

## **Guide pour la rédaction de protocoles pour l'utilisation du Zévalin®**

**Rédaction** : Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire (SFMN)

**Version**: 2.0

**Date de la dernière mise à jour** 28/01/2006

**Responsable de la rédaction** : F.Bodéré

**Membres du comité de rédaction** : F. Bodéré, A. Berriolo–Riedinger

**Membres du comité de validation** : M.Bourguignon, F.Brunotte, I. Gardin, G.Karcher, F.Moati, R. Le Net, A.Prigent, B.Tillon, J.M. Vinot  
Avec le concours de JF Chatal et JP Vuillez

**Date de la ratification par le conseil d'administration de la SFMN** : 10/02/2006

**Adresse internet où la procédure peut être chargée** : [www.sfbmn.org](http://www.sfbmn.org)

### **But du guide :**

Aider les responsables et le personnel des services de médecine nucléaire français à rédiger les protocoles et modes opératoires de réalisation des examens en conformité avec les directives EURATOM du conseil de l'Union Européenne en particulier la directive 97/43, le code de la santé publique, la jurisprudence française sur l'information des patients, les recommandations des groupes de travail français, européens et nord-américains, le résumé des caractéristiques des produits (RCP) validé par l'Union Européenne et repris dans la notice pour l'utilisateur distribuée par le fabricant pour chaque médicament radiopharmaceutique disposant d'une AMM.

### **Mise en garde :**

Le guide est destiné aux seuls spécialistes de médecine nucléaire. Les recommandations qu'il contient peuvent ne pas s'appliquer au cas particulier de chaque patient. La Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire décline toute responsabilité quant aux conséquences d'erreurs qui se seraient glissées dans la reproduction ou la transformation de ce document.

### **I INFORMATIONS ET DEFINITIONS PREALABLES :**

L'indication d'un traitement par l' [<sup>90</sup>Y]- Zévalin doit être posée de façon pluridisciplinaire par les spécialistes de Médecine Nucléaire et d'Onco-Hématologie. Une étroite collaboration est essentielle au bon déroulement du traitement. Ce guide a été préparé pour aider les Médecins Nucléaires et les Onco - hématologues à sélectionner les patients porteurs d'un lymphome malin non hodgkinien (LMNH) pour une radioimmunothérapie (RIT) par l' [<sup>90</sup>Y]-Zévalin et pour apporter l'information nécessaire à la réalisation du traitement et au suivi post-thérapeutique.

La radioimmunothérapie (RIT) est une forme de radiothérapie interne utilisant comme agent de vectorisation un anticorps monoclonal (AcM) reconnaissant un antigène (Ag) exprimé par les cellules tumorales et couplé à un radionucléide.

## **II INDICATIONS :**

### **Indications reposant sur des essais avec répartition aléatoire des sujets, méta-analyses, passages en revue systématiques**

Traitement de patients atteints d'un LMNH à cellules B, CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le «rituximab ».

### **Indications reposant sur des travaux d'expérimentation ou d'observation fiables**

Sans objet

### **Indications reposant sur d'autres éléments probants lorsque les conseils se fondent sur des avis d'experts et sont validés par des instances faisant autorité.**

Sans objet

## **III CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à Ibritumomab - tiuxétan et/ou au chlorure d'yttrium et/ou au rituximab et/ou aux autres protéines d'origine murine.
- Envahissement médullaire sur la PBO supérieur à 25%
- Antécédents d'irradiation externe impliquant plus de 25 % de la moelle osseuse
- Numération Plaquettaire < 100 000/mm<sup>3</sup>
- Polynucléaires neutrophiles < 1500/mm<sup>3</sup>
- Insuffisance médullaire
- Antécédents de greffe de moelle osseuse ou de cellules souches
- Enfants et adolescents de moins de 18 ans
- Grossesse et allaitement : le traitement ne doit pas être administré aux femmes enceintes, la lactation en cours doit être arrêtée

## IV REALISATION DU TRAITEMENT

### A. Informations souhaitables pour un examen de qualité

Un certain nombre d'informations doivent être réunies :

Un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé dans le mois précédent le traitement. Ce bilan comprend :

- NFS, plaquettes (à contrôler le jour du traitement par Zevalin afin d'adapter la dose à administrer), urée, créatinine, ASAT, ALAT,  $\gamma$ Gt, Phosphatases alcalines ;
- Test de grossesse chez la femme en âge de procréer (si nécessaire) ;
- Biopsie ostéo-médullaire ;
- Recherche des HAMA (Human Antibody Murin Antibody, citer la trousse) chez les patients ayant déjà reçu des AcM d'origine murine.

### B. Information et préparation du patient

L'information du patient vise à expliquer le déroulement du traitement

Le patient doit être informé sur :

- le déroulement du traitement
- le bénéfice attendu
- les effets secondaires
- les consignes de radioprotection : Les patientes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement et au cours des 12 mois suivants.

La notice du médicament sera mise à disposition du patient.

### C. Précautions

#### Effets secondaires possibles

Le risque de thrombopénie et de leucopénie nécessitant une surveillance par numérations-formules répétées régulièrement pendant les 12 semaines suivant le traitement.

Le risque d'infection.

Le risque de réaction anaphylactique.

Effets indésirables fréquents : asthénie, fièvre, douleurs abdominales, arthralgies, nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, prurit.

**Interférences médicamenteuses :** Aucune interaction connue

### D) Procédure d'administration

#### Schéma thérapeutique

Le schéma thérapeutique comprend deux perfusions de 250 mg/m<sup>2</sup> de Rituximab (*Mabthera*®) avec un intervalle de 7 à 9 jours.

La seconde perfusion de Rituximab est suivie dans un intervalle de 4 heures maximum d'une injection i.v. d'une dose thérapeutique)

La perfusion de rituximab est réalisée sous la responsabilité de l'Onco-hématologue ou du Médecin Nucléaire.

#### **a) Administration du rituximab à J1 et J7-9**

Des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître pendant la perfusion du rituximab. Une prémédication par anti-histaminique et corticoïde peut être réalisée.

Le Rituximab doit être administré par voie intra-veineuse (selon le protocole habituellement utilisé dans le service). Il est conseillé d'utiliser un débit initial de 50 mg/h. Si aucune réaction d'hypersensibilité ou d'effet indésirable n'apparaît, le débit peut être augmenté par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Si des réactions d'hypersensibilité ou des effets indésirables apparaissent, la perfusion doit être temporairement ralentie ou arrêtée et le patient doit recevoir le traitement approprié. La perfusion pourra être reprise à la moitié du débit lorsque les symptômes ont disparu. La pression artérielle, le pouls, le rythme respiratoire et la température sont contrôlés avant les perfusions, 5 minutes après le début des perfusions et à la fin des perfusions.

#### **Après la 1<sup>ère</sup> injection du rituximab**

Le service de Médecine Nucléaire doit être informé rapidement des problèmes majeurs (thrombopénie, apparition des réactions d'hypersensibilité ) contre-indiquant l'injection ultérieure de l' [<sup>90</sup>Y]-Zevalin afin d'annuler la commande de l'Ytracis® (la stabilité ne dépasse pas 7 jours après la date de fabrication) ou de ne pas commencer le marquage (le Zevalin est inutilisable une fois mis à température ambiante).

#### **b) Administration de [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan à J7-9**

##### **Le radiopharmaceutique :**

##### **Caractéristiques physiques du radionucléide utilisé**

Le radionucléide utilisé pour le marquage, l'Yttrium 90 est un émetteur bêta pur et le trajet moyen de ses particules est d'environ 5 mm ce qui lui permet de détruire les cellules cibles ainsi que les cellules voisines par « feu croisé ».  
Son énergie maximale est égale à 2 281 keV et sa période physique à 64,1 heures.

**YTRACIS®**: précurseur radiopharmaceutique en solution (Schering-CIS bio international)

##### Composition

Solution stérile, incolore et limpide de chlorure d'Yttrium [<sup>90</sup>Y]  
Concentration radioactive : 1850 MBq/ml à calibration.  
Flacon de 2 ml

Conservation à température ambiante (entre 15°C et 25°C) dans le conditionnement d'origine  
Stabilité: 7 jours après la date/heure de fabrication

### Caractéristiques biologiques

L'ibritumomab tiuxétan (*Zévalin*®) est un AcM murin IgG1 Kappa lié à un ligand dérivé du DTPA. Cet AcM reconnaît l'Ag CD20 situé à la surface des lymphocytes B malins et normaux.

Après sa liaison avec l'AcM, l'Ag CD20 n'est ni libéré de la surface, ni internalisé.

**ZEVALIN**: trousse pour préparation radiopharmaceutique pour perfusion (Schering AG).

#### Composition

Flacon d'ibritumomab tiuxétan de 2 ml (1,6 mg/ml)

Flacon d'acétate de sodium de 2 ml

Flacon de la solution tampon de 10 ml : solution d'albumine humaine, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monopotassique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide pentétique, acide chlorhydrique dilué et eau pour préparations injectables.

Conservation à +4 °C dans le conditionnement d'origine

Stabilité : 2 ans

**Pharmacocinétique** : T50 médiane 28 heures

#### Mécanismes de fixation :

L' [<sup>90</sup>Y]-Zevalin marqué à l'*Yttrium* se lie spécifiquement aux lymphocytes B, y compris aux cellules malignes exprimant l'Ag CD20.

#### Préparation du radiopharmaceutique

Le marquage du Zevalin par l'Ytracis® est réalisé dans une enceinte blindée. Un étalonnage spécifique de l'activimètre est nécessaire pour l'Yttrium conditionné dans des flacons et des seringues de différents volumes. Le Zevalin doit être mis à température ambiante au moins 1 heure avant marquage.

Après radiomarquage, le médicament radiopharmaceutique est conservé entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière. Stabilité après marquage : 8 heures.

La solution doit rester limpide et avoir été conservée selon les RCP du fabricant en deçà de la date de péremption

**Contrôle de qualité du radiopharmaceutique** avant injection, (voir guide de procédure des contrôles de qualité). Il doit se conformer aux recommandations de la notice du fournisseur.

La pureté radiochimique de l' [<sup>90</sup>Y]-Zevalin doit être vérifiée avant l'administration par chromatographie sur couche mince à trois reprises. Si la pureté radiochimique du [<sup>90</sup>Y]-Zevalin déterminée, est inférieure à 95%, le produit n'est pas injecté.

La durée totale de la préparation et du contrôle de qualité est de l'ordre de deux heures.

#### Activité administrée, mode d'administration et données dosimétriques

L'activité injectée est déterminée en fonction du poids du patient et de sa numération plaquettaire. L'activité injectée ne doit pas dépasser 1200 MBq.

Si la numération plaquettaire du jour est supérieure à 150000/mm<sup>3</sup>, une activité de 15 MBq/kg est administrée.

Si la numération plaquettaire du jour est comprise entre 100000 et 150000/mm<sup>3</sup> une activité de 11 MBq/kg est administrée.

### **Administration de [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan à J7-9**

[<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan doit être administré dans un intervalle de 4 heures maximum après la seconde injection de rituximab par voie intra-veineuse en 10 minutes. Il est recommandé d'utiliser une seringue de 10 ou 20 ml placée dans un pousse-seringue. Une filtration stérilisante à l'aide d'un filtre de 0,22 µm à faible liaison protéique est nécessaire. La tubulure doit être rincée avec au moins 10 ml de sérum physiologique à 0,9 % après la perfusion de l' [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan. La pression artérielle, le pouls, le rythme respiratoire et la température sont contrôlés avant les perfusions, 5 minutes après le début des perfusions et à la fin des perfusions.

La perfusion de l' [<sup>90</sup>Y]-Zevalin est réalisée sous la responsabilité du Médecin Nucléaire, lequel sera également responsable de l'application des consignes de radioprotection concernant l'administration du radiopharmaceutique. La perfusion de l' [<sup>90</sup>Y]-Zevalin doit être réalisée en zone contrôlée.

### **E Surveillance post-thérapeutique**

La surveillance post-thérapeutique est prescrite par l'Onco-hématologue ou le Médecin spécialiste de Médecine Nucléaire. Des leucothrombopénies sont attendues avec un délai médian de survenue du nadir de 60 jours après le début du traitement. Ces paramètres hématologiques devront être surveillés par des NFS plaquettes répétées régulièrement pendant les 12 semaines suivant le traitement.

Les résultats concernant l'efficacité thérapeutique et la toxicité doivent être transmis à l'ensemble des médecins ayant participé au traitement.

### **F Dosimétrie du Zevalin<sup>®</sup> marqué à l'<sup>90</sup>Y**

Le tableau présente les résultats d'une étude dosimétrique portant sur 129 patients atteints de LNH CD20+ réfractaires ou en rechute inclus dans des études de phase I, II et III [Wiseman 2003] après administration d'une activité de 15 MBq/kg de Zevalin<sup>®</sup> marqué à l'<sup>90</sup>Y (activité maximum administrée 1,2 GBq).

Organe	Médiane et [gamme] de dose absorbée en (Gy)
Rate	8,17 [0,76 – 24,48]
Foie	4,67 [1,22 – 18,56]
Poumon	2,25 [0,94 – 5,27]
Moelle osseuse	0,69 [0,18 – 2,21]
Autres organes (dont gonades)	0,44 [0,12 – 0,61]
Corps entier	0,60 [0,23 – 0,80]

La dose absorbée à la tumeur a été calculée chez 9 patients (18 tumeurs) atteints de LNH CD20+ en rechute ou réfractaire à au moins un traitement [Wiseman 2000]. La valeur médiane de la dose absorbée a été estimée à 17,1 Gy (5,8 à 67,1). La valeur médiane du rapport de dose entre la tumeur et le foie était de 4,3 (1,7 à 20,3).

**G. Traçabilité des informations réglementaires :**

La traçabilité des informations suit la législation en vigueur.

**H. Interventions :** Sans objet

**I. Acquisition des images scintigraphiques :** Sans objet

**Contrôle de qualité de la gamma-caméra :** Sans objet

**Séquences d'imagerie :** Sans objet

**Acquisition :** Sans objet

**J. Traitement des images :** Sans objet

**K. Interprétation des images** Sans objet

**I. Artefacts et sources d'erreur** Sans objet

**M. Compte-rendu de l'examen**

Il mentionne :

- L'indication du traitement
- La nature du radiopharmaceutique, l'activité injectée et le site de l'injection
- Les recommandations de surveillance notamment celles concernant la toxicité médullaire
- les mesures de radioprotection, notamment les précautions à prendre pour éviter les contaminations

## V PRECAUTIONS DE RADIOPROTECTION

### A. Gestion des déchets (*Voir guide de procédure de gestion des déchets*)

#### Matériel

Aiguille ayant servi à l'injection : stockage dans une boîte spéciale

Flacon et seringue après injection :

Stockage aux fins de décroissance puis d'élimination

### B. Personnel soignant, famille et entourage des patients

L'injection de l' $^{90}\text{Y}$ -Zevalin doit être effectuée en zone contrôlée dans le service de Médecine Nucléaire mais il n'est pas nécessaire d'utiliser une chambre radio-protégée.

Il est conseillé d'utiliser un écran blindé haute énergie pendant la préparation de la perfusion et l'administration du radiopharmaceutique. Les électrons d'énergie maximale de 2284 keV (énergie moyenne de 937 keV) de l'yttrium 90 sont complètement arrêtés par 10 mm de plastique. Il est cependant très vivement conseillé, en raison du rayonnement de freinage d'utiliser un protège seringue en tungstène de 5 ou 6 mm d'épaisseur, éventuellement complété par une couche de 1 mm de PMMA. Le pousse-seringue sera avantageusement placé dans une boîte de plastique épais ou derrière un écran de plexiglass pendant le temps de l'injection.

Une protection complémentaire au niveau de la tubulure d'injection est également conseillée. L'utilisation d'une poche de gel réfrigérant peut être suggérée (atténuation de 40 % pour 2 cm de gel).

Après le traitement, le patient est une source d'irradiation négligeable pour son entourage, 5 mm de tissus absorbant 90 % de l'énergie des particules  $\beta^-$ .

La gestion des déchets doit se faire en accord avec la réglementation nationale et les procédures en vigueur dans l'établissement.

**Concernant la famille et l'entourage du patient**, les précautions visent surtout à éviter les contaminations par l'usage de gants pour les soins, la manipulation des urines et le nettoyage des toilettes.

Pour la famille du patient, il n'y a aucune mesure de protection particulière.

### C. Urines, selles et prélèvements sanguins

Les urines et les selles sont rejetées dans les toilettes.

Les garnitures, sondes urinaires, bouchons doivent être manipulés avec des gants.

Les déchetteries hospitalières, n'acceptant que les déchets exempts de toute trace de radioactivité il est recommandé pour les patients hospitalisés de collecter les déchets solides (couches, pansements) durant 20 jours et de les conserver durant 35 jours aux fins de décroissance.

### D. Conduite à tenir en cas d'erreur de dispensation (surdosage, erreur d'identification) à un patient.



Il n'existe aucun antidote en cas de surdosage. Le traitement consiste à arrêter l'administration de Zevalin et à mettre en œuvre les mesures de traitement symptomatique, pouvant inclure des facteurs de croissance. Dans la mesure du possible, il convient de réinjecter des cellules souches, afin de limiter le risque de toxicité hématologique. En cas d'administration accidentelle du précurseur radiopharmaceutique pur, le radionucléide <sup>90</sup>Yttrium, il faut se rapporter à la monographie du produit.

#### **E. Conduite à tenir pour la radioprotection en cas de décès du patient**

De simples précautions pour la manipulation du corps et l'autopsie (port de masque et de gants et de lunettes.)

Aucune autre interdiction n'est à prévoir pour l'inhumation ou la crémation.

#### **F. Niveau de référence diagnostique**

Sans objet : radiopharmaceutique à visée thérapeutique

#### **G. Suggestions pour la réduction de la dose absorbée par le patient.**

Sans objet : radiopharmaceutique à visée thérapeutique.

### **VI PRECAUTIONS VIS A VIS DU RISQUE INFECTIEUX**

#### **A. Produits sanguins**

*Sans objet*

#### **B. Prévention des infections nosocomiales**

L'injection devra respecter les guides en vigueur dans l'établissement ainsi que les recommandations du CLIN (Comité de Lutte Contre les Infections Nosocomiales)

En accord avec la réglementation nationale et les procédures en vigueur dans l'établissement.

### **VII. PHARMACOVIGILANCE ET MATERIOVIGILANCE**

Les effets secondaires ou incidents doivent être déclarés selon la législation en vigueur.

En accord avec les procédures en vigueur dans l'établissement.

### **VIII. REFERENCES:**

Gordon LI et coll. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for

CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. Blood. 2004 103:4429-31.

Zhu X. Radiation safety considerations with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Semin Nucl Med. 2004 1:20-3.

Zimmer AM. Logistics of radioimmunotherapy with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Semin Nucl Med. 2004 1:14-9.

Borghaei H et coll. Safety and efficacy of radioimmunotherapy with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Semin Nucl Med. 2004 1:4-9.

Conti PS. Radioimmunotherapy with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin): the role of the nuclear medicine physician. Semin Nucl Med. 2004 1:2-3.

Wiseman GA et coll. Phase I/II 90Y-Zevalin (yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy dosimetry results in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med. 2000 Jul;27(7):766-77.

Wiseman GA et coll. Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively randomized controlled trial of Zevalin radioimmunotherapy for low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2001 Jul-Aug;39(1-2):181-94

Wiseman GA et coll. Radiation dosimetry results and safety correlations from 90Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. J Nucl Med. 2003 Mar;44(3):465-74.

## IX ANNEXES

### A. Classification commune des Actes Médicaux (CCAM)

17.02.04

#### Administration d'agent pharmacologique anticancéreux

ZZNL016

##### Irradiation interne par injection intraveineuse transcutanée d'un agent pharmacologique radio-isotopique

[G]

À l'exclusion de : irradiation interne  
- de la glande thyroïde par administration d'iode 131 (KC�L003, KC�L004)  
- d'une lésion osseuse par injection intraveineuse d'agent pharmacologique radio-isotope (PANL001)

Supprimé : Données administratives concernant l'examen et sa cotation¶  
¶  
Nomenclature des actes médicaux¶  
¶  
ZN40 "Traitement n'impliquant pas une surveillance médicale et dosimétrique par une hospitalisation en secteur radioprotégé" ¶  
¶  
Catalogue des actes médicaux¶  
¶

B. Fiche d'information du patient

Non rédigée à ce jour. Voir guide « Information du patient »