

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 1000 MBq/mL solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution contient 1000 MBq de lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan au moment de la calibration.

La quantité de radioactivité totale par flacon unidose est de 7 400 MBq ± 10% à la date et à l'heure de l'administration. L'activité volumique étant fixée à 1000 MBq/mL à la date et à l'heure de calibration, le volume de solution doit être ajusté entre 7,5 mL et 12,5 mL afin d'obtenir la quantité de radioactivité requise à la date et à l'heure de l'administration.

La demi-vie physique du lutécium (¹⁷⁷Lu) est de 6,647 jours. Le lutécium (¹⁷⁷Lu) se désintègre par émission β- en hafnium (¹⁷⁷Hf) stable avec l'émission β- la plus abondante (79,3 %) d'énergie maximum 0,498 MeV. L'énergie bêta moyenne est d'environ 0,13 MeV. Une faible énergie gamma est émise également, principalement de 113 keV (6,2 %) et 208 keV (11 %).

Excipient à effet notoire :

Chaque mL de solution contient 0,312 mmol (7,1 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion

Solution transparente, incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans le traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération.

4.2. Posologie et mode d'administration

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ne doit être administré que par des personnes autorisées à manipuler des produits radiopharmaceutiques dans un environnement clinique agréé (voir la rubrique 6.6) et après une évaluation du patient par un médecin qualifié.

Avant de débiter le traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, la présence de lésions cancéreuses exprimant le PSMA doit être confirmée en tomographie par émission de positons [TEP] avec un ligand du PSMA.

Posologie

La posologie de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 recommandée est de 6 administrations de 7 400 MBq chacune. L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de 6 semaines (+/- 1 semaine) avec un maximum de 6 cycles en fonction de la tolérance du patient et de l'efficacité du traitement.

L'intervalle de temps entre 2 administrations pourra être étendu à 10 semaines en cas de toxicité modifiant la dose (TMD).

Des informations sur les modifications de posologie pour prendre en charge les évènements indésirables

sévères ou intolérables sont fournies dans la section correspondante ci-dessous.

Surveillance et suivi du traitement

Des analyses biologiques sont requises pour réévaluer l'état du patient et adapter le protocole thérapeutique si nécessaire (activité, intervalle entre deux cures, nombre d'administrations).

Ces analyses doivent être réalisées avant chaque administration et 3 semaines après chaque administration. Ces analyses doivent être poursuivies, si cliniquement pertinent, après la dernière administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Les résultats des analyses peuvent nécessiter une réduction de l'activité ou un arrêt du traitement (voir le Tableau 1).

Les analyses biologiques comportent au moins :

- fonction hépatique (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], phosphatase alcaline, albuminémie, bilirubine totale)
- fonction rénale (créatinine sérique ou estimation de la clairance de la créatinine)
- paramètres hématologiques (hémoglobine [Hb], numération des globules blancs [GB], numération des polynucléaires neutrophiles [NAN], numération plaquettaire)

Le médecin doit régulièrement évaluer l'état du patient. Il doit être vigilant quant aux signes de progression de la maladie et peut interrompre le traitement en cas de progression de la maladie.

Modification de traitement

La prise en charge des événements indésirables sévères ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement (allongement de l'intervalle entre deux cures de 6 à 10 semaines), une réduction de l'activité (administration d'une activité réduite à 5900 MBq) ou l'arrêt du traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (voir le Tableau 1).

Tableau 1 Prise en charge de la toxicité et modifications posologiques recommandées (selon la classification CTCAE version 5.0)

Évènement	Grade	Recommandations pour la prise en charge
Anémie, leucopénie ou neutropénie	Grade 1	Maintenir l'activité et le calendrier d'administration.
	Grade 2 - Hémoglobine [Hb] < 10,0 – 8,0 g/dL (100 – 80 g/L) - Numération des globules blancs [GB] < 3,0 – 2,0 x 10 ⁹ /L - Nombre absolu des neutrophiles [NAN] < 1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /L	Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 1 ou à l'état initial. Prise en charge clinique le cas échéant L'utilisation de facteurs de croissance est autorisée mais doit être arrêtée dès retour au grade 1 ou au grade initial. Il est conseillé de vérifier les concentrations sériques de fer, vitamine B12 et acide folique et de fournir une supplémentation si nécessaire. Des transfusions en cas d'anémie peuvent être administrées si cliniquement pertinent.

	<p>≥ Grade 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hb < 8,0 g/dL (80 g/L) - Nombre de GB < 2,0 × 10⁹/L - NAN < 1,0 × 10⁹/L <p>Ou autres valeurs hématologiques non plaquettaires ≥ Grade 3</p>	<p>Suspendre l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 1 ou à l'état initial.</p> <p>Réduire l'activité du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant (sauf en cas de lymphocytopénie nécessitant une intervention médicale).</p> <p>Et maintenir les recommandations de prise en charge clinique du grade 2</p>
Thrombocytopénie	<p>Grade 1</p> <p>Numération plaquettaire < limite inférieure normale [LIN]</p>	<p>Maintenir l'activité et le calendrier d'administration.</p>
	<p>≥ Grade 2</p> <p>Numération plaquettaire < 75 × 10⁹/L</p>	<p>Suspendre l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour à un grade 1 ou retour à l'état initial.</p> <p>Réduire l'activité du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant.</p> <p>Une transfusion plaquettaire peut être administrée si cliniquement pertinent.</p>
Créatinine sérique	<p>Grade 1 (> limite supérieure à la normale [LSN] – 1,5 x LSN)</p>	<p>Maintenir l'activité et le calendrier d'administration.</p>
	<p>Grade 2 (> 1,5 – 3,0 x état initial, ou > 1,5 – 3,0 x LSN)</p>	<p>Suspendre l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour à un grade 1 ou retour à l'état initial, puis maintenir l'activité</p>
	<p>Augmentation de la créatinine sérique ≥ 40% depuis l'état initial ET diminution de la clairance de la créatinine calculée > 40% depuis l'état initial</p>	<p>Réduire l'activité du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant.</p>
	<p>Grade 3 (> 3,0 x état initial, > 3,0 – 6,0 x LSN)</p>	<p>Arrêter l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.</p> <p>Si des mesures de soutien (c.-à-d. hydratation liquide) permettent un retour au grade 1 dans les 24 heures, continuer le traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 mais réduire l'activité de 20% lors du cycle suivant.</p>
	<p>Grade 4 (> 6.0 x LSN)</p>	<p>Arrêter définitivement l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.</p>
Elévation isolée de la bilirubinémie totale	<p>> LSN et jusqu'à ≤1,5 x LSN</p>	<p>Maintenir l'activité et le calendrier d'administration</p>

	> 1,5 et jusqu'à ≤ 3,0 x LSN	Maintenir l'activité et le calendrier d'administration. Répéter les tests de la fonction hépatique* dans les 48 à 72 heures, puis surveiller ces paramètres une fois par semaine, ou plus fréquemment si cliniquement pertinent, jusqu'à un retour à ≤ 1,5 x LSN ou retour à l'état initial.
	> 3,0 et jusqu'à ≤ 10,0 x LSN	Suspendre le traitement. Répéter les tests de la fonction hépatique* dans les 48 à 72 heures, puis surveiller les paramètres de la fonction hépatique une fois par semaine, ou plus fréquemment si cliniquement indiqué, jusqu'à résolution ≤ 1,5 x LSN ou à l'état initial ; reprise du traitement possible si cliniquement pertinent. Note : Si la bilirubinémie totale > 3,0 x LSN est due uniquement au composant indirect (non-conjugué), et que l'étiologie de l'hémolyse a été écartée conformément aux guidelines institutionnelles (par ex. examen du frottis sanguin périphérique et détermination de l'haptoglobine), une reprise plus précoce du traitement est possible, à la discrétion du médecin.
	> 10,0 x LSN	Arrêter définitivement l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617. Le patient doit être surveillé chaque semaine (y compris pour les paramètres de la fonction hépatique) ou, si cliniquement pertinent, jusqu'à ce que la bilirubinémie totale soit revenue à sa valeur initiale.
Elévation isolée de l'ASAT ou ALAT	> LSN et jusqu'à ≤ 3 x LSN	Maintenir l'activité et le calendrier d'administration

	<p>Si normal à l'état initial : > 5,0 x LSN pendant plus de 2 semaines, OU >10 x LSN</p> <p>Si déjà élevé à l'état initial : > 3,0 x état initial ET > 10 x LSN</p>	<p>Suspendre le traitement. Répéter les tests de la fonction hépatique* dans les 48 à 72 heures à compter de la mise en évidence des résultats anormaux ; surveiller les paramètres de la fonction hépatique une fois par semaine, ou plus fréquemment si cliniquement pertinent, jusqu'à résolution à $\leq 1,5$ x LSN ou à l'état initial.</p> <p>En cas de résolution, réduire l'activité du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant.</p>
	<p>> 20,0 x LSN</p>	<p>Arrêter définitivement [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Répéter les tests de la fonction hépatique* autant que possible, de préférence dans les 48 à 72 heures à compter de la mise en évidence des résultats anormaux ; surveiller les paramètres de la fonction hépatique une fois par semaine, ou plus fréquemment si cliniquement pertinent, jusqu'à retour à l'état initial ou à une stabilisation sur 4 semaines.</p>
<p>Elévations combinées de l'ASAT ou de l'ALAT et de la bilirubinémie totale</p>	<p>Pour les patients ayant des valeurs initiales d'ALAT, d'ASAT et de bilirubinémie totale normales : ASAT ou ALAT > 3,0 x LSN combiné avec une bilirubine totale > 2,0 x LSN sans preuve de cholestase OU Pour les patients ayant une valeur initiale élevée d'ASAT ou d'ALAT ou de bilirubinémie totale : ASAT ou ALAT > 3,0 x valeur initiale OU [$> 8,0$ x LSN, selon la valeur la plus faible, associée à une bilirubinémie totale > 2,0 x valeur initiale ET > 2,0 x LSN*</p>	<p>Suspendre [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et évaluer si lésion hépatique d'origine médicamenteuse : Réévaluer dès que possible, de préférence dans les 48 heures à partir de la mise en évidence des résultats anormaux, puis avec une surveillance des paramètres des fonctions hépatiques* chaque semaine ou, si cliniquement pertinent, jusqu'à ce que l'ASAT, l'ALAT, ou la bilirubinémie totale soient revenues à \leq LSN ou à l'état initial.</p> <p>Si l'évaluation indique qu'un lien avec une lésion hépatique d'origine médicamenteuse est probable : Arrêter définitivement le traitement.</p>

		Si ce n'est pas une lésion hépatique d'origine médicamenteuse : traiter la cause identifiée en suivant les guidelines institutionnelles. Une fois résolue, réduire l'activité de 20%
Elévation asymptomatique de l'amylase et/ou de la lipase sériques	≤ Grade 2 (> 1,5 et jusqu'à ≤ 2,0 x LSN)	Maintenir l'activité et le calendrier d'administration
	Grade 3 (> 2,0 et jusqu'à ≤ 5,0 x LSN)	Suspendre [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade ≤ 1 ou à l'état initial, puis : Si résolution ≤ 7 jours, maintenir l'activité. Si résolution > 7 jours, réduire l'activité du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant. Effectuer une imagerie de contrôle.
	Grade 4 (> 5,0 x LSN)	Arrêter définitivement l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 Effectuer une imagerie de contrôle.
Pancréatite	Grade 2	Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 1 ou à l'état initial.
	Grade ≥ 3	Arrêter définitivement l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617.
Toxicité gastro-intestinale	≤ Grade 2	Maintenir l'activité et le calendrier d'administration
	≥ Grade 3	Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 2 ou à l'état initial.
Toxicité salivaire	≥ Grade 2	Réduire l'activité du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant
Anomalies électrolytiques ou métaboliques corrigibles dans les 48h sans séquelles	≥ Grade 2	Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 1 ou à l'état initial
Fatigue/ asthénie	≤ Grade 2	Maintenir l'activité et le calendrier d'administration
	≥ Grade 3	Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade de 2 ou à l'état initial.

Douleurs	≥ Grade 3 Douleur persistante et ne répondant pas à un traitement médical	Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade de 2 ou à l'état initial.
Compression de la moelle épinière	Tout grade	Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à ce que la compression ait été traitée de manière adéquate et jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient rétablis au grade 1 ou à l'état initial et jusqu'à ce que l'indice de performance ECOG ait retrouvé le niveau initial au moment prévu pour l'administration du cycle suivant.
Fracture du squelette axial	Tout grade	Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à ce que la fracture soit stabilisée/traitée de manière adéquate et jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient rétablis au grade 1 ou à l'état initial et jusqu'à ce que l'indice de performance ECOG ait retrouvé le niveau initial au moment prévu pour l'administration du cycle suivant.
Toxicité non-hématologique cliniquement significative sans autre précision	≥ Grade 2	Suspendre l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 1 ou à l'état initial
Tout évènement indésirable (EI) nécessitant un arrêt du traitement ou sa suspension		Arrêter définitivement l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 en cas d'EI nécessitant un délai de traitement > 10 semaines après la dernière administration
Toute toxicité intolérable		Arrêter définitivement l'administration du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; LSN = Limite supérieure à la Normale.

* Tests de la fonction hépatique : ALAT, ASAT, bilirubinémie totale, gamma-GT, phosphatase alcaline

Populations spéciales

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans et plus.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée chez l'insuffisant rénal avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Une attention particulière concernant l'activité à administrer est requise car une exposition accrue aux radiations est possible.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée chez l'insuffisant hépatique avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Etant donné que le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 est principalement éliminé par les reins, le profil pharmacocinétique chez le patient insuffisant hépatique ne devrait pas être altéré.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Mode d'administration

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 est destiné à être administré par voie intraveineuse. C'est un produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi, à usage unique seulement.

La procédure et les précautions de sécurité suivantes doivent être respectées :

- Un rinçage à l'aide d'une solution saline ≥ 10 mL doit être effectué avant l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 pour s'assurer de la perméabilité de la voie intraveineuse et après l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 pour vérifier l'absence de médicament résiduel dans la voie d'administration intraveineuse.
- Le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 n'est pas prévu pour être administré en embolie. Il doit être administré en perfusion intraveineuse par l'intermédiaire d'un cathéter intraveineux placé dans la veine. L'heure de l'administration doit être enregistrée et l'activité totale administrée (GBq) doit être mesurée.
- Les 500 mL de solution saline à 9 g/L (0,9%) peuvent être perfusés à un débit de 125 mL/heure après l'administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, et l'apport hydrique doit être encouragé le jour du traitement pour minimiser l'irradiation de la vessie.

Méthode d'administration

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 peut être administré par voie intraveineuse en utilisant une seringue jetable équipée d'un protège-seringue (avec pousse-seringue) ou sous forme de perfusion en utilisant la méthode par gravité (avec ou sans pompe) ou en utilisant le flacon avec une pompe à perfusion péristaltique. Au cours de l'administration, les mesures de précautions recommandées en matière de radioprotection doivent être mises en œuvre quelle que soit la méthode d'administration utilisée (voir rubrique 6.6).

Exigences

Conservation du flacon

- Soit dans un récipient en polyméthacrylate de méthyle (PMMA), récipient transparent de radioprotection qui permet une inspection visuelle directe du flacon,
- ou dans le récipient en plomb dans lequel [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 est fourni.

Préparation de la salle et de l'équipement :

- Salle d'administration : le sol et le mobilier doivent être recouverts de papier absorbant pour fixer toute contamination accidentelle.
- Conditionnement des médicaments à administrer :
 - un flacon de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ;
 - une poche de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) pour injection (500 mL) ;

Pour les instructions de préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

Pour les recommandations en cas d'extravasation, voir la rubrique 4.4.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Règles de radioprotection

Par mesure de précaution, il est recommandé que les patients soient maintenus en isolement dans un environnement radioprotégé pendant une période de 6 heures après l'administration.

L'administration de ce radiopharmaceutique comporte un risque de radioexposition externe ou de contamination des intervenants.

La note d'information et la notice résumant les précautions à prendre afin de minimiser la radioexposition d'autres personnes (sans excéder les seuils réglementaires (voir circulaire de l'ASN)) doivent être remises au patient.

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 doit toujours être perfusé au moyen d'un cathéter intraveineux mis en place exclusivement pour son administration.

La position adéquate du cathéter doit être contrôlée avant et pendant l'administration. Le patient traité par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 doit être maintenu à l'écart de son entourage pendant l'administration et ce, jusqu'à atteindre les limites de débit de dose équivalente stipulées dans la législation et/ou les recommandations locales et institutionnelles. Le médecin spécialiste en médecine nucléaire déterminera le moment où le patient peut quitter la zone contrôlée ou l'hôpital, c'est à dire quand la radioexposition des autres personnes n'excède pas les seuils réglementaires (voir circulaire de l'ASN).

Le patient doit être encouragé à uriner le plus souvent possible après l'administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Les patients doivent être encouragés à boire des quantités importantes d'eau le jour de l'administration et les deux jours suivants pour faciliter l'élimination du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 non fixé aux cibles. Le patient doit également être encouragé à déféquer chaque jour, en utilisant des laxatifs si nécessaire. Les urines et les selles doivent être éliminées selon les réglementations nationales.

Les patients doivent être informés de la nécessité d'une hygiène rigoureuse pour éviter le risque de contamination d'autres personnes utilisant les mêmes toilettes : les toilettes doivent être utilisées en position assise, même pour un homme. Il est absolument nécessaire d'utiliser du papier toilette à chaque fois. Il est aussi important que le patient se lave les mains afin d'éviter de contaminer les poignées de porte.

La peau et les vomissures ne devraient pas être contaminées par la radioactivité. Toutefois, il existe un risque de contamination en cas de fuite à partir du système d'administration ou si le patient présente une incontinence urinaire.

Lors de soins ou de la conduite d'examen avec des dispositifs médicaux ou autres instruments qui entrent en contact avec la peau (p. ex. électrocardiogramme (ECG)), il est recommandé d'utiliser des mesures de protection (ex. port de gants étanches jetables).

Avant la sortie du patient, le médecin spécialisé en médecine nucléaire devra expliquer au patient les règles de radioprotection nécessaires et les attitudes à adopter vis-à-vis des membres de sa famille et des tiers ainsi que les précautions générales à respecter pendant les activités quotidiennes (voir le paragraphe suivant et la notice d'information du patient) afin de minimiser l'exposition d'autres personnes due à la radioactivité.

Suivant l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, il est conseillé au patient :

- de limiter ses contacts (contact rapproché de moins de 1 mètre) pendant 7 jours avec les enfants et/ou les femmes enceintes,
- de dormir dans un lit séparé de celui du conjoint pendant 7 jours.

Mesures recommandées en cas d'extravasation

Comme lors de toute manipulation, les intervenants doivent porter des gants étanches jetables. L'administration du médicament doit être immédiatement interrompue et le dispositif d'administration (cathéter, etc.) doit être enlevé. Le médecin spécialiste en médecine nucléaire et le radio-pharmacien doivent être informés. Les intervenants devront conserver tous les matériaux du dispositif d'administration afin de pouvoir mesurer la radioactivité résiduelle et déterminer l'activité effectivement administrée, et donc la dose absorbée par les organes du patient.

La zone d'extravasation doit être délimitée à l'aide d'un stylo et une photographie doit être prise, si possible.

Il est également recommandé d'enregistrer la durée de l'extravasation ainsi qu'une estimation du volume extravasé.

Pour continuer l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, il est obligatoire d'utiliser un nouveau cathéter et de le placer si possible dans une voie veineuse controlatérale.

Aucun médicament supplémentaire ne peut être administré du côté où l'extravasation est survenue.

Afin d'accélérer la dispersion du produit et pour prévenir sa stagnation dans les tissus, il est recommandé d'augmenter le débit sanguin en élevant le bras affecté. Selon le cas, une aspiration du liquide extravasé, une injection de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou l'application de compresses chaudes ou de coussins chauffants sur le site d'administration pour accélérer la vasodilatation peuvent être envisagées.

Les symptômes, particulièrement l'inflammation et/ou la douleur, doivent être traités. Selon la situation, le médecin spécialiste en médecine nucléaire doit informer le patient des risques liés aux lésions par extravasation et donner des conseils sur les traitements potentiels et les exigences de suivi nécessaires. La zone d'extravasation doit être surveillée jusqu'à la sortie du patient de l'hôpital.

Bénéfice individuel/justification des risques

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de rayonnements possible nécessaire pour l'obtention de l'effet thérapeutique recherché.

Le rapport bénéfice-risque doit être évalué de manière individuelle.

Myélosuppression

Dans l'étude VISION, une myélosuppression est survenue plus fréquemment chez les patients ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et le meilleur traitement de référence (BSoC) par rapport aux patients qui ont reçu le meilleur traitement de référence (BSoC) seul (voir rubrique 4.8).

La numération sanguine doit être surveillée avant le début du traitement et pendant le traitement. L'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 doit être suspendue et les patients doivent être pris en charge de manière appropriée en fonction de la sévérité de la myélosuppression (voir rubrique 4.2).

Les patients ayant une fonction hématologique altérée et les patients ayant reçu antérieurement une chimiothérapie ou une radiothérapie externe (impliquant plus de 25% de la moelle osseuse) peuvent présenter un risque plus élevé de toxicité hématologique pendant le traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.

Toxicité rénale

Dans l'étude VISION, la toxicité rénale est survenue plus fréquemment chez les patients ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et le meilleur traitement de référence (BSoC) par rapport aux patients qui ont reçu le meilleur traitement de référence (BSoC) seul (voir rubrique 4.8).

L'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 doit être suspendue, la dose réduite ou arrêtée définitivement en fonction de la sévérité de la toxicité rénale (voir rubrique 4.2).

Le lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan est presque exclusivement éliminé par voie rénale.

Afin de minimiser l'irradiation de la vessie, les patients sont encouragés à augmenter leur apport hydrique et à vider fréquemment leur vessie durant les deux premiers jours après l'administration.

La fonction rénale, reflétée par la créatinine sérique et la clairance de la créatinine calculée, doit être évaluée avant le début du traitement, pendant le traitement et après la dernière administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 comme indiqué cliniquement (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale/hépatique

Compte tenu de l'augmentation du risque de radioexposition chez ces patients, une évaluation attentive du rapport bénéfice risque est requise.

Hémorragie intracrânienne

Des cas d'hémorragie intracrânienne ont été rapportés chez un petit nombre de patients traités par le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sans que l'on soit certain du lien de causalité avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Des précautions doivent être prises en cas d'administration d'anticoagulants et d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire chez les patients présentant une thrombocytopénie.

Les patients et le personnel soignant doivent être informés de contacter immédiatement le médecin traitant en cas de chute, choc sur la tête, ou en cas de signes neurologiques tels que somnolence, confusion, ou troubles de la parole, des mouvements ou de la sensibilité.

Patients souffrant de troubles de la moelle épinière

Pour les patients présentant un risque de compression médullaire, le rapport bénéfice-risque doit être évalué de manière individuelle.

Castration

Les patients doivent avoir, avant et pendant le traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, des concentrations sériques de testostérone correspondant à celles observées en cas de castration, soit par castration chimique, soit après orchidectomie.

Hormonothérapie dite de seconde génération anti-androgénique

L'hormonothérapie ~~dite de seconde génération anti-androgénique~~ doit avoir été utilisée au préalable pour que le patient soit éligible au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et doit avoir comporté soit des inhibiteurs sélectifs de la biosynthèse des androgènes (exemple : acétate d'abiratérone) soit des inhibiteurs puissants de la voie de signalisation des récepteurs des androgènes (exemple : darolutamide, apalutamide, enzalutamide).

Patients présentant des métastases cérébrales

Aucune donnée relative à l'efficacité chez les patients présentant des métastases cérébrales n'est disponible. Par conséquent, le rapport bénéfice-risque doit être évalué de manière individuelle pour ces patients.

Prévention des complications osseuses

L'utilisation concomitante de médicaments tels que les biphosphonates ou le denosumab ou un traitement similaire utilisés pour la prévention des complications osseuses chez les patients adultes présentant un cancer de la prostate avancé avec atteinte osseuse devrait être envisagée.

Sodium

Ce médicament contient jusqu'à 3,9 mmol (88,75 mg) de sodium par dose injectée, ce qui équivaut à 4,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

Sans objet

Associations déconseillées

L'association du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 avec tout agent de chimiothérapie cytotoxique, expérimental, d'immunothérapie, avec d'autres radionucléides systémiques (ex radium-223) ou toute radiothérapie hémicorporelle n'est pas recommandée.

Facteur de croissances hématopoïétiques

Une prophylaxie systématique avant le traitement avec un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), un facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) ou de l'érythropoïétine n'est pas recommandée.

Toutefois, les transfusions sanguines ou les agents de stimulation de granulocytes, de macrophages ou de l'érythropoïèse sont autorisés pendant le traitement.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Sans objet

Associations à prendre en compte

Sans objet

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

Sur la base du mécanisme d'action du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, il doit être conseillé aux patients de sexe masculin sexuellement actifs d'utiliser des préservatifs pour les rapports sexuels pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.

Grossesse/Allaitement

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 n'est pas indiqué chez la femme. Toutefois, il est à noter que tous les produits radiopharmaceutiques, y compris le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, peuvent être nocifs pour le fœtus.

Fertilité

Il n'y a pas de données chez l'animal ou chez l'Homme sur les effets du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sur la fertilité. Les radiations ionisantes délivrées par le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 peuvent provoquer une infertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 a été évaluée dans l'étude de phase III VISION chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) PSMA-positif progressif. Sur les 831 patients randomisés, 734 patients ont reçu au moins une dose du traitement randomisé. Les patients ont soit reçu au moins une dose de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 7 400 MBq administrée toutes les 6 à 10 semaines plus le meilleur traitement de référence (BSoC) (n = 529) ou soit le BSoC seul (n = 205).

Parmi les patients ayant reçu avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC, le nombre médian de doses reçues de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 était de 5 (intervalle : 1 à 6), avec 67,7% des patients ayant reçu au moins 4 doses de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et 46,5% des patients ayant reçu un total de 6 doses de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. La dose médiane cumulée de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 était de 37 500 MBq (intervalle : 7 000 à 48 300). La durée médiane d'exposition au traitement randomisé était de 7,8 mois (intervalle : 0,3 à 24,9) pour les patients ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC et de 2,1 mois (intervalle : 0,0 à 26,0) pour les patients ayant reçu le BSoC seul.

Le Tableau 2 résume l'incidence des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20%) survenus à une incidence plus élevée chez les patients ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC que chez ceux ayant reçu le BSoC seul sont les suivants : fatigue (43,1%), bouche sèche (39,3%), nausées (35,3%), anémie (31,8%), appétit diminué (21,2%) et constipation (20,2%). Les effets indésirables de grade 3 à 4 les plus fréquents (≥ 5%) survenus à une incidence plus élevée chez les patients ayant reçu le

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC que chez ceux ayant reçu le BSoC seul sont les suivants : anémie (12,9%), thrombocytopénie (7,9%), lymphopénie (7,8%) et fatigue (5,9%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables (Tableau 2) sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA.

Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets les plus fréquents apparaissant en premier. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 2 Effets indésirables survenant à une incidence plus élevée chez les patients ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC que chez ceux ayant reçu le BSoC seul dans VISION^a

Effets indésirables	Catégorie de fréquence	Tous grades n (%)	Grades 3 à 4 ^b n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Très fréquent	168 (31,8)	68 (12,9)
Thrombocytopénie	Très fréquent	91 (17,2)	42 (7,9)
Leucopénie ^c	Très fréquent	83 (15,7)	22 (4,2)
Lymphopénie	Très fréquent	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancytopénie ^d	Fréquent	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Affections du système nerveux			
Sensation vertigineuse	Fréquent	44 (8,3)	5 (0,9)
Céphalées	Fréquent	37 (7,0)	4 (0,8)
Dysgueusie ^e	Fréquent	37 (7,0)	0 (0,0)
Affections oculaires			
Sécheresse oculaire	Fréquent	16 (3,0)	0 (0,0)
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Vertige	Fréquent	11 (2,1)	0 (0,0)
Affections gastro-intestinales			
Sécheresse buccale ^f	Très fréquent	208 (39,3)	0 (0,0)
Nausées	Très fréquent	187 (35,3)	7 (1,3)
Constipation	Très fréquent	107 (20,2)	6 (1,1)
Vomissements ^g	Très fréquent	101 (19,1)	5 (0,9)
Diarrhée	Très fréquent	100 (18,9)	4 (0,8)
Douleur abdominale ^h	Très fréquent	59 (11,2)	6 (1,1)
Affections du rein et des voies urinaires			
Infection des voies urinaires ⁱ	Très fréquent	61 (11,5)	20 (3,8)
Insuffisance rénale aiguë ^j	Fréquent	45 (8,5)	17 (3,2)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	Très fréquent	228 (43,1)	31 (5,9)
Diminution de l'appétit	Très fréquent	112 (21,2)	10 (1,9)
Diminution du poids	Très fréquent	57 (10,8)	2 (0,4)
Œdème périphérique ^k	Fréquent	52 (9,8)	2 (0,4)
Fièvre	Fréquent	36 (6,8)	2 (0,4)

Abréviation : BSoC, best standard of care, meilleur traitement de référence.

a Version 5.0. de la classification NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

b Ne comprend que les effets indésirables de grades 3 à 4, sauf pour la pancytopenie. Une pancytopenie de grade 5 (fatale) a été rapportée chez 2 patients ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC.

c Leucopénie inclut leucopénie et neutropénie.

d Pancytopenie inclut pancytopenie et bicytopenie.

e Dysgueusie inclut dysgueusie et modification du goût.

f Sécheresse buccale inclut bouche sèche, aptyalisme et gorge sèche.

g Vomissements inclut vomissements et haut-le-cœur.

h Douleur abdominale inclut douleur abdominale, douleur abdominale haute, gêne abdominale, douleur abdominale basse, abdomen sensible et douleur gastro-intestinale.

i Infection des voies urinaires inclut infection des voies urinaires, cystite et cystite bactérienne.

j Insuffisance rénale aiguë inclut créatinine sanguine augmentée, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale et urée sanguine augmentée.

k Œdème périphérique inclut œdème périphérique, rétention liquidienne et surcharge liquidienne.

L'exposition aux rayonnements ionisants est liée à l'induction de cancers et au potentiel développement d'anomalies héréditaires. La dose de rayonnement engendrée par l'exposition thérapeutique peut conduire à une incidence plus élevée de cancers et de mutations. Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques liés aux rayonnements sont inférieurs à ceux de la maladie elle-même.

Description d'effets indésirables particuliers

Myélosuppression

Dans l'étude VISION, une myélosuppression est survenue plus fréquemment chez les patients ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC que chez ceux ayant reçu le BSoC seul (tous grades/grade ≥ 3) : anémie (31,8%/12,9%) versus (13,2%/4,9%) ; thrombocytopenie (17,2%/7,9%) versus (4,4%/1,0%) ; leucopénie (12,5%/2,5%) versus (2,0%/0,5%) ; lymphopénie (14,2%/7,8%) versus (3,9%/0,5%) ; neutropénie (8,5%/3,4%) versus (1,5%/0,5%) ; pancytopenie (1,5%/1,1%) versus (0%/0%) dont deux événements de pancytopenie d'évolution fatale chez des patients ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC ; et bicytopenie (0,2%/0,2%) versus (0%/0%).

Les effets indésirables de type myélosuppression ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement chez ≥ 0,5% des patients ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC étaient les suivants : anémie (2,8%), thrombocytopenie (2,8%), leucopénie (1,3%), neutropénie (0,8%) et pancytopenie (0,6%). Les effets indésirables de type myélosuppression ayant conduit à une interruption de l'administration/réduction de la dose chez ≥ 0,5% des patients ayant reçu [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC étaient les suivants : anémie (5,1%/1,3%), thrombocytopenie (3,6%/1,9%), leucopénie (1,5%/0,6%) et neutropénie (0,8%/0,6%).

Toxicité rénale

Dans l'étude VISION, une toxicité rénale est survenue plus fréquemment chez les patients ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC que chez ceux ayant reçu le BSoC seul (tous grades/grades 3 à 4) : créatinine sanguine augmentée (5,3%/0,2%) versus (2,4%/0,5%) ; insuffisance rénale aiguë (3,6%/3,0%) versus (3,9%/2,4%) ; insuffisance rénale (0,2%/0%) versus (0%/0%) ; et urée sanguine augmentée (0,2%/0%) versus (0%/0%).

Les effets indésirables rénaux ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement chez ≥ 0,2% des patients ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC étaient les suivants : créatinine sanguine augmentée (0,2%). Les effets indésirables rénaux ayant conduit à une interruption de l'administration/réduction de la dose chez

≥ 0,2% des patients ayant reçu le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus le BSoC étaient les suivants : créatinine sanguine augmentée (0,2%/0,4%) et insuffisance rénale aiguë (0,2%/0%).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

En cas de surexposition aux rayonnements lors de l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, la dose absorbée par le patient doit être réduite en favorisant autant que possible la décroissance du radionucléide de l'organisme par des mictions fréquentes ou par une diurèse forcée et par une hydratation renforcée pendant les premières heures qui suivent l'administration. Il est utile d'estimer la dose efficace qui en résulte.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, code ATC : non encore attribué.

Mécanisme d'action

Le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 a une haute affinité pour l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA). Il se lie aux cellules des adénocarcinomes prostatiques qui, généralement, surexpriment le PSMA. La liaison du ligand de haute affinité à la protéine PSMA conduit à une internalisation et à une rétention du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dans la cellule, qui provoque des dommages à l'ADN, simple et/ou double brin, dans la cellule ciblée ainsi que dans les cellules tumorales environnantes (phénomène du feu croisé).

Le lutécium-177 (¹⁷⁷Lu) est un radionucléide émetteur β- avec un parcours maximum dans les tissus de 2,2 mm (parcours moyen de 0,67 mm), ce qui est suffisant pour tuer les cellules tumorales cibles tout en ayant un effet limité sur les cellules voisines saines.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 chez les patients atteints de CPRCm PSMA-positif progressif a été établie dans VISION, une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert. Huit-cent-trente-et-un (N = 831) patients ont été randomisés (2 :1) pour recevoir le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 7 400 MBq toutes les 6 semaines à raison d'un total de 6 doses en association avec le meilleur traitement de référence (best standard of care, BSoC) (N = 551) ou le BSoC seul (N = 280).

Les patients éligibles devaient présenter un CPRCm PSMA-positif, un score dans l'échelle du statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 à 2, au moins une lésion métastatique présente à la tomographie par émission de positons (TEP), à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou à la scintigraphie osseuse, et une fonction rénale, hépatique et hématologique adéquate. Les patients éligibles devaient également avoir reçu au moins un inhibiteur de la synthèse des androgènes, tel que l'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide, et 1 ou 2 protocoles de chimiothérapie à base de taxane (un protocole étant défini par une exposition minimale à 2 cycles de taxane). Les patients présentant des métastases symptomatiques instables au niveau du système nerveux central ou une compression médullaire symptomatique ou cliniquement/radiologiquement imminente n'étaient pas éligibles pour l'étude. Les patients ont fait l'objet d'une tomographie par émission de positons (TEP) au gallium (⁶⁸Ga) gozétotide pour évaluer l'expression du PSMA au niveau des lésions, définie par les critères de relecture centralisée. Les patients éligibles devaient avoir au moins une lésion PSMA-positive identifiée par cet examen d'imagerie, et aucune lésion mesurable à la TDM/IRM montrant une fixation réduite ou nulle du gallium (⁶⁸Ga) gozétotide à la TEP.

Les BSoC administrés à la discrétion du médecin comprenaient les traitements suivants : mesures de soutien, y compris antidouleurs, hydratation, transfusions sanguines, etc. ; kétoconazole ; radiothérapie (y

compris radiothérapie avec implantation de grains radioactifs ou radiothérapie externe [y compris radiothérapie stéréotaxique du corps entier et radiothérapie externe palliative]) sur des cibles localisées du cancer de la prostate ; médicaments à visée osseuse, y compris acide zolédronique, dénosumab et bisphosphonates ; médicaments supprimeurs androgéniques, y compris tout corticoïde et inhibiteurs de la 5-alpha réductase ; inhibiteurs de la synthèse des androgènes.

Les patients ont continué le traitement randomisé jusqu'à la mise en évidence d'une progression tumorale (d'après l'évaluation de l'investigateur selon les critères PCWG3 [Prostate Cancer Working Group 3]), la survenue d'une toxicité inacceptable, l'utilisation d'un traitement interdit, une non-observance ou un retrait, ou l'absence de bénéfice clinique.

Les deux critères d'évaluation principaux de l'efficacité étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression radiographique (SSPr) évalués d'après une revue centralisée indépendante en aveugle (RCIA) selon les critères PCWG3. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient notamment le taux de réponse globale (TRG) d'après la RCIA selon la v1.1 des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) et le délai écoulé avant le premier événement symptomatique osseux (ESO), défini comme le premier événement parmi une nouvelle fracture osseuse pathologique symptomatique, une compression médullaire, une intervention chirurgicale orthopédique liée à la tumeur, la nécessité d'une radiothérapie pour soulager les douleurs osseuses ou toute cause de décès, quel que soit celui survenant le premier.

Les résultats d'efficacité de l'étude VISION sont présentés dans le Tableau 3 et les Figures 1 et 2. Les analyses finales de la SG et de la SSPr étaient guidées par les événements et ont été conduites après la survenue de respectivement 530 décès et 347 événements. Le traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus BSoC a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSPr d'après la RCIA versus le traitement par BSoC seul. Les résultats d'efficacité principaux sont soutenus par une différence statistiquement significative entre les bras de traitement en termes de délai écoulé avant le premier ESO ($p < 0,001$) et le TRG ($p < 0,001$). Il y a eu une réduction estimée du risque de décès de 38%, une réduction estimée du risque de progression radiographique de la maladie ou de décès de 60% et une réduction estimée du risque d'ESO ou de décès de 50% sur la base des hazard ratios en faveur du traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus BSoC.

Tableau 3 Résultats d'efficacité de VISION

Paramètres d'efficacité	[¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 plus BSoC	BSoC
Critères d'évaluation principaux de l'efficacité		
Survie globale (SG)	N = 551	N = 280
Décès, n (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)
Médiane, mois (IC 95%) ^a	15,3 (14,2 ; 16,9)	11,3 (9,8 ; 13,5)
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,62 (0,52 ; 0,74)	
Valeur de p ^c	< 0,001	
Survie sans progression radiographique (SSPr)^d	N = 385	N = 196
Événements (progression ou décès), n (%)	254 (66,0%)	93 (47,4%)
Progressions radiographiques, n (%)	171 (44,4%)	59 (30,1%)
Décès, n (%)	83 (21,6%)	34 (17,3%)
Médiane, mois (IC 99,2%) ^a	8,7 (7,9 ; 10,8)	3,4 (2,4 ; 4,0)
Hazard ratio (IC 99,2%) ^b	0,40 (0,29 ; 0,57)	
Valeur de p ^c	< 0,001	

BSoC : *Best standard of care*, meilleur traitement de référence ; IC : intervalle de confiance ; NE : non évaluable ; RCIA : revue centralisée indépendante en aveugle ; PCWG3 : *Prostate Cancer Working Group 3* ; RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

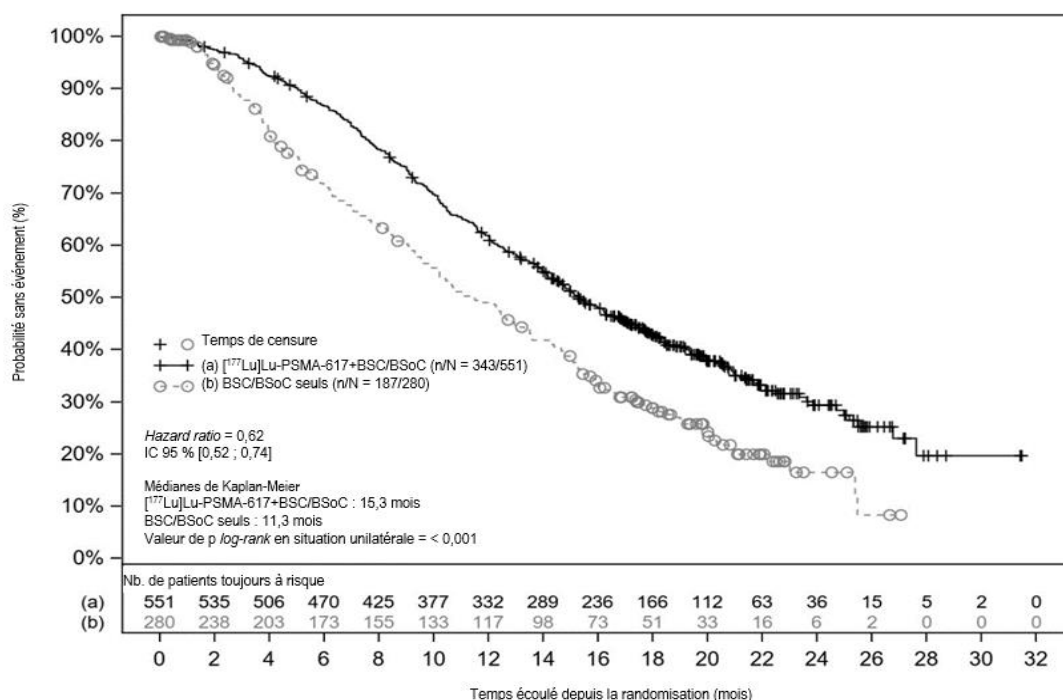
a D'après une estimation de Kaplan-Meier.

b Hazard ratio basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox stratifié. Hazard ratio < 1 en faveur du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus BSoC.

c Valeur de p avec le test du *log-rank* stratifié en situation unilatérale.

d D'après la RCIA selon les critères PCWG3.

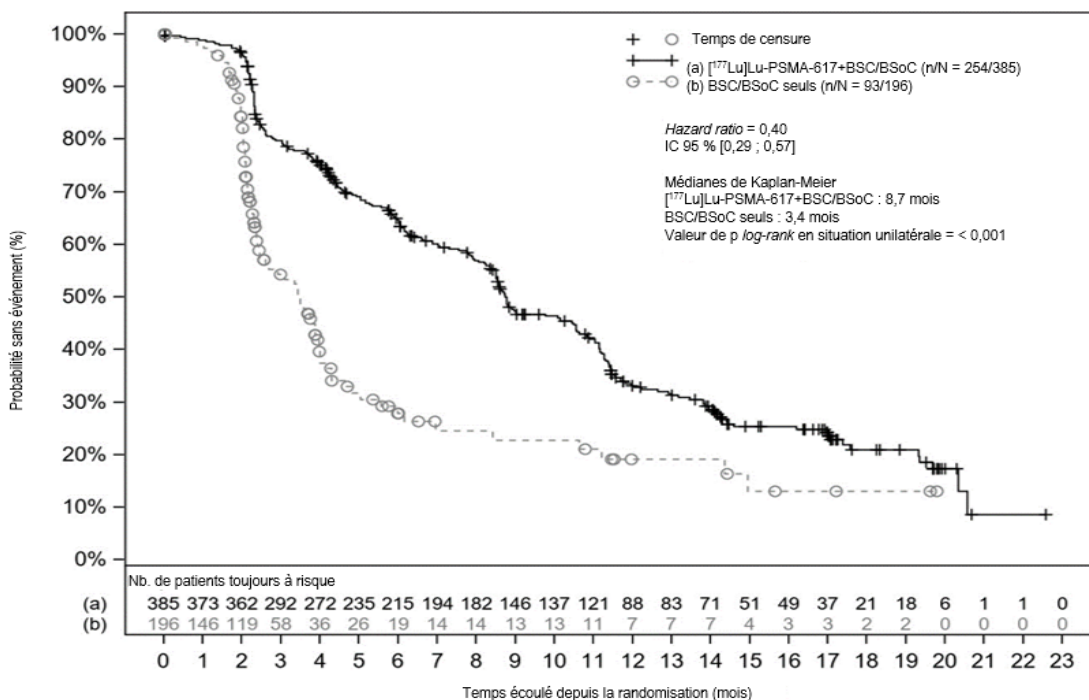
Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude VISION



Test du *log-rank* stratifié et modèle de Cox stratifié utilisant les strates basées sur l'IRT définies selon le taux de LDH, la présence de métastases hépatiques, le statut de performance ECOG et l'inclusion d'un inhibiteur de la voie des RA dans le bras BSoC au moment de la randomisation.

n/N : Nombre d'événements/nombre de patients dans le bras de traitement.

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression radiographique (SSPr) d'après la RCIA dans VISION



Test du log-rank stratifié et modèle de Cox stratifié utilisant les strates basées sur l'IRT définies selon le taux de LDH, la présence de métastases hépatiques, le statut de performance ECOG et l'inclusion d'un inhibiteur de la synthèse des androgènes dans le bras BSoC au moment de la randomisation.

n/N : Nombre d'événements/nombre de patients dans le bras de traitement.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer de la prostate exprimant le PSMA (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan a été caractérisée chez 30 patients dans la sous-étude de l'essai de phase III VISION.

Absorption

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 est administré par voie intraveineuse et est immédiatement et totalement biodisponible.

La moyenne géométrique de l'exposition sanguine (aire sous la courbe [ASC_{inf}]) pour le lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan à la dose recommandée est de 52,3 ng.h/mL (moyenne géométrique du coefficient de variation [CV] 31,4%). La moyenne géométrique de la concentration sanguine maximale (C_{max}) pour le lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan est de 6,58 ng/mL (CV 43,5%).

Distribution

La moyenne géométrique du volume de distribution (V_z) pour le lutécium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan est de 123 L (CV 78,1%).

Le vipivotide tétraxétan non marqué et le lutécium (^{175}Lu) vipivotide tétraxétan non radioactif sont chacun liés à hauteur de 60% à 70% aux protéines plasmatiques humaines.

La biodistribution du lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan montre une fixation principale dans les glandes lacrymales, les glandes salivaires, les reins, la paroi vésicale, le foie, l'intestin grêle et le gros intestin (côlon gauche et droit).

Biotransformation

Le lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan ne subit pas de métabolisme hépatique ou rénal.

Élimination

La moyenne géométrique de la clairance (Cl) pour le lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan est de 2,04 L/h (CV 31,5%).

Le lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan est éliminé principalement par voie rénale.

Le [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 montre une élimination bi-exponentielle avec une moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination terminale ($T_{1/2}$) de 41,6 heures (CV 68,8%).

Personnes âgées

Sur les 529 patients ayant reçu au moins une dose de [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 plus BSoC dans l'étude VISION, 386 patients (73%) étaient âgés de 65 ans ou plus et 143 patients (27%) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Effets de l'âge, du poids et de l'insuffisance rénale

Aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan n'a été identifié pour les covariables ci-après évaluées chez 30 patients dans la sous-étude de l'essai de phase III VISION : âge (médiane : 67 ans ; intervalle : 52 à 80 ans), poids (médiane : 88,8 kg ; intervalle : 63,8 à 143,0 kg), insuffisance rénale légère à modérée (ClCr initiale de 30 à 89 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault). L'effet de l'insuffisance rénale sévère (ClCr initiale de 15 à 29 mL/min) ou de l'insuffisance rénale terminale sur la pharmacocinétique du lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan n'a pas été étudié.

Électrophysiologie cardiaque

La capacité du [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 à allonger l'intervalle QTc à la dose recommandée a été évaluée chez 30 patients dans la sous-étude de l'essai de phase III VISION. Le [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 n'a pas allongé l'intervalle QT/QTc.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun effet toxicologique n'a été identifié dans les études de sécurité pharmacologique et de toxicité menées sur le rat et le miniporc après administration d'une formulation non radioactive contenant du vipivotide tétraxétan et du lutécium (^{175}Lu) vipivotide tétraxétan.

Aucune étude de mutagénicité, de cancérogénicité ni de toxicité sur la reproduction/le développement n'a été menée avec le [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, toutefois les radiations ionisantes sont carcinogènes et mutagènes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide acétique, acétate de sodium, acide gentisique, ascorbate sodique, acide diéthylène triamine penta acétique, eau pour préparation injectable.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être associé avec les médicaments mentionnés dans la rubrique 4.5.

6.3. Durée de conservation

5 jours à partir de la date et de l'heure de la calibration.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans le conditionnement d'origine pour protéger des radiations ionisantes (blindage au plomb).

La conservation des médicaments radiopharmaceutiques doit s'effectuer conformément à la réglementation nationale relative aux substances radioactives.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon incolore transparent en verre de type I, fermé avec un bouchon en caoutchouc de bromobutyle et un scellement en aluminium.

Chaque flacon contient un volume variant de 7,5 à 12,5 mL de solution correspondant à une activité de 7 400 MBq \pm 10% à la date et à l'heure de l'administration.

Le flacon est enfermé dans un récipient en plomb assurant le blindage.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

À usage unique seulement.

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans un service agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Si, à un moment quelconque lors de la préparation du médicament, l'intégrité de ce récipient et du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et d'exposition des opérateurs aux rayonnements. Un blindage adéquat est obligatoire.

Pour les instructions sur la préparation du médicament avant administration, voir rubrique 4.4.

Il est conseillé au personnel de santé de limiter le temps de contact rapproché avec les patients auxquels [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 a été injecté. L'utilisation de systèmes de moniteurs pour contrôler les patients est recommandée. Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à minimiser le risque de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs.

L'administration de 7 400 MBq peut induire un risque environnemental significatif.

La contamination environnementale peut concerner la famille proche des patients recevant le traitement ou la population générale selon le niveau d'activité administré. Par conséquent, les règles de radioprotection doivent être respectées (voir rubrique 4.4).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS

20 RUE DIESEL
01630 SAINT GENIS POUILLY
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 34009 589 034 0 3 : 30 mL EN FLACON (VERRE)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Des études de dosimétrie ont été menées pour calculer la dose de rayonnement absorbée dans les tissus normaux lors d'un traitement systémique avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Les données disponibles sur le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 chez l'homme proviennent de 106 patients issus de 11 publications sur l'utilisation du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 chez des patients (rapports de cas) et des séries de patients traités sur la base de programmes d'utilisation compassionnelle dans différents pays. Les activités administrées, le temps de suivi, la collecte des données et leur analyse étaient différentes. Une variation inter-patients a également été observée, mais malgré cela, il existe une cohérence générale dans la dose moyenne absorbée par les tissus normaux.

Les études contenant les informations les plus détaillées sur les systèmes d'organes pertinents et les organes cibles potentiels sont présentées dans le tableau 3, où les données de biodistribution détaillées sont disponibles pour 52 patients (Kratochwil et al, 2016; Yadav et al, 2017a; Kabasakal et al, 2017; Delker et al, 2016; Scarpa et al, 2017).

Tableau 3 – Dose moyenne absorbée de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dans certains tissus normaux

	Nombre de patients	Reins Dose absorbée moyenne Gy/GBq	Glandes salivaires* Dose absorbée moyenne Gy/GBq	Moëlle osseuse Dose absorbée moyenne Gy/GBq
Kratochwil et al, 2016	4	0,75±0,19	1,48±0,37	0,03±0,01
Yadav et al, 2017a	26	0,991±0,312	1,244±0,268	0,048±0,059
Kabasakal et al, 2017	7	0,82±0,25	1,90±1,19	0,03±0,008
Delker et al, 2016	5	0,6±0,19	1,4±0,53	0,012±0,0524
Scarpa et al, 2017	10	0,600±0,362	0,498±0,146	0,042±0,028
Moyenne		0,75	1,30	0,032

*Rapportés comme les glandes sous-maxillaires ou parotides

Les doses absorbées par les organes, calculées à l'aide de OLINDA/EXM, sont répertoriées dans le tableau 4 à partir d'une étude de dosimétrie représentative avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (Scarpa et al, 2017).

Tableau 4 – Dose absorbée de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 par organe

Organes	Dose absorbée par organe (Gy/GBq) (n = 10)	
	Moyenne	Ecart-type
Paroi de la vésicule biliaire	0,048	0,040
Paroi inférieure du gros intestin	0,041	0,027
Intestin grêle	0,072	0,099
Paroi supérieure du gros intestin	0,043	0,029
Reins	0,600	0,362
Glandes lacrymales	1,006	0,690
Foie	0,116	0,058
Pancréas	0,045	0,032
Glandes parotides	0,561	0,248
Mœlle épinière	0,042	0,028
Cellules ostéogéniques	0,137	0,117
Rate	0,123	0,092
Glandes sous-maxillaires	0,498	0,146
Paroi de la vessie	0,222	0,185
Dose efficace mSv/MBq	0,078	0,070

La dose de rayonnement reçue par des organes spécifiques, qui ne sont pas nécessairement des organes ciblés par la thérapie, peut être significativement influencée par des modifications physiopathologiques induites par le processus pathologique. Ceci doit être pris en compte lors de l'utilisation de ces informations.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Contrôles qualité :

La solution doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant utilisation pour vérifier l'absence de dommage ou de contamination. Elle ne doit être utilisée qu'en l'absence de particules libres dans la solution. L'inspection visuelle de la solution doit être effectuée derrière un écran blindé à des fins de radioprotection. Le flacon ne doit pas être ouvert.

Si, à un moment quelconque lors de la préparation de ce médicament, l'intégrité de ce flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

La quantité de radioactivité dans le flacon doit être mesurée avant l'administration afin de pouvoir confirmer que la quantité réelle de radioactivité qui sera administrée est identique à la quantité prévue au moment de l'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (voir rubrique 6.6).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux médecins spécialistes en médecine nucléaire.