



**HAL**  
open science

## Mise à disposition du Lu-PSMA-1 au centre Henri Becquerel

Amélie Coussirou

► **To cite this version:**

Amélie Coussirou. Mise à disposition du Lu-PSMA-1 au centre Henri Becquerel. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04309306

**HAL Id: dumas-04309306**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04309306v1>**

Submitted on 27 Nov 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

Année 2023

N°

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2023

Par

*COUSSIROU Amélie*

Née le 05/11/1994 à Paris 12ème

**Mise à disposition du Lu-PSMA-1 au centre Henri Becquerel**

Président du jury : **Pr Rémi Varin**, Pharmacien, PU-PH, CHU de Rouen

Directeur de thèse : **Pr Pierre Bohn**, Radiopharmacien, PAU-PH, Centre Henri Becquerel, Rouen

Membres du jury : **Pr Pierre Vera**, Médecin Nucléaire, PU-PH, Centre Henri Becquerel, Rouen

**Dr Alice Salles**, Radiopharmacien, PH, Centre Henri Becquerel, Rouen

**Dr David Tonnelet**, Médecin nucléaire, PH, Centre Henri Becquerel, Rouen

**Dr Agathe Edet-Sanson**, Médecin nucléaire, PH, Centre Henri Becquerel, Rouen

## **Remerciements**

**Au Professeur Rémi VARIN,**

*Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse,*

*Pour avoir coordonné mes quatre années d'internat,*

*Je vous exprime mon entière gratitude.*

**Au Professeur Pierre BOHN,**

*Pour m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet de thèse et pour l'avoir encadrée toujours avec bienveillance,*

*Pour m'avoir fait découvrir et aimer le métier de radiopharmacien,*

*Je t'exprime toute ma reconnaissance et mon profond respect.*

*Merci d'être le pharmacien auquel je voudrais ressembler : passionné, consciencieux et toujours à l'écoute.*

**Au Professeur Pierre VERA,**

*Pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse et d'en juger le travail,*

*Veillez trouver ici mes sincères remerciements.*

**Au Docteur Alice SALLES,**

*Pour ta rigueur professionnelle, pour tes enseignements et pour ta bienveillance,*

*Je te remercie chaleureusement. En espérant travailler avec toi sur de futurs projets.*

**Au Docteur David TONNELET,**

*Pour avoir accepté d'être membre de mon jury et de juger ce travail,*

*Pour ta pédagogie et ton enthousiasme,*

*Je t'adresse mes sincères remerciements. Ma thèse est la première que tu as l'opportunité de juger, sache que j'en suis particulièrement honorée.*

**Au Docteur Agathe EDET-SANSON,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury et de juger ce travail pour ce sujet, qui je le crois, vous tient à cœur,*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.*

**A Madame Yanna-Marina CHEVALME,**

Responsable des produits de diagnostic et radiopharmaceutiques à l'ANSM,

*Nous vous remercions vivement pour votre implication et pour les échanges instructifs que nous avons pu avoir dans le cadre de ce travail.*

**A toutes les équipes qui m'ont accueillies au cours de mon internat**, et tout particulièrement, à l'ensemble de l'équipe du service de médecine nucléaire du Centre Henri Becquerel. *Merci pour votre soutien et votre bonne humeur : vous êtes géniaux, ne changez jamais !*

**A tous mes co-internes de médecine nucléaire et de pharmacie.** *Merci pour tous les bons moments passés ensemble.*

**A Nina**, *pour ton soutien et pour l'aide apportée durant cette thèse.*

**A mes amis parisiens**, *qui ne pourront pas être présents en ce jour de soutenance mais avec qui je compte bien rattraper le coup.*

**A mes frère et sœur**, *pour notre relation qui n'a jamais changé malgré la distance et les années. Merci pour tous ces beaux moments passés ensemble en famille.*

**A mes parents**, *pour leur soutien sans faille pendant ces longues années études, pour leur amour. Merci pour tout.*

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2022 - 2023**  
**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

---

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Franck <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mme Héléne <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian <b>GUISIER</b>	HCN	Pneumologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Epidémiologie



Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mr Kévin <b>ALEXANDRE</b>	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Damien <b>COSTA</b>	HCN	Parasitologie
Mr Pierre <b>DECAZES</b>	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime <b>FONTANILLES</b>	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney <b>GILARD</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtizia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

#### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie <b>MARIE</b>	UFR	Communication
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais
Mme Cécile <b>POTTIER-LE GUELLEC</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta <b>AL ZALLOUHA</b>	Toxicologie
Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b> (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Sandrine <b>DAHYOT</b> (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla <b>EL GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Virologie
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie

Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

#### PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

#### PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAUPHARS	Pharmacie

#### PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

#### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
M. Paul BILLOIR	Hématologie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacologie
M. Thomas DUFLOT	Pharmacologie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Henri GONDÉ	Pharmacie
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

#### ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Nicolas VAUTRIN	Bactériologie

#### ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT

M. Abdelmounaim MOUHAJIR	Informatique Bio-informatique
--------------------------	-------------------------------

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (PU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale  
Mr Emmanuel HAZARD UFR Médecine Générale  
Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine Générale  
Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale  
Mme Lucille PELLERIN UFR Médecine Générale  
Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien BOUDIER UFR Médecine Générale  
Mme Laëtitia BOURDON UFR Médecine Générale  
Mme Elsa FAGOT-GRIFFIN UFR Médecine Générale  
Mme Ségolène GUILLEMETTE UFR Médecine Générale  
Mr Frédéric RENOU UFR Médecine Générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan <b>BRETON</b> (med)	Nutrition
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ - Saint Julien Rouen

## Table des matières

Liste des abréviations : .....	18
<b>Introduction</b> .....	19
<b>Partie I</b> : Le récepteur PSMA .....	21
1. Généralités .....	21
1. Répartition physiologique .....	23
2. Pathologie : surexpression dans le cancer de la prostate .....	24
<b>Partie II</b> : Le <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 dans le cancer de la prostate.....	25
1. Prise en charge du cancer de la prostate localisé.....	25
2. Prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration .....	28
3. Place du <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 dans la prise en charge du cancer de la prostate.....	33
3.1 La radiothérapie interne vectorisée au <sup>177</sup> Lu-PSMA .....	33
3.2 Eligibilité des patients .....	34
4. Résumé des Caractéristiques du Produit du <sup>177</sup> Lu-PSMA-1.....	37
4.1 Posologie et schéma d'administration .....	37
4.2 Administration du <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 .....	37
4.3 Surveillance du traitement.....	41
4.4 Effets indésirables .....	43
<b>Partie III</b> : Elaboration du Dossier du Médicament Expérimental pour le radiomarquage en routine du <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 .....	45
1. Place du <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 : accès compassionnel et préparation magistrale.....	45
1.1. Accès dérogatoire du <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 : Autorisation d'Accès Compassionnel.....	45
1.2. Contexte réglementaire relatif à la fabrication du <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 .....	49
2. Rédaction du Dossier du Médicament Expérimental .....	53
2.1. Aspect réglementaire .....	53
2.2. Rédaction du DME du <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 .....	54
2.2.1. Informations générales : nomenclature, propriétés physico-chimiques .....	54
2.2.2. Fabrication du <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 .....	59
2.2.3. Réalisation des 3 lots de validation .....	60
2.2.4. Contrôles qualité des 3 lots de <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 .....	61
2.2.6. Validation des méthodes analytiques .....	76
<b>Partie IV</b> : Etude de coût de la préparation de <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 .....	79
1. Analyse du coût de la préparation magistrale de <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 .....	79
2. Remboursement de la préparation magistrale de <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 .....	82
<b>Conclusion</b> .....	84



Annexe 1. Préparation du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 sur l'automate GAIA-LUNA .....	89
.....	90
Annexe 2. Constitution des kits pour marquage Lu-PSMA-1 .....	93
Annexe 3. Résumé des contrôles qualité du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 .....	94
Annexe 4. Contrôle qualité par HPLC du PSMA-1 marqué au Lutécium-177 .....	95
Annexe 5. Analyse semiquantitative de la concentration en acide ascorbique dans la préparation terminée de $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 .....	97
Annexe 6. Serment de Galien.....	98
.....	98
Résumé.....	99

## Liste des figures :

Figure 1: Structure schématique du PSMA d'après Van Der Gaag et al.....	21
Figure 2: Expression physiologique du PSMA chez un patient après prostatectomie radicale, images en Tomographie par Emission de Positron au $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 d'après Rebecca et al. ; Le $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 est un ligand du récepteur PSMA dépourvu d'effet pharmacologique mais permettant de connaître la distribution de ce récepteur. Les flèches indiquent une absorption physiologique dans les glandes lacrymales (1), les glandes parotides (2), les glandes submandibulaires (3), le foie (4), la rate (5), les reins (6), le duodénum (7), les intestins grêles (8), et une radioactivité non spécifique dans la vessie (9).....	23
Figure 3-Score de Gleason et Groupe ISUP.....	26
Figure 4-Recommandations 2022-2024 de l'AFU sur la prise en charge du CPRCm.....	31
Figure 5-Logigramme simplifié de la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate.....	32
Figure 6-Images TEP d'un patient présentant des lésions discordantes en TEP-FDG (à droite) et TEP-PSMA (à gauche), avec en bleu les lésions pouvant être ciblé par le $^{177}\text{Lu}$ -PSMA et en rouge les lésions ne pouvant pas être traitées par le $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, d'après Hofman et al. 2018.....	35
Figure 7-Schéma d'administration du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 par la méthode de perfusion par gravité.....	38
Figure 8-Photographie de l'administration par gravité de $^{177}\text{Lu}$ , d'après Mazzara et al.....	39
Figure 9-Caractéristiques particulières des 4 zones à atmosphère contrôlée.....	50
Figure 10. Structure chimique du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 ; En vert : chélateur (cage DOTAGA) ; en orange : motif de liaison au récepteur PSMA (motif Glu-urée-lysine).....	54
Figure 11-Photographie du montage du radiomarquage du PSMA-1 au lutécium-177 au Centre Henri Becquerel.....	60
Figure 12-Analyse spectrométrique d'une source de lutécium-177 par le détecteur MiniGita Star du radiochromatographe CCM. On observe un pic d'énergie 122 keV (pic en vert), ainsi qu'un pic de 208 keV (pic en rouge). Lot source : 20230327-1.....	63
Figure 13-Chromatogramme UV du PSMA marqué au lutécium-175, lecture à 200nm. Le $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-1 a pour temps de rétention 9,18 minutes dans cet exemple.....	64
Figure 14- Exemple de radiochromatogramme HPLC du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1. Lot Source : 20230328-2, à 24h. On note la présence de $^{177}\text{Lu}$ libre (2%) à TR = 1,78 min. et du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 (98%) à TR = 9,89 min.....	64
Figure 15- Exemple de radiochromatogramme en CLHP montrant une pureté radiochimique de 98.6%.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 16-Exemple de radiochromatogramme en CCM montrant une pureté radiochimique de 99.96%.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 17-Exemple de radiochromatogramme montrant une pureté radiochimique à 99.41% 24 heures après radiomarquage.....	74
Figure 18-Linéarité en CLHP.....	77
Figure 19-Linéarité en CCM.....	77
Figure 20-Répartition des dépenses totales pour la préparation d'un lot de $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1.....	79
Figure 21-Répartition des coûts TTC en euros relatives aux MPUP pour la synthèse d'un lot de $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1.....	80
Figure 22-Répartition du coût des contrôles qualité d'un lot de $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1.....	81

## Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

Bq : Becquerel

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CaP : Cancer de la Prostate

DME : Dossier du Médicament Expérimental

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

I&T : « Imaging » and « Therapy » = « Imagerie » et « Thérapie »

FDG : Fluorodéoxyglucose

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance

MRP : Médicament radiopharmaceutique

PSA : Prostate Specific Antigen= Antigène Spécifique de Prostate

PSMA : Prostatic Specific Membrane Antigen= Antigène Membranaire spécifique de la prostate

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RIV : Radiothérapie Interne Vectorisée

TEP : Tomographie par Emission de Positons

## Introduction

En France, le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers chez l'homme. Il représente 25 % des cancers incidents masculins et se situe au 3ème rang des décès par cancer chez l'homme (1). La baisse régulière de la mortalité observée depuis 1990 s'explique par deux facteurs principaux : d'une part par la détection précoce permettant de traiter le cancer dans sa fenêtre de curabilité, et d'autre part par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, notamment des formes métastatiques (2). Cependant, alors que le cancer de la prostate localisé bénéficie de plusieurs traitements éprouvés, la gestion de la maladie métastatique hormonorésistante avancée est plus difficile. Ainsi, de nombreux patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration demeurent en impasse thérapeutique et 8700 hommes décèdent chaque année en France.

La théranostique, contraction de « thérapie » et de « diagnostic », consiste à marquer avec un radionucléide la même molécule vectrice d'intérêt à la fois pour le diagnostic et pour la thérapie ciblée. L'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est une protéine transmembranaire surexprimée dans le cancer de la prostate, notamment dans sa forme métastatique. Les ligands du PSMA peuvent être associés à un isotope radioactif émetteur de positons permettant le diagnostic mais également à des émetteurs de particules bêta moins qui ont la capacité de détruire les cellules tumorales. Le lutécium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) avec sa courte portée de pénétration dans les tissus de l'ordre de 1.6 mm et sa demi-vie de 6.7 jours est un radio-isotope particulièrement approprié pour des fins thérapeutiques.

Le PSMA-617 marqué au lutécium-177, commercialisé sous le nom de Pluvicto®, est un médicament radiopharmaceutique (MRP) qui dispose depuis le 13 juillet 2022 d'une Autorisation d'Accès Précoce (3). Il représente une option de traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration en progression après une chimiothérapie par taxane et après au moins une ligne d'hormonothérapie. Il a obtenu en mai 2023 l'Amélioration du Service Médical Rendu III (ASMR III) compte-tenu du progrès thérapeutique qu'il représente dans le traitement du cancer de la prostate (4).

Cependant, les capacités de production du laboratoire ne permettent pas à ce jour de répondre à la demande mondiale en Pluvicto®. Cette spécialité est donc actuellement contingentée au niveau régional et limitée à un nouveau patient par mois à Rouen (5). Pour répondre aux besoins croissants, le centre Henri Becquerel a donc décidé de mettre en place le marquage en routine du PSMA-1, un analogue du PSMA disponible sous AAC, avec du lutécium-177 au sein de la radiopharmacie du service de médecine nucléaire. A l'heure actuelle, seuls 4 centres ont obtenu l'accord de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour réaliser cette synthèse dans le cadre de l'Autorisation d'Accès Compassionnel.

Ce travail de thèse porte sur la rédaction du Dossier du Médicament Expérimental (DME) nécessaire à l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et à la mise en place en routine du marquage du PSMA-1 au lutécium-177. Dans un premier temps, nous aborderons des généralités concernant le PSMA. Dans un second temps, nous évoquerons la place du PSMA-1 marqué au lutécium-177 dans la stratégie de prise en charge du cancer de la prostate et les caractéristiques principales de ce médicament radiopharmaceutique. Pour finir, nous traiterons des aspects pharmaceutiques avec la

réduction du DME et des aspects économiques avec une analyse de coût et du remboursement à l'euro près de la préparation magistrale.

## Partie I : Le récepteur PSMA

### 1. Généralités

L'antigène membranaire spécifique de la prostate ou PSMA (aussi appelé glutamate carboxypeptidase II) est une glycoprotéine transmembranaire de type II de poids moléculaire de 100 kDa. Il est composé de 750 acides aminés et possède 3 domaines distincts : un domaine intracellulaire de 19 acides aminés avec une extrémité NH<sub>2</sub> terminale, un domaine transmembranaire de 24 acides aminés et un large domaine extracellulaire de 707 acides aminés à l'extrémité COOH (6). Son gène a été identifié sur le chromosome 11 (7). Il a été initialement identifié en utilisant un anticorps monoclonal murin, appelé 7E11-C5, dirigé contre les membranes d'une lignée cellulaire de cancer de prostate (8).

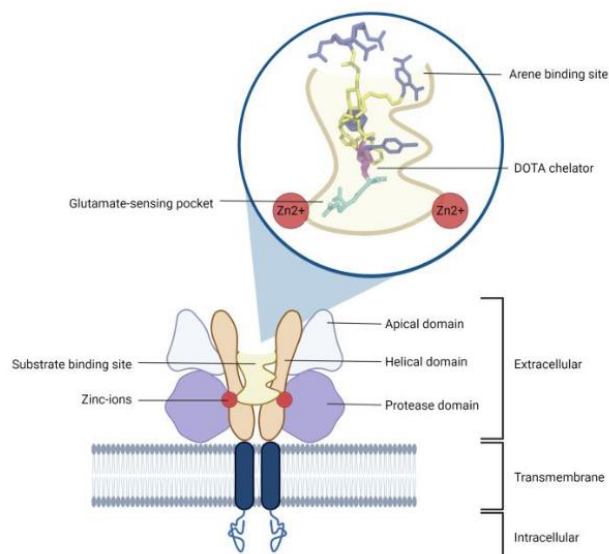


Figure 1: Structure schématique du PSMA d'après Van Der Gaag et al

La partie extracellulaire du PSMA est divisée en un domaine apical, un domaine hélicoïdal et un domaine protéique. Le domaine hélicoïdal est constitué de 6 hélices alpha formant la cavité de liaison du substrat du PSMA. L'autre rôle important de ce domaine est la formation de l'interface dimérique de la protéine, seule forme qui est exprimée à la surface des cellules de la prostate (9).

Entre ces trois domaines se situe une cavité qui est le site de liaison du ligand au récepteur PSMA. Le site actif comporte deux ions zinc. Après la liaison d'un ligand au PSMA, le complexe ligand-PSMA est internalisé dans la cellule et transporté dans les endosomes qui fusionnent ensuite avec les lysosomes. Après fusion, le PSMA est soit dégradé soit recyclé et retransporté à la membrane plasmique, tandis que le lutécium est libéré dans le cytosol de la cellule et peut ainsi exercer son action.

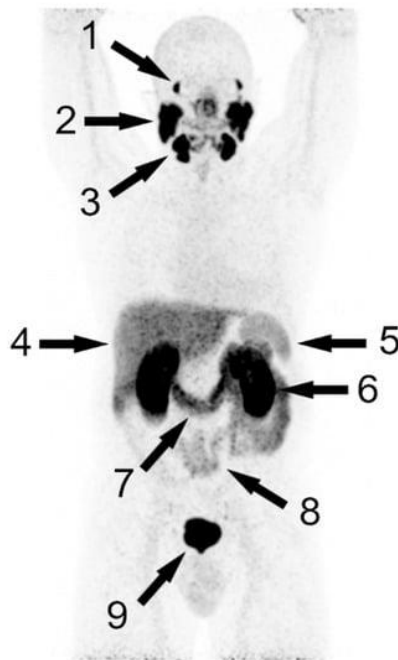
Le rôle physiologique du PSMA dépend de son site d'expression. Dans le cerveau, il possède une fonction enzymatique de glutamate carboxypeptidase et facilite la transmission neuronale excitatrice. Dans le duodénum, il agit comme une folate hydrolase et facilite l'absorption des folates (10).

Le PSMA possède plusieurs caractéristiques biologiques intéressantes pour la thérapie en médecine nucléaire. Tout d'abord, son domaine extracellulaire est très large et donc très accessible pour la liaison à des anticorps ou à des ligands de bas poids moléculaire. Ensuite, contrairement au PSA (Prostatic Specific Antigen) qui est une protéine sécrétée, le PSMA est une protéine liée à la membrane. De plus, lors de la liaison de molécules au récepteur du PSMA, un processus d'internalisation se produit, entraînant l'accumulation intracellulaire du ligand. Il s'agit d'une caractéristique très intéressante

pour la thérapie ciblée car elle permet de concentrer une grande quantité de radionucléides dans la cellule cancéreuse (11).

### 1. Répartition physiologique

Malgré son nom, le PSMA n'est pas spécifique de la prostate. En effet, il est présent dans l'épithélium normal de la prostate mais aussi dans des tissus non prostatiques, notamment l'intestin grêle, les cellules tubulaires rénales, le cerveau et les glandes salivaires (12).



*Figure 2: Expression physiologique du PSMA chez un patient après prostatectomie radicale, images en Tomographie par Emission de Positron au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 d'après Rebecca et al. ; Le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 est un ligand du récepteur PSMA dépourvu d'effet pharmacologique thérapeutique mais permettant de connaître la distribution de ce récepteur. Les flèches indiquent une absorption physiologique dans les glandes lacrymales (1), les glandes parotides (2), les glandes submandibulaires (3), le foie (4), la rate (5), les reins (6), le duodénum (7), les intestins grêles (8), et une radioactivité non spécifique dans la vessie (9).*



Il est également exprimé dans les vaisseaux nouvellement formés d'un grand nombre de tumeurs solides, comme les cancers du côlon, du sein, du rein et de la thyroïde, mais pas dans la vascularisation des tissus sains (13). Enfin, on le retrouve dans les néo-vaisseaux de diverses tumeurs épithéliales, neuroendocrines et mésenchymateuses, ainsi que dans les mélanomes malins et les gliomes (14).

## 2. Pathologie : surexpression dans le cancer de la prostate

Le rôle du PSMA dans le cancer de la prostate est à l'heure actuelle inconnu. Plusieurs études suggèrent qu'il jouerait un rôle dans la progression des tumeurs et la carcinogénèse (15) (16). Son expression est régulée négativement par les androgènes et positivement par les facteurs de croissance comme le Tumor Growth Factor (TGF) et l'Epidermal Growth Factor (EGF) (6). Même si son expression n'est pas restreinte à la prostate, elle est 100 à 1 000 fois plus élevée dans les tissus néoplasiques prostatiques que dans les tissus prostatiques sains ou dans les autres tissus sains (17). Le PSMA est exprimé dans 95% des cancers de la prostate, dans presque tous les stades de la maladie (18). En outre, une expression accrue de PSMA est corrélée à une augmentation du grade de la tumeur, du stade pathologique et à la récurrence biochimique (12). Ces caractéristiques en font une cible thérapeutique idéale dans la prise en charge du cancer de la prostate.

## **Partie II : Le $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 dans le cancer de la prostate**

### 1. Prise en charge du cancer de la prostate localisé

La prise en charge médicale d'un patient atteint d'un cancer de la prostate est une approche multidisciplinaire : la stratégie thérapeutique et diagnostique est systématiquement discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Elle prend en compte à la fois les caractéristiques de la tumeur, les facteurs de morbi-mortalité du patient comme son état de santé global ou son espérance de vie, ainsi que les souhaits du patient.

Le **score de Gleason** est le facteur pronostique majeur du cancer de la prostate. Il permet de déterminer le degré d'agressivité de la tumeur. La détermination de ce score se fait à partir de l'analyse de biopsies de la glande prostatique. La classification architecturale du tissu prostatique est gradée de 1 (glande presque identique à la glande normale) à 5 (destruction complète de la glande et présence uniquement d'amas cellulaire tumoral). Lorsque plusieurs populations tumorales différentes sont présentes au sein de la glande comme c'est le cas le plus souvent, le score de Gleason est obtenu par l'addition des grades des deux populations tumorales les plus fréquentes. Le score est d'autant plus élevé que la tumeur est agressive (19).

Redéfini en 2005 par l'International Society of Uro-Pathology (ISUP), le score de Gleason n'est plus constitué que de trois grades allant de 3 à 5 et s'étend donc en cas de populations tumorales différentes de score de Gleason allant de 6 à 10 (20). Il permet de déterminer l'agressivité des tumeurs :

- Score de Gleason 6 (3+3) : tumeurs peu différenciées et peu agressives
- Score de Gleason 7 (3+4 ou 4+3) : tumeurs moyennement différenciées (tumeurs de score de Gleason 4+3 plus agressives que les tumeurs de score 3+4)
- Score de Gleason 8– 9–10 : tumeurs très indifférenciées et très agressives

Un score de Gleason compris entre 6 et 7 révèle un cancer à risque intermédiaire. Un score de Gleason de 8 à 10 révèle un cancer de la prostate à risque élevé.

Score de Gleason	Groupe ISUP	Caractéristiques
6	Groupe ISUP 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moins agressif</li> <li>• Croissance très lente</li> <li>• Risque bas</li> </ul>
3+4=7	Groupe ISUP 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Légèrement agressif</li> <li>• Croissance lente</li> <li>• Risque bas à intermédiaire</li> </ul>
4+3=7	Groupe ISUP 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modérément agressif</li> <li>• Croissance rapide</li> <li>• Risque intermédiaire à élevé</li> </ul>
8	Groupe ISUP 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agressif</li> <li>• Croissance plus rapide</li> <li>• Risque élevé</li> </ul>
9-10	Groupe ISUP 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hautement agressif</li> <li>• Croissance plus rapide</li> <li>• Risque élevé</li> </ul>

*Figure 3-Score de Gleason et Groupe ISUP*

Avant traitement, le score de Gleason associé au stade clinique et au dosage du PSA permet de définir une classification dite de D'Amico qui classe les tumeurs de prostate en trois niveaux de risque : risque faible, risque intermédiaire et haut risque (21).

La prise en charge du cancer de la prostate localisé dépend de ce niveau de risque.

En cas de risque faible, une surveillance active sera proposée. Elle repose sur des examens réalisés à intervalles réguliers comprenant le toucher rectal, des dosages du PSA et la réalisation de biopsies prostatiques. L'avantage majeur de cette option est d'éviter ou de retarder les effets secondaires pouvant survenir au cours des traitements médico-chirurgicaux du cancer de la prostate.

En cas de risque intermédiaire, les traitements de référence sont la prostatectomie totale et la radiothérapie externe. Cette dernière peut être associée à un traitement par hormonothérapie pour une durée de 6 mois.

En cas de haut risque, le traitement de référence est la prostatectomie radicale ainsi que l'association d'une hormonothérapie de longue durée (généralement entre 2 et 3 ans) et de la radiothérapie externe.

D'autres alternatives en cours d'évaluation peuvent être proposées comme la cryothérapie ou le laser (2). La thérapie par Ultrasons Focalisés à Haute Intensité peut également être proposée en cas de récurrence tumorale après radiothérapie. Elle consiste à délivrer, via une sonde intrarectale sous anesthésie rachidienne ou générale, des ultrasons de manière ciblée sur le tissu tumoral prostatique, ce qui va induire une hyperthermie locale entre 80 et 100°C entraînant ainsi la destruction du tissu tumoral (22).

## 2. Prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) est défini par la présence d'une testostéronémie inférieure à 50ng/dL et/ou :

- D'une progression biochimique : trois augmentations du PSA résultant en deux augmentations de 50% au-dessus du nadir avec un PSA >2ng/mL
- D'une progression radiographique, avec apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion secondaire mesurable selon les critères RECIST version 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) (23)

Lorsqu'il y a présence d'au moins une métastase, on parle de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de facteur prédictif clairement identifié qui permettrait de choisir le traitement le plus adapté entre une chimiothérapie et une hormonothérapie de seconde génération. Parmi les critères qui vont orienter les choix entre ces deux options thérapeutiques, il faut prendre en compte l'âge, la présence de métastases viscérales, le caractère symptomatique ou pas des métastases, le caractère très indifférencié neuroendocrine de la tumeur ainsi que la durée de la réponse à l'hormonothérapie initiale (2).

Chez les patients peu ou pas symptomatiques, le traitement de **première ligne** du CPRCm repose principalement sur l'hormonothérapie qui consiste à bloquer l'action de la testostérone afin d'inhiber le développement des métastases. Elle peut être réalisée à

l'aide de médicaments qui agissent sur la LH-RH ou par des antiandrogènes de nouvelle génération (HTNG), comme l'enzalutamide et l'acétate d'abiratérone. Les HTNG ont modifié de manière importante les pratiques en montrant un bénéfice significatif en survie globale, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie, avec habituellement une bonne tolérance clinique et biologique (2).

L'enzalutamide est un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Plusieurs étapes sont bloquées : la liaison des androgènes aux récepteurs, la translocation au noyau des récepteurs activés ainsi que leur fixation à l'ADN. En freinant la croissance des cellules prostatiques cancéreuses, ce traitement permet donc d'induire leur apoptose et la régression tumorale. La posologie standard de l'enzalutamide est de 160 mg par jour (2).

L'acétate d'abiratérone agit en inhibant de manière sélective la synthèse des androgènes par blocage irréversible du cytochrome CYP17, une enzyme exprimée lors de la synthèse des androgènes par les cellules tumorales prostatiques. La posologie standard est de 1000mg par jour en association avec de la prednisone à 10mg par jour (2).

En cas de tumeur plus agressive avec une symptomatologie plus importante, une chimiothérapie à base de taxane est préférée si l'état général et les comorbidités du patient le permettent, avec en première intention du docétaxel à une posologie de 75mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines associé à 10mg/jour de prednisone (2). Les taxanes sont des agents antinéoplasiques qui agissent en désorganisant le réseau de microtubules essentiel à la mitose cellulaire. Ces molécules favorisent l'assemblage de la tubuline en

microtubules stables, ce qui entraîne une inhibition de la mitose cellulaire et la mort cellulaire par apoptose.

Les traitements de **deuxième ligne** sont l'hormonothérapie de seconde génération, le docétaxel et le cabazitaxel. Si la première ligne de traitement était une hormonothérapie de seconde génération, une chimiothérapie est privilégiée afin d'éviter les résistances croisées entre enzalutamide et abiratérone. Après échec du docétaxel, le cabazitaxel représente le traitement standard de chimiothérapie de deuxième ligne. Il est utilisé à la posologie de 25 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines (2).

Le chlorure de Radium-223, (émetteur alpha) commercialisé sous le nom de Xofigo®, peut également être proposé en monothérapie (avant ou après le docétaxel) chez les patients qui présentent des métastases osseuses symptomatiques sans métastases viscérales. Ces complications osseuses surviennent chez un patient sur deux dans les 24 mois suivant le diagnostic de CPRCm. Le <sup>223</sup>Ra se comporte comme un analogue du calcium (présent au niveau de la matrice osseuse) et a la capacité de se fixer sur l'os. En tant qu'émetteur alpha de haute énergie, il va délivrer sa radioactivité de façon très localisée sur les métastases. Il permet une réduction des complications squelettiques et une réduction des douleurs osseuses (24).

En cas de progression rapide (< ou = 12 mois) sous hormonothérapie de seconde génération avant ou après docétaxel, le traitement de **troisième ligne** du CPRCm est le

cabazitaxel. En cas d'altération des gènes de réparation BRCA1 ou BRCA2 de l'ADN, un essai thérapeutique avec les inhibiteurs de polyadénosine diphosphate–ribose polymérase (PARP) comme l'olaparib peut être proposé (2).

Quel que soit la ligne de traitement, les récepteurs aux androgènes restent une cible clé dans le CPRCm : le maintien de la suppression androgénique reste donc nécessaire.


Recommandations	Grade 
Poursuite de la SAd	Fort
Pas d'indication à la réalisation de manipulation hormonale avec un anti-androgène de 1 <sup>ère</sup> génération	Fort
Le traitement local de la tumeur primaire (en dehors du contexte symptomatique) n'est pas recommandé en dehors d'essais cliniques	Fort
La radiothérapie dirigée sur les métastases (en dehors du contexte symptomatique) n'est pas recommandée en dehors d'essais cliniques	Fort
Il est recommandé d'initier un traitement par denosumab pour 24 mois, selon tolérance, au diagnostic de résistance à la castration et en cas de métastases osseuses	Fort
Proposer un test génomique au patient atteint d'un CPRCm, ayant progressé sous HTNG, à la recherche d'altérations des gènes de réparation de l'ADN	Fort
Les molécules ayant démontré leur bénéfice en survie globale au stade CPRCm sont, par ordre alphabétique : abiratérone, cabazitaxel, docétaxel, enzalutamide, lutétium PSMA, olaparib et radium-223.	Fort
Il n'existe pas de facteur prédictif clairement identifié pour choisir le traitement le plus adapté.	Faible
Le choix doit se baser principalement sur les lignes thérapeutiques précédentes, mais également sur l'étendue de la maladie, sa différenciation, les préférences exprimées par le patient, ses comorbidités, ses altérations génomiques éventuelles.	Fort
Eviter d'enchaîner une deuxième ligne immédiate par HTNG en raison du risque de résistance croisée	Faible
En cas de progression rapide (< ou = 12 mois) sous HTNG avant ou après docétaxel, le traitement de 3 <sup>ème</sup> ligne d'un CaP avancé est le cabazitaxel.	Fort
En cas d'altération des gènes BRCA1 ou 2, un traitement par olaparib peut être proposé, au plus tôt après HTNG.	Fort
Chez un patient mCRPC en progression après au moins une HTNG et une ligne de chimiothérapie par taxanes, une radiothérapie interne vectorisée au [177Lu]Lu-PSMA-617 peut être proposée en accès précoce après vérification de l'expression suffisante du PSMA par un TEP/TDM au ligand radiomarqué du PSMA.	Fort

Figure 4-Recommandations 2022-2024 de l'AFU sur la prise en charge du CPRCm



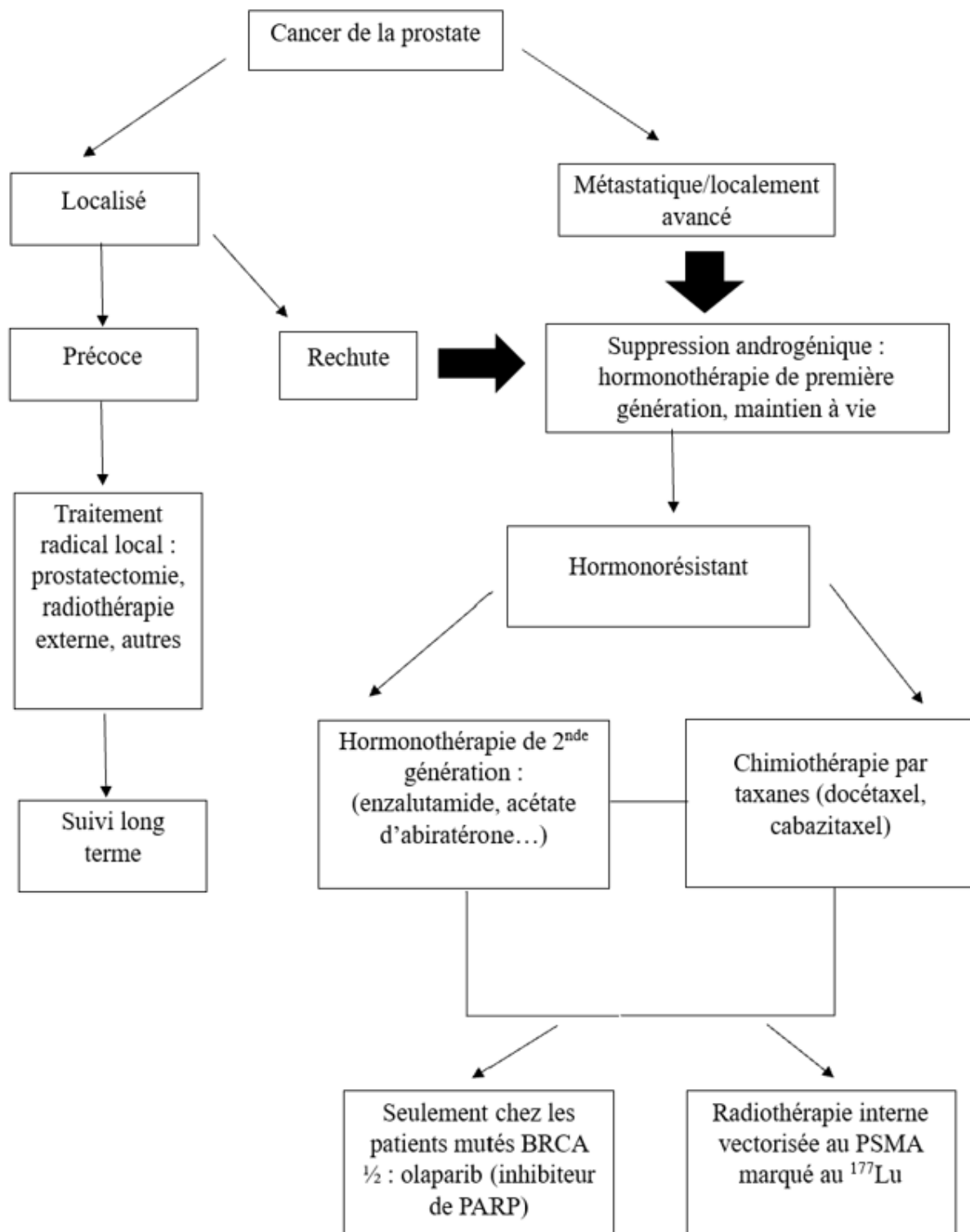


Figure 5-Logigramme simplifié de la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate en 2023

### 3. Place du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 dans la prise en charge du cancer de la prostate

#### 3.1 La radiothérapie interne vectorisée au <sup>177</sup>Lu-PSMA

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) consiste à administrer par voie intraveineuse ou par voie orale un médicament radiopharmaceutique (MRP) afin de délivrer des radiations à une tumeur cible. Son objectif est ainsi d'obtenir un effet tumoricide tout en irradiant de manière limitée les tissus sains voisins.

Deux MRP à base de lutécium-177 sont utilisés actuellement dans le traitement du CPRCm :

- le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, commercialisé sous le nom de Pluvicto®, avec Autorisation de Mise sur le Marché
- le <sup>177</sup>Lu-PSMA I&T, I&T signifiant « Imaging » and « Therapy », et également appelé <sup>177</sup>Lu-PSMA-1, actuellement disponible sous Autorisation d'Accès Compassionnel

L'efficacité et la sécurité de la RIV par Lu-PSMA-617 a été évaluée par l'étude VISION, une étude de phase III, multicentrique et randomisée dont l'objectif était de démontrer la supériorité du <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 en association au meilleur traitement standard par rapport au meilleur traitement standard seul chez les patients atteints d'un cancer de la prostate en progression, métastatique, résistant à la castration et surexprimant le PSMA (25) . Ces patients devaient avoir été traités au préalable par une chimiothérapie par taxane et par au moins une hormonothérapie anti-androgénique de seconde génération.

Les résultats ont montré une augmentation significative de la survie sans progression basée sur l'imagerie et de la survie globale lorsque le Lu-PSMA-617 est ajouté aux soins standards, avec une bonne tolérance. La littérature ne rapporte pas de différence significative entre le <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 et le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 en termes de biodistribution, d'efficacité et de toxicité (26).

### 3.2 Eligibilité des patients

Les critères d'éligibilité à la RIV par <sup>177</sup>Lu-PSMA se basent sur les recommandations de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (27) et répondent aux critères d'inclusion de l'étude VISION (25). Le diagnostic de cancer de la prostate doit être confirmé histologiquement ou cytologiquement. Les patients doivent présenter au moins une métastase, mise en évidence soit par tomodensitométrie, soit par Imagerie par Résonance Magnétique, soit par scintigraphie osseuse. De plus, les patients doivent avoir été traités préalablement par une chimiothérapie par taxane (docétaxel, cabazitaxel) ou avoir été jugés inéligibles à la chimiothérapie, et avoir reçu au moins un antiandrogène de seconde génération (abiratérone ou enzalutamide). Le status de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (28) , c'est-à-dire la capacité de la personne à effectuer des activités quotidiennes, doit être compris entre 0 et 2 (le score 0 correspondant à une capacité fonctionnelle normale).

Afin de cibler les patients pour lesquels le traitement par <sup>177</sup>Lu-PSMA sera utile, c'est-à-dire les patients qui présentent une expression suffisante du récepteur PSMA, une imagerie TEP-scanner au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 doit être réalisée avant le début du traitement.

En effet, bien que dans la plupart des adénocarcinomes prostatiques les cellules ont un métabolisme glucidique faible, le métabolisme glucidique peut se révéler hétérogène dans les CPRCm, avec certaines lésions présentant un métabolisme glucidique important lié à l'échappement thérapeutique visible en TEP FDG, mais une expression faible ou absente du PSMA au TEP  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. La présence de ces lésions discordantes va influencer la réponse à la RIV au  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA. La distinction entre une lésion positive ou négative au TEP  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 se base sur les critères PROMISE (Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation). Une lésion métastatique est considérée comme positive sur la TEP  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA si l'intensité de surexpression du PSMA de la lésion est égale ou supérieure à celle du foie et/ou si son aspect morphologique est suspect (29).

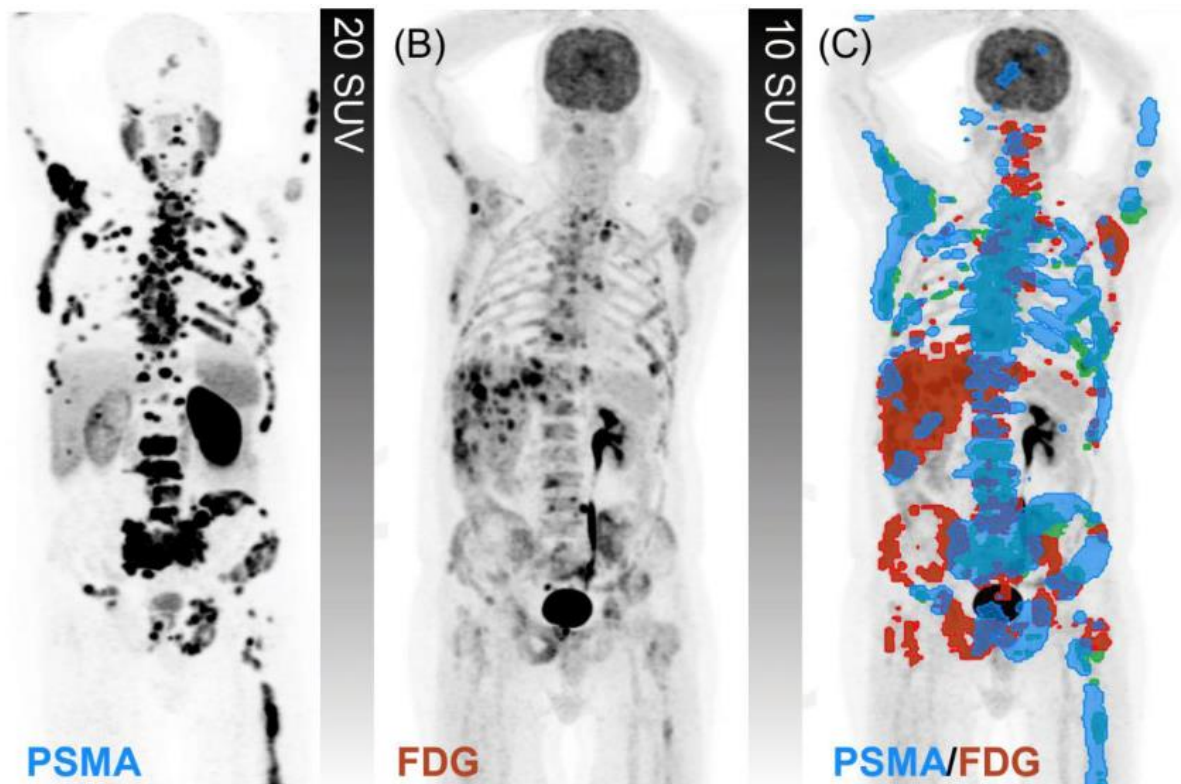


Figure 6-Images TEP d'un patient présentant des lésions discordantes en TEP-FDG (à droite) et TEP-PSMA (à gauche), avec en bleu les lésions pouvant être ciblées par le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA et en rouge les lésions ne pouvant pas être traitées par le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, d'après Hofman et al. 2018

Des analyses sanguines complètes doivent être réalisées dans les 2 semaines précédant le traitement initial au <sup>177</sup>Lu-PSMA. Plusieurs seuils de numération sanguine pour le traitement, tels que celui des polynucléaires neutrophiles >2500/L, des plaquettes >75 000/L et de l'hémoglobine >8 g/dL sont définis. En outre, le taux de créatinine doit être < 2 fois la limite supérieure de la normale et le débit de filtration glomérulaire (DFG) >30 mL/minute, tandis que le taux de transaminases hépatiques doit être < 5 fois la limite supérieure de la normale.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Une espérance de vie inférieure à 6 mois
- Un envahissement ostéo-médullaire diffus en scintigraphie osseuse
- Une obstruction des voies excrétrices urinaires
- Une épidurite non traitée
- Des métastases cérébrales non traitées
- Une fracture instable non traitée
- La présence de lésions discordantes entre la TEP/CT PSMA et la TEP/CT FDG

Le patient dispose d'une consultation pluridisciplinaire dans le cadre d'un Hôpital de Jour au cours de laquelle il est amené à interagir avec plusieurs professionnels de santé : un médecin nucléaire, un manipulateur en électroradiologie, une Infirmière de coordination (IDEC), un médecin biologiste, un médecin de la douleur, voire à l'avenir un radiopharmacien. Au cours de ces entretiens lui sont transmises les informations concernant sa prise en charge et son traitement.

## 4. Résumé des Caractéristiques du Produit du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1

### 4.1 Posologie et schéma d'administration

Le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 est administré à la posologie de 7.4 Gigabecquerel (GBq) par cycle, espacés de 6 à 8 semaines, pour une durée de 4 cycles, en fonction de la tolérance clinique du patient et de l'efficacité du traitement. La demande de renouvellement de l'AAC peut être réalisée jusqu'à 6 cures. En cas de survenue d'effets indésirables sévères, une réduction de l'activité à 5.9 GBq, un allongement de l'intervalle entre 2 cures de 6 à 10 semaines ou l'arrêt du traitement peuvent être nécessaires.

### 4.2 Administration du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1

L'administration du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 au patient sera réalisée en chambre radioprotégée par un binôme radiopharmacien/manipulateur en électroradiologie médicale comme le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 actuellement. Le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 doit être administré par voie intraveineuse via un cathéter veineux périphérique. Un rinçage à l'aide d'une solution saline doit être effectué préalablement à l'administration afin de s'assurer de la perméabilité de la voie intraveineuse et après administration pour rincer la tubulure et prévenir les variations. Le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 peut être administré par trois méthodes différentes :

- En utilisant une seringue jetable équipée d'un protège-seringue (avec pousse-seringue)
- En utilisant la méthode de perfusion par gravité (avec ou sans pompe)
- En utilisant le flacon avec une pompe à perfusion péristaltique

Dans notre centre, l'administration des médicaments radiopharmaceutiques de radiothérapie interne vectorisée se fait préférentiellement par la méthode de perfusion par gravité (voir schéma ci-après). La pompe à perfusion est réservée aux patients munis d'un cathéter veineux central de type Picc Line pour limiter le risque d'extravasation.

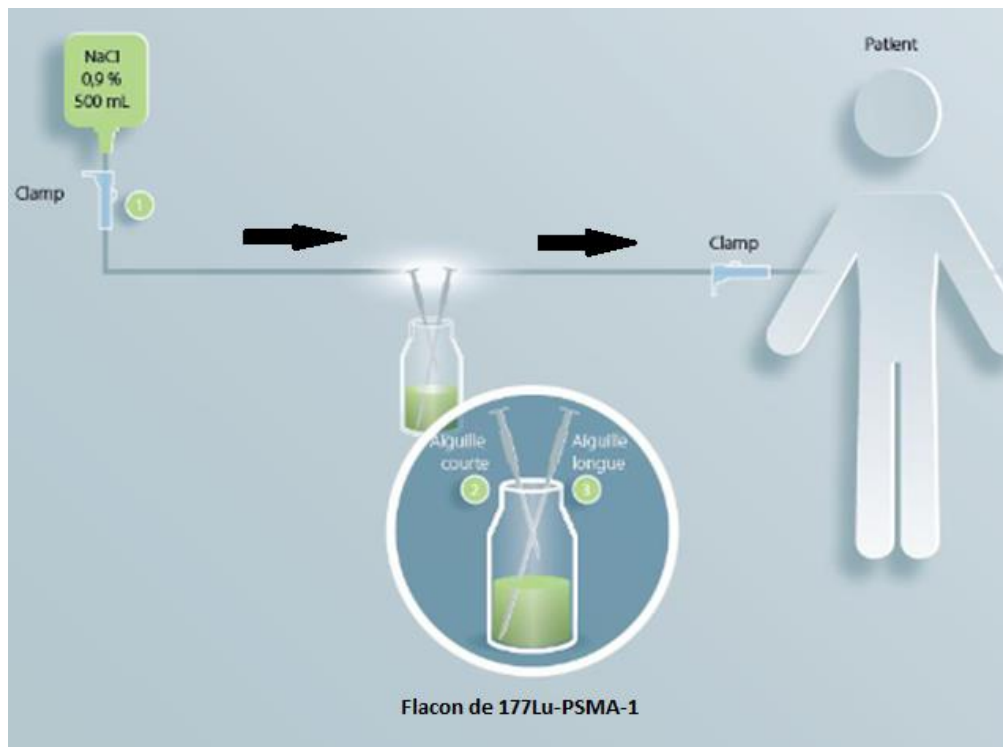


Figure 7-Schéma d'administration du  $^{177}\text{Lu-PSMA-1}$  par la méthode de perfusion par gravité

Une aiguille courte est insérée dans le flacon de  $^{177}\text{Lu-PSMA-1}$  et reliée via un cathéter à 500 mL de solution injectable stérile de chlorure de sodium 0.9%. Cette aiguille ne doit pas toucher la solution de  $^{177}\text{Lu-PSMA-1}$ . Une aiguille longue est insérée dans le

flacon en veillant à ce que le biseau touche le fond du flacon. Cette aiguille est connectée au patient via un cathéter intraveineux préalablement rempli de solution injectable stérile de NaCl 0.9%. Un clamp est utilisé pour réguler le flux de NaCl via l'aiguille courte qui va entraîner la solution de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 vers le patient via le cathéter intraveineux relié à l'aiguille longue. Pendant la perfusion, le flux de solution de NaCl va augmenter la pression dans le flacon de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1, ce qui va faciliter l'écoulement du MRP dans le cathéter inséré dans la veine périphérique du patient. Pour assurer une administration complète, le flacon de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 doit être maintenu à pression constante. Le niveau de solution dans le flacon doit rester constant et doit donc être surveillé pendant toute la durée de la perfusion.





L'exposition des opérateurs aux rayonnements ionisants est limitée en utilisant des équipements de protection individuels (tablier plombé, cache-thyroïde plombé) et collectifs (paravent plombé, pot plombé). De plus, un appareil de mesure de la contamination radioactive de type ictomètre est mis à disposition des opérateurs afin de pouvoir contrôler leurs mains en sortie de chambre.

Concernant la radioprotection du patient, compte-tenu de l'élimination essentiellement urinaire du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1, le patient est invité à s'hydrater le plus possible par voie orale et à uriner fréquemment afin de limiter l'exposition de la vessie aux rayonnements ionisants. L'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) a émis en 2014 des recommandations concernant les conditions d'autorisation des services de médecine nucléaire pour la détention et l'utilisation du lutécium-177. Ces recommandations imposaient un recueil des urines du patient dans des cuves de décroissance dès la fin de l'administration et ce pendant une durée de 24 heures. La réévaluation de ces recommandations en 2020 a réduit la durée du recueil à une durée minimale de 6 heures, ce qui rend possible l'administration du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 en ambulatoire (30). Après l'administration, des consignes de radioprotection à respecter à sa sortie sont données au patient. Elles visent à protéger l'entourage direct du patient et l'environnement. Elles sont identiques à celles décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du Pluvicto® (31). Les déchets générés sont acheminés de la chambre vers le local de décroissance par la personne en charge des aspects de radioprotection. Ces déchets sont ensuite gérés suivant la procédure institutionnelle relative au circuit des autres déchets radioactifs.

### 4.3. Surveillance du traitement

#### 4.3.1. Surveillance clinique

La surveillance clinique d'un patient traité par RIV au lutécium-177 est réalisée via des consultations médicales à mi-cure, soit toutes les 3 semaines. Au cours de ces consultations, le médecin contrôle l'état général du patient, la présence d'une amélioration du contrôle antalgique, la tolérance clinique du traitement et la survenue d'éventuels effets indésirables en particulier les effets indésirables digestifs (hyposialie, nausées, vomissements). Une consultation de suivi à 3 mois de la dernière cure est réalisée

#### 4.3.2. Surveillance biologique

La surveillance biologique du traitement repose sur des analyses qui doivent être réalisées avant chaque administration et 3 semaines après chaque administration. Ces analyses doivent être poursuivies après le dernier cycle si cliniquement pertinent. Ces analyses comportent :

- Une évaluation de la fonction hépatique : alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline, albuminémie, bilirubine totale
- Une évaluation de la fonction rénale : créatinine sérique ou estimation du débit de filtration glomérulaire

- Une évaluation des paramètres hématologiques : hémoglobine, NFS, numération plaquettaire

#### 4.3.3. Evaluation de la réponse au traitement

La réponse biochimique est évaluée en termes de taux sérique du PSA.

Une réponse biochimique partielle est définie comme une diminution du taux de PSA sérique de  $\geq 50\%$  par rapport à la valeur initiale avant traitement. Une maladie stable est définie comme une variation intermédiaire du taux de PSA sérique entre  $-50\%$  et  $+25\%$ . Une maladie en progression est définie selon les critères du Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) comme une augmentation du taux de PSA sérique de  $\geq 25\%$  et d'au moins 2 ng/mL.

La réponse au traitement basée sur l'imagerie est évaluée par imageries TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 et TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG, réalisées 6 à 8 semaines après le 6<sup>ème</sup> cycle de RIV. En cas de suspicion de progression, ces examens d'imagerie peuvent être réalisés avant le 6<sup>ème</sup> cycle de RIV en fonction des créneaux disponibles. Une scintigraphie post-traitement (24 heures après administration du MRP) est réalisée après la 1<sup>ère</sup> cure et après la 4<sup>ème</sup> cure. Elle permet d'évaluer l'accumulation du radiotraceur dans les cellules tumorales prostatiques. La place de l'imagerie TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 et de l'imagerie TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG dans le bilan post-traitement est encore débattu à l'heure actuelle.

#### 4.4. Effets indésirables

Il existe à ce jour peu de données de la littérature concernant les effets indésirables du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 (comme le montre le tableau 1).

Référence de l'étude	Année de publication	Type d'étude	Nombre de patients	Age moyen	Durée de suivi médiane après le dernier cycle (mois)	Dose reçue par cycle	Nombre de cycles	Intervalle entre chaque cycle (Semaines)
(32)	2019	R, M	100	72 ans	9.5 (Intervalle de 7.0-16.3)	7.4 GBq	1-6 (médiane de 2)	6 à 8
(38)	2016	R, M	56	72 ans	15 (Intervalle de 6-28)	5.76 GBq	1-6 (médiane de 1.5)	Personnalisé
(33)	2018	R, M	20	71 ans	17	5.5 GBq	1-4	8
(34)	2016	R, M	22	71 ans	8	7.4 GBq	1-4	8
(35)	2022	P, M	40	67.8	2-20	3.70-14.43 GBq	1-5 (médiane de 2 cycles)	10
(36)	2019	P, M	20	70	3	6.6 GBq	1-4	6-8
(37)	2021	R, M	51	71	13.2	6.1 GBq	3-9	8

*Tableau 1-Liste des études cliniques rapportant les effets indésirables du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés concernent les organes qui expriment de manière physiologique les récepteurs du PSMA, comme les glandes salivaires, ou bien les organes qui n'expriment pas le PSMA mais qui sont très radiosensibles, comme la moelle osseuse. L'étude de Heck et al. qui comporte la plus grande cohorte de patients (N=100) montre la survenue d'une hématotoxicité de grade

3-4 avec une anémie, une thrombopénie et une neutropénie chez respectivement 9%, 4% et 6% des patients (32). La sécheresse buccale ou xérostomie est le principal effet indésirable rapporté dans les autres études et est dans la grande majorité des cas réversible, en trois à quatre semaines (38) (33) (34) (35) (37). Certains effets indésirables sont moins fréquemment rapportés comme la fatigue ou la somnolence (35) (37). Aucune néphrotoxicité n'est rapportée dans la littérature.

Référence de l'étude	Hématotoxicité grade 1-2	Hématotoxicité grade 3-4	Néphrotoxicité grade 1-2	Néphrotoxicité grade 3-4	Xérostomie	Autres EI
(32)	0	Anémie (9%) Thrombopénie (4%) Neutropénie (6%)	0	0	0	0
(38)	Leucopénie (16%)	0	0	0	4%	0
(33)	Anémie (10%) Neutropénie (10%) Thrombopénie (5%)	Anémie (10%) Neutropénie (15%) Thrombopénie (5%)	0	0	10%	0
(34)	Anémie (32%) Thrombopénie (25%)	0	0	0	37%	0
(35)	0	Anémie (12.5%) Leucopénie (2.5%) Thrombopénie (12.5%)	0	0	15%	Fatigue (7.5%) Somnolence (5%)
(36)	0	Anémie (15%) Thrombopénie (10%) Neutropénie (15%)	0	0	0	0
(37)	Anémie (63%) Leucopénie (15.6%) Thrombopénie (17.6%)	Leucopénie (2%)	13.7%	0	3.5%	Fatigue (20%)

Tableau 2-Synthèse des effets indésirables de la RIV au <sup>177</sup>Lu-PSMA-1

## **Partie III** : Elaboration du Dossier du Médicament Expérimental pour le radiomarquage en routine du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1

### 1. Place du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 : accès compassionnel et préparation magistrale

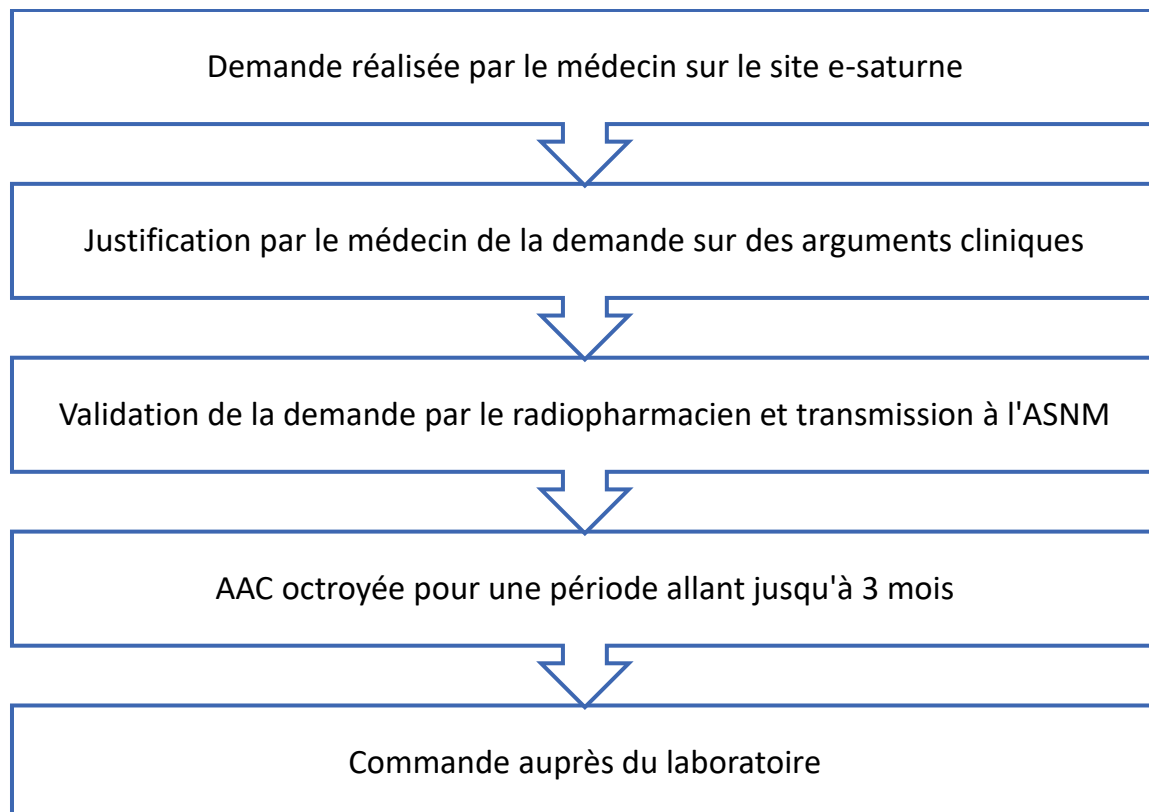
#### 1.1. Accès dérogatoire du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 : Autorisation d'Accès Compassionnel

En France, les patients en situation d'impasse thérapeutique peuvent bénéficier à titre exceptionnel et temporaire de certains médicaments n'ayant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché dans l'indication concernée. Pour bénéficier de cet accès dérogatoire, la pathologie traitée doit être rare, grave ou invalidante et il ne doit pas exister de traitement approprié disponible sur le marché. En outre, l'efficacité et la sécurité du médicament doivent être fortement présumées au regard des données cliniques disponibles.

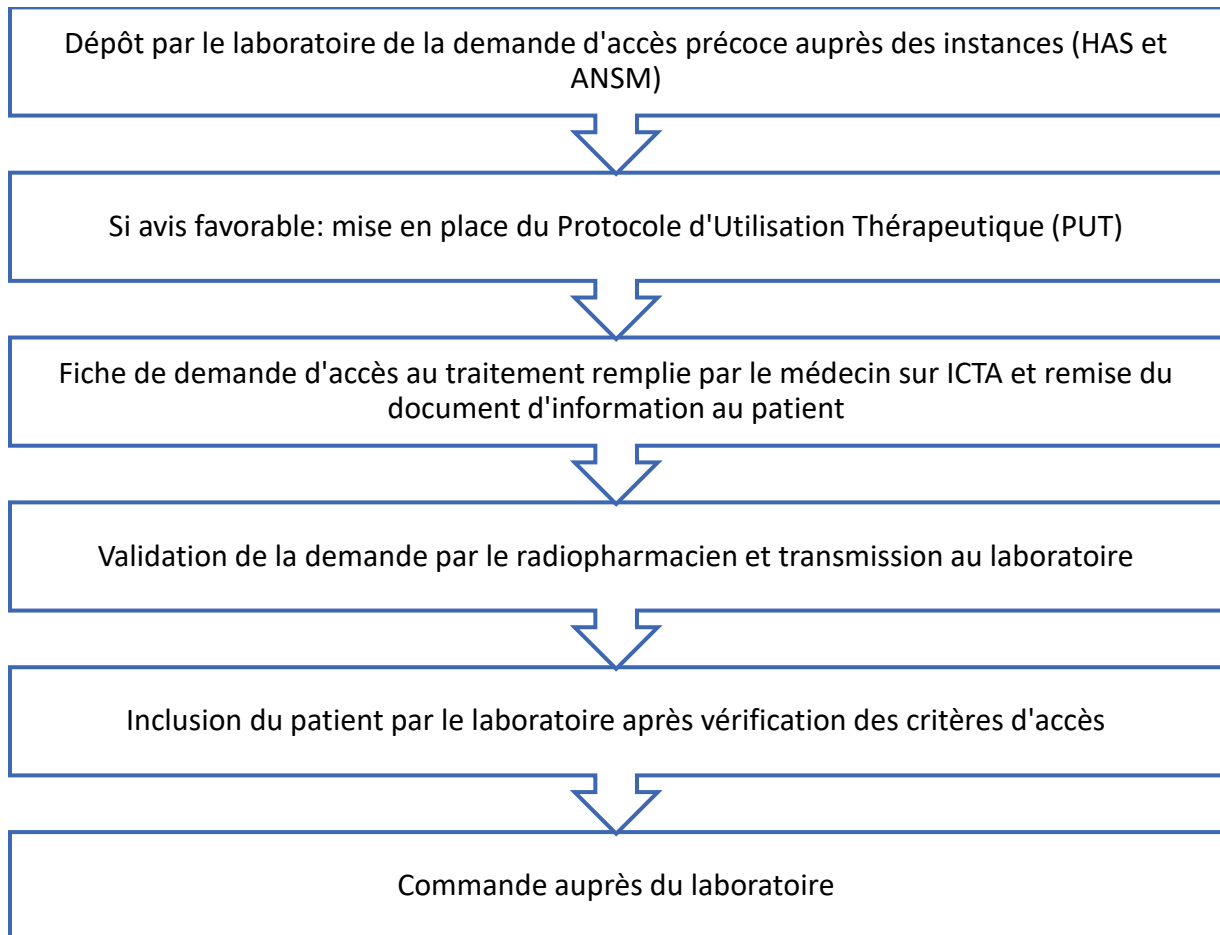
Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021, ces médicaments font l'objet de 2 dispositifs distincts d'accès et de prise en charge par l'Assurance Maladie : l'accès précoce et l'accès compassionnel. Le premier vise les médicaments susceptibles d'être innovants répondant à un besoin thérapeutique non couvert, et pour lesquels le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'AMM. Le deuxième vise les médicaments non destinés à obtenir une AMM mais qui répondent de manière satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert. Ainsi, l'accès compassionnel concerne des médicaments pour lesquels le laboratoire n'a pas de stratégie commerciale. L'AAC est délivrée par l'ANSM sur demande d'un prescripteur pour un patient donné.

Le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 est utilisé dans le cadre de l'accès compassionnel. Le prescripteur dépose sa demande d'AAC auprès de l'ANSM via la plateforme e-Saturne. Un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et de recueil de données élaboré par l'ANSM est mis en place pour chaque patient traité par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1. Celui-ci regroupe les informations concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1.

- Demande d'accès compassionnel :



- Demande d'accès précoce :





Médicament radiopharmaceutique	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617 (Pluvicto®)	ITG-PSMA-1
Statut du médicament	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Actuellement disponible sous AAP pré-AMM</li> <li>✓ En procédure d'AMM centralisée depuis décembre 2022</li> <li>✓ Avis favorable de la HAS le 19 avril 2023 concernant le remboursement du Pluvicto® dans l'indication de l'AMM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Service Médical Rendu I</li> <li>- Amélioration du Service Médical Rendu III</li> </ul> </li> </ul>	AAC
Date obtention AAP/AAC	13/07/2022	01/07/2021
Laboratoire titulaire de l'AAP/AAC	Advanced Accelerator Applications	ITG Isotope Technologies Garching GmbH
Indications de l'AAP/AAC	<b>En association</b> avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes pour le <b>traitement de troisième ligne</b> de patients adultes atteints d'un <b>CPRCm, progressif, positif au PSMA</b> , qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane	Tumeur maligne de la prostate
Indications remboursées au titre de l'AAP/AAC (Avis de la Commission de Transparence de la HAS)	<b>En association</b> avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes pour le <b>traitement de troisième ligne</b> de patients adultes atteints d'un <b>CPRCm, progressif, positif au PSMA</b> , qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane	Tumeur maligne de la prostate
Remboursement	Dans le cadre de l'AAP : prise en charge automatique à 100% par l'Assurance Maladie, dès obtention de l'AAP	Dans le cadre de l'AAC : prise en charge automatique à 100% par l'Assurance Maladie, dès obtention de l'AAC

Tableau 2- Comparaison du Pluvicto® et du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 d'un point de vue réglementaire

Les données réglementaires concernant le remboursement du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 et du Pluvicto® sont détaillées dans la partie IV de ce manuscrit.

## 1.2. Contexte réglementaire relatif à la fabrication du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1

Deux référentiels majeurs sont à disposition des pharmaciens pour garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques en décrivant les exigences à respecter : d'une part les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), d'autre part les Pharmacopées Françaises et Européennes. Ces textes constituent des références législatives opposables lors des inspections effectuées par les autorités compétentes. Les BPF, qui constituent la transposition en droit français des Good Manufacturing Practice (GMP), sont les bonnes pratiques applicables à l'échelle industrielle (39). Ainsi, selon l'article L5121-1-1 du Code de la Santé Publique (40), tous les médicaments produits à échelle industrielle et toutes les matières premières nécessaires à la préparation d'un médicament produit à échelle plus restreinte doivent suivre ces bonnes pratiques. Les BPF définissent également les niveaux requis de propreté particulière des salles de préparation en fonction de la nature du produit et du procédé de fabrication employé.

Les BPP correspondent aux bonnes pratiques applicables à la production de préparations réalisées en petites séries avec un seuil maximal fixé à 300 unités par lot, ce qui correspond à la production réalisée dans les Pharmacies à Usage Intérieur, et notamment à la préparation de médicaments radiopharmaceutiques. Elles sont composées d'un corpus général de 9 chapitres : un 1<sup>er</sup> chapitre relatif au management du système qualité pharmaceutique, un 2<sup>ème</sup> relatif au personnel, un 3<sup>ème</sup> relatif aux locaux et au matériel, un 4<sup>ème</sup> sur la documentation, un 5<sup>ème</sup> relatif aux opérations conduisant à la réalisation d'une préparation pharmaceutique, un 6<sup>ème</sup> relatif aux contrôles de la qualité

pharmaceutique, un 7<sup>ème</sup> relatif aux activités de sous-traitance, un 8<sup>ème</sup> relatif aux réclamations et rappels de préparations pharmaceutiques, et enfin un 9<sup>ème</sup> chapitre portant sur l'auto-inspection. Les BPP comportent également 4 lignes directrices ainsi que des annexes.

Ce sont des lignes directrices à respecter pour toute fabrication de médicament à usage humain ou vétérinaire, qu'il soit expérimental ou commercial. La fabrication englobe à la fois la réception des matières premières, la production, le conditionnement, l'étiquetage, le ré étiquetage, les contrôles qualités, la libération, le stockage et la distribution des substances actives. (41).

Les BPP stipulent notamment que la préparation de médicaments stériles, dont fait partie la préparation finale de 177Lu-PSMA-1, doit être réalisée dans une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC), c'est-à-dire une zone dont les caractéristiques microbiologiques et particulières sont maîtrisées. Les ZAC sont classées de A à D, en fonction du nombre maximal autorisé de particules par unité de volume dans la zone. La figure 5 ci-dessous montre les caractéristiques particulières de ces différentes zones au repos et en activité.

	Nombre maximal autorisé de particules d'une taille supérieure ou égale à 0,5 µm		
	Au repos (par m <sup>3</sup> )	En activité (par m <sup>3</sup> )	Classification ISO (au repos/en activité)
Classe			
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Non défini	8

Figure 9- Caractéristiques particulières des 4 zones à atmosphère contrôlée

De nouvelles BPP ont été publiées en septembre 2022 pour une application au 20 septembre 2023 (41). D'ici là les BPP en vigueur sont celles publiées en 2007. La ligne directrice des BPP spécifique à la préparation des MRP (LD4) est actuellement en attente de publication : elle tiendra compte notamment des nouveaux modes de préparation comme la préparation à partir d'automates de radiosynthèse.

La Pharmacopée Européenne, dont la version actuellement en vigueur est la 11<sup>ème</sup> édition, est un ouvrage scientifique qui décrit les normes à respecter par l'ensemble des états membres de l'Union Européenne pour la préparation des médicaments. Ces normes traitent des compositions qualitative et quantitative des préparations terminées ainsi que celles des Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP) utilisées dans l'industrie pharmaceutique et dans les PUI. Les contrôles qualités à effectuer sur la préparation finale sont également abordés dans ces textes.

La Pharmacopée Française actuellement en vigueur est la 11<sup>ème</sup> édition et contient uniquement les textes et monographies complémentaires à la Pharmacopée Européenne. Elle est constituée exclusivement des textes nationaux applicables sous la forme d'arrêtés ministériels et publiés au Journal Officiel de la République Française (42). Elle regroupe sous forme de monographies l'ensemble des caractéristiques assurant une qualité optimale pour chaque médicament référencé, notamment les critères de pureté des matières premières et des préparations ainsi que leurs méthodes d'analyse. Concernant les médicaments radiopharmaceutiques, il est nécessaire de se référer à la monographie générale et aux monographies particulières qui définissent le mode de production, l'identification, la pureté radionucléidique, la pureté radiochimique, la

radioactivité spécifique, la pureté chimique, la stérilité, la recherche d'endotoxines bactériennes et pyrogènes, le mode de conservation et l'étiquetage (43).

Le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 est un médicament radiopharmaceutique qui possède le statut de préparation magistrale, c'est-à-dire qu'il est préparé extemporanément selon une prescription médicale et destiné à un malade donné. Il possède également le statut de préparation hospitalière car il s'agit d'un médicament pour lequel il n'existe pas de spécialité disponible (40). En tant que préparation hospitalière, sa fabrication doit se conformer à la fois aux exigences de la Pharmacopée Européenne et des BPP. Toutes les matières premières à usage pharmaceutique utilisées pour nos marquages répondent aux normes GMP (Good Manufacturing Practice)/BPF.

Enfin, la fabrication du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 suit les recommandations de l'International Conference on Harmonization (ICH). Il s'agit d'une organisation internationale qui a pour mission d'harmoniser les exigences de qualité à appliquer sur les produits pharmaceutiques. Différentes étapes clés sont décrites telles que la réalisation d'études de stabilité, les seuils pertinents pour les tests d'impuretés et la qualité pharmaceutique basée sur les bonnes pratiques de fabrication. L'ICH donne aussi des directives concernant la sécurité et l'efficacité (44).

## 2. Rédaction du Dossier du Médicament Expérimental

### 2.1. Aspect réglementaire

Selon l'article L5121-1-1 du Code de la Santé Publique (40), un médicament expérimental concerne « tout principe actif sous une forme pharmaceutique, expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale ». Un médicament expérimental disposant d'une AMM ne nécessite pas la rédaction d'un DME. La soumission d'un DME à l'ANSM est obligatoire pour les médicaments faisant l'objet d'une AAC ou d'une AAP. Il s'agit d'une spécificité française en radiopharmacie hospitalière. Cette obligation permet de garantir la qualité pharmaceutique des médicaments radiopharmaceutiques qui n'ont pas d'AMM.

Un DME est composé de trois parties distinctes qui font la synthèse de toutes les informations disponibles sur le médicament expérimental :

- Une première partie dédiée aux données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique des matières premières et du produit fini
- Une deuxième partie réservée aux données non cliniques obtenues à partir des études pharmacologiques et de toxicité
- Une troisième partie portant sur les données cliniques

Pour les médicaments faisant l'objet d'une AAC, comme c'est le cas du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1, seule la première partie est requise. Pour notre travail de thèse, nous avons soumis les 3 parties du DME à l'ANSM. Par souci de concision, nous traiterons uniquement de la première partie dans le présent manuscrit.

## 2.2. Rédaction du DME du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1

### 2.2.1. Informations générales : matières premières utilisées pour le radiomarquage du PSMA-1 au lutécium-177

Le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 est produit en complexant le lutécium-177 (émetteur bêta-) avec le précurseur froid PSMA-1. Son nom chimique est  $^{177}\text{Lu}$ -(R)-DOTAGA(Lu)-D-Tyr(3-Iodo)-D-Phe-D-Lys[Sub-Glu-CO-Lys] ou Glu-CO-Lys[(Sub)DLys-DPhe DTyr(3Iodo)-DOTAGA] trifluoroacetate. Son nom usuel est  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 mais il peut être également appelé  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA-(l-y)fk(Sub-KuE),  $^{177}\text{Lu}$ -ITG-PSMA-1 ou encore  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA I&T.

Le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 est une petite molécule à base d'urée qui inhibe l'antigène de la membrane prostatique spécifique (PSMA). La conjugaison du lutécium-177 se fait par l'intermédiaire du chélateur DOTAGA, et une chaîne latérale lipophile qui va favoriser l'interaction avec le site de liaison actif du PSMA. Le DOTAGA possède une cinétique de complexation rapide et une grande stabilité des complexes formés in vitro et in vivo, et sa lipophilie est favorisée par le site de liaison actif du PSMA, ce qui en fait un très bon chélateur pour le lutécium-177.

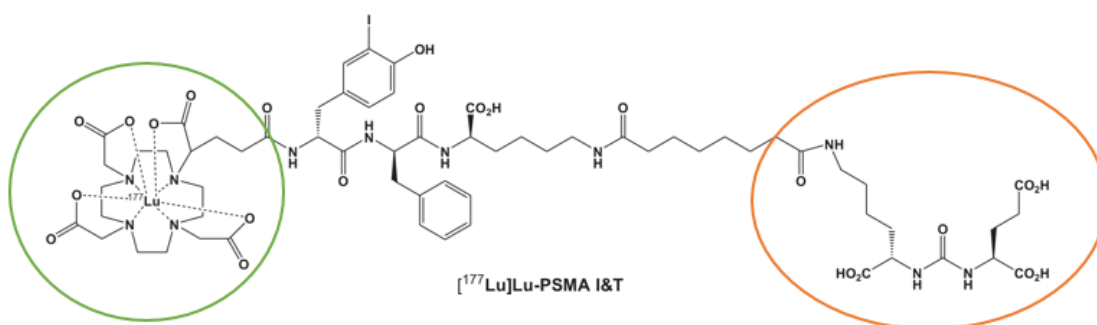


Figure 10. Structure chimique du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 ; En vert : chélateur (cage DOTAGA) ; en orange : motif de liaison au récepteur PSMA (motif Glu-urée-lysine)

Les **matières premières** pharmaceutiques à usage pharmaceutiques (MPUP) utilisées pour le radiomarquage du PSMA-1 au lutécium-177 sont les suivantes :

- Le lutécium-177, fabriqué par le laboratoire ITM Medical Isotopes GmbH situé en Allemagne et commercialisé sous le nom d'EndolucinBeta®
- Le précurseur chimique PSMA-1, fabriqué par le laboratoire HUAYI Isotopes Co., ensuite analysé et requalifié par le laboratoire ITM Medical Isotopes GmbH
- Les excipients (soluté physiologique NaCl 0.9% et acide ascorbique), fabriqués par le laboratoire ITM Medical Isotopes GmbH

Le <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 est formulé dans un mélange de soluté physiologique NaCl 0.9% et d'acide ascorbique de pH = 4,5 (18/2 V/V). Le soluté physiologique agit comme diluant isotonique du produit final. L'acide ascorbique a un rôle de tampon facilitateur de la réaction de complexation et par ses propriétés antioxydantes (captation des radicaux libres oxydants) permet de limiter la radiolyse du principe actif.

Toutes les matières premières sont conformes aux monographies de la Pharmacopée Européenne. Il n'existe pas de monographie à la Pharmacopée Européenne pour le PSMA-1, nous nous référons au chapitre général 51900 de la Pharmacopée Européenne et à la monographie générale des préparations radiopharmaceutiques (Ph. Eur. 0125).

Nom de la matière première	Référence Pharmacopée Européenne	Fournisseur
<b>ITG-PSMA-1</b>	Ph. Eur. 2902	ITM Medical Isotope GmbH
<b>Lutécium-177 chlorure pour marquage (<sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub>) EndolucinBeta®</b>	Ph. Eur. 2798	Curium-Austria (ITM Medical Isotope GmbH)
<b>Acide ascorbique</b>	Ph. Eur. 0253	ITM Medical Isotope GmbH
<b>Chlorure de sodium NaCl 0.9%</b>	Ph. Eur. 0193	Fresenius Kabi

Tableau 3-Matières premières employées dans la formulation et la synthèse du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1



Le lutécium-177 est un radionucléide qui se désintègre par émission d'un  $\beta^-$  avec une demi-vie de 6,647 jours en émettant majoritairement des rayonnements  $\beta^-$  d'une énergie maximale de 0,498 MeV et des rayonnements  $\gamma$  de 0,208 MeV (11,0 %) et 0,113 MeV (6,4 %). Le produit de décroissance du lutécium-177 est l'hafnium-177 stable.

Les propriétés physiques du lutécium-177, émetteur à la fois  $\gamma$  et  $\beta^-$ , en font un bon candidat pour des applications théranostiques. Cette double utilisation diagnostique et thérapeutique permet à la fois de voir les lésions par scintigraphie et de les traiter par radiothérapie métabolique. Le tableau 3 ci-dessous résume les caractéristiques principales du lutécium-177.

Lutécium-177	
<b>Période</b>	6,647 jours
<b>Principales émissions</b>	$\beta^-$ ; $\gamma$ ; électrons (cortège électronique)
<b>Energies maximales et abondances des particules bêta</b>	177 keV (11%) ; 384 keV (9%) ; 497 keV (79%)
<b>Energies et abondances des photons gamma</b>	55 keV (5%) ; 113 keV (6%) ; 208 keV (11%)
<b>Groupe de risque (selon le guide Delacroix)</b>	4
<b>Activité massique maximale théorique (n.c.a)</b>	$4,07 \cdot 10^{15} \text{ Bq} \cdot \text{g}^{-1}$

*Tableau 4- Caractéristiques principales du lutécium-177*

Il existe actuellement deux voies de production du  $^{177}\text{Lu}$  :

- Une voie de production dite « **directe** », avec entraîneur ajouté, où le  $^{177}\text{Lu}$  est obtenu par irradiation d'une cible enrichie en  $^{176}\text{Lu}$  avec des neutrons dans un réacteur nucléaire. Cette voie de production est très efficace en raison de sa simplicité et de son rendement élevé, avec seulement 5% de perte de matière dans le processus. Cependant, la présence de  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  avec une demi-vie de 160 jours

peut représenter un défi pour la gestion des déchets radioactifs puisque ceux-ci doivent être stockés au moins pendant 10 périodes, jusqu'à ce que la radioactivité totale des déchets soit inférieure à deux fois le bruit de fond (45). Cette méthode est utilisée par le laboratoire Advanced Accelerator Applications pour la production du  $^{177}\text{Lu}$  contenu dans le Lutathera®.

- Une voie de production dite « **indirecte** », sans entraîneur ajouté, où le  $^{177}\text{Lu}$  est obtenu par irradiation à l'aide d'une source de neutrons d'une cible d'ytterbium ( $^{176}\text{Yb}$ ) hautement enrichi (>99%). La réaction nucléaire de production est :  $[^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow (\beta^-) \rightarrow ^{177}\text{Lu}]$ . Cette méthode de production permet d'éviter la formation de  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  de longue période radioactive comme contaminant. Le rendement de cette méthode de production est cependant plus faible que celui obtenu par la méthode directe et elle nécessite une séparation radiochimique complexe entre le Yb-176 et le  $^{177}\text{Lu}$  (45). Cette méthode est utilisée par ITG pour la production de l'EndolucinBeta® et du Pluvicto®.

Les caractéristiques du précurseur pour radiomarquage EndolucinBeta® et du précurseur ITG PSMA-1 sont résumées dans les tableaux 4 et 5 ci-après.

Solution pour radiomarquage de chlorure de non-carrier added (n.c.a.) <sup>177</sup> Lu. (EndolucinBeta 40 GBq/mL®)	
<b>Définition</b>	Solution contenant le lutécium-177 sous la forme de chlorure de lutécium dans l'acide chlorhydrique 0,04 M (LuCl <sub>3</sub> )
<b>Apparence</b>	Solution limpide, incolore
<b>Identité</b>	Période de 6,647 jours
<b>Ph</b>	1-2
<b>Pureté radionucléidique</b>	La spectrométrie gamma montre la présence de lutécium-177 > 99,9% de la radioactivité totale. <sup>175</sup> Yb < 0,01% ; autres éléments radioactifs : < 0,01%
<b>Impuretés chimiques</b>	Fe ≤ 0,25 µg/GBq, Cu ≤ 0,5 µg/GBq Zn ≤ 0,5 µg/GBq, Pb ≤ 0,5 µg/GBq, <sup>176</sup> Yb ≤ 0,1 µg/GBq Impuretés totales ≤ 0,5 µg/GBq
<b>Pureté radiochimique</b>	≥ 99,0% de <sup>177</sup> LuCl <sub>3</sub>
<b>Endotoxines bactériennes</b>	<175 EU/ dose (mL)
<b>Stérilité</b>	Stérile (autoclavage terminal)

Tableau 4-Caractéristiques générales du précurseur radioactif EndolucinBeta®

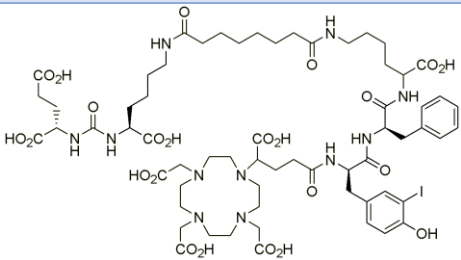
Précurseur ITG PSMA-1	
<b>Nom</b>	ITG-PSMA-1 / PSMA I&T
<b>Définition</b>	Poudre lyophilisée contenant 0.115 µg de PSMA I&T dans un flacon en verre stérile dépourvu de contaminants métalliques
<b>Apparence</b>	Poudre blanche
<b>Structure chimique</b>	
<b>Formule chimique</b>	C <sub>63</sub> H <sub>92</sub> IN <sub>11</sub> O <sub>23</sub>
<b>Nom chimique</b>	Glu-CO-Lys[(Sub)DLys-DPhe-DTyr(3I)-DOTAGA] trifluoroacétate
<b>Impuretés chimiques</b>	Déterminées par HPLC, total < 3%
<b>Contenu peptidique</b>	Déterminé par HPLC [115 – 126,6] µg
<b>Masse molaire</b>	Déterminée par HPLC/MS
<b>Présence de trifluoroacétate</b>	< 20 %
<b>Endotoxines bactériennes</b>	< 10 EU/ flacon
<b>Biocharge</b>	TAMC < 10 <sup>2</sup> UFC / flacon TYMC < 10 <sup>1</sup> UFC / flacon

Tableau 5 – Caractéristiques générales du peptide précurseur PSMA-1

### 2.2.2. Fabrication du $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1

La fabrication du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 est réalisée dans le laboratoire de préparation des médicaments radiopharmaceutiques au sein du service de médecine nucléaire par un binôme radiopharmacien/manipulateur en électroradiologie médicale.

Le radiomarquage du PSMA-1 est réalisé à l'aide d'un automate GAIA-LUNA de la société Raytest. Celui-ci est placé dans une enceinte plombée adaptée aux rayonnements de haute énergie, et munie d'un flux d'air laminaire vertical. Au repos, la classe d'air obtenue à l'intérieur de l'enceinte est une classe A (ISO 5), elle-même placée dans un environnement de travail de classe C. La séquence de synthèse a été créée au préalable et validée par le fournisseur. Elle suit les normes GMP : aucune modification de la séquence n'est possible.

L'étanchéité du kit est testée à une pression supérieure à 2000 mbar pendant 200 secondes avant de débiter le marquage radioactif. Le peptide PSMA-1 dilué dans le tampon ascorbate est transféré dans le flacon de réaction placé dans le four de l'automate, flacon qui contient la solution de chlorure de  $^{177}\text{Lu}$ . Le flacon de réaction est porté à  $85^{\circ}\text{C}$  pendant 20 minutes pour le radiomarquage puis refroidi à  $40^{\circ}\text{C}$ . Le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 obtenu est ensuite filtré pour stérilisation sur filtre  $0,22\ \mu\text{m}$ . Un test d'intégrité du filtre de stérilisation est réalisé après la préparation du peptide radiomarqué. La procédure opérationnelle standardisée est présentée en annexe 1.



*Figure 11-Photographie du montage de radiomarquage du PSMA-1 au lutécium-177 au Centre Henri Becquerel*

### 2.2.3. Réalisation des 3 lots de validation

La validation du procédé de fabrication est nécessaire afin de prouver que le procédé est efficace, reproductible et permet de produire une préparation finale conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies. Pour ce faire, un minimum de 3 lots de la préparation terminée doit être fabriqué dans des conditions de routine. Les 3 lots doivent remplir toutes les spécificités et serviront de référence et seront enregistrés dans le dossier demandé lors du dépôt du DME auprès de l'ANSM.

#### 2.2.4. Contrôles qualité des 3 lots de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1

Les méthodes et les spécifications des contrôles de la préparation finale se basent sur la monographie en vigueur de la Pharmacopée Européenne (« Préparations Radiopharmaceutiques » n°0125 Pharmacopée Européenne version 10.0(61). Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous :

ESSAI	METHODE	SPECIFICATION
Aspect	Inspection visuelle	Solution limpide, incolore, sans particules visibles
pH	Bandelette pH (Ph. Eur. 1178900)	4 – 6
Concentration en acide ascorbique	Contrôle visuel semiquantitatif sur bandelette MQuant®	> 7mg/mL
Identification TEST A. Energie des photons gamma  TEST B. Période  TEST C. Identification radiochimique	Spectrométrie gamma (Ph. Eur. 2.2.66)  Activimètre (Ph. Eur. 2.2.66)  CLHP (Ph. Eur. 2.2.29)	113 keV ; 208 keV  6.65 jours +/- 10%  T <sub>R</sub> standard ( <sup>175</sup> Lu-PSMA-1 « froid ») similaire au T <sub>R</sub> du produit fini +/- 5%
Pureté radiochimique <sup>177</sup> Lu—PSMA-1  Pureté radiochimique <sup>177</sup> Lu—PSMA-1	CLHP (Ph. Eur. 2.2.29)  CCM (Ph. Eur. 2.2.27)	<sup>177</sup> Lu libre ≤ 3% <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 ≥ 97%  <sup>177</sup> Lu libre ≤ 5% <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 ≥ 95%
Radioactivité	Activimètre (Ph. Eur. 2.2.66)	8 GBq ± 15%
Stérilité	Essai de stérilité (Ph. Eur. 2.6.1 et 0125)	Stérile
Intégrité du filtre	Test du point de bulle	> 2.9 bars
Endotoxines bactériennes	Recherche d'endotoxines par LAL-test (Ph. Eur. 2.2.66)	< 6.25 UI/mL

### *Tableau 5-Méthodes et spécifications des contrôles qualités du produit fini*

Les **caractères organoleptiques** ont été évalués par un contrôle visuel de la préparation finale. Les 3 solutions préparées étaient limpides et sans particules visibles.

Le **pH** a été déterminé par une lecture sur bandelette de papier pH acide en y déposant quelques gouttes de la préparation finale sur la zone réactionnelle. Pour les 3 lots réalisés, le pH était de 4.5 ce qui est conforme avec les spécifications de la Pharmacopée.

La **concentration en ascorbate** dans la préparation finale a été déterminée par une méthode semiquantitative après dépôt d'environ 5  $\mu$ L de la préparation finale diluée au 1/10<sup>ème</sup> sur la zone réactionnelle de la bandelette. Après le virage de l'indicateur coloré, on identifie la zone colorée de l'étiquette se rapprochant le plus de la couleur de la zone réactionnelle. Pour les 3 lots préparés, la concentration en ascorbate était d'environ 10mg/L ce qui est conforme aux spécifications (voir la procédure en Annexe 5).

Concernant l'**identification du lutécium-177**, 2 pics gamma principaux de 122 keV et de 208keV ont été mis en évidence après lecture de bandelette de CCM au radiochromatographe.

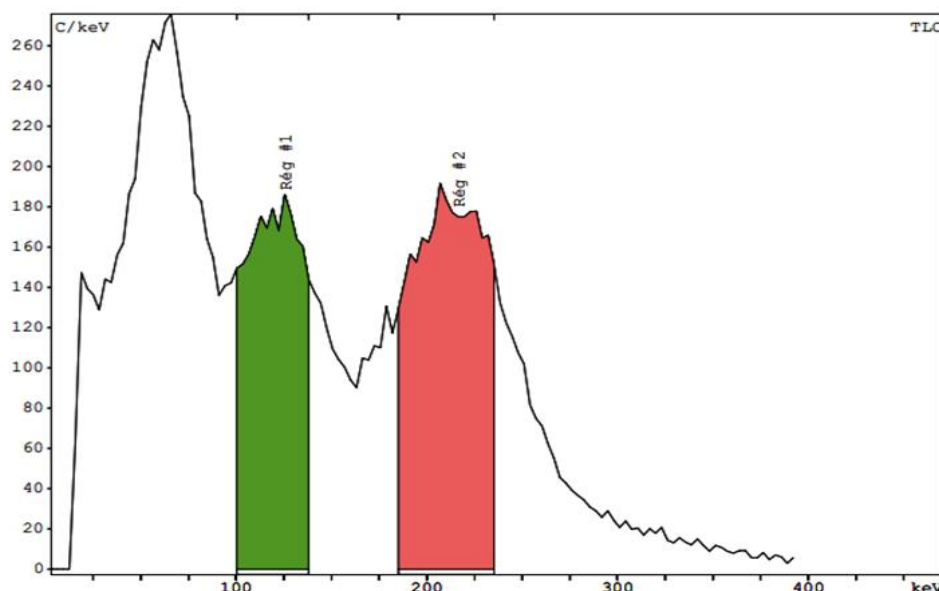


Figure 12-Analyse spectrométrique d'une source de lutécium-177 par le détecteur MiniGita Star du radiochromatographe CCM. On observe un pic d'énergie 122 keV (pic en vert), ainsi qu'un pic de 208 keV (pic en rouge). Lot source : 20230327-1

La **période radioactive** a été déterminée en mesurant pour les 3 lots l'activité d'un bouillon ensemencé par quelques gouttes de la préparation finale à J0 puis à J7, puis en calculant la période à l'aide de la formule de la loi de décroissance radioactive :  $N(t)=N_0 \exp(-\lambda t)$ . Pour les 3 lots préparés, on obtient des périodes radioactives correspondantes à celle du lutécium-177 avec moins de 10% d'écart par rapport à la valeur vraie (6.48, 6.60 et 6.42 jours).

L'**identification radiochimique** a été réalisée en comparant en chromatographie liquide haute performance le temps de rétention du standard froid du Lu-PSMA-1, le  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-I&T, avec le temps de rétention du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1, celui-ci devant être similaire à +/- 5% près. Comme le montrent les figures 6 et 7, le pic de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 se trouve à +/- 5% près. Comme le montrent les figures 6 et 7, le pic de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 se trouve à 9.89 minutes pour un des lots tandis que le pic du  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-I&T se trouve à 9.18 minutes, ce qui est bien conforme. Les temps de rétention pour les 2 autres lots étaient également conformes (9.94 minutes et 9.84 minutes).



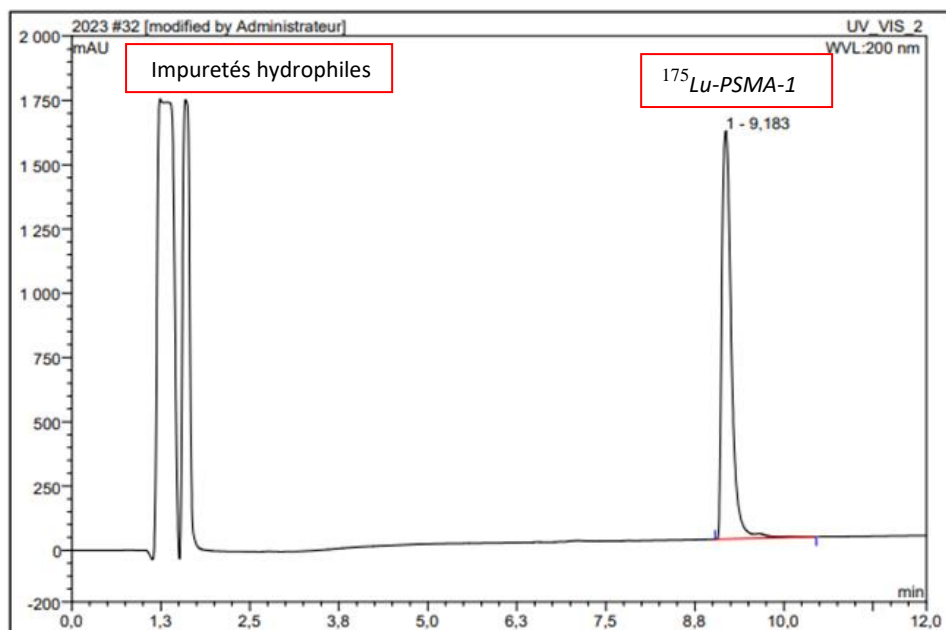


Figure 13-Chromatogramme UV du PSMA marqué au lutécium-175, lecture à 200nm. Le  $^{175}\text{Lu-PSMA-1}$  a pour temps de rétention 9,18 minutes dans cet exemple.

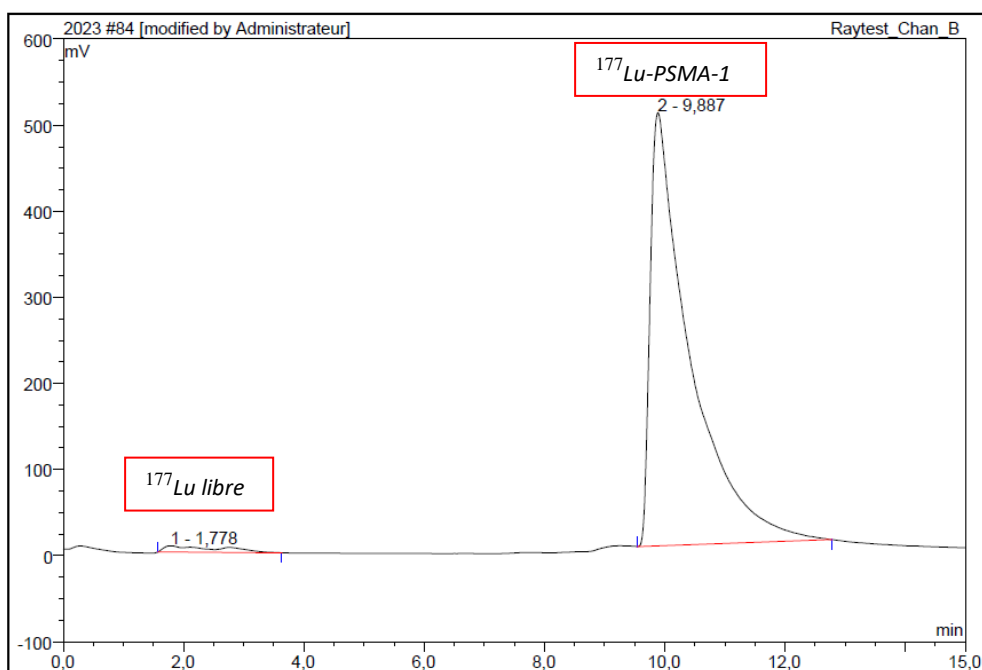


Figure 14- Exemple de radiochromatogramme HPLC du  $^{177}\text{Lu-PSMA-1}$ . Lot Source : 20230328-2, à 24h. On note la présence de  $^{177}\text{Lu}$  libre (2%) à TR = 1,78 min. et du  $^{177}\text{Lu-PSMA-1}$  (98%) à TR = 9,89 min.

La pureté radiochimique (PRC) du  $^{177}\text{Lu-PSMA-1}$  a été déterminée par 2 méthodes chromatographiques : la chromatographie liquide haute performance et la

chromatographie sur couche mince (CCM). Pour ces deux méthodes, la pureté radiochimique est calculée en faisant le rapport de l'aire sous le pic correspondant au  $^{177}\text{Lu-PSMA-1}$  avec la somme des aires de l'ensemble des pics du radiochromatogramme obtenu.

En CLHP, la pureté doit être supérieure à 97%, c'est-à-dire que les impuretés radiochimiques éventuellement présentes dans la préparation finale, comme le lutécium libre, doivent être inférieures à 3%. Pour les 3 lots préparés, on obtenait une pureté radiochimique de 98.1, 98.6 et 97.4%, ce qui est conforme aux spécifications.

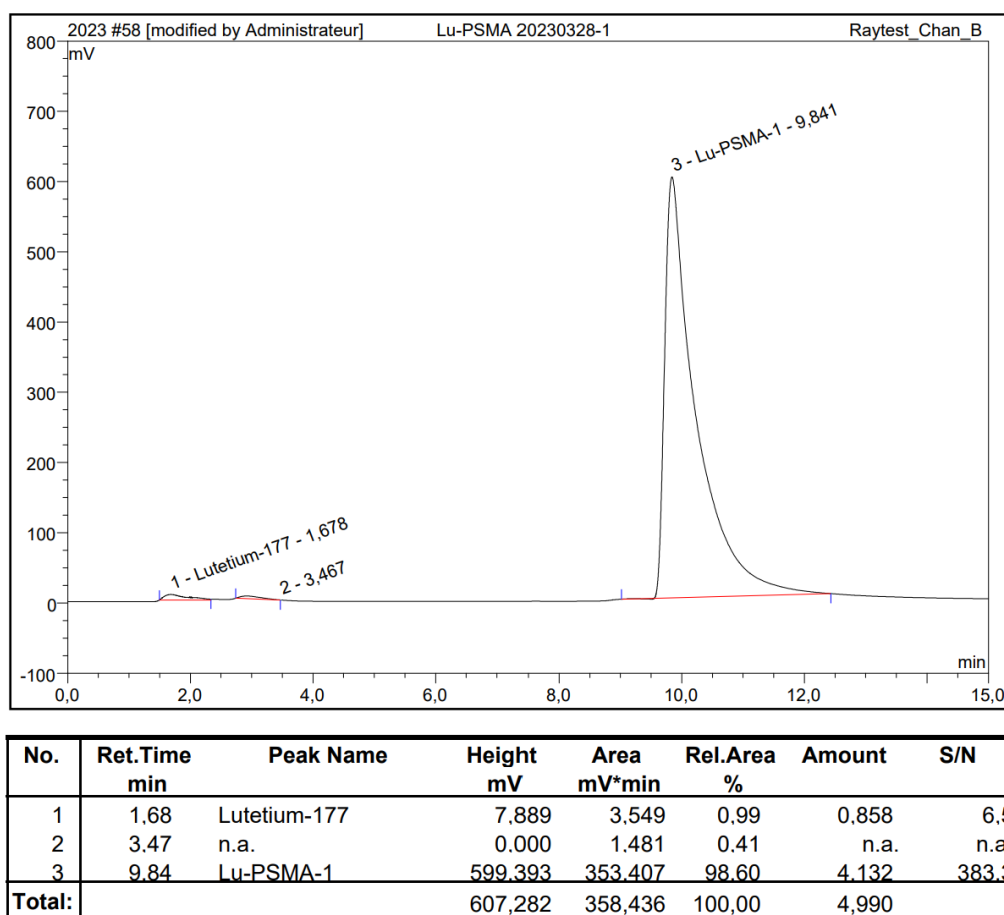


Figure 15-Exemple de radiochromatogramme en CLHP montrant une pureté radiochimique de 98.60%

En CCM, la pureté doit être supérieure à 95%. Les 3 lots préparés étaient conformes, avec une pureté radiochimique de 99.83, 99.96 et 100%.

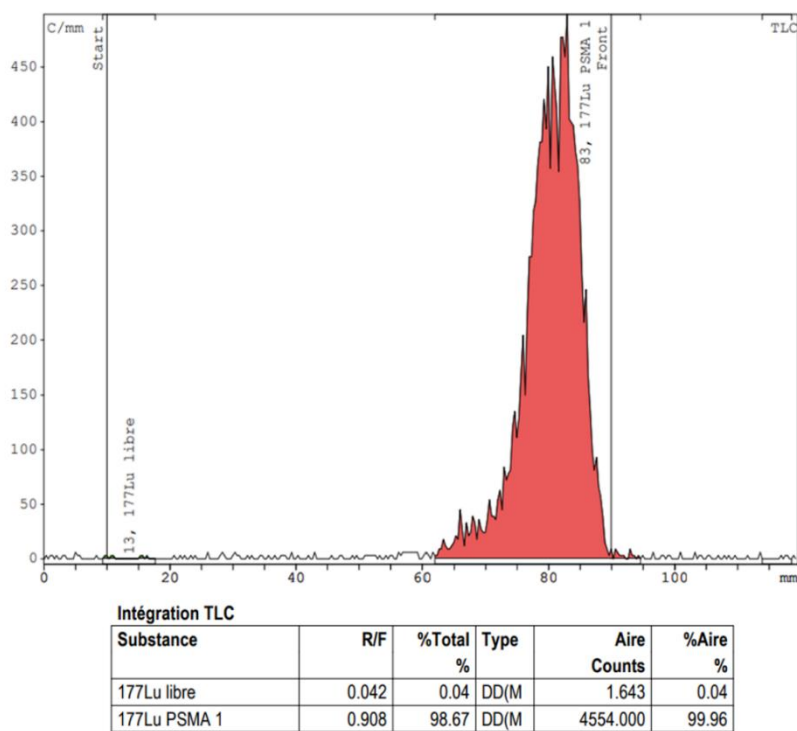


Figure 16-Exemple de radiochromatogramme en CCM montrant une pureté radiochimique de 99.96%

La **radioactivité** des 3 lots a été déterminée par mesure de la préparation finale dans un activimètre calibré pour le 177Lu. D'après les spécifications, l'activité de la préparation finale doit être de 8GBq +/- 15%. Les 3 lots préparés étaient conformes avec une activité après radiomarquage de 7.2, 7.3 et 7.8GBq.

Concernant les **endotoxines bactériennes**, substances naturellement présentes dans la paroi des bactéries à Gram négatif, leur recherche est préconisée par la Pharmacopée Européenne pour toute solution stérile administrée par voie parentérale, car elles peuvent provoquer une élévation de la température corporelle, une leucopénie ou encore une hypotension pouvant être létale.

La méthode de recherche des endotoxines bactériennes décrite dans le chapitre 2.6.14 de la Pharmacopée Européenne est basée sur l'utilisation de lysat d'amœbocytes de limule (LAL) du fait de leur capacité à coaguler en présence d'endotoxines. Nous avons utilisé l'appareil Endosafe® Nexgen PTS pour réaliser ce test. Au préalable, il a fallu que nous validions la dilution maximale significative (DMS) puis que nous calculions la limite en endotoxine pour chaque lot. La concentration en endotoxines bactériennes est à adapter pour chaque lot de production en fonction de l'activité finale obtenue, du volume à injecter et du poids du patient. Le calcul de la concentration en endotoxines est réalisé en prenant en compte le risque le plus important, soit un patient de faible poids avec une concentration volumique faible. D'après la Pharmacopée, la concentration limite en endotoxine correspond au rapport K/M avec K une constante de 2,5 UI/kg pour les médicaments radiopharmaceutiques et M la dose injectée au patient soit le volume injecté divisé par le poids du patient. Cette limite s'exprime en UI/mL.

La valeur seuil maximale d'endotoxines spécifiée dans la Pharmacopée Européenne est de 2.5 UI/kg pour les radiopharmaceutiques en prenant un patient de 50 kg (patient mince), ce qui correspond à une limite de 125 UI/mL. Le volume final de notre préparation de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 étant de 20mL, la valeur seuil maximale d'endotoxines ne doit pas dépasser 6.25 UI/mL. Les 3 lots étaient conformes avec une concentration d'endotoxines inférieures à 0.5 UI/mL.

Préalablement au test de stérilité, il était nécessaire de valider l'**essai de fertilité** afin de vérifier que le <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 n'a pas d'effets antimicrobiens, ce qui pourrait faussement négativer les résultats de notre test de stérilité. La Pharmacopée Européenne recommande l'utilisation des six souches suivantes : *Aspergillus brasiliensis*, *Bacillus*

subtilis, *Candida albicans*, *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. Pour la réalisation du test, 13 tubes de chacun des milieux étaient utilisés. Les souches étaient remises en suspension dans 5 mL de glucose 5 % stérile pour obtenir une concentration de 100 UFC/mL au maximum, conformément à la Pharmacopée Européenne. Toutes les manipulations ont été réalisées dans un poste de sécurité microbiologique de classe II permettant d'assurer l'asepsie.

Les tubes sont incubés aux températures adéquates pendant 5 jours. Une lecture est réalisée de manière quotidienne pendant l'incubation pendant 5 jours consécutifs. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tube	Milieu	Microorganisme (100 UFC/mL)	<sup>175</sup> Lu-PSMA	Incubation	Résultat J + 1	Résultat J + 2	Résultat J + 3	Résultat J + 4	Résultat J + 5
Témoin négatif	THIO	Aucun	0 mL	30-35°C	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Témoin négatif	TSB	Aucun	0 mL	20-25°C	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Test	THIO	<i>S.aureus</i>	0,5 mL	30-35°C	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Test	THIO	<i>B.subtilis</i>	0,5 mL	30-35°C	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Test	THIO	<i>P.aeruginosa</i>	0,5 mL	30-35°C	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Test	THIO	<i>C.sporogenes</i>	0,5 mL	30-35°C	Négatif	Positif	Positif	Positif	Positif
Test	THIO	<i>C.albicans</i>	0,5 mL	30-35°C	Négatif	Positif	Positif	Positif	Positif
Test	THIO	<i>A.brasiliensis</i>	0,5 mL	30-35°C	Négatif	Négatif	Positif	Positif	Positif
Témoin positif	THIO	<i>S.aureus</i>	0 mL	30-35°C	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Témoin positif	THIO	<i>B.subtilis</i>	0 mL	30-35°C	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Témoin positif	THIO	<i>P.aeruginosa</i>	0 mL	30-35°C	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Témoin positif	THIO	<i>C.sporogenes</i>	0 mL	30-35°C	Négatif	Positif	Positif	Positif	Positif
Témoin positif	THIO	<i>C.albicans</i>	0 mL	30-35°C	Négatif	Positif	Positif	Positif	Positif
Témoin positif	THIO	<i>A.brasiliensis</i>	0 mL	30-35°C	Négatif	Négatif	Positif	Positif	Positif

Test	TSB	S.aureus	0,5 mL	20-25°C	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Test	TSB	B.subtilis	0,5 mL	20-25°C	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Test	TSB	P.aeruginosa	0,5 mL	20-25°C	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Test	TSB	C.sporogenes	0,5 mL	20-25°C	Négatif	Positif	Positif	Positif	Positif
Test	TSB	C.albicans	0,5 mL	20-25°C	Négatif	Positif	Positif	Positif	Positif
Test	TSB	A.brasiliensis	0,5 mL	20-25°C	Négatif	Négatif	Positif	Positif	Positif
Témoin positif	TSB	S.aureus	0 mL	20-25°C	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Témoin positif	TSB	B.subtilis	0 mL	20-25°C	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Témoin positif	TSB	P.aeruginosa	0 mL	20-25°C	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Témoin positif	TSB	C.sporogenes	0 mL	20-25°C	Négatif	Positif	Positif	Positif	Positif
Témoin positif	TSB	C.albicans	0 mL	20-25°C	Négatif	Positif	Positif	Positif	Positif
Témoin positif	TSB	A.brasiliensis	0 mL	20-25°C	Négatif	Négatif	Positif	Positif	Positif

Les résultats montrent que le <sup>175</sup>Lu-PSMA-1 n'a pas de propriétés antibactériennes.

Un **essai de biocharge** a été mené pour s'assurer de la contamination minimale des MPUP engagées dans la préparation. Selon la norme EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015, la teneur en DGAT (Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux) et DLMT (Dénombrement des Levures et Moisissures Totales) doit être inférieure à 10 UFC/100 mL avant filtration stérilisante terminale. L'essai a été concluant.

L'**essai de stérilité** est décrit dans le chapitre 2.6.1 de la Pharmacopée Européenne.

Les deux milieux de culture choisis pour l'essai de stérilité sont des milieux recommandés par la Pharmacopée Européenne :

- Le milieu liquide au thioglycolate (THIO) avec résazurine incubé en étuve (30-35°C). Ce bouillon contient un mélange de peptones permettant la croissance de la plupart des micro-organismes. La présence d'agents réducteurs (L-cystine et thioglycolate de sodium) et d'extrait de levure favorise la croissance des germes anaérobies tandis que l'indicateur d'oxydo-réduction (résazurine) permet de visualiser la présence d'oxygène (coloration rose à mauve) et donc de bactéries aérobies.
- Le milieu liquide à l'hydrolysate de caséine et de soja (TSB) incubé à température ambiante à 25°C. Il s'agit d'un milieu polyvalent et non sélectif qui fournit suffisamment de nutriments pour permettre la croissance d'une grande variété de micro-organismes aérobies et anaérobies.

Ces milieux sont fournis par les laboratoires Biorad ou Biokar et accompagnés d'un certificat du fournisseur attestant de la fertilité des milieux. La lecture des bouillons a été réalisée à J7 et J14 post incubation. Les 3 lots de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 fabriqués étaient stériles à J7 et J14 post incubation.

L'ensemble des résultats des contrôles qualité des 3 lots de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 préparés est résumé dans le tableau 2 ci-après :

ESSAI	METHODE	SPECIFICATION	Lot 20230327-1	Lot 20230328-1	Lot 20230328-2
Aspect	Inspection visuelle	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Solution limpide, incolore, sans particules visibles	Solution limpide, incolore, sans particules visibles
pH	Bandelette pH (Ph. Eur. 1178900)	4 - 6	4.5	4.5	4.5
Concentration en ascorbate	Bandelette MQuant® : détermination semiquantitative	> 7mg/mL	10mg/mL	10mg/mL	10mg/mL
Identification TEST A. Energie des photons gamma	Spectrométrie gamma (Ph. Eur. 2.2.66)	113 keV ; 208 keV			
TEST B. Période	Activimètre (Ph. Eur. 2.2.66)	6.65 jours +/- 10%	122keV et 213keV	119keV et 213keV	113keV et 213keV
TEST C. Identification radiochimique	CLHP (Ph. Eur. 2.2.29)	T <sub>R</sub> standard ( <sup>175</sup> Lu-PSMA-1 « froid ») similaire au T <sub>R</sub> du produit fini +/- 5%	6.48 jours	6.60 jours	6.42 jours
Pureté radiochimique <sup>177</sup> Lu—PSMA	CLHP (Ph. Eur. 2.2.29)	<sup>177</sup> Lu libre ≤ 3% <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 ≥ 97%	98.1%	98.6 %	97.4 %
Pureté radiochimique <sup>177</sup> Lu—PSMA	CCM (Ph. Eur. 2.2.27)	<sup>177</sup> Lu libre ≤ 5% <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 ≥ 95%	99.83%	100 %	99.96 %
Radioactivité	Activimètre (Ph. Eur. 2.2.66)	8 GBq ± 15%	7.8 GBq	7.2 GBq	7.3 GBq
Stérilité	Essai de stérilité (Ph. Eur. 2.6.1 et 0125)	Stérile	Stérile	Stérile	Stérile
Endotoxines bactériennes	LAL-test (Ph. Eur. 2.2.66)	< 8.75 UI/mL	< 0.5 UI/mL	< 0.5 UI/mL	< 0.5 UI/mL

Tableau 6-Résultats obtenus sur les 3 lots analysés de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1



### 2.2.5. Contrôle de la stabilité à 72 heures des 3 lots de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1

Notre projet est de réaliser en routine 3 lots de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 en début de semaine et de pouvoir injecter les patients jusqu'à 3 jours après la synthèse des lots. Il a donc été nécessaire de prouver la stabilité radiochimique et microbiologique de nos 3 lots de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1. Les lots sont contenus dans des flacons stérile en verre neutre de type I plus conforme à la Ph. Eur à  $23 \pm 2$  °C dans les conditions normales de stockage. Le flacon sera dispensé par perfusion dans une chambre destinée à la dispensation de médicaments radiopharmaceutiques de radiothérapie interne vectorisée. Il n'y a pas de contact entre le bouchon du flacon et la solution stérile de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 dans ces conditions d'utilisation.




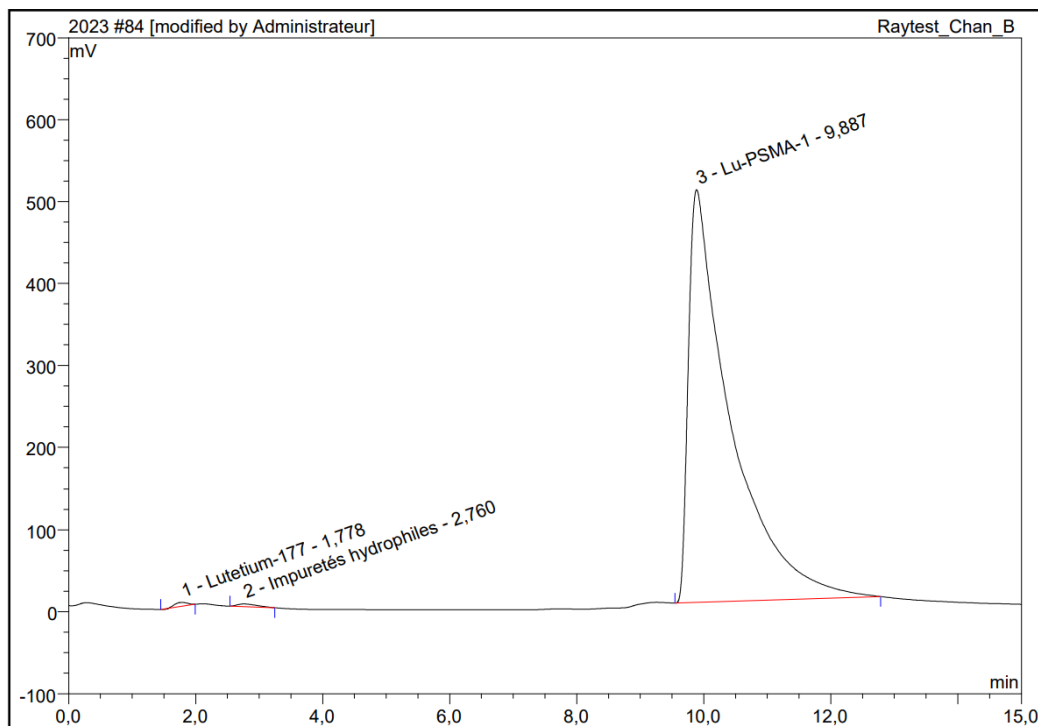
Numéro de lot substance	Lot 20230327-1	Lot 20230328-1	Lot 20230328-2
Numéro de lot préparation	P23_01023	P23_01040	P23_01043
Date de fabrication	27/03/2023	28/03/2023	28/03/2023
Activité totale mesurée en fin de synthèse	7,820 GBq	7,240 GBq	7,270 GBq
Heure de calibration	16h45	14h49	16h26
Conditionnement primaire	Flacon stérile	Flacon stérile	Flacon stérile
Quantité de peptide	115µg	115µg	115µg
Lot du peptide	EK001172	EK001172	EK001172
Lot du kit « fluide » de fabrication	RT-02-H RT-H-220311801-1 1	RT-02-H RT-H-220311801-1 1	RT-02-H RT-H-220311801-1 1
Lot du kit « réactif » de fabrication	OF17497	OF17497	OF17497
Température de stockage de la préparation terminée	20-25°C	20-25°C	20-25°C
Etiquette de traçabilité	 <b>ITG-PSMA-1-95-0.115-</b> 7820.0 MBq - 20 ml 211,351 mCi Fabr : 27/03/2023 16:45 Per : 30/03/2023 16:45 Lot : Lu-23-276-01/1 Tr : PSMA I&T-pleboh # P23_01023	 <b>ITG-PSMA-1-95-0.115-</b> 7240.0 MBq - 20 ml 195,676 mCi Fabr : 28/03/2023 14:49 Per : 31/03/2023 14:49 Lot : Lu-23-276-01/2 Tr : PSMA I&T-alisal # P23_01040	 <b>ITG-PSMA-1-95-0.115-</b> 7270.0 MBq - 20 ml 196,486 mCi Fabr : 28/03/2023 16:26 Per : 31/03/2023 16:26 Lot : Lu-23-276-01/3 Tr : PSMA I&T-alisal # P23_01043

Tableau 7-Résumé des caractéristiques des 3 lots de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1

Les 3 lots du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 ont été évalués selon le programme décrit dans le tableau suivant. Nous avons choisi d'évaluer la stérilité après la préparation (J0) et au troisième jour d'essai (J3) afin de nous assurer de la qualité de nos prélèvements aseptiques successifs.



No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mV	Area mV*min	Rel.Area %	Amount	S/N
1	1.78	Lutetium-177	4.808	1.097	0.28	0.265	1.8
2	2.76	Impuretés hydrophiles	3.196	1.165	0.30	0.795	0.8
3	9.89	Lu-PSMA-1	503.057	384.205	99.41	4.492	131.7
<b>Total:</b>			511,061	386,467	100,00	5,552	

Figure 17-Exemple de radiochromatogramme montrant une pureté radiochimique à 99.41% 24 heures après radiomarquage

Tous les résultats sur les lots testés étaient conformes aux spécifications. Du fait de la période radioactive du lutécium-177 et des résultats de notre étude de stabilité, la préparation finale de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 dans son flacon et dans les conditions normales d'utilisation pourra être utilisée 3 jours maximum après production.

ESSAI	SPECIFICATION	T0	T24h	T48h	T72h
Aspect	Solution limpide, incolore	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Ph	4 – 6	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Concentration en ascorbate	>7mg/mL	<b>X</b>			
Identification					
TEST A. Energie des photons gamma	113 keV et 208 keV  6.65 jours +/- 10%	<b>X</b>  <b>X</b>			
TEST B. Période	T <sub>R standard</sub> ( <sup>175</sup> Lu-PSMA-1 « froid ») similaire au T <sub>R</sub> du produit fini +/- 5%	<b>X</b>			
TEST C. Identification radiochimique					
Pureté radiochimique <sup>177</sup> Lu—PSMA-1	<sup>177</sup> Lu libre ≤3% <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 ≥ 97%	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Pureté radiochimique <sup>177</sup> Lu—PSMA-1	<sup>177</sup> Lu libre ≤ 5% <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 ≥ 95%	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Radioactivité	8GBq ± 15%	<b>X</b>			
Stérilité	Stérile	<b>X</b>			<b>X</b>
Endotoxines bactériennes	< 8.75 UI/mL	<b>X</b>			

Tableau 8-Résumé des résultats de l'essai de stabilité des 3 lots de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1

## 2.2.6. Validation des méthodes analytiques

Avant d'être utilisées en routine, les méthodes analytiques précédemment décrites doivent être validées afin de garantir que ces méthodes conviennent à l'usage auquel elles sont destinées. La validation consiste à tester des paramètres définis dans le document d'orientation publié par la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) (44) et selon les recommandations de l'EANM (32).

Nous avons cherché à déterminer la linéarité des radiodétecteurs en CLHP et en CCM, c'est-à-dire leur capacité à fournir des résultats proportionnels à la quantité de radioactivité à doser dans un échantillon. Pour ce faire, 6 échantillons de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 ont été préparés par dilution d'une solution mère de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 pour obtenir une gamme appropriée de concentrations en radioactivité. Les échantillons ont été d'une part injectés en CLHP et d'autre part appliqués sur des bandelettes scannées ensuite par le radiochromatographe. L'aire sous la courbe (AUC), c'est-à-dire le nombre de coups par seconde (cps), du pic de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA obtenu pour chaque concentration a été déterminée. Afin de pouvoir affirmer la linéarité du détecteur, le coefficient de régression linéaire calculé à partir de la courbe d'étalonnage (correspondant à l'activité en fonction de l'AUC) doit être supérieur à 0,99. Comme le montre la figure 13, la courbe d'étalonnage obtenue en CHLP montre un coefficient de corrélation de 0,9999. La linéarité en CLHP est donc confirmée.

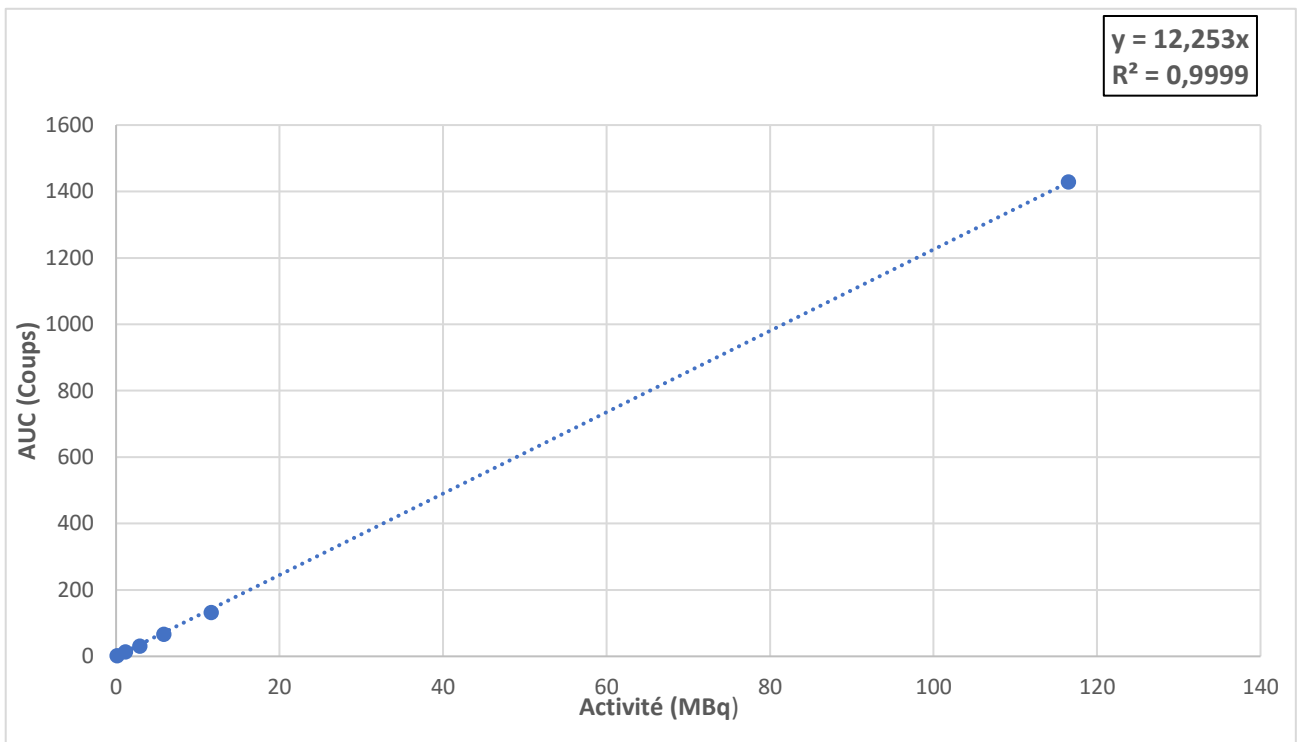


Figure 18-Linéarité en CLHP

En CCM, comme le montre la figure 14, la courbe d'étalonnage obtenue montre un coefficient de corrélation de 0,9923, la linéarité est donc confirmée.

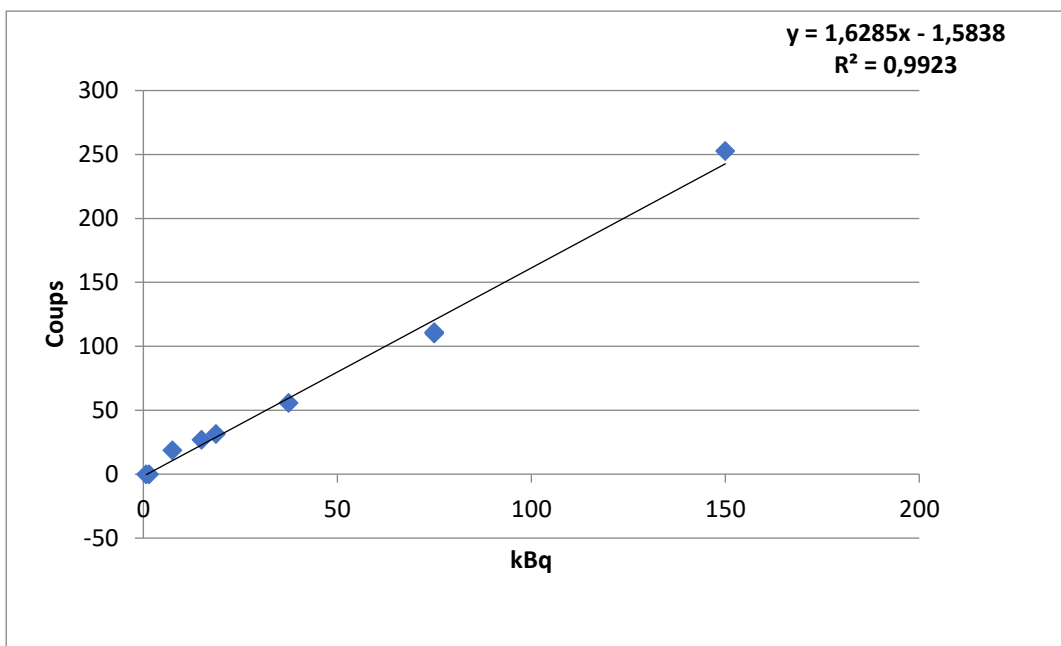


Figure 19-Linéarité en CCM

Nous avons ensuite déterminé la limite de quantification (LOQ) et la limite de détection (LOD) en CLHP et en CCM.

La LOD est la plus petite concentration du composé à doser que la méthode analytique est capable de détecter. En dessous de cette concentration, le signal étant trop proche du bruit de fond analytique, il n'est pas possible de dire si le composé est présent.

La limite de quantification LOQ est la plus petite concentration du composé à doser pour laquelle la méthode analytique est capable de donner une valeur quantifiable. En dessous de cette concentration, le composé est bien détecté mais mal quantifié. Ces limites ont été déterminées en calculant le rapport signal/bruit (S/N) de chaque échantillon. En pratique, la LOD et la LOQ sont les plus petites concentrations pour lesquelles le rapport S/N est respectivement supérieur à 3 et 10. Nous avons décidé de trouver ces valeurs pour le dosage des impuretés car elles correspondent à la fraction la plus faible lors de la détermination de la pureté radiochimique.

En CCM, nous avons obtenu les résultats suivants :

- LOD=15KBq (avec un rapport signal/bruit : 3,3 : 1)
- LOQ=75KBq (avec un rapport signal/bruit : 10,3 : 1)

Au total :

- En CCM : Le dépôt de 5 $\mu$ L sur la bandelette ITLC correspond à 2000kBq. Avec une LOQ à 75kBq, on peut quantifier jusqu'à 3.8% d'impuretés avec certitude. (soit < 5%)
- En CLHP : nous disposons d'une LOQ à 0.002 MBq de préparation terminée. 3% d'impuretés correspondant à une injection de 0.24MBq, nous pouvons donc quantifier jusqu'à 3% d'impuretés.

## **Partie IV** : Etude de coût de la préparation de $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1

### 1. Analyse du coût de la préparation magistrale de $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1

La préparation d'un lot de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 induit 6 types de dépenses distinctes :

- Les Matières Premières à Usage Pharmaceutiques (MPUP)
- Les Dispositifs Médicaux (DM)
- Le temps opérateur
- Les contrôles qualités
- La libération pharmaceutique
- L'environnement (locaux, matériel)

Le coût total pour la synthèse d'un lot de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 est estimé à 6400 euros toutes taxes comprises. La figure ci-dessous résume la répartition des dépenses totales pour la préparation d'un lot de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1.

Le coût relatif aux MPUP comprend l'Endolucinbeta® (le chlorure de  $^{177}\text{Lu}$ ), le peptide PSMA-1 ainsi que les excipients et est estimé à 5510 euros TTC.

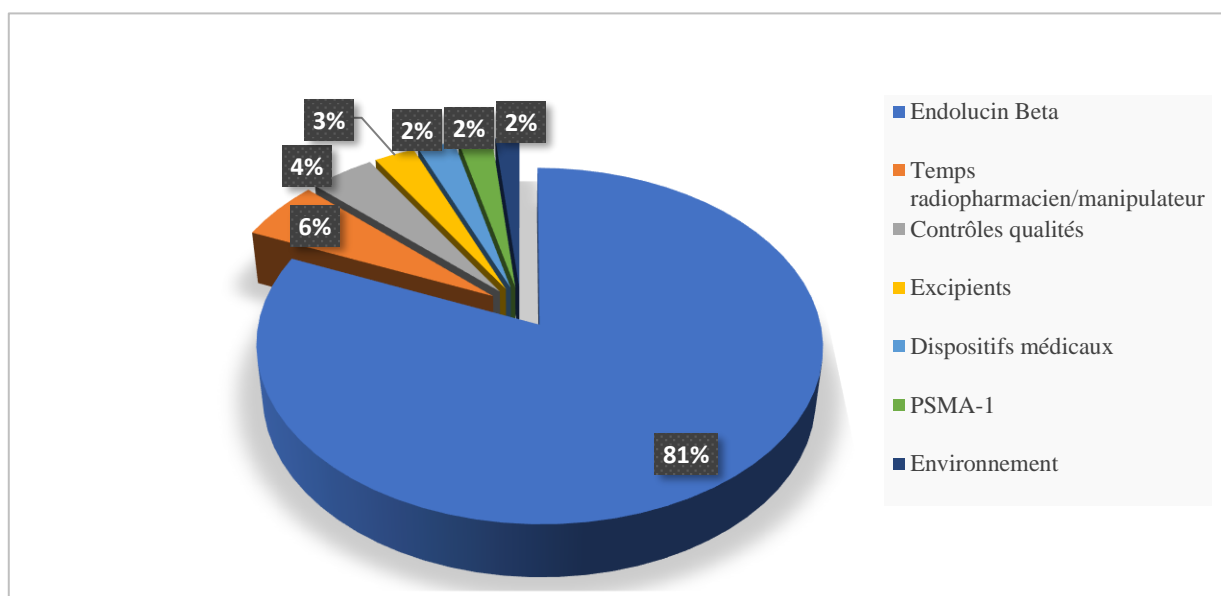


Figure 20-Répartition des dépenses totales pour la préparation d'un lot de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1



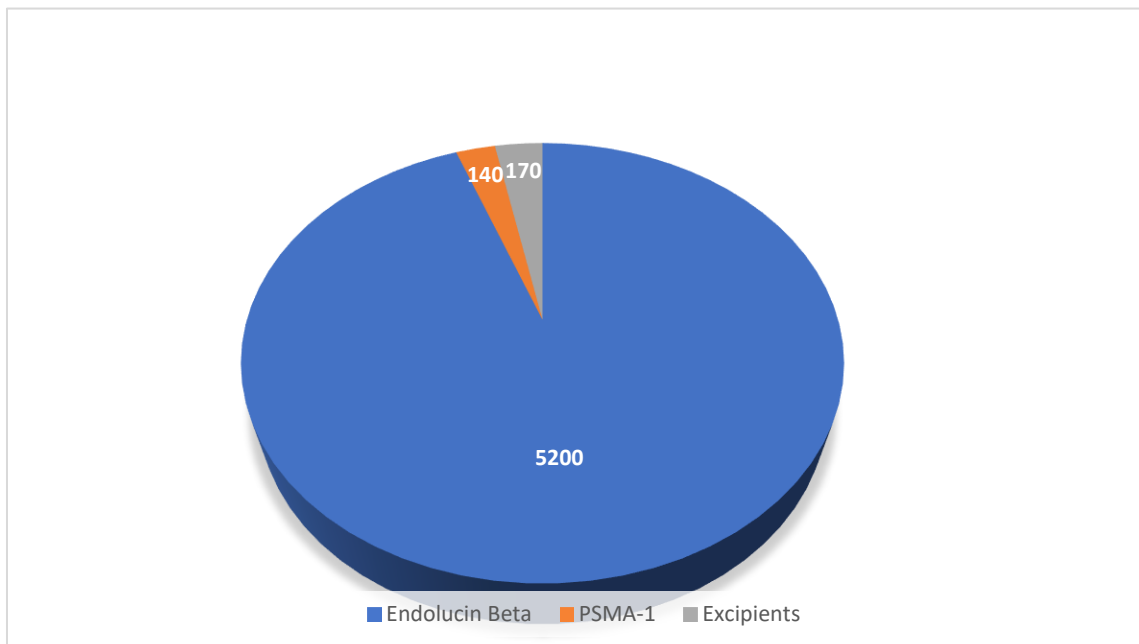


Figure 21-Répartition des coûts TTC en euros relatives aux MPUP pour la synthèse d'un lot de  $^{177}\text{Lu-PSMA-1}$

Le coût relatif aux DM comprend les seringues, les aiguilles, le filtre stérilisant, le flacon final ainsi que le kit LUNA de radiosynthèse. Il est estimé à 155 euros dont 150 euros pour le kit LUNA.

Concernant le calcul du coût des opérateurs, il est basé sur le taux horaire brut par le temps affecté à la manipulation, arrondi à la dizaine d'euro supérieur. Le temps de préparation estimé pour chaque lot tient compte à la fois du temps de synthèse mais également des étapes de reconstitution des flacons, du montage de la cassette, mais également le temps consacré à la mise en œuvre des contrôles qualité. La durée de fabrication d'un lot de  $^{177}\text{Lu-PSMA-1}$  étant estimée à une heure, il faut donc consacrer une demi-journée pour la réalisation de 3 lots de  $^{177}\text{Lu-PSMA-1}$ .

Ainsi, sur la base d'un salaire brut annuel de 30000 euros pour un manipulateur en électroradiologie et de 100000 euros pour un radiopharmacien, on obtient un coût opérateur de respectivement 100 et 250 euros pour une demi-journée.

Les coûts relatifs aux contrôles qualité sont calculés sous forme de forfait pour chaque type de contrôle qualité effectué : ils comprennent les forfaits associés à la chromatographie liquide et au radiochromatogramme, un forfait pour les analyses microbiologiques, un forfait pour le contrôle des endotoxines bactériennes et un forfait pour les analyses chimiques. Les forfaits des CQ tiennent compte à la fois des achats et amortissements des matériels, des coûts des maintenances ainsi que des consommables. Le montant total des contrôles qualité est estimé à 270 euros (voir la figure ci-dessous montrant la répartition du coût des contrôles qualité).

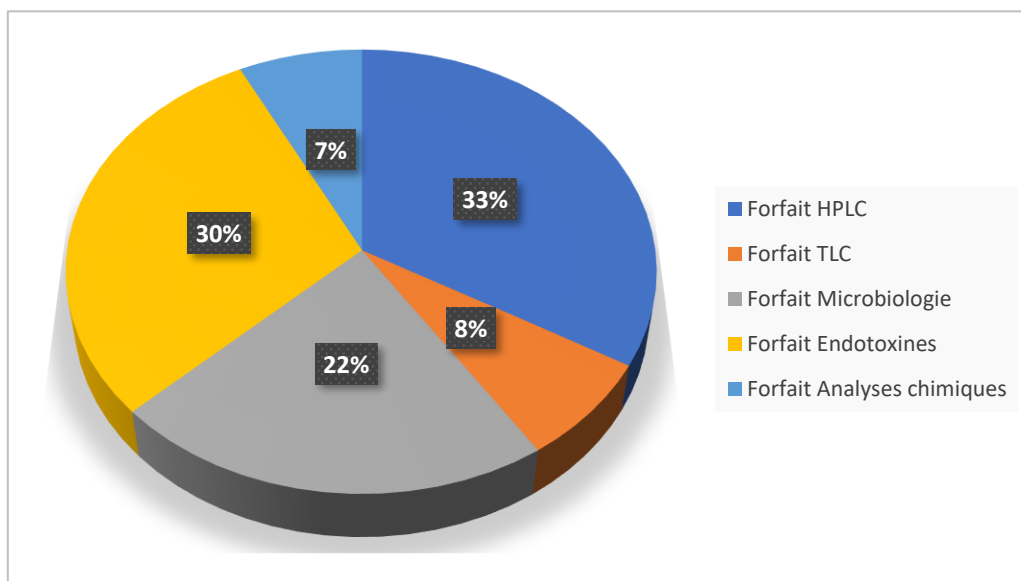


Figure 22-Répartition du coût des contrôles qualité d'un lot de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1

Tous les coûts relatifs à l'environnement sont regroupés dans un forfait technique qui englobe les frais de maintenance, de qualification et de fonctionnement de tous les équipements utilisés pour la synthèse et les contrôles qualité de la préparation finale de

<sup>177</sup>Lu-PSMA-1 (ainsi que des consommables associés) : l'appareil de CLHP, le radiochromatographe, l'enceinte blindée, l'automate Elysia, le lecteur d'endotoxines et l'activimètre. Ce forfait technique est estimé à 100 euros.

Enfin, une fois le lot de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 fabriqué et les contrôles qualité pré-libératoires validés, un acte pharmaceutique de libération du lot avec saisie de la traçabilité est réalisé, ce qui représente un coût estimé à 15 euros.

## 2. Remboursement de la préparation magistrale de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1

En tant que médicament en accès compassionnel, le <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 bénéficie d'une prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie. Le financement se fait en sus du Groupement Homogène de Séjour (GHS), c'est-à-dire que la prise en charge financière se fait en supplément des tarifs standards d'hospitalisation. Le montant remboursé correspond au prix d'achat toutes taxes comprises (46). Pour obtenir le remboursement, l'établissement doit déclarer chaque prescription de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 via l'outil FICHCOMP-AP-AC (ex FICHCOMP-ATU). Cet outil permet de recueillir des informations sur la consommation de certaines molécules onéreuses, grâce au codage de ces dernières par Unité Commune de Dispensation (UCD). Un tableau référentiel « accès compassionnel » est disponible sur le site du Ministère de la Santé et est actualisé mensuellement. Il comporte la liste des indications, les codes indications et les codes UCD des spécialités en accès compassionnel. Le libellé du code UCD du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 est « ITG-PSMA-1 LYOT FL ». De plus, un code indication est associé à chaque indication pour chaque molécule. Le libellé du code indication pour le <sup>177</sup>Lu-

PSMA-1 est « NDOTA01 ». Le FICHCOMP est transmis dans le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). Il s'agit d'un outil d'allocation budgétaire qui permet de recenser et de décrire de manière standardisée l'activité de prise en charge des malades de tous les établissements de santé.

### 3. Cas du remboursement du Pluvicto®

Les médicaments bénéficiant d'un accès précoce, comme le Pluvicto®, sont également pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie dès l'octroi de leur autorisation.

Pour ces médicaments, le montant de l'indemnité maximale que les laboratoires peuvent demander aux établissements de santé est fixé par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), en application de l'article L. 162-16-5-1-1 du code de la sécurité sociale (CSS). Ce tableau est disponible en libre accès sur le site du ministère de la santé et mis à jour 3 fois par an. Ainsi, le montant maximal pour le remboursement du Pluvicto® est de 20 000 euros par Unité Commune de Dispensation (UCD) (46).

La HAS a émis le 25 mai 2023 un avis favorable au remboursement du Pluvicto® dans l'indication de l'AMM : en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane.

## Conclusion

La radiothérapie interne vectorisée par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 est une option thérapeutique permettant d'irradier spécifiquement les cellules cancéreuses surexprimant le PSMA chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration dont la maladie a progressé malgré toutes les options thérapeutiques standards.

La réalisation des trois lots de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 et la validation de l'ensemble des contrôles qualité requis a permis de démontrer la faisabilité en routine du radiomarquage de ce MRP dans notre centre. Nous nous sommes assurés de la stabilité à 72 heures de la préparation de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1, ce qui nous permettra d'administrer les traitements aux patients jusqu'à 72 heures après leur fabrication, ce qui constitue un gain en termes d'organisation.

Notre étude de coût de préparation d'un lot de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 montre qu'il s'agit d'une préparation peu coûteuse et dont 80 % du coût revient à la matière première EndolucinBeta®. Une première version de notre DME a été envoyée à l'ANSM. Elle comportait le volet 1 obligatoire pour l'obtention de l'accès compassionnel, ainsi que les volets concernant les études précliniques et les études cliniques. Une deuxième version sera envoyée ultérieurement avec les ajouts demandés par l'ANSM, notamment en ce qui concerne le test de biocharge. Sous réserve de la validation finale de l'ANSM, notre travail de mise à disposition du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 au centre Henri Becquerel permettra de traiter dans notre centre jusqu'à 250 injections par an. La méthodologie et l'expérience acquise pour réalisation de ce travail sera utile pour la mise en place d'autres MRP en accès dérogatoire dans notre centre.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Villers A, Grosclaude P. Épidémiologie du cancer de la prostate: Article de revue. *Médecine Nucléaire*. 1 janv 2008;32(1):2-4.
2. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate [Internet]. Association française d'Urologie. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2020-2022-cancer-de-la-prostate/?date=&themes=&search=>
3. Haute Autorité de Santé - [177Lu]Lu-PSMA-617 - Cancer de la prostate [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3358995/fr/-177lu-lu-psma-617-cancer-de-la-prostate](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358995/fr/-177lu-lu-psma-617-cancer-de-la-prostate)
4. PLUVICTO (lutécium (177Lu) vipivotide tétraxétan) - Cancer de la prostate [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3443283/fr/pluvicto-lutecium-177lu-vipivotide-tetraxetan-cancer-de-la-prostate](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3443283/fr/pluvicto-lutecium-177lu-vipivotide-tetraxetan-cancer-de-la-prostate)
5. Advanced Accelerator Applications, Lettre d'information destinée aux radio-pharmaciens, médecins spécialistes en médecine nucléaire, oncologues prenant en charge le cancer de la prostate.
6. Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WDW. Molecular Cloning of a Complementary DNA Encoding a Prostate-specific Membrane Antigen1. *Cancer Research*. 1 janv 1993;53(2):227-30.
7. Rinker-Schaeffer CW, Hawkins AL, Su SL, Israeli RS, Griffin CA, Isaacs JT, et al. Localization and physical mapping of the prostate-specific membrane antigen (PSM) gene to human chromosome 11. *Genomics*. 1 nov 1995;30(1):105-8.
8. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res*. 1 sept 1987;7(5B):927-35.
9. Davis MI, Bennett MJ, Thomas LM, Bjorkman PJ. Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 avr 2005;102(17):5981-6.
10. Pinto JT, Suffoletto BP, Berzin TM, Qiao CH, Lin S, Tong WP, et al. Prostate-specific membrane antigen: a novel folate hydrolase in human prostatic carcinoma cells. *Clin Cancer Res*. sept 1996;2(9):1445-51.
11. Rajasekaran SA, Anilkumar G, Oshima E, Bowie JU, Liu H, Heston W, et al. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen. *Mol Biol Cell*. déc 2003;14(12):4835-45.
12. Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 1 janv 1995;1(1):18-28.

13. Liu H, Moy P, Kim S, Xia Y, Rajasekaran A, Navarro V, et al. Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. *Cancer Res.* 1 sept 1997;57(17):3629-34.
14. Chang SS, Reuter VE, Heston WDW, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five Different Anti-Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Antibodies Confirm PSMA Expression in Tumor-associated Neovasculature. *Cancer Research.* 1 juill 1999;59(13):3192-8.
15. Yao V, Parwani A, Maier C, De Wayne Heston W, Bacich DJ. Moderate Expression of Prostate Specific Membrane Antigen, a Tissue Differentiation Antigen and Folate Hydrolase, Facilitates Prostate Carcinogenesis. *Cancer Res.* 1 nov 2008;68(21):9070-7.
16. Conway RE, Petrovic N, Li Z, Heston W, Wu D, Shapiro LH. Prostate-Specific Membrane Antigen Regulates Angiogenesis by Modulating Integrin Signal Transduction. *Mol Cell Biol.* juill 2006;26(14):5310-24.
17. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* janv 1997;3(1):81-5.
18. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Cancer.* 1998;82(11):2256-61.
19. Gleason Score : définition et explications - HIFU prostate [Internet]. HIFU-PROSTATE. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.hifu-prostate.fr/informations-cancer-prostate/definition-gleason-score/>
20. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System - PubMed [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492179/>
21. Urofrance | Classification de d'Amico - Urofrance [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/outils/recommandations-des-cancers-urologiques/prostate/classifications/classification-de-damico/>
22. Urofrance | CHIRURGIE DU CANCER DE LA PROSTATE : Ultrasons de haute fréquence (HIFU) dans le traitement du cancer de la prostate - Urofrance [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/chirurgie-du-cancer-de-la-prostate-ultrasons-de-haute-frequence-hifu-dans-le-traitement-du-cancer-de-la-prostate/>
23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer.* 1 janv 2009;45(2):228-47.
24. XOFIGO (dichlorure de radium (Ra-223)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3080449/fr/xofigo-dichlorure-de-radium-ra-223](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3080449/fr/xofigo-dichlorure-de-radium-ra-223)


25. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 16 sept 2021;385(12):1091-103.
26. Hartrampf PE, Weinzierl FX, Buck AK, Rowe SP, Higuchi T, Seitz AK, et al. Matched-pair analysis of [177Lu]Lu-PSMA I&T and [177Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 juill 2022;49(9):3269-76.
27. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 nov 2019;46(12):2536-44.
28. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. déc 1982;5(6):649-55.
29. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 mars 2018;59(3):469-78.
30. Évolution des conditions d'autorisation des services de médecine nucléaire par l'ASN pour la détention et l'utilisation du lutétium-177 [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/espace-professionnels/activites-medicales/medecine-nucleaire/lettres-circulaires-en-medecine-nucleaire/evolution-des-conditions-d-autorisation-des-services-de-medecine-nucleaire-par-l-asn-pour-la-detention-et-l-utilisation-du-lutetium-177>
31. EMA. Pluvicto [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 13 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pluvicto>
32. Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, Retz M, D'Alessandria C, Maurer T, et al. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European Urology*. 2019;75(6):920-6.
33. Kesavan M, Turner J, Meyrick D, Yeo S, Cardaci G, Lenzo N. Salvage Radiopeptide Therapy of Advanced Castrate-Resistant Prostate Cancer with Lutetium-177-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen: Efficacy and Safety in Routine Practice. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 10 juill 2018;33.
34. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, Rauscher I, Scheidhauer K, Maurer T, et al. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. août 2016;196(2):382-91.
35. Bu T, Zhang L, Yu F, Yao X, Wu W, Zhang P, et al. 177Lu-PSMA-I&T Radioligand Therapy for Treating Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Single-Centre Study in East Asians. *Front Oncol*. 2022;12:835956.



36. Thang SP, Lam WWC, Tong AKT, Yan X, Huang HL, Ng DCE. Initial clinical outcomes of <sup>177</sup>Lu-PSMA-I&T therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) - Singapore experience. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 mai 2019;60(supplement 1):535-535.
37. Schuchardt C, Zhang J, Kulkarni HR, Chen X, Müller D, Baum RP. Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Using <sup>177</sup>Lu-PSMA I&T and <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Comparison of Safety, Biodistribution, and Dosimetry. *J Nucl Med*. août 2022;63(8):1199-207.
38. Baum R, Kulkarni H, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, et al. <sup>177</sup>Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine [Internet]*. juill 2016 [cité 26 oct 2022];57(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26795286/>
39. EMA. Good manufacturing practice [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>
40. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044628485](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485)
41. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. ANSM. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
42. Article L5112-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032906637?init=true&page=1&query=Article+L5112-1+-+Code+de+la+sant%C3%A9+publique&searchField=ALL&tab\\_selection=all](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906637?init=true&page=1&query=Article+L5112-1+-+Code+de+la+sant%C3%A9+publique&searchField=ALL&tab_selection=all)
43. 11e Édition de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - EDQM [Internet]. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/>
44. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
45. Dash A, Pillai MRA, Knapp FF. Production of <sup>177</sup>Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl Med Mol Imaging*. juin 2015;49(2):85-107.
46. DGOS ;DGS. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>

## ANNEXES

### Annexe 1. Préparation du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 sur l'automate GAIA-LUNA

	Type	Réf. Modèle	Réf. Documentaire	Version	Date d'application
	FICHE TECHNIQUE	003	FT-MNU 184	01	01/05/2023
<b>PREPARATION DU <sup>177</sup>LU-PSMA-1 SUR L'AUTOMATE GAIA-LUNA</b>					
EMETTEUR : MEDECINE NUCLEAIRE					

#### Préparation du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 sur l'automate GAIA

Respecter les règles d'hygiène et de radioprotection

Matériel	Équipement
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 flacon de lyophilisat de peptide ITG-PSMA-1 (conservation entre 2 et 8°C)</li> <li>- 1 flacon d'EndolucinBeta® (<sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub>)</li> <li>- 1 kit fluidique LUNA</li> <li>- 1 kit chimique LUNA</li> <li>- 1 set de réactifs pour marquage manuel par <sup>177</sup>Lu</li> <li>- 1 set contenant le flacon final de 25mL</li> <li>- 2 aiguilles STERICAN bleues pour CQ</li> <li>- 2 seringues de 1mL pour CQ</li> <li>- 1 seringue de 20mL</li> <li>- 1 filtre Millex SLGV013SL</li> <li>- 2 aiguilles jaunes STERICAN</li> <li>- 6 bouchons rouges</li> <li>- Lingettes désinfectantes ALKOTIP</li> <li>- Compresses</li> <li>- Gants</li> <li>- 1 bandelette pH acide</li> <li>- 1 bandelette iTLC-SG</li> <li>- 1 bandelette MQuant® ref 1.10023.0001</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enceinte blindée haute énergie</li> <li>- Activimètre calibré pour le Lutétium-177</li> <li>- Automate de synthèse GAIAV2 (Elysia Raytest)</li> <li>- 1 lecteur d'endotoxines</li> <li>- 1 radiochromatogramme miniGita</li> <li>- 1 appareil de Chromatographie Liquide Haute Performance</li> <li>- Pot plombé blanc</li> </ul>

#### Identification préalable de l'emballage primaire (flacon stérile devant contenir le Lu-PSMA-1)

*Ces opérations sont réalisées dans une enceinte blindée adaptée.*


- A- Mesurer le flacon d'EndolucinBêta à l'activimètre (calibre Lu177).
- B- Créer le flacon d'EndolucinBêta dans Venus.
- C- Créer par avance la préparation de Lu-PSMA-1 sur ces paramètres mesurés.
- D- Editer une étiquette et la coller sur le flacon (vide) stérile de 25 mL.
- E- Ranger le flacon d'EndolucinBêta de façon appropriée.

#### Montage du kit (voir le schéma du montage en page 4)

*Ces opérations sont réalisées aseptiquement dans une ZAC. Le personnel porte masque, charlotte, blouse propre, surblouse, surchaussures ou sabots, gants stériles.*

- 1- Nettoyer la GAIA à l'alcool isopropylique.
- 2- Ouvrir le kit sous l'enceinte, laisser le dessus de l'emballage pour garder les tubulures stériles.
- 3- Mettre des gants.
- 4- Placer 2 bouchons rouges sur les connexions libres.
- 5- Installer le kit fluidique sur la rampe B. Vérifier les vissages.
- 6- Mettre une prise d'air en B1.
- 7- Relier la tubulure pompe dans la pompe péristaltique et la fermer.

Seule la version électronique de ce document est valide. Son impression engage votre seule responsabilité. Page 1/4

	Type	Réf. Modèle	Réf. Documentaire	Version	Date d'application
	FICHE TECHNIQUE	003	FT-MNU 184	01	01/05/2023
<b>PREPARATION DU 177LU-PSMA-1 SUR L'AUTOMATE GAIA-LUNA</b>					
EMETTEUR : MEDECINE NUCLEAIRE					

- 8- Connecter la tubulure **B2** au capteur de pression.
- 9- Placer le raccord mâle-mâle sur le support de la LUNA.
- 10- Connecter des aiguilles jaunes sur les tubulures **B1** et **B5 terminales**.
- 11- Ôter les capuchons des aiguilles jaunes B1 et B5 terminales et les placer dans le support de la LUNA à travers le raccord.
- 12- Retirer le spike présent au bout de la tubulure B3 et mettre un bouchon rouge au bout de cette tubulure.
- 13- Mettre un bouchon rouge sur la rampe en B3.
- 14- Ôter le bouchon rouge présent en B3. Connecter la seringue de 20mL (contenant 18mL de NaCl 0.9%) en **B3**.
- 15- Connecter la seringue de tampon en **B4**.
- 16- Disposer le flacon de conditionnement primaire qui recevra le produit final dans le pot plombé blanc.
- 17- Nettoyer le bouchon puis piquer le flacon avec une aiguille prise d'air (avec filtre).
- 18- Raccorder un **filtre MILLEX SLGV013SL** à la tubulure en **B5** puis connecter une aiguille jaune et la piquer dans le flacon final.
- 19- Placer un pochon de NaCl 0.9% et un flacon de waste dans l'enceinte.
- 20- Placer le flacon d'EndolucinBeta® dans le four de la LUNA.

#### Préparation des réactifs

 Désinfecter le septum des flacons avec une lingette ALKOTIP avant toute opération.

#### - Excipients :

- 21- Prélever **18 mL** dans le flacon en verre de NaCl 0.9% (fourni dans le set de réactifs) à l'aide d'une seringue de 20 mL munie d'une aiguille rose (fournie dans le set de réactifs.)
- 22- Mettre la seringue contenant les 18mL de NaCl 0.9% en **B3**.


#### Reconstitution du tampon et du peptide

*Ces opérations sont réalisées aseptiquement dans une ZAC. Le personnel porte masque, charlotte, blouse propre, surblouse, surchaussures ou sabots, gants.*

- 23- Prélever la totalité du volume du flacon bleu avec la seringue de 3mL fournie munie d'une aiguille verte.
- 24- Mettre le contenu prélevé dans le flacon rouge contenant la poudre d'acide ascorbique.
- 25- Agiter jusqu'à dissolution complète de l'acide ascorbique.
- 26- Prélever la totalité du volume et le transférer dans le flacon du peptide.
- 27- Reconstituer le peptide avec le tampon par un mouvement de va et vient jusqu'à dissolution complète.
- 28- Retirer les bulles d'air, **laisser 1cm d'air**. Installer la seringue en **B4**.

#### Lancement de la synthèse

- 29- Vérifier le bon vissage des tubulures.
- 30- Dans le logiciel GAIA control, ouvrir la méthode « Lu-Peptide Vers. 1.0 Rev. 5 » et lancer la synthèse.

	Type	Réf. Modèle	Réf. Documentaire	Version	Date d'application
	FICHE TECHNIQUE	003	FT-MNU 184	01	01/05/2023
<b>PREPARATION DU 177LU-PSMA-1 SUR L'AUTOMATE GAIA-LUNA</b>					
EMETTEUR : MEDECINE NUCLEAIRE					

#### Fin de synthèse

- 31- Lorsque le logiciel indique « Remove product », retirer l'aiguille jaune du produit final et l'aiguille de prise d'air (**avec filtre**), et les piquer dans le flacon waste.
- 32- Déconnecter la seringue de 20mL positionnée en **B3**. Connecter la tubulure (mise de côté précédemment à l'étape 12) en **B3** et la raccorder au pochon de NaCl 0.9%.
- 33- Cliquer **ensuite** sur OK pour lancer le test d'intégrité du filtre.

#### Identification de la préparation terminée de 177Lu-PSMA-1

*Etiquetage de l'emballage secondaire (pot plombé blanc) :*


- 34- Edition d'une étiquette mesure de la préparation terminée par le manipulateur.
- 35- L'étiquette de préparation terminée est créée par le pharmacien selon l'activité réelle mesurée en fin de synthèse.
- 36- Coller cette étiquette sur l'emballage secondaire.

#### Prélèvements pour les contrôles qualités

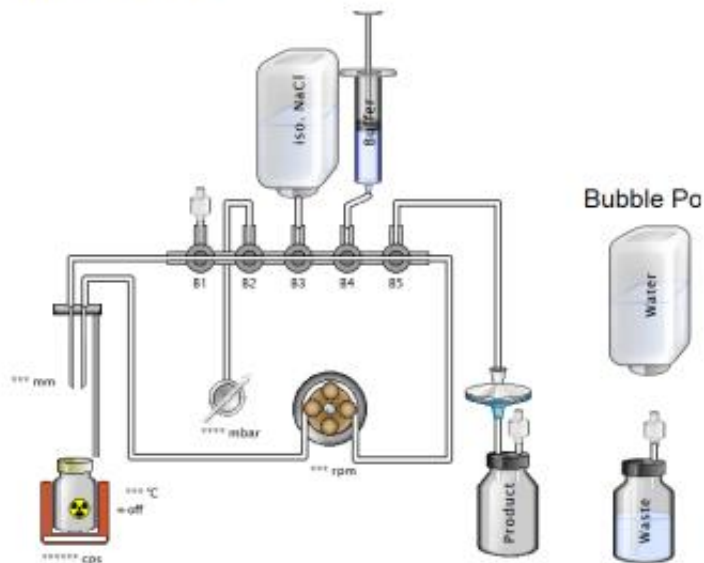
- 37- Vérifier le volume de la préparation à l'aide des graduations.
- 38- Prélever environ **0.2 mL** à l'aide d'une seringue de 1 mL munie d'une aiguille STERICAN bleue pour les contrôles microbiologiques.
- 39- Prélever environ **0.4 mL** à l'aide d'une seringue de 1 mL munie d'une aiguille STERICAN bleue pour les contrôles CCM, HPLC, bandelette acide ascorbique et endotoxines.

#### Stockage de la préparation terminée

- 40- La préparation terminée est placée en quarantaine tant que la libération pharmaceutique n'est pas valide (pH, concentration en acide ascorbique, pureté radiochimique en CCM et HPLC et test des endotoxines).
- 41- La préparation terminée est stockée à température ambiante (entre 15-25°C) jusqu'à l'administration au patient.
- 42- La péremption de cette préparation intervient sous 3 jours.

 <b>BECQUEREL</b> <small>UNICANCER NORMANDE-ROUEN</small>	Type	Réf. Modèle	Réf. Documentaire	Version	Date d'application
	FICHE TECHNIQUE	003	FT-MNU 184	01	01/05/2023
<b>PREPARATION DU 177LU-PSMA-1 SUR L'AUTOMATE GAIA-LUNA</b>					
ÉMETTEUR : MÉDECINE NUCLÉAIRE					

**Schéma de montage du kit de synthèse 177LuPSMA-1**





## Annexe 2. Constitution des kits pour marquage Lu-PSMA-1

	Type	Réf. Modèle	Réf. Documentaire	Version	Date d'application
	FICHE TECHNIQUE	003	FT-MNU 182	00	06/04/2023
<b>CONSTITUTION DES KITS POUR MARQUAGE LU-PSMA-1</b>					
EMETTEUR : MEDECINE NUCLEAIRE					

### Constitution des kits LuPSMA-1 (synthèse du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 sur automate GAIA V2)

- Matériel :**
- 1 kit chimique LUNA
  - 1 set de réactifs pour marquage au <sup>177</sup>Lu
  - 1 flacon final de 25mL
- Matériel supplémentaire :**
- Lingettes Alkotip et bouchons rouges
  - 1 seringue de 20mL
  - 1 filtre Millex SLGV013SL
  - 2 aiguilles jaunes STERICAN 20G

1 flacon de NaCl 0.9% 250mL\*

**Reconstitution de la seringue de NaCl 0.9% :**

- 1 flacon de NaCl 0.9%\*
- 1 seringue de 20mL
- 1 aiguille rose BD 18G\*



Flacon de vide\*

2 aiguilles jaunes STERICAN\*  
1 aiguille prise d'air avec filtre\*

Connecteur mâle-mâle\*

6 bouchons rouges

Lingettes Alkotip

1 aiguille jaune BD 20G\*  
1 filtre Millex SLGV013SL\*  
1 aiguille prise d'air avec filtre


Flacon final de 25mL\*

**Reconstitution du peptide + tampon ascorbate :**

- 1 seringue de 3mL\*
- 1 aiguille verte BD 21G\*
- 1 flacon eau PPI (flacon bleu) \*
- 1 flacon tampon ascorbate (flacon rouge) \*

\*Issus des kits DM fournis dans le SOMAKIT  
\*Issus des sets de composants pour marquage manuel au <sup>177</sup>Lu  
\*Commandes laboratoire biologie  
\*Commandes pharmacie sur bon

Annexe 3. Résumé des contrôles qualité du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1

 <b>BECQUEREL</b> <small>UBICANCER NORMANDIE-ROUEN</small>	Type	Réf. Modèle	Réf. Documentaire	Version	Date d'application
	FICHE TECHNIQUE	003	FT-MNU 179	00	06/04/2023
<b>RESUME DES CONTROLES QUALITE DU <sup>177</sup>LU-PSMA-1</b>					
EMETTEUR : MEDECINE NUCLEAIRE					

**Contrôle du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 (réalisé sur automate ELYSIA)**


Contrôle	Fréquence	Résultat
<b>Sur le flacon de préparation :</b>		
Aspect	Systématique	Limpide, incolore
Activité volumique	Systématique	0.4 GBq/ml ± 15% en fin de synthèse
<b>Sur un échantillon prélevé aseptiquement :</b>		
pH sur bandelette	Systématique	4 à 6
Concentration en ascorbate (méthode de détermination semiquantitative) échantillon dilué à 1/10 <sup>ème</sup> dans l'eau	Systématique	>7 mg/mL
Intégrité peptidique	Systématique	HPLC pic à 9.8 min ± 0.3 min
Pureté radiochimique	Systématique	95% (CCM) / 97% (HPLC)
Identification du radionucléide	Systématique	Spectrométrie γ (libératoire) Période du <sup>177</sup> Lu (post-libératoire)
Recherche des endotoxines échantillon dilué à 1/10 <sup>ème</sup> dans l'eau	Systématique (Cf FT-MNU 165)	< 8.75 UI/mL
Stérilité sur milieu THIO (thioglycolate + resazurin)	Systématique post-libératoire	Stérile après incubation à 25°C (ambient) (Lecture J7 – J14)
Stérilité sur milieu TSB (T.C.S) (tryptocaséine soja)	Systématique post-libératoire	Stérile après incubation à 35°C (étuve) (Lecture J7 – J14)

**Méthodes de contrôle de la pureté radiochimique**

<b>Méthode HPLC</b> <i>Cf FT-MNU 180</i>	Phase stationnaire	Colonne 150 x 4,6 mm en gel de silice octadécylsilylé, désactivé pour les bases, post-greffé R, porosité 3 µm
	Phase mobile	Eluant A : TFA R, eau pour chromatographie R (1/999 V/V) Eluant B : TFA R, acétonitrile R (1/999 V/V)
	Gradient en % V/V	De 0 à 5 min : 5/95 A/B De 5 à 10 min : De 5/95 A/B à 40/60 A/B De 10 à 15 min : 40/60 A/B
	Volume d'injection	20 µL
	Substances recherchées et migrations relatives	<sup>177</sup> Lu-PSMA-1 : T <sub>R</sub> = 9.8 min ± 0.3 min Semblable au T <sub>R</sub> de la référence « froide » du Lu-PSMA (le <sup>175</sup> Lu-PSMA-1) ± 5%
	Limite	Radioactivité due au <sup>177</sup> Lu-PSMA-1 : ≥ 97 % de la radioactivité totale
	Méthode HPLC	PSMA PhEur NLO

<b>Méthode CCM</b>	Support	Bandelette ITLC-SG de 12 cm
	Phase mobile	Solution d'acétate d'ammonium dans l'eau/ méthanol (50:50 V/V)
	Dépôt	≈ 5 µL
	Migrations relatives	<sup>177</sup> Lu-PSMA : R <sub>f</sub> = 0.7 – 1.0 <sup>177</sup> Lu libre: R <sub>f</sub> = 0.0 – 0.3
	Limite	Radioactivité totale avec R <sub>f</sub> < 0,3 : au maximum de 5%
	Méthode radiochromatographe	Lu-PSMA1

## Annexe 4. Contrôle qualité par HPLC du PSMA-1 marqué au Lutécium-177

	Type	Réf. Modèle	Réf. Documentaire	Version	Date d'application
	FICHE TECHNIQUE	003	FT-MNU 180	00	13/04/2023
<b>CONTROLE QUALITE PAR HPLC DU PSMA-1 MARQUE AU LUTETIUM-177</b>					
EMETTEUR : MEDECINE NUCLEAIRE					

### Contrôle qualité par HPLC du PSMA-1 marqué au Lutétium-177

#### 1. Conformité du système

##### Points à vérifier :

- a. Date de maintenance de l'HPLC (< 1 an)
- b. Présence de la colonne HPLC « PSMA » (SULPELCOSIL LC-18-DB)
- c. Connexion fluidique et niveau des fluides (eau, acétonitrile et TFA)
- d. Valve rhéodyne en position « **LOAD** »
- e. Présence d'une seringue d'injection HPLC
  - Rincer la seringue avec 2 x 100 µL d'eau ppi
  - Rincer la boucle d'injection avec 50 µL d'eau ppi


##### Puis :

- f. Allumer l'ordinateur de contrôle
- g. Allumer les modules (pompe, four, UV-visible, radioactivité)
- h. Vérifier la connexion informatique
  - Lancer le logiciel Chromeleon
  - Aller dans « panneau de contrôle »
  - Sélectionner WPS 29/3/2016
- i. Réaliser une purge du système :
  - Ouvrir la valve de purge
  - Aller dans l'onglet «PC-3000 : **PURGE ON**
  - Sélection de « 50% B / 50% C »
  - En fin de séquence : fermer la valve de purge
- j. Allumer les lampes :
  - Aller dans l'onglet DAD
  - Sélectionner UV lamp : ON et Vis lamp : ON

#### 2. Programmation de la séquence d'analyse

- a. Sélectionner le répertoire : **PSMA PhEur NLO**
- b. Choisir l'année en cours
- c. Créer 4 analyses :
  - Préconditionnement : programme « *préconditionnement* »
  - PSMA lot n° XXX : programme « *PSMA PhEur NLO* »
  - Rinçage : programme « *Rinçage* »
  - Stop : programme « *Stop* »
- d. Sauvegarder



	Type	Réf. Modèle	Réf. Documentaire	Version	Date d'application
	FICHE TECHNIQUE	003	FT-MNU 180	00	13/04/2023
<b>CONTROLE QUALITE PAR HPLC DU PSMA-1 MARQUE AU LUTETIUM-177</b>					
EMETTEUR : MEDICINE NUCLEAIRE					

### 3. Analyse de la PRC du PSMA-1 marqué au lutétium-177

- a. Aller dans l'onglet « **Batch** »
- b. Cliquer sur « **Start** »
- c. Affichage de « **Ready check** »
  - Absence de message d'erreur : juste le volume théorique consommé
  - Si message d'erreur : vérifier
- d. Cliquer sur « **Start** »
- e. Attendre que l'analyse PSMA lot n° XXX passe en vert
- f. Passer dans WPS 29/3/2016, sélectionner l'onglet DAD
- g. Prélever **30 à 40 µL** de solution à analyser
- h. Injecter la solution dans la valve rhéodyne en position « **LOAD** »
- i. Tourner la valve sur la position « **INJECT** »
- j. Vérifier que la séquence a démarré (le chronomètre se lance)
- k. Vérifier que le canal B est sélectionné et opérationnel
- l. Repasser la valve rhéodyne en position « **LOAD** »

### 4. Interprétation des résultats

- a. Sélectionner l'analyse « LuPSMA lot n° XXX »
- b. Clic droit, et sélectionner « **raytest Chan B** »
- c. Repérer le  $t_R$  du PSMA-1 marqué au lutétium-177 et le comparer au  $t_R$  de la référence « froide » du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1, le  $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-1


-La radioactivité liée au PSMA-1 marqué au lutétium-177 doit être  $\geq 97\%$  de la radioactivité due au lutétium-177

- Le  $t_R$  du produit fini doit être similaire au  $t_R$  de la référence étalon (le  $^{175}\text{Lu}$ -Lu-PSMA-1)  $\pm 5\%$

### 5. Arrêt du système

- a. Vérifier que la valve rhéodyne est en position « **LOAD** »
  - b. Rincer la seringue avec  $2 \times 100 \mu\text{L}$  d'eau ppi
  - c. Injecter  $50 \mu\text{L}$  d'eau ppi dans la valve rhéodyne
- NE PAS BASCULER LA VALVE**
- d. Ranger la seringue dans son étui
  - e. Eteindre les modules (boutons à l'arrière)
  - f. Eteindre l'ordinateur et l'écran

Annexe 5. Analyse semiquantitative de la concentration en acide ascorbique dans la préparation terminée de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1

	Type	Réf. Modèle	Réf. Documentaire	Version	Date d'application
	FICHE TECHNIQUE	003	FT-MNU 183	00	06/04/2023
<b>ANALYSE SEMIQUANTITATIVE DE LA CONCENTRATION EN ACIDE ASCORBIQUE DANS LA PREPARATION TERMINEE DE <sup>177</sup>LU-PSMA-1</b>					
EMETTEUR : MEDECINE NUCLEAIRE					

**Analyse semiquantitative de la concentration en acide ascorbique dans la préparation terminée de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1**

**Matériel utilisé :**

- Echelle colorimétrique avec concentration d'acide ascorbique allant de 0 à 2000mg/L, référence 1.10023
- 1 bandelette MQuant® référence 1.10023.0001 (Merck-Millipore)
- 1 seringue de 1 mL contenant environ 0.4mL de préparation finale <sup>177</sup>Lu-PSMA-1
- 1 seringue de 1 mL
- 1 flacon d'eau PPI 20 mL
- 1 tube EPPENDORF 5 mL

**Préparation :** Dilution au **1/10ème** de la préparation finale <sup>177</sup>Lu-PSMA-1

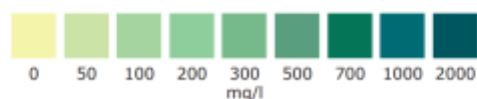
- 1- Mettre **0.1 mL** de solution finale de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 dans un tube EPPENDORF.
- 2- Prélever **0.9 mL** d'eau ppi à l'aide d'une seringue de 1 mL munie d'une aiguille STERICAN bleue.
- 3- Prélever 0.4mL de cette solution de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 diluée au **1/10ème**

**Mode opératoire :**

- 4- Déposer environ **5 µL** de la préparation finale <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 diluée au **1/10ème** sur la zone réactionnelle de la bandelette.

**Contrôle de la bandelette :** Lecture de la bandelette **10 secondes** après dépôt.

- 5- Identifier la zone colorée de l'étiquette (figurant sur le tube contenant les bandelettes) se rapprochant le plus de la couleur de la zone réactionnelle. Lire la concentration en acide ascorbique correspondante en mg/L.





## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**COUSSIROU Amélie**

### **Mise à disposition du Lu-PSMA-1 au centre Henri Becquerel**

Th. D. Pharm., Rouen, 2023, p.99

---

#### **RESUME**

L'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est un récepteur situé à la surface des cellules prostatiques et surexprimé dans le cancer de la prostate. Couplé à un radionucléide émetteur de rayonnements ionisants de type bêta moins, comme le lutécium-177, le PSMA-1, ligand du récepteur PSMA, est un outil thérapeutique idéal en médecine nucléaire par sa capacité à détruire spécifiquement les cellules cancéreuses prostatiques. Le <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 est indiqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et en progression après une chimiothérapie et/ou de l'hormonothérapie de seconde génération. Ce médicament radiopharmaceutique est disponible en France sous Autorisation d'Accès Compassionnel. Afin de pouvoir réaliser ce traitement en routine, un Dossier de Médicament Expérimental (DME) doit être rédigé par les radiopharmaciens et soumis à l'ANSM pour validation. Cette exigence permet de garantir la qualité pharmaceutique des médicaments radiopharmaceutiques qui ne disposent pas d'une autorisation de mise sur le marché.

Trois lots de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 ont été réalisés avec notre automate de synthèse Elysia. Nous avons déterminé la pureté radiochimique (PRC) par les méthodes de chromatographie liquide haute performance (CLHP) et de chromatographie sur couche mince (CCM). Nous avons également effectué un test de fertilité, un test de stérilité, et une recherche d'endotoxines. De plus, nous avons réalisé une étude de stabilité sur nos trois lots de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 après radiosynthèse. Tous les contrôles qualité requis ont été validés. L'étude de la stabilité a démontré qu'il est possible d'administrer le <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 aux patients jusqu'à 72 heures après sa fabrication. Notre étude de coût sur la fabrication d'un lot de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 a démontré qu'il s'agit d'une préparation trois fois moins coûteuse que l'achat d'une dose de <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 prête à l'emploi.

Ce travail a permis la rédaction du DME du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 qui est en attente de validation par l'ANSM. Les résultats obtenus ont démontré la faisabilité en routine du radiomarquage du <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 avec notre automate de radiosynthèse, ce qui permettrait de soigner environ 40 patients par an au centre Henri Becquerel.

---

**MOTS CLES** : Radiothérapie interne vectorisée, PSMA, Lutécium-177, Cancer de la prostate résistant à la castration

---

#### **JURY**

**Président** : Pr Varin Rémi, PU-PH, Pharmacien, Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen

**Directeur** : Pr Bohn Pierre, PAU-PH, Radiopharmacien, Centre Henri Becquerel

**Membres** : Pr Vera Pierre, PU-PH, Médecin Nucléaire, Centre Henri Becquerel

Dr Salles Alice, PH, Radiopharmacien, Centre Henri Becquerel

Dr Tonnelet David, PH, Médecin nucléaire, Centre Henri Becquerel

Dr Edet-Sanson Agathe, PH, Médecin nucléaire, Centre Henri Becquerel