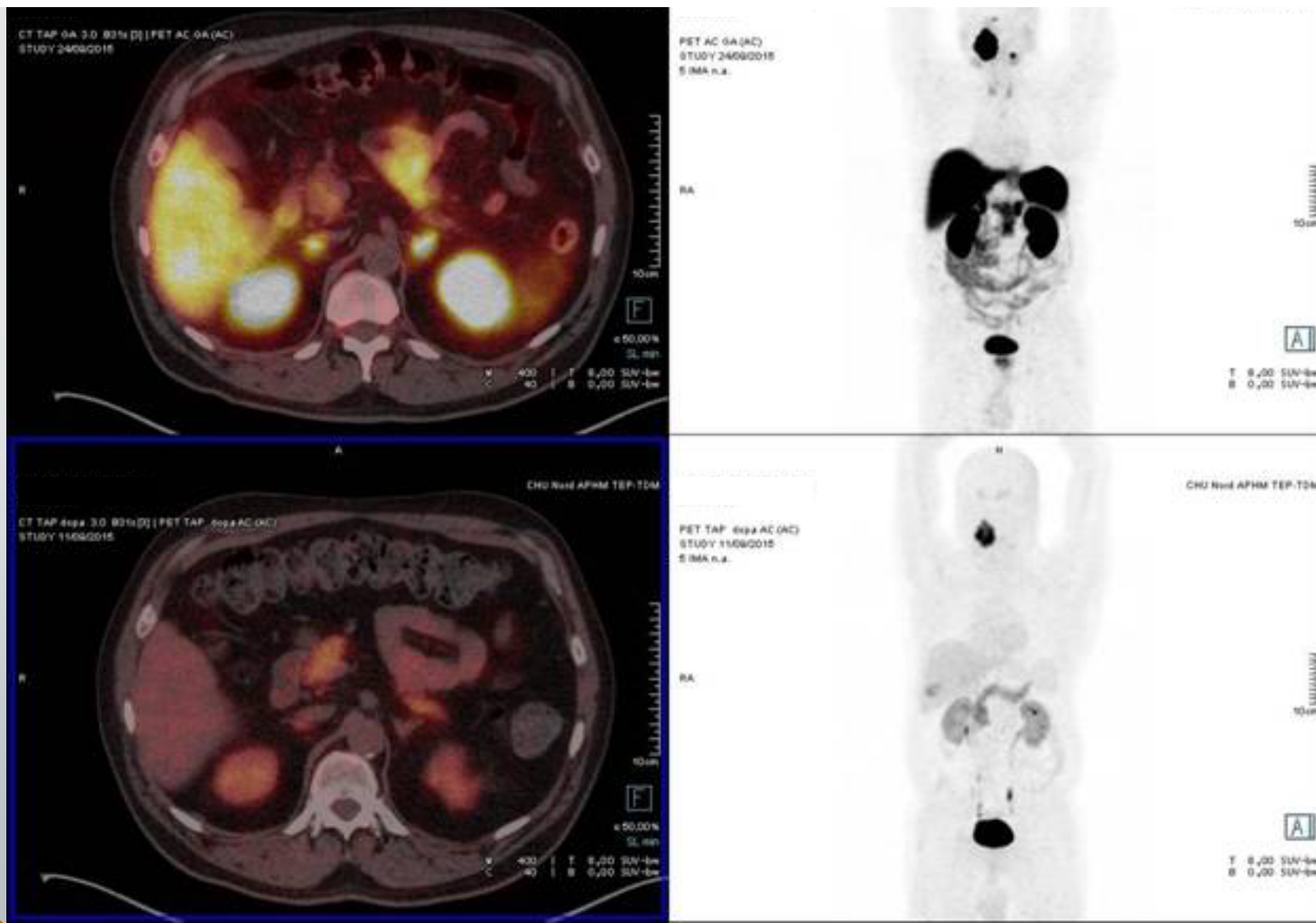
## Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases.

Archier A<sup>1,2,3</sup>, Varoquaux A<sup>4</sup>, Garrigue P<sup>1,5</sup>, Montava M<sup>6</sup>, Guerin C<sup>7</sup>, Gabriel S<sup>1,2</sup>, Beschmout E<sup>4</sup>, Morange I<sup>8</sup>, Fakhry N<sup>6</sup>, Castinetti F<sup>8</sup>, Sebag F<sup>7</sup>, Barlier A<sup>9</sup>, Loundou A<sup>10</sup>, Guillet B<sup>1,5</sup>, Pacak K<sup>11</sup>, Taïeb D<sup>12,13,14</sup>.



## Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases.

Archier A<sup>1,2,3</sup>, Varoquaux A<sup>4</sup>, Garrigue P<sup>1,5</sup>, Montava M<sup>6</sup>, Guerin C<sup>7</sup>, Gabriel S<sup>1,2</sup>, Beschmout E<sup>4</sup>, Morange I<sup>8</sup>, Fakhry N<sup>6</sup>, Castinetti F<sup>8</sup>, Sebag F<sup>7</sup>, Barlier A<sup>9</sup>, Loundou A<sup>10</sup>, Guillet B<sup>1,5</sup>, Pacak K<sup>11</sup>, Taïeb D<sup>12,13,14</sup>.



Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Mar 19. [Epub ahead of print]

**Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC than with <sup>18</sup>F-Fluoroethylcholine PET/CT.**

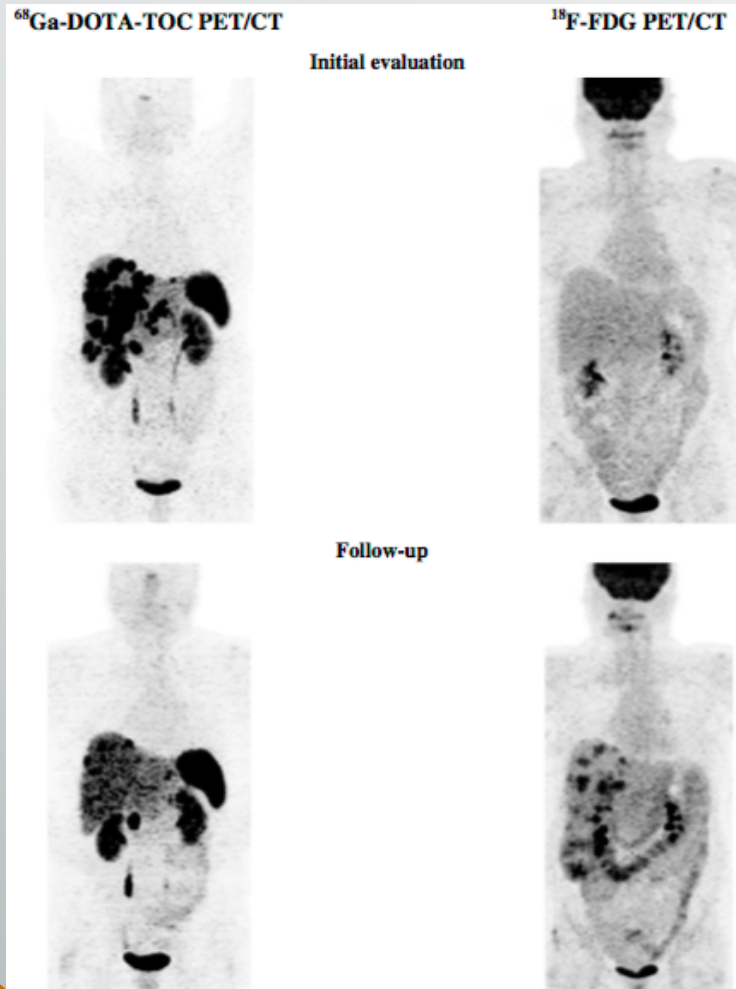
Pfister D<sup>1,2</sup>, Porres D<sup>3,4</sup>, Heidenreich A<sup>3,4</sup>, Heidegger I<sup>3</sup>, Knuechel R<sup>5</sup>, Steib F<sup>5</sup>, Behrendt FF<sup>6</sup>, Verburg FA<sup>6</sup>.

**Table 2** Results of the per lesion comparison between PET/CT and histology for the patient groups scanned with <sup>18</sup>F-Fluoroethylcholine (<sup>18</sup>F-FEC) and <sup>68</sup>Ga-labelled Prostate Specific Membrane Antigen-HBED-CC (<sup>68</sup>Ga-PSMA) PET/CT, as well as the values for sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) with 95 % confidence intervals for these values between brackets

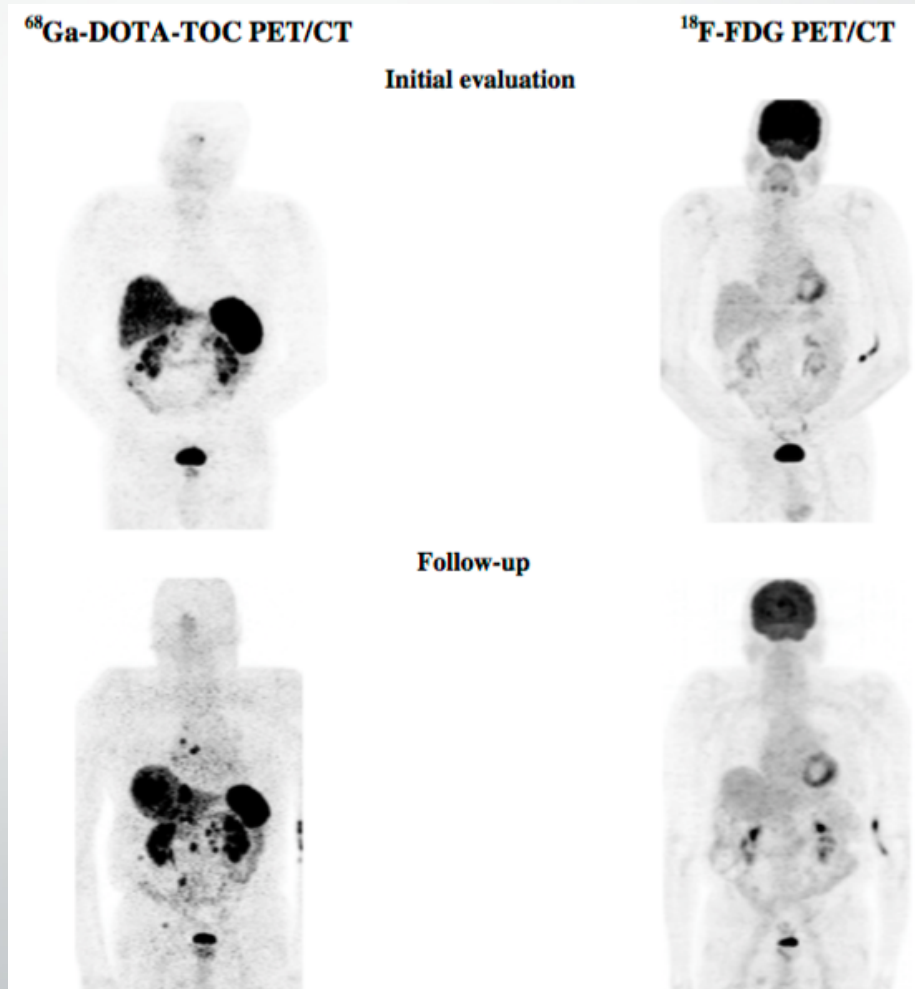
<sup>18</sup> FEC	Histology positive	Histology negative	
PET/CT positive	74	36	<i>PPV:</i> 67.3 % (57.7–75.9 %)
PET/CT negative	30	238	<i>NPV:</i> 88.8 % (84.4–92.3 %)
	<i>sensitivity:</i> 71.2 % (64.5–79.6 %)	<i>specificity:</i> 86.9 % (82.3–90.6 %)	<i>accuracy:</i> 82.5 % (78.3–86.8 %)
<sup>68</sup> Ga-PSMA	Histology positive	Histology negative	
PET/CT positive	53	17	<i>PPV:</i> 75.7 % (64.0–98.5 %)
PET/CT negative	8	230	<i>NPV:</i> 96.6 % (93.5–98.5 %)
	<i>sensitivity:</i> 86.9 % (75.8–94.2 %)	<i>specificity:</i> 93.1 % (89.2–95.9 %)	<i>accuracy:</i> 91.9 % (88.7–95.1 %)



Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Feb 27. [Epub ahead of print]

**Direct comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the follow-up of patients with neuroendocrine tumour treated with the first full peptide receptor radionuclide therapy cycle.**Nilica B<sup>1</sup>, Waitz D<sup>1</sup>, Stevanovic V<sup>1,2</sup>, Uprimny C<sup>1</sup>, Kendler D<sup>1</sup>, Buxbaum S<sup>1</sup>, Warwitz B<sup>1</sup>, Gerardo L<sup>1</sup>, Henninger B<sup>2</sup>, Virgolini I<sup>1</sup>, Rodrigues M<sup>3</sup>.

**Fig. 6** A 59-year-old female patient with grade 2 NET in the pancreatic head. Positive <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC PET and negative <sup>18</sup>F-FDG PET initially but positive <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT during follow-up (progressive disease)



**Fig. 4** A 75-year-old male patient with grade 1 NET in the ileum. Positive <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC PET (progressive disease) and negative <sup>18</sup>F-FDG PET initially and during follow-up

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Dec;41(12):2194-202. doi: 10.1007/s00259-014-2850-3. Epub 2014 Jul 17.

**Comparison of the prognostic values of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor.**

Sharma P<sup>1</sup>, Naswa N, Kc SS, Alvarado LA, Dwivedi AK, Yadav Y, Kumar R, Ammini AC, Bal C.

Clin Nucl Med. 2015 May;40(5):439-41. doi: 10.1097/RLU.0000000000000751.

**Comparison of  $^{131}\text{I}$ -MIBG,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scans in a patient with extra adrenal paraganglioma associated with SDH-B gene mutation.**

Kasaliwal R<sup>1</sup>, Malhotra G, Lila A, Bandoar T, Shah NS.

Scand J Gastroenterol. 2015 Jun;50(6):740-7. doi: 10.3109/00365521.2015.1033454.

**Use of radioactive substances in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors.**

Kjaer A<sup>1</sup>, Knigge U.

[Application and dosimetric requirements for  \$^{68}\text{Ga}\$ -labeled somatostatin analogues in targeted radionuclide therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors](#)

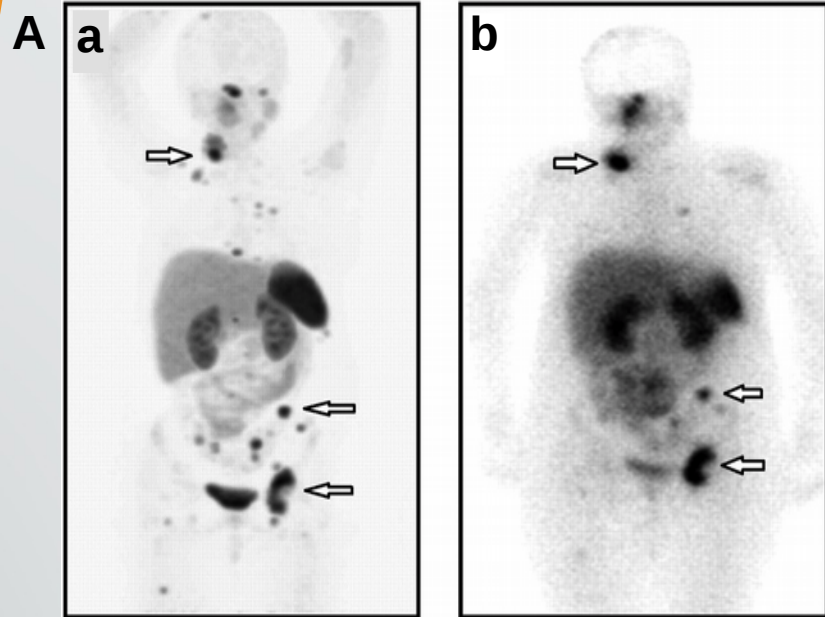
David Taïeb, Philippe **Garrigue**, Manuel Bardiès, Abdullah Ahmad Esmaeel, Karel Pacak

PET Clin. Author manuscript; available in PMC 2015 October 23.

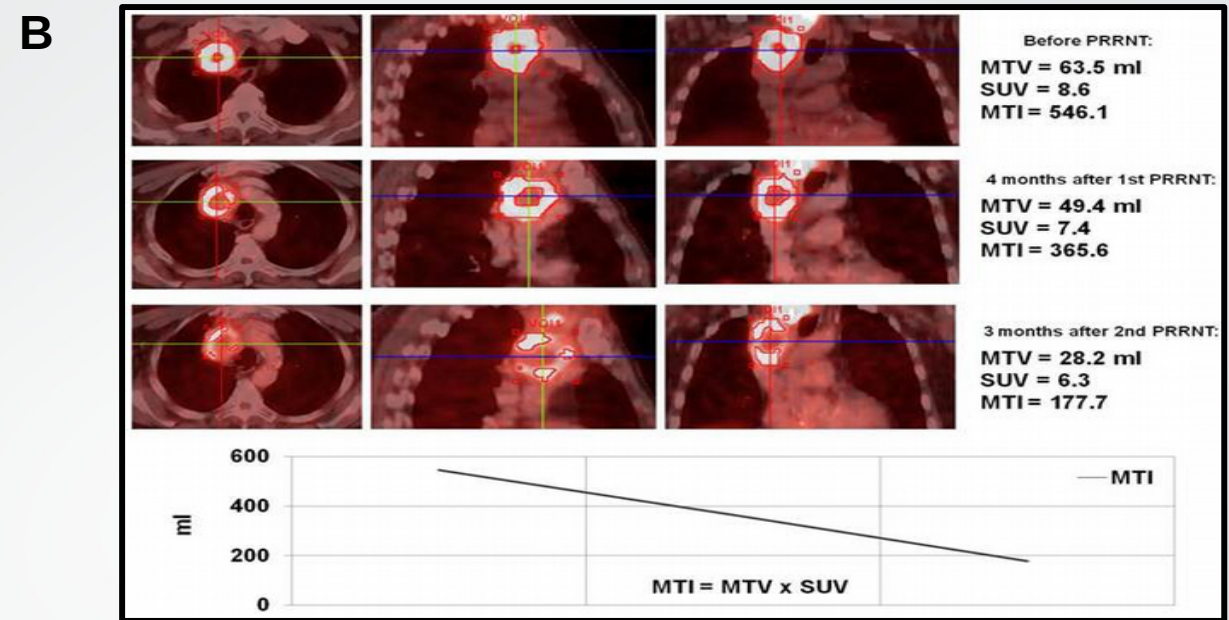
Published in final edited form as: PET Clin. 2015 October; 10(4): 477–486. Published online 2015 July 8. doi: 10.1016/j.cpet.2015.06.001

PMCID: PMC4617555

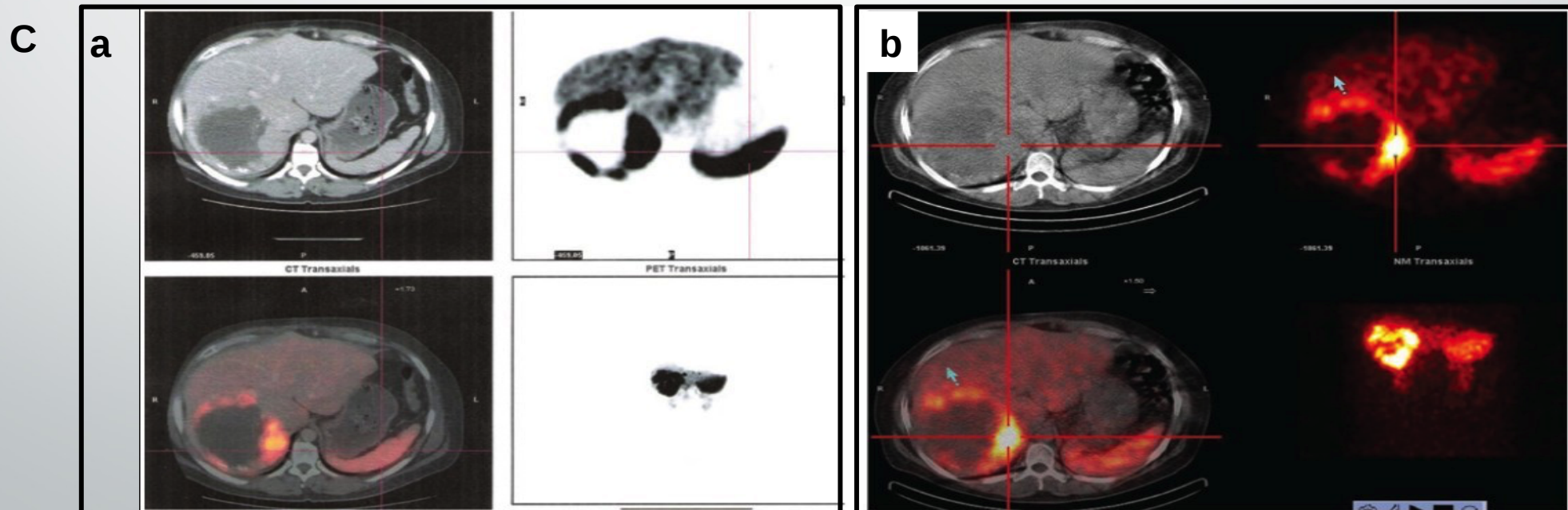




*Gains et al. JNM 2011*



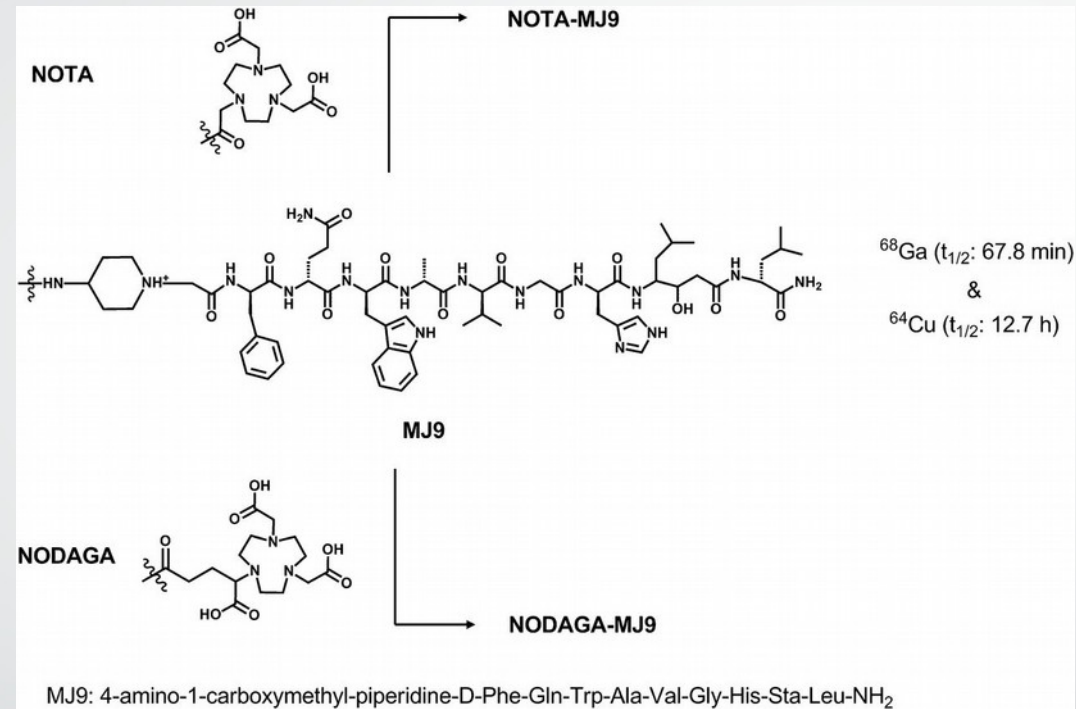
*Baum et al. Theranostics 2012*



*Singh et al. JNM 2011*

## N-terminal modifications improve the receptor affinity and pharmacokinetics of radiolabeled peptidic gastrin-releasing peptide receptor antagonists: examples of $^{68}\text{Ga}$ - and $^{64}\text{Cu}$ -labeled peptides for PET imaging.

Gourni E<sup>1</sup>, Mansi R<sup>2</sup>, Jamous M<sup>3</sup>, Waser B<sup>4</sup>, Smerling C<sup>5</sup>, Burian A<sup>5</sup>, Buchegger F<sup>6</sup>, Reubi JC<sup>4</sup>, Maecke HR<sup>7</sup>.



### Ga-68-NODAGA-MJ9 Compared to F-18-FCH PET/CT for Prostate Cancer Patients

**This study is currently recruiting participants.** (see [Contacts and Locations](#))

*Verified January 2016 by University of Lausanne Hospitals*

**Sponsor:**

University of Lausanne Hospitals

**Information provided by (Responsible Party):**

John O. Prior, University of Lausanne Hospitals

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02111954

First received: April 9, 2014

Last updated: January 24, 2016

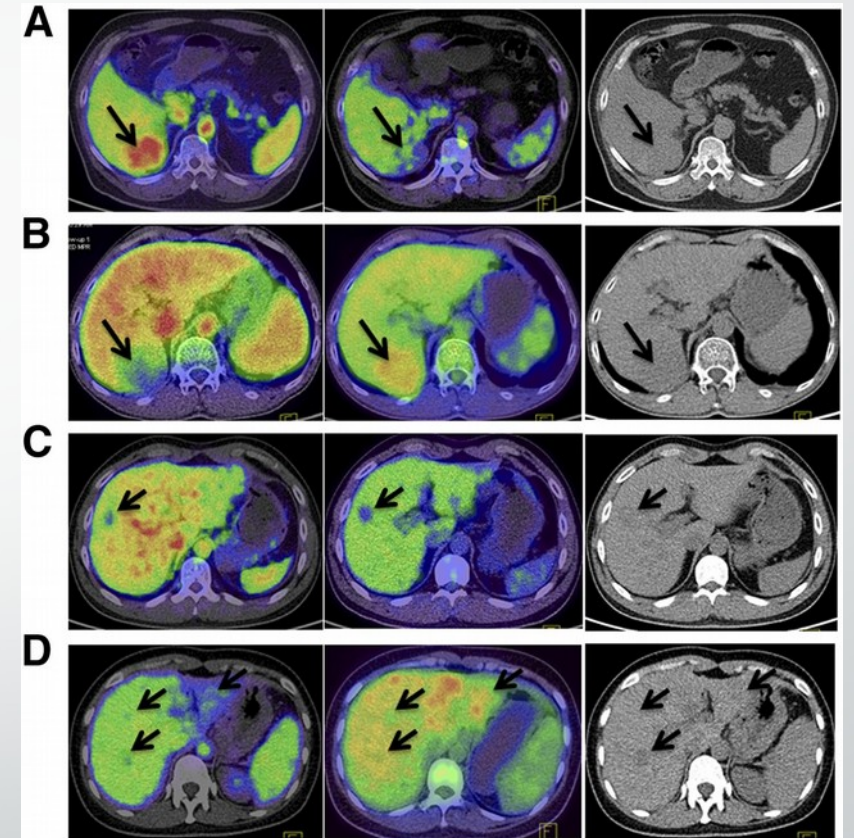
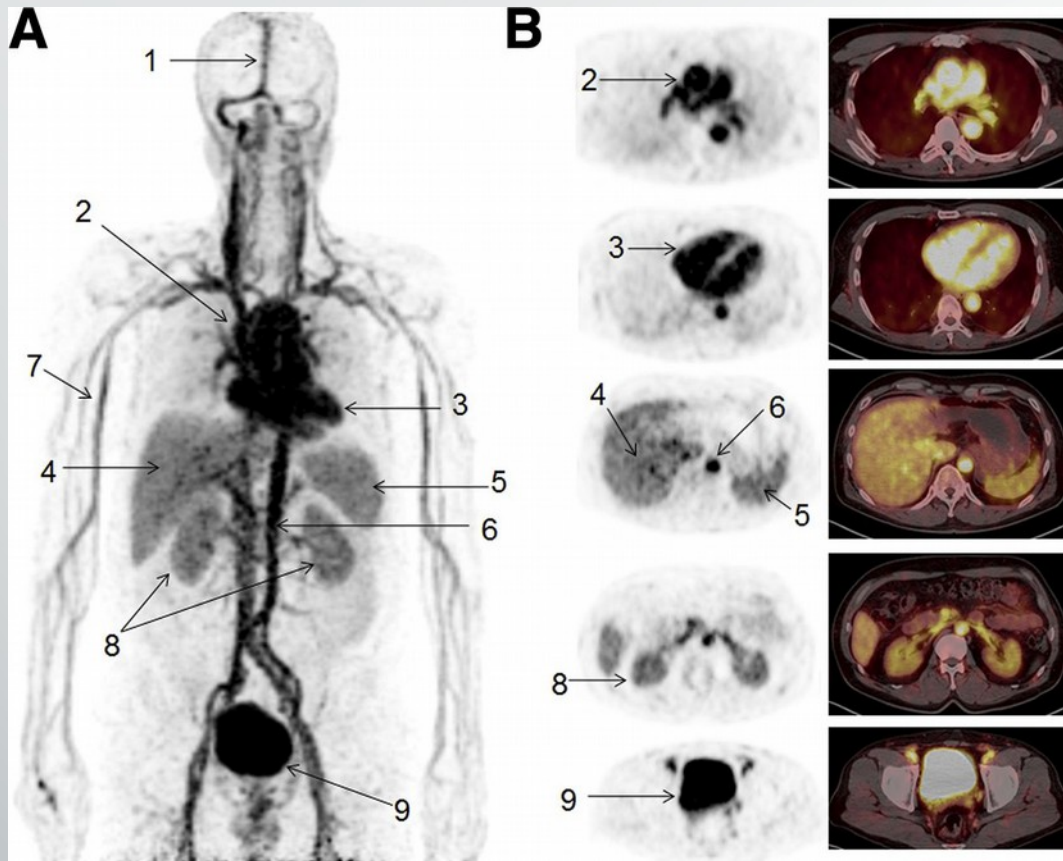
Last verified: January 2016

[History of Changes](#)



●  **$^{68}\text{Ga-NEB}$**  (NOTA-EvansBlue) : marquage *in vivo* de l'albumine (pool sanguin, nodules lymphatiques)

Zhang, JNM 2015



Ann Surg Oncol. 2015 Feb;22(2):636-41. doi: 10.1245/s10434-014-3986-x. Epub 2014 Aug 26.

**Gallium-68 neomannosylated human serum albumin-based PET/CT lymphoscintigraphy for sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer.**

Eo JS<sup>1</sup>, Kim HK, Kim S, Lee YS, Jeong JM, Choi YH.



## QCM 5 : CQ

Parmi les propositions suivantes de contrôle qualité du produit fini, la(les)quelle(s) sont libératoires ?

A. Endotoxines bactériennes

B. pH

C. PRC

D. PRN

E. Période physique



## QCM 5 : CQ

Parmi les propositions suivantes de contrôle qualité du produit fini, la(les)quelle(s) sont libératoires ?

A. Endotoxines bactériennes

**B.pH**

**C.PRC**

D.PRN

**E.Période physique**



# CONTRÔLES QUALITE

## CONTROLES QUALITE LIBERATOIRES

- Caractères organoleptiques
- pH
- Pureté radiochimique : HPLC, TLC
- Mesure de la période physique
- Test d'intégrité du filtre stérilisant final

## CONTROLES QUALITE NON LIBERATOIRES

- Pureté radionucléidique (Ge-68 ?)
- Contrôle des endotoxines bactériennes
- Contrôle microbiologique



## QCM 6 : DME et circuit du médicament expérimental

- A. Si je change de fournisseur ou de référence d'un produit entrant dans la formulation de mon médicament expérimental, je dois amender mon DME en conséquence et le resoumettre à l'ANSM pour approbation.
- B. Dans le cadre d'un protocole de recherche clinique multicentrique, il peut n'être réalisé qu'un seul DME pour tous les sites sur lesquels le médicament expérimental sera préparé.
- C. Le flacon du médicament expérimental, quel que soit le volume restant, et après décroissance, doit être conservés par la radiopharmacie pour comptabilisation des unités thérapeutiques (UT) et archivage dans l'échantillothèque au minimum jusqu'à ce que le rapport final de la recherche biomédicale ait été rédigé.
- D. La prescription médicale, papier ou informatisée, peut être réalisée par n'importe quel médecin du service.
- E. Certains contrôles qualité peuvent être sous-traités.



## QCM 6 : DME et circuit du médicament expérimental

- A. Si je change de fournisseur ou de référence d'un produit entrant dans la formulation de mon médicament expérimental, je dois amender mon DME en conséquence et le resoumettre à l'ANSM pour approbation.
- B. Dans le cadre d'un protocole de recherche clinique multicentrique, il peut n'être réalisé qu'un seul DME pour tous les sites sur lesquels le médicament expérimental sera préparé.
- C. Le flacon du médicament expérimental, quel que soit le volume restant, et après décroissance, doit être conservés par la radiopharmacie pour comptabilisation des unités thérapeutiques (UT) et archivage dans l'échantillothèque au minimum jusqu'à ce que le rapport final de la recherche biomédicale ait été rédigé.
- D. La prescription médicale, papier ou informatisée, peut être réalisée par n'importe quel médecin du service.
- E. Certains contrôles qualité peuvent être sous-traités.







Merci de votre attention !

