

# DME EN RADIOPHARMACIE

## ALLEZ, ON SE LANCE !

### CONVERGENCES SANTE 2021



# Programme



» Etat des lieux des connaissances et des pratiques concernant les ATU et les DME en France.

**Intervenant :** Dr Julie VIALARD-MIGUEL (CHU Bordeaux)

» DME, allez, on se lance ! Exemple du PSMA-Gallié et du PSMA-Lutétié Les Dossiers du Médicament radiopharmaceutique Expérimental : pré-requis, organisations, collaborations

**Intervenants :** Dr Marie-Dominique DESRUET (CHU Grenoble Alpes), Dr Julien LEENHARDT (CHU Grenoble Alpes), Dr David KRYZA (HCL-CLCC Lyon)

» Questions avec la salle, allez, on se lance ! Retours d'expériences



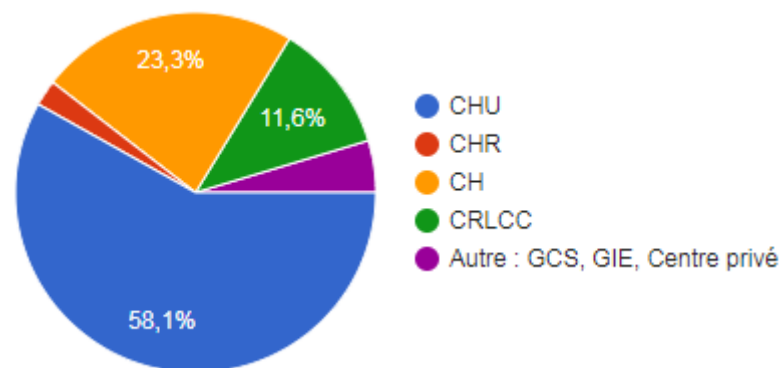
# Etat des lieux des connaissances et des pratiques concernant les ATU et les DME en France

Enquête Google Forms envoyée aux adhérents  
44 réponses obtenues

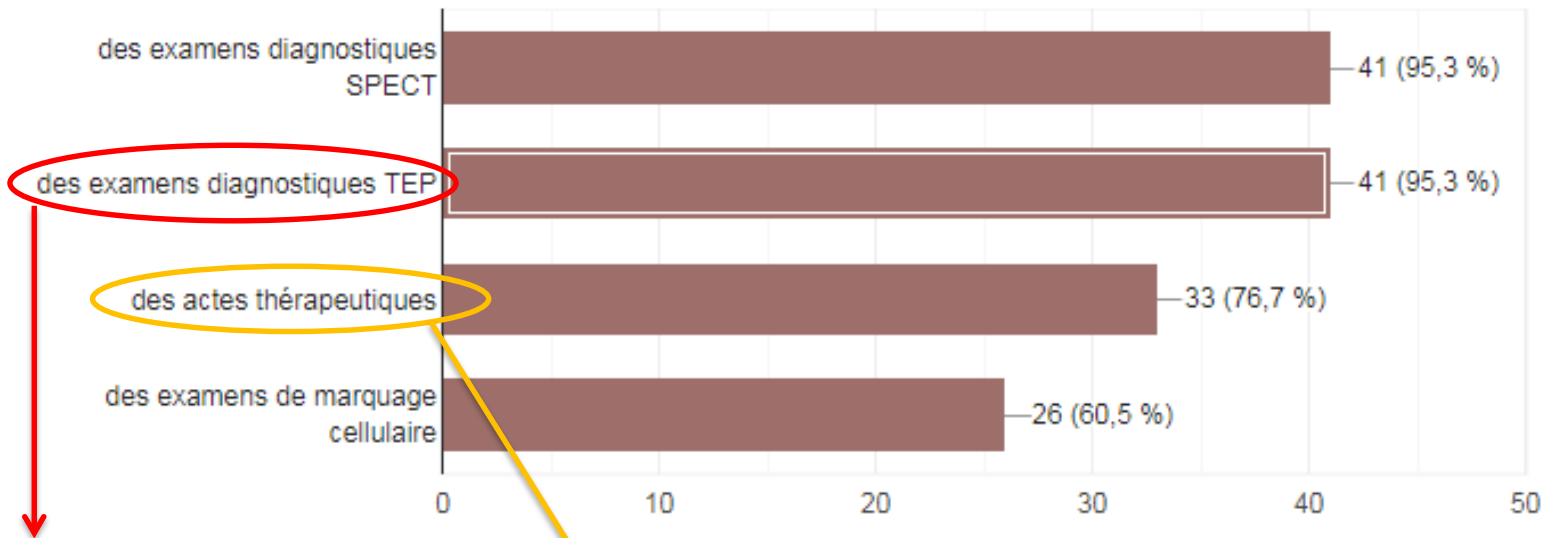
## Statut des répondants

- 65,9 % praticiens hospitaliers
- 9,1 % praticiens de CLCC
- 9 % MCU-PH
- 9 % assistants
- 4,8 % praticiens de centre libéral
- 2,2 % AHU

## Type de structures



# Activités réalisées



63,4 % (26)



<sup>68</sup>Ga-édotrétotide

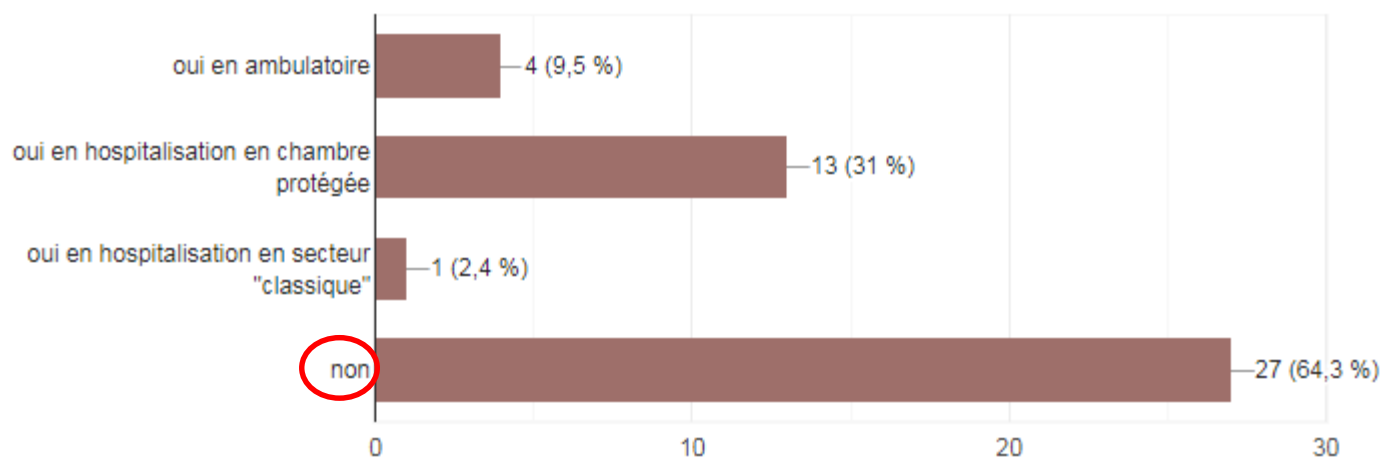


## - Chambres radioprotégées :

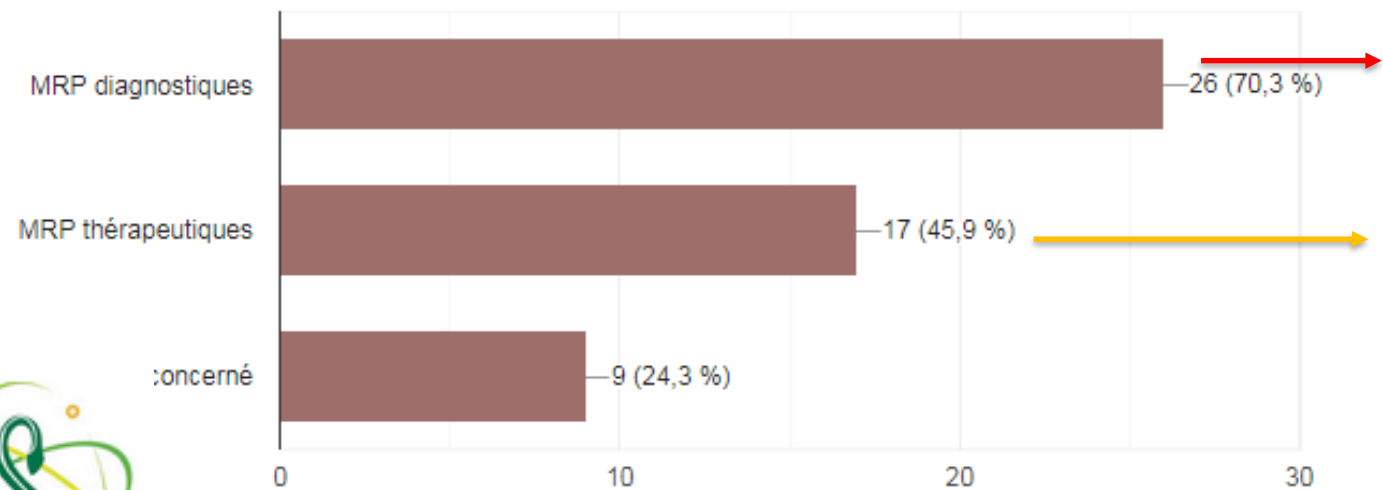
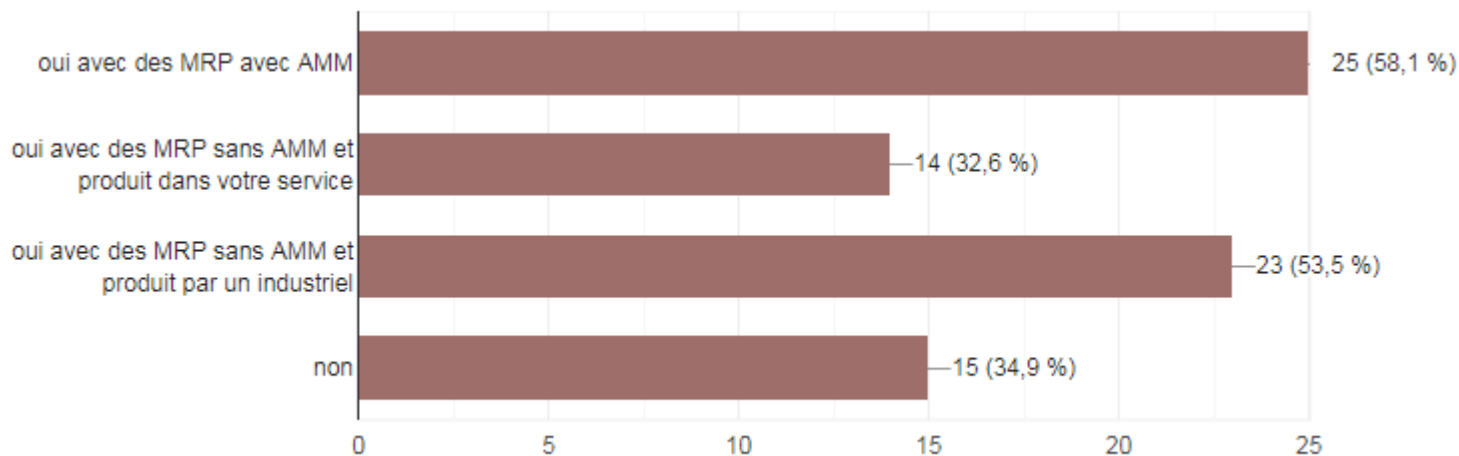
- 45 % non
- 37,5 % oui dans un autre service
- 12,5 % oui dans service
- 2,5 % dans autre établissement
- 2,5 % non utilisée (manque de personnel 24/24,,)



# Thérapie au Lutétium 177 et prise en charge des patients



# ESSAIS CLINIQUES

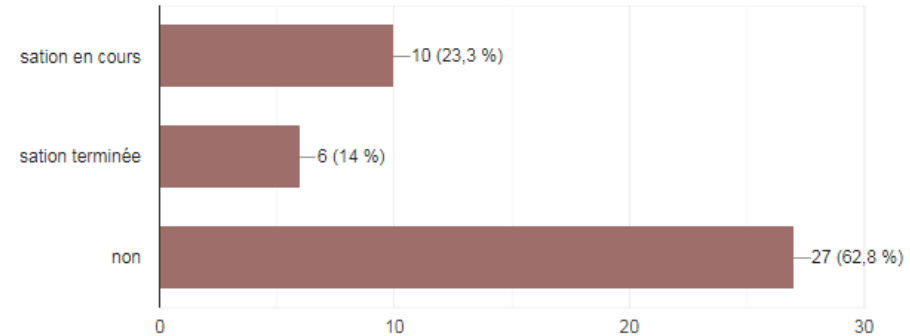
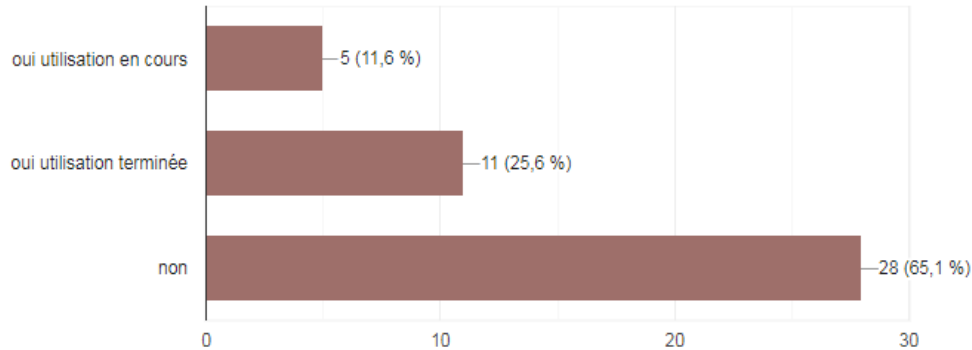


Mol fluorées et galliées ++

Lu 177 ++



# ATU



## ATU de cohorte

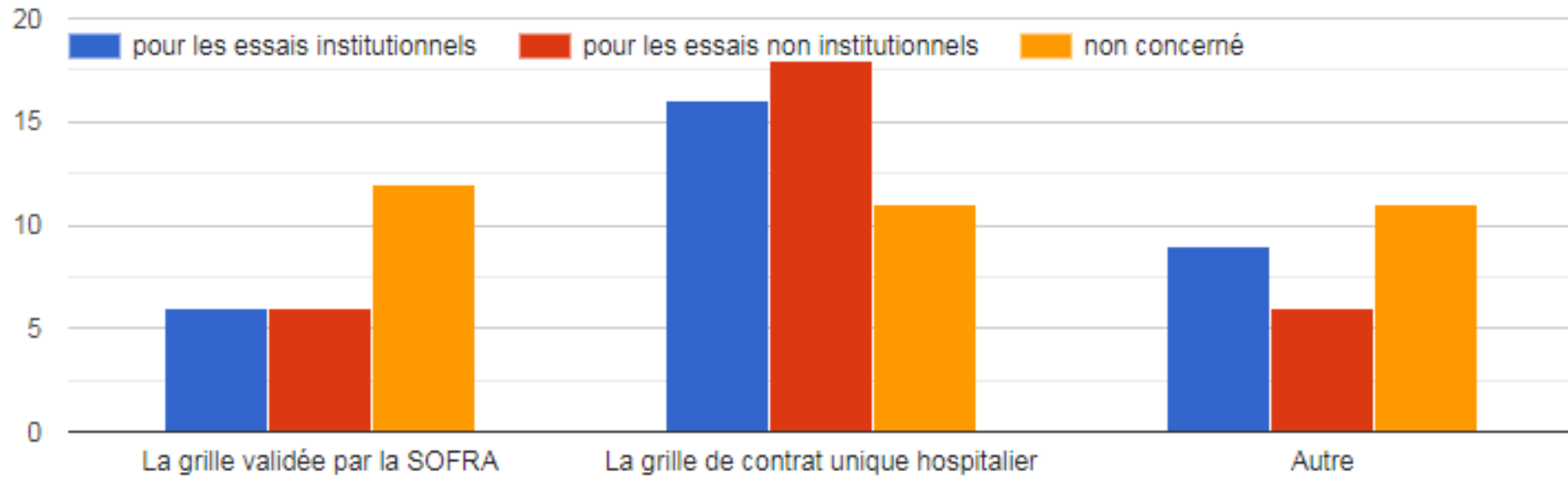
Principalement LUTATHERA  
18F-PSMA

## ATU nominative

LUTATHERA  
Ga-PSMA ++



# ESSAIS CLINIQUES – Grilles de surcoûts



# ESSAIS CLINIQUES – Grilles de surcoûts

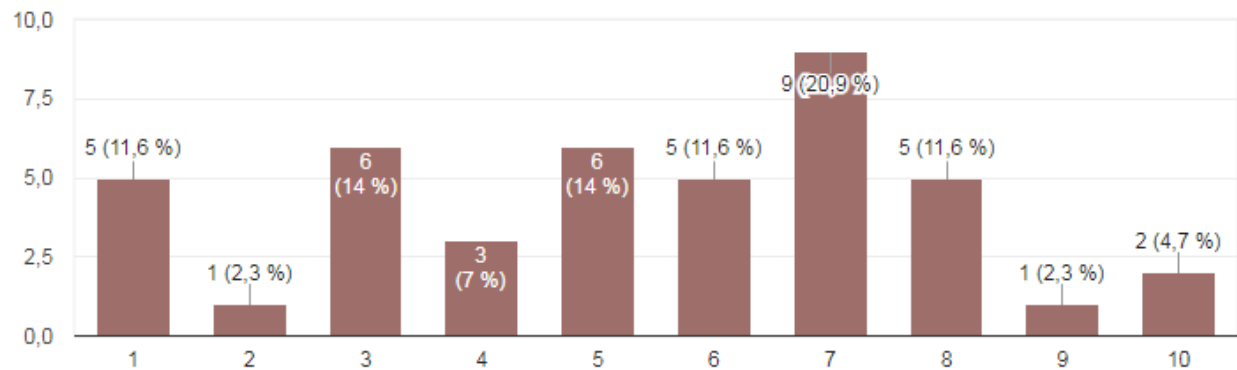
## Difficultés rencontrées

- Valorisation de l'activité de radiopharmacie : non adaptée
- Grille de la SOFRA non reconnue
- Négociations difficiles : Si centre promoteur a répondu , difficile de négocier
- Difficulté sur la répartition des budgets (phie / radiophie ou si x centres associés)
- Si promoteur universitaire : grille ?
- Sous cotation des actes
- Lignes rajoutées souvent refusées

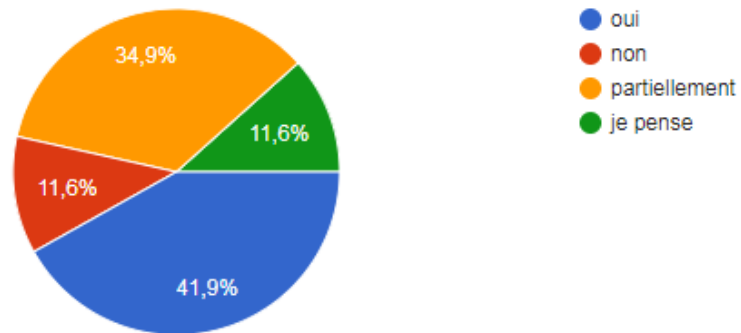


# REGLEMENTATION

## Connaissances sur la réglementation

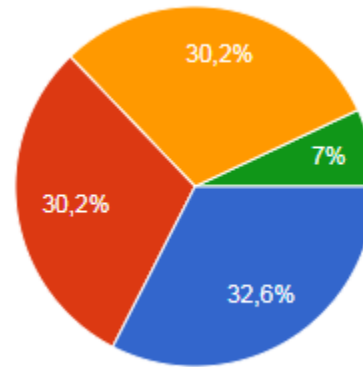


## Différences entre brochure investigateur et DME



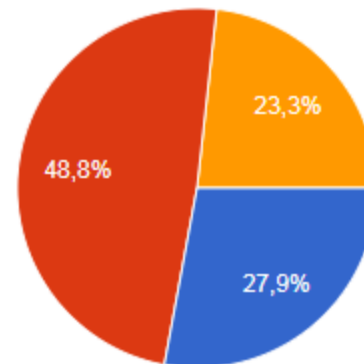
# REGLEMENTATION

## Connaissance DME 1, 2 et 3



- oui
- non
- partiellement
- je pense

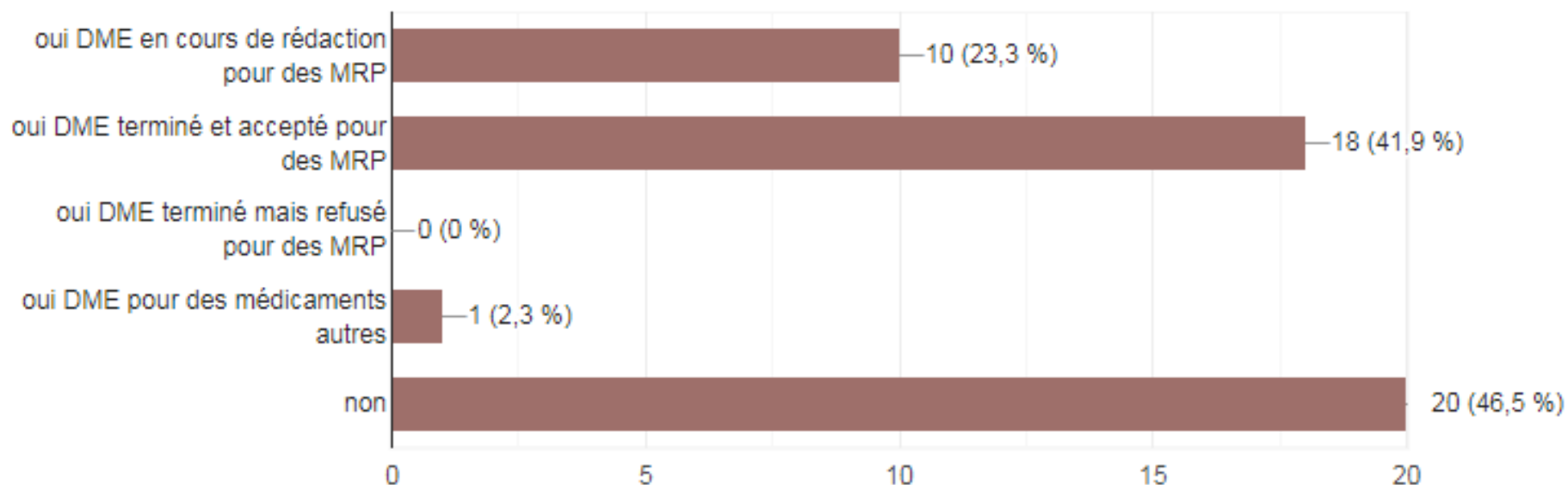
## Connaissance délais d'instruction



- oui
- non
- partiellement



# Rédaction DME



- 1/2 pour MRP en essais cliniques et 1/2 MRP sous ATU
- Sollicitation de collègues radiopharmaciens pour 69,8 % mais également de l'ansm pour 60,5 %
- Si sollicitation pour participation : oui sous condition d'être équipé pour 65,1 % et 25,6 % sont suffisamment équipés pour dire oui d'emblée



# SUGGESTIONS

- Rédaction d'un guide DME
- Dossier explicatif sur le site de la sofras et du snrph
- Groupe de travail sofras-snrph avec des ateliers lors des jours de la sofras et des congrès snrph
- Retours d'expériences avec modèles de DME, listing des exigences réglementaires
- Intervention des sociétés savantes pour une formation initiale et continue
- Etablir des recommandations françaises



# DME

## Dossier du médicament expérimental

### Quand le constituer ?

#### 1- Pour un médicament radiopharmaceutique EXPERIMENTAL

*[article L5121-1-1 du CSP]* Le médicament expérimental est défini comme un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique

**dans les cas où le ME dispose d'une AMM, un DME n'est pas nécessaire**



# Pour un médicament radiopharmaceutique EXPERIMENTAL

## Demande d'autorisation d'essai clinique ANSM

Dossier administratif

Formulaire de demande :  
- Commun à l'ANSM et CPP  
-soumission électronique (EudraCT)

Dossier  
de l'essai clinique

Protocole  
Note d'information / consentement

Dossier du Médicament  
Expérimental (**DME**)  
testé(s) ou comparateur(s)

Toutes données sur le ME  
- Qualité chimique/biologique, pharmaceutique  
-Sécurité virale  
-Données non cliniques  
- Données cliniques

# DME

## Dossier du médicament expérimental

### Quand le constituer ?

2- demande de l'ANSM pour un médicament en ATU nominative : une spécificité française en radiopharmacie hospitalière !

Garantir la qualité pharmaceutique pour des MRP sans AMM au sein des radiopharmacies hospitalières



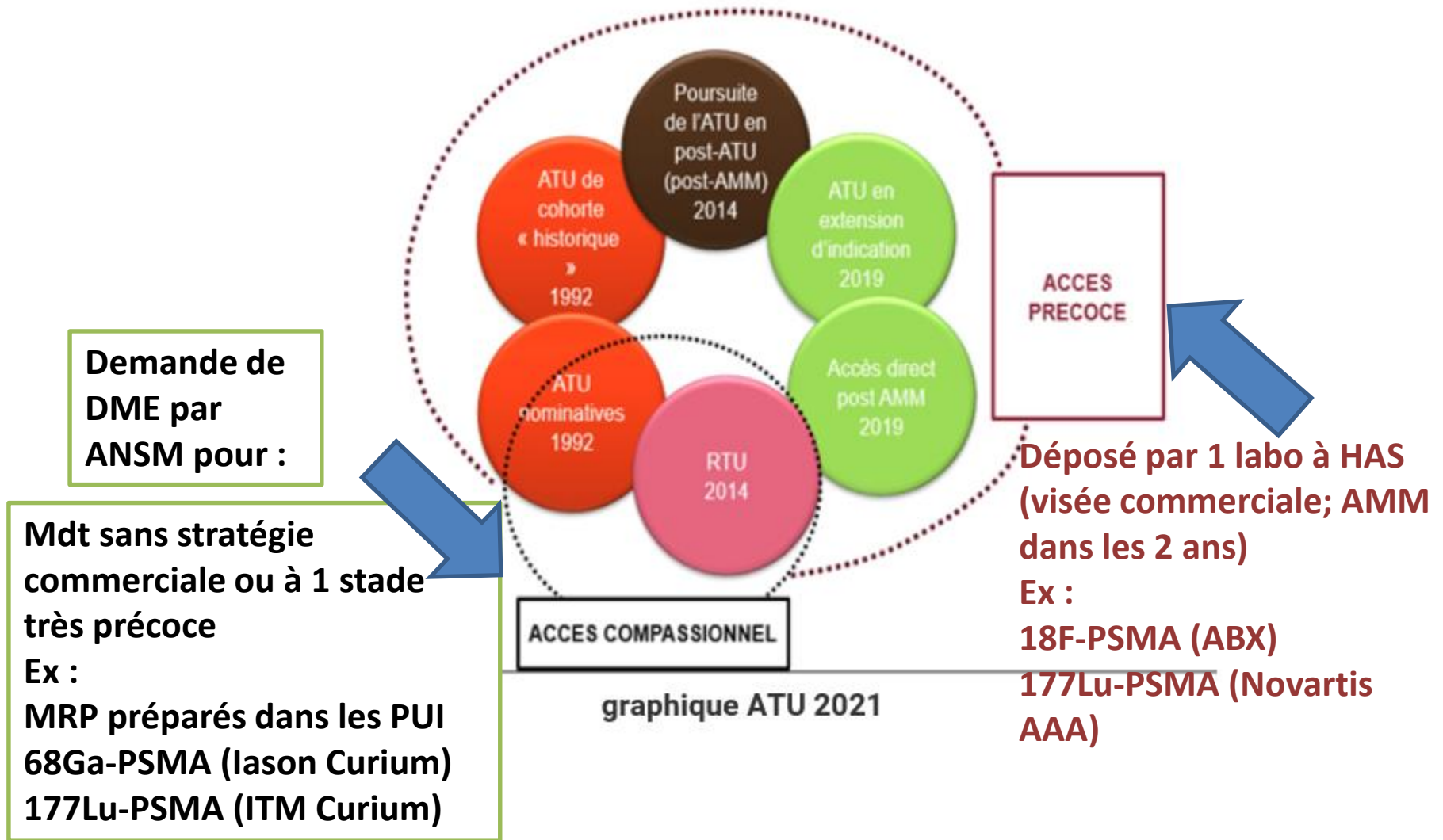
# Avant juillet 2021

## Autorisation temporaire d'utilisation : ATU

- Pour spécialités pharmaceutiques sans AMM en France.  
(spécialités autorisées à l'étranger ou en cours de développement).
  - les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares,
  - il n'existe pas de traitement approprié,
  - leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.
- l'ATU dite nominative,  
délivrée pour un seul malade nommé désigné, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur.
- l'ATU dite de cohorte,  
qui concerne un groupe ou sous-groupe de patients, traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.  
L'ATU de cohorte est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

# Après juillet 2021

## Accès compassionnel et accès précoce



# Contenu du DME

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/17/avis-aux-promoteurs-d-essais-cliniques-de-medicaments-tome-1-demande-d-autorisation-d-essai-clinique-a-l31052018.pdf>

## **Annexe 7**

- DME-1 : DONNEES RELATIVES A LA QUALITE PHARMACEUTIQUE, CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE Description des matières premières (dénomination, caractéristiques, impuretés, identification, quantification,...)/ produit fini (description, formulation, excipients, identification, emballage primaire et secondaire, ....)
- DME-2 : DONNEES NON CLINIQUES études pharmacologiques et toxicologiques
- DME-3 :DONNEES CLINIQUES

ATUn : Cancer de la prostate résistant à la castration avec inefficacité ou intolérance de la chimiothérapie et/ou de l'hormonothérapie de dernière génération.

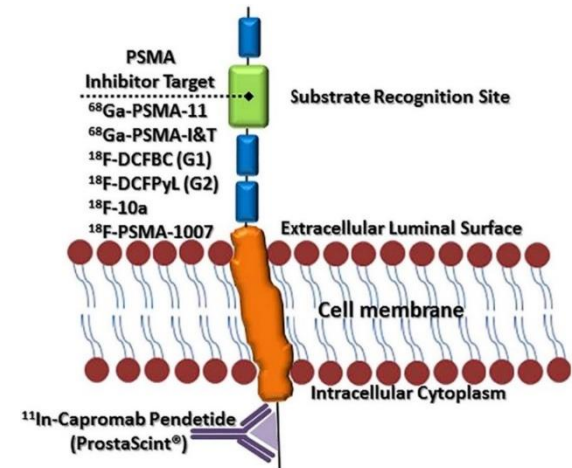
4 cycles de 6 à 8 GBq

Antigène membranaire spécifique de la prostate  
ou glutamate carboxypeptidase II :

Glycoprotéine transmembranaire (famille peptidases M28)

Physiologiquement exprimée :

- Glandes salivaires et lacrymales
- Intestin proximal
- Reins et vessie
- Parfois vésicule biliaire



Nombreux ligands ou Ac du PSMA pouvant être internalisés

JD Evans et al. 2018

Expression élevée dans les cellules de tumeur prostatique  
Mais également dans les néo-vaisseaux tumoraux de  
nombreuses tumeurs...(rein, poumons, seins, glioblastome...)

## Contenu

3.2.S.1 Informations générales .....	7
3.2.S.1.1 Nomenclature.....	7
2.1.S.1.2 Structure .....	8
3.2.S.1.3 Propriétés générales .....	8
3.2.S.2 Fabrication .....	10
3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours.....	10
3.2.S.2.3 Contrôle des matières .....	27
3.2.S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires .....	27
3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation du procédé.....	28
3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication.....	28
3.2.S.3 Caractérisation .....	29
3.2.S.3.1 Impuretés.....	29
3.2.S.4 Contrôle de la substance active.....	29
3.2.S.4.1 Spécifications.....	29
3.2.S.4.2 Procédures analytiques.....	29
3.2.S.4.3 Validation de procédures analytiques .....	29
3.2.S.4.4 Analyse de lot(s) .....	29
3.2.S.4.5 Justification des spécifications.....	30
3.2.S.5 Etalons et substances / préparations de références .....	30
3.2.S.6 Système de fermeture du conditionnement .....	33
3.2.S.7 Stabilité .....	33
3.2.P Produit fini.....	33
3.2.P.1 Description et composition du produit fini.....	33
3.2.P.2 Développement pharmaceutique .....	34
3.2.P.2.1 Constituants du produit fini .....	34
3.2.P.2.2 Formulation .....	35
3.2.P.2.4 Systèmes de fermeture du conditionnement .....	36
3.2.P.2.5 Attributs de qualité microbiologique .....	38
3.2.P.2.6 Compatibilité.....	38
3.2.P.3 Fabrication .....	39
3.2.P.3.1 Fabricant(s).....	39
3.2.P.3.2 Composition .....	39

3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations .....	39
3.2.P.3.4	Contrôles des étapes critiques et intermédiaires .....	40
3.2.P.3.5	Validation et/ou évaluation de procédé .....	40
3.2.P.4	Contrôle des excipients .....	40
3.2.P.4.1	Spécifications .....	40
3.2.P.4.2	Procédures analytiques .....	41
3.2.P.4.3	Validation des procédures analytiques .....	41
3.2.P.4.4	Justifications des spécifications .....	41
3.2.P.4.5	Excipients d'origine animale ou humaine .....	41
3.2.P.4.6	Excipients nouveaux .....	41
3.2.P.5	Contrôle du produit fini .....	41
3.2.P.5.1	Spécifications .....	41
3.2.P.5.2	Procédures analytiques .....	42
3.2.P.5.3	Validation des procédures analytiques .....	45
3.2.P.5.4	Analyse de lots .....	49
3.2.P.5.5	Caractérisations des impuretés .....	50
3.2.P.5.6	Justifications des spécifications .....	50
3.2.P.6	Etalons et substances / préparations de référence .....	51
3.2.P.7	Système de fermeture du conditionnement .....	51
3.2.P.8	Stabilité .....	54
3.2.A	Annexes .....	56
3.2.A.1	Installations et équipements .....	56
3.2.A.2	Evaluation de la sécurité virale au regard des virus non conventionnels .....	56
3.2.A.3	Excipients nouveaux .....	56
4.2.1	Pharmacologie .....	58
4.2.1.1	Pharmacodynamie primaire .....	58
4.2.1.2	Pharmacodynamie secondaire .....	58
4.2.1.3	Pharmacologie de sécurité .....	58
4.2.1.4	Interactions pharmacodynamiques .....	58
4.2.2	Pharmacocinétique .....	58
4.2.2.1	Méthodes analytiques et rapports de validation .....	58
4.2.2.2	Absorption .....	58
4.2.2.3	Distribution .....	59
4.2.2.4	Métabolisme .....	59
4.2.2.5	Excrétion .....	59
4.2.2.6	Interactions pharmacocinétiques .....	59

4.2.2.7 Autres études pharmacocinétiques .....	59
4.2.3 Toxicité.....	59
4.2.3.1 Toxicité par administration unique.....	59
4.2.3.2 Toxicité par administration répétée .....	59
4.2.3.3 Génotoxicité.....	59
4.2.3.4 Carcinogénicité, y compris des évaluations toxicocinétiques d'appui.....	59
4.2.3.5 Toxicité de la reproduction et du développement .....	60
4.2.3.6 Tolérance locale .....	60
4.2.3.7 Autres études de toxicité si disponibles .....	60
4.2.4 Analyse critique des données non cliniques disponibles.....	60
5.3.1 Rapport d'études biopharmaceutiques .....	63
5.3.1.1 Rapport d'étude de biodisponibilité.....	63
5.3.1.2 Rapport d'études de biodisponibilité comparative et de bioéquivalence.....	63
5.3.1.3 Rapports d'études de corrélation in vitro-in vivo .....	64
5.3.1.4 Rapports de méthodes bio-analytiques et analytiques .....	64
5.3.2. Rapports d'études pharmacocinétiques pertinentes utilisant des biomatériaux humains .....	64
5.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques.....	64
5.3.3.1 Rapport d'études pharmacocinétiques et de tolérance initiale chez le sujet sain.....	64
5.3.3.2 Rapport d'études pharmacocinétiques et de tolérance initiale chez des patients.....	64
5.3.4 Rapports d'études de pharmacodynamie .....	65
5.3.5 Rapports d'étude d'efficacité et de sécurité.....	65
5.3.5.1 Rapports d'études cliniques comparatives pertinentes pour l'indication revendiquée .....	65
5.3.5.2 Rapports d'études cliniques non comparatives.....	68
5.3.5.3 Rapports d'analyse de données issues de plus d'une étude, y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses relais. ....	68
5.3.5.4 Autres rapports d'étude .....	68
5.3.6 Rapports sur l'expérience après mise sur le marché.....	68
5.4.1 Références dans la littérature scientifique.....	69

# DME PARTIE 1

Préparation et  
Contrôles du produit  
conforme au BPP et à  
la pharmacopée

**Information générale:**  
nomenclature, propriété  
physico-chimique

Réalisation de 3  
lots de  
validation

**Données sur la  
substance active et  
le produit fini**

**Fabrication:** Description  
du procédé de  
fabrication et point  
critique

Contrôle de la molécule:  
identification, pureté, activité  
spécifique, **validation des  
méthodes analytiques**

**Caractérisation** de la  
molécule:  
identification de la  
structure



# DME PARTIE 1 PRE REQUIS

- Qualification appareillages (HPLC, TLC, MiniAIO, Spectro)
- Contacter personnes référentes fournisseurs (ITM: Matthias Keck)
- Référencer l'ensemble des matières premières à l'hôpital
- Contacter radiopharmaciens autres centres (Tenon, CLB)
- Contacter Trasis pour paramétrage/codage MiniAIO

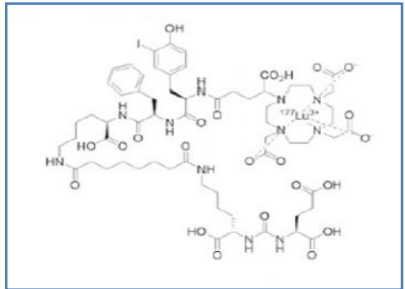
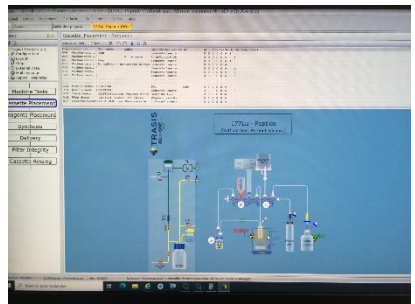
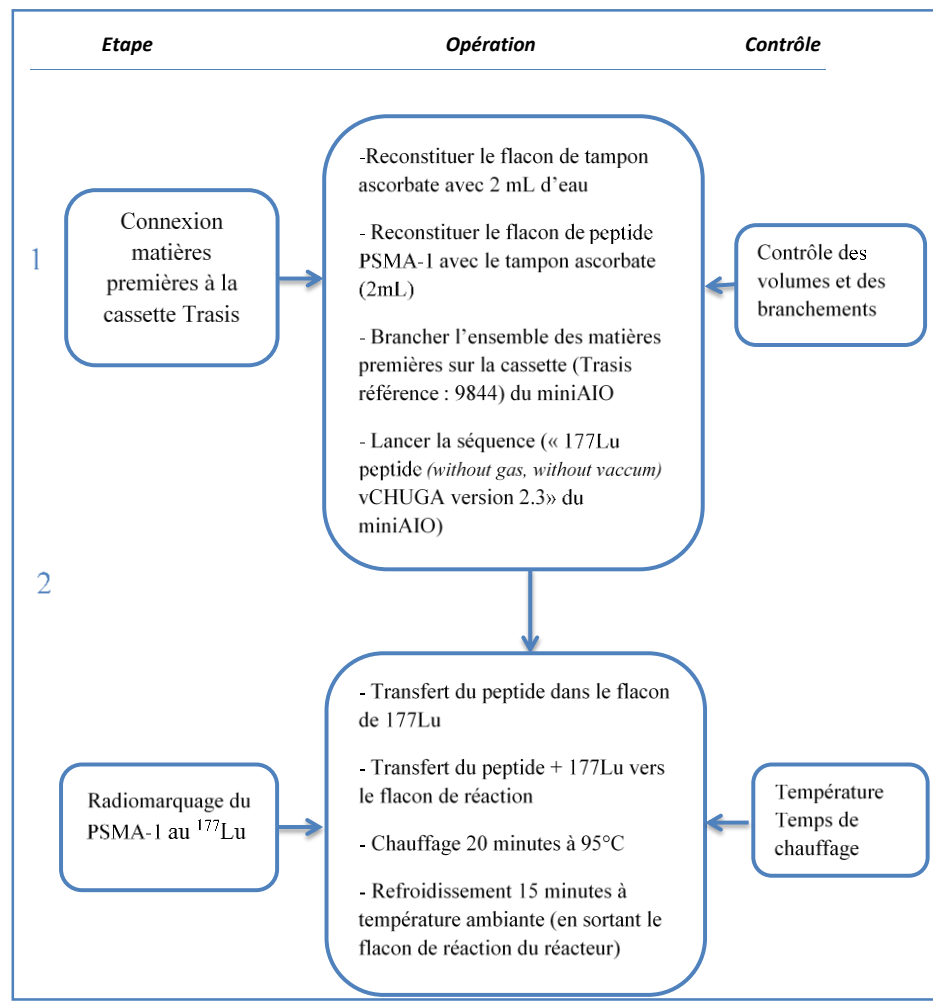


# DME PARTIE 1

- Substance active = Radiomarquage ( traceur + isotope)
  
- Produit fini = Formulation finale (dilution + filtration stérilisante)



# Fabrication: Description du procédé de fabrication et points critiques



# Fabrication: Description du procédé de fabrication et point critique

## ➤ Description du procédé de fabrication

- Selon quel référentiel ?
- Qui fabrique ?
- Où ?
- Quel matériel ?
- Procédure radiomarquage *via* miniAIO à annexer au DME1



# Fabrication: Description du procédé de fabrication et point critique

## ➤ Description du procédé de fabrication

- Selon quel référentiel ? **BPP**
- Qui fabrique ?
- Où ?
- Quel matériel ?
- Procédure radiomarquage *via* miniAIO à annexer au DME1



# Fabrication: Description du procédé de fabrication et point critique

## ➤ Description du procédé de fabrication

- Selon quel référentiel ? **BPP**
- Qui fabrique ? **Radiopharmacie du centre hospitalier**
- Où ?
- Quel matériel ?
- Procédure radiomarquage *via* miniAIO à annexer au DME1



# Fabrication: Description du procédé de fabrication et point critique

## ➤ Description du procédé de fabrication

- Selon quel référentiel ? **BPP**
- Qui fabrique ? **Radiopharmacie du centre hospitalier**
- Où ? **Enceinte classe A dans laboratoire de préparation classe C**
- Quel matériel ?
- Procédure radiomarquage *via* miniAIO à annexer au DME1



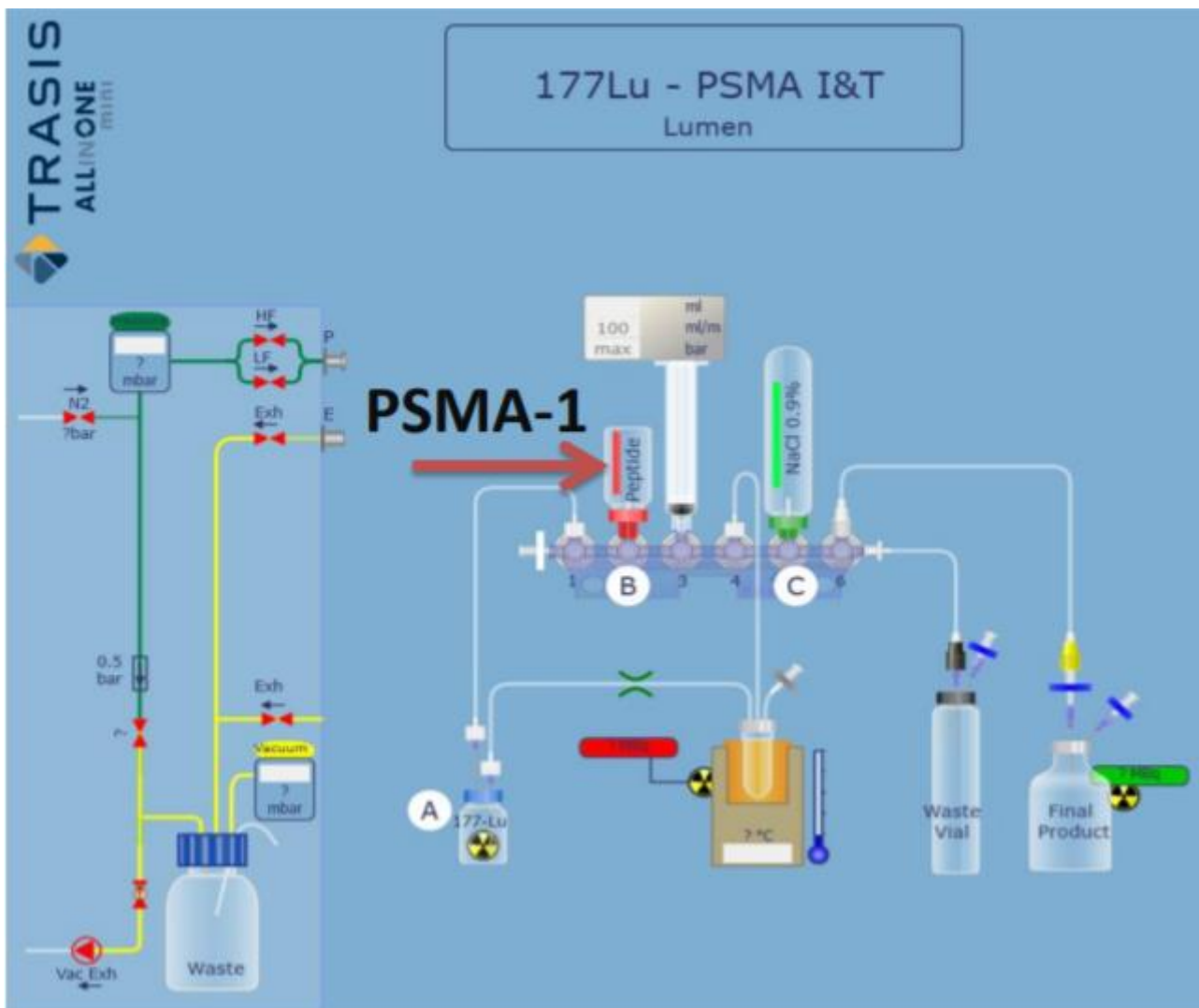
# Fabrication: Description du procédé de fabrication et point critique

## ➤ Description du procédé de fabrication

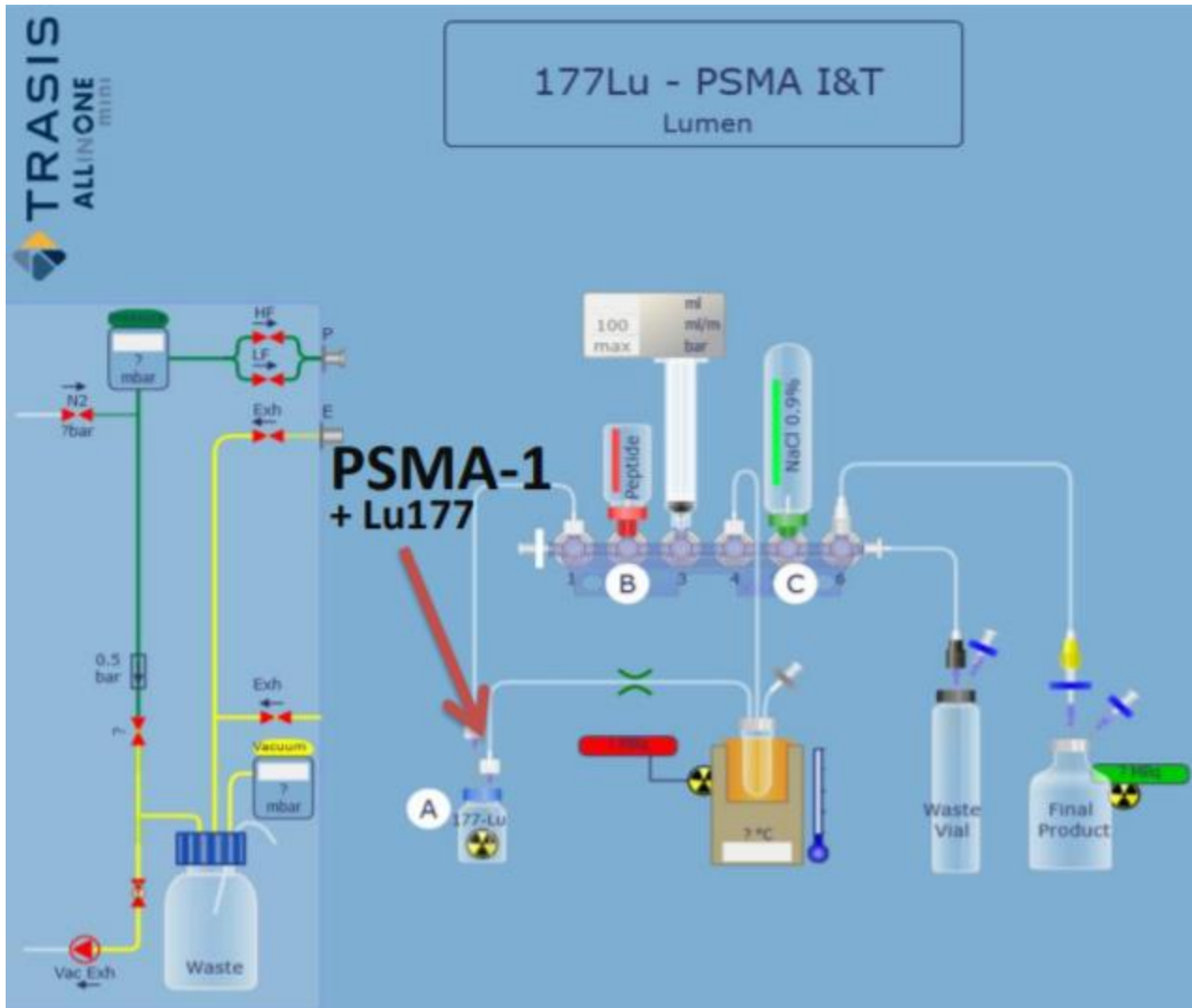
- Selon quel référentiel ? **BPP**
- Qui fabrique ? **Radiopharmacie du centre hospitalier**
- Où ? **Enceinte classe A dans laboratoire de préparation classe C**
- Quel matériel ? **Automate de synthèse miniAIO (Trasis)**
- Procédure radiomarquage *via* miniAIO à annexer au DME1



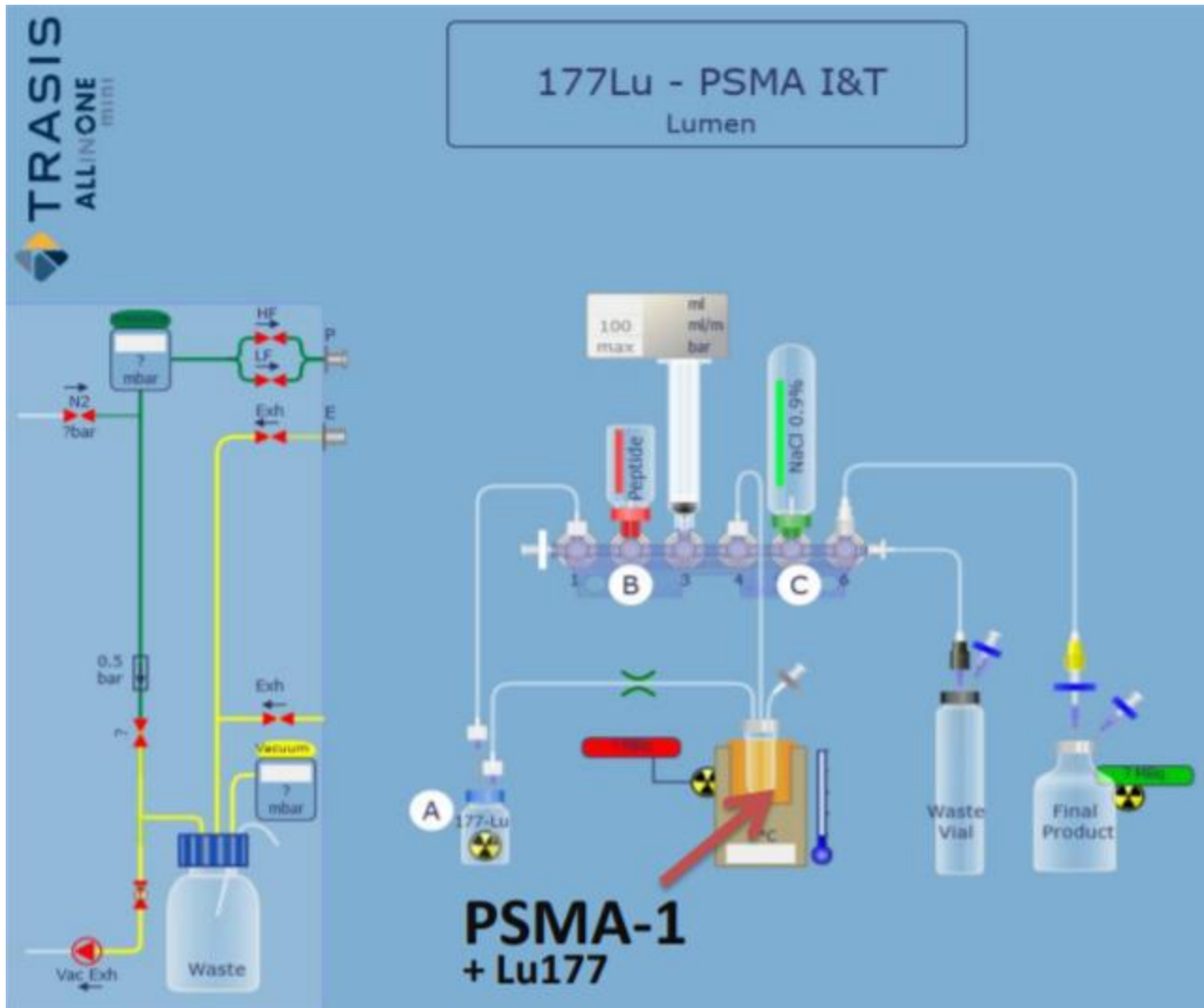
# Fabrication: Description du procédé de fabrication et point critique



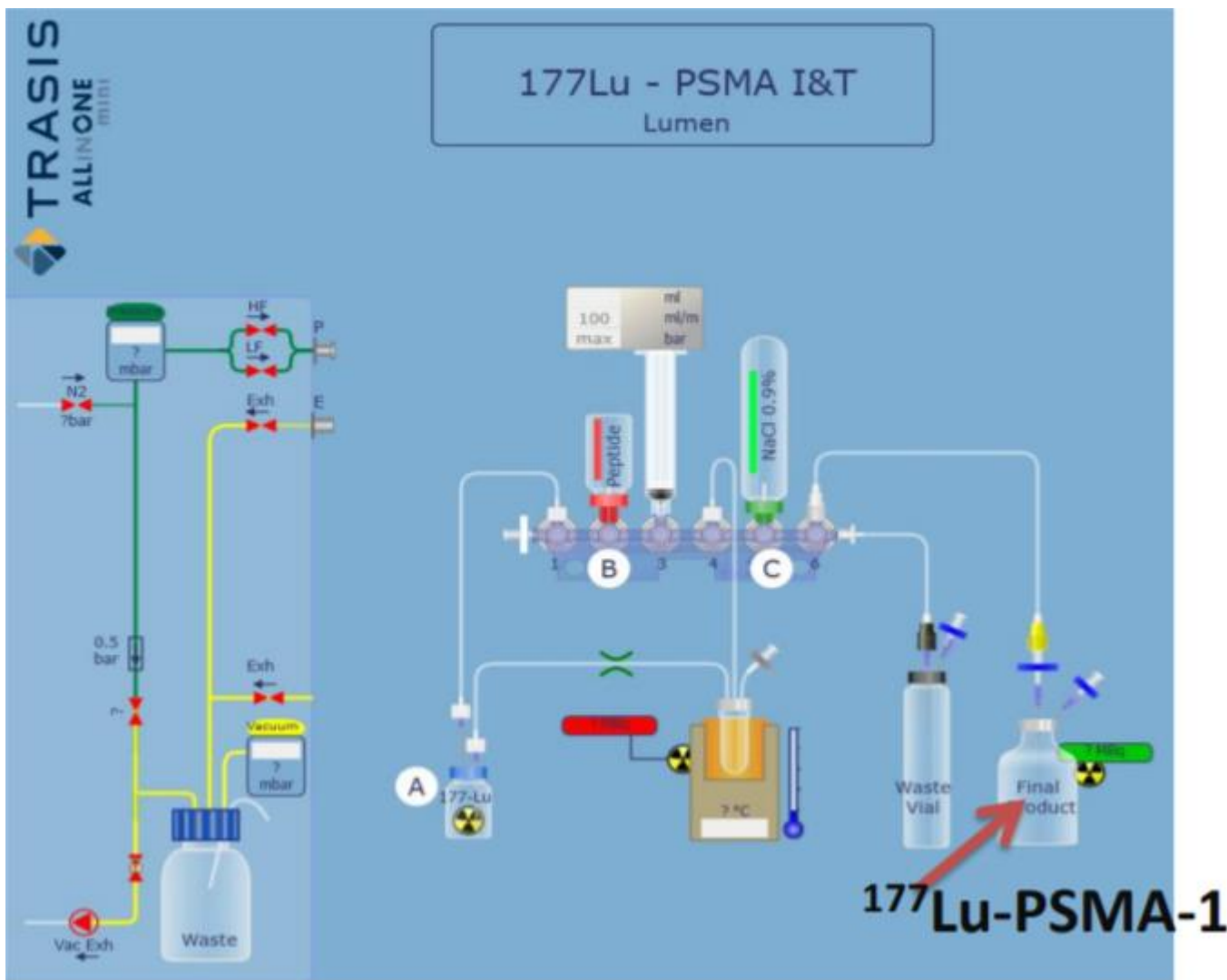
# Fabrication: Description du procédé de fabrication et point critique



# Fabrication: Description du procédé de fabrication et point critique



# Fabrication: Description du procédé de fabrication et point critique



# Matières premières à usage pharmaceutique ?

- S'assurer que le fournisseur est soit EP soit BPF (validé par ANSM pour fabriquer les MPUP) ?
- Certificat d'analyse ?
- Monographie de la Pharmacopée Européenne ?
- Est-ce que la matière première possède une AMM ?



# Matières premières à usage pharmaceutique ?

Matières premières	AMM ?	Fournisseur	Référence
EndolucinBeta ( $^{177}\text{Lu}$ )	Oui	ITM	certificat d'analyse + RCP
Tampon ascorbate	Non	ITM / Trasis	Certificat d'analyse
Eau purifié	Non	ITM / Trasis	Certificat d'analyse
NaCl 0.9%	Oui	Fresenius Kabi	Certificat d'analyse + RCP
Peptide PSMA I/T-191008	Non	Huyai Isotopes / ITM	Certificat d'analyse



# Matières premières à usage pharmaceutique ?

## ➤ Matières premières:

- EndolucinBeta → AMM → OK RCP + certificat d'analyse

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EndolucinBeta 40 GBq/mL solution de précurseur radiopharmaceutique

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution contient 40 GBq de chlorure de lutétium ( $^{177}\text{Lu}$ ) à l'heure de calibration pour l'activité (HCA), ce qui équivaut à 10 microgrammes de lutétium ( $^{177}\text{Lu}$ ) (sous la forme de chlorure de lutétium).

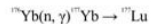
L'HCA est 12 h 00 (midi) le jour prévu du radiomarquage, qui est défini selon les indications du client et peut avoir lieu dans les 0 à 7 jours suivant le jour de la production.

Chaque flacon de 2 mL contient une activité comprise entre 3 et 80 GBq, ce qui équivaut à 0,73 à 19 microgrammes de lutétium ( $^{177}\text{Lu}$ ) à l'HCA. Le volume est de 0,075 à 2 mL.

Chaque flacon de 10 mL contient une activité comprise entre 8 et 150 GBq, ce qui équivaut à 1,9-36 microgrammes de lutétium ( $^{177}\text{Lu}$ ) à l'HCA. Le volume est de 0,075 à 3,75 mL.

L'activité spécifique théorique est de 4 110 GBq/mg de lutétium ( $^{177}\text{Lu}$ ). L'activité spécifique du médicament à l'HCA est indiquée sur l'étiquette et est toujours supérieure à 3 000 GBq/mg.

Sans entraîneur ajouté (NCA, no carrier added). Le chlorure de lutétium ( $^{177}\text{Lu}$ ) est produit par l'irradiation d'ytterbium ( $^{176}\text{Yb}$ ) hautement enrichi (> 99 %) en sources neutroniques, selon un flux neutronique thermique compris entre  $10_{13}$  et  $10_{16}$  cm $^{-2}$ s $^{-1}$ . La réaction nucléaire suivante se produit pendant l'irradiation:



L'ytterbium produit ( $^{177}\text{Yb}$ ) avec une demi-vie de 1,9 heure se désintègre en lutétium ( $^{177}\text{Lu}$ ). Au cours d'un processus chromatographique, le lutétium accumulé ( $^{177}\text{Lu}$ ) est chimiquement séparé du produit cible d'origine.

Le lutétium ( $^{177}\text{Lu}$ ) produit une émission de particules bêta à énergie moyenne et de photons gamma visibles à l'imagerie, et une demi-vie de 6,647 jours. Le tableau 1 présente les principaux rayonnements émis par le lutétium ( $^{177}\text{Lu}$ ):

Validation  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1

CHU Grenoble Alpes - Février 2021

### - Certificat d'analyse EndolucinBéta

ITM Medical Isotopes GmbH  
Lichtenbergstrasse,  
80748 Garching / Munich, Germany



#### Certificate of Analysis EndolucinBeta 40 GBq/ml Radiopharmaceutical precursor solution

Lot No.:	Lu-21-069-02	Time of Manufacturing [CET]:	17.02.2021 08:00
Serial No.:	11044888-0-0		
Customer:	UNION GmbH	ART [CET]:	22.02.2021 12:00
Activity [GBq]:	9.4	Expiry Date [CET]:	26.02.2021 08:00
Volume [µl]:	235		
Chemical Form:	Lu (3+) in aqueous 0.04 M HCl solution		
Packaging:	2 ml type I glass vial, closed with fluorotec coated bromobutyl septum and center hole crimp cap		

Test	Specification	Unit	Result
Activity per Vial	1 90 - 110 of the activity stated on the label	%	complies
Radioactivity Concentration (Dose Calibrator)	1 36 - 44	GBq/ml	40
Appearance	Clear and colorless solution	n.a.	complies
Identity Lu-177 (Gamma spectrometry)	113 keV gamma line existing	n.a.	complies
Identity Chloride (Ph. Eur.)	White precipitate visible	n.a.	complies
pH value (pH indicator strips)	1 - 2		
Specific Activity (ICP-MS)	3 ≥ 3000	GBq/mg	3274
Chemical Purity (ICP-MS) corrected to Lu-177 activity at EOS	Fe ≤ 0.25 Cu ≤ 0.5 Zn ≤ 0.5 Pb ≤ 0.5 Yb-176 ≤ 0.1	µg/GBq	<0.01 <0.1 <0.1 <0.6 <0.1
Radiochemical Purity (Gamma spectrometry) corrected to Lu-177 activity at EOS	3 Yb-176 ≤ 0.01	%	<0.01
Radiochemical Purity (TLC)	Sum of other impurities ≤ 0.01	%	<0.01
Radiochemical Purity (TLC) based on radiolabeling with Lu-177 of DOTA-derivates, molar ratio 1:4	≥ 99.0 as 177LuCl3	%	100.0
Radiochemical Purity (TLC) based on radiolabeling with Lu-177 of DOTA-derivates, molar ratio 1:4	≥ 99.0	%	99.6
Bacterial Endotoxins (Ph. Eur.)	≤ 20	EU/ml	<15
Sterility (Ph. Eur.)	Sterile	n.a.	n.a.

1 Result taken from In-Process Control, value decay-corrected to ART  
2 Result taken from Release / Release of API, value decay-corrected to ART  
3 Result taken from Release / Release of API, value decay-corrected to EOS

This batch complies with the specification.

17.02.2021, Theresa Neumayer (QC) 17.02.2021, Daniel Döhlen (Head of QC)

This certificate has been created electronically and is valid without genuine signature.

Page 1 of 1

16



# Matières premières à usage pharmaceutique ?

## ➤ Matières premières:

- EndolucinBeta → AMM → OK RCP + certificat d'analyse
- ITG-PSMA1 → Certificat d'analyse

ITM Medical Isotopes GmbH  
Lichtenberger 1  
85748 Gerching

**itm**  
MEDICAL ISOTOPES

**Certificate of Analysis**  
ITG-PSMA-1

Lot No.:	PSMA I&T-191008
Chemical Name:	(3S,7S,26R,29R,32R)-20-benzyl-32-(4-hydroxy-3-iodobenzyl)-5,13,20,28,31,34-hexaoxo-37-(4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)-4,6,12,21,27,30,33-heptaazaheptatriacontane-1,3,7,26,37-pentacarboxylic acid
Production date:	Oct. 2019
Expiry date:	Oct. 2021
Packaging:	Metal-free vials a 115 µg

Test	Method	Specification	Result
Appearance	Visual	Off white to white solid	White solid
Identity	HPLC	RT corresponds	Conforms
Chemical purity	HPLC	> 95.0%	99.3%
Chemical impurities	HPLC	Impurities single: < 1.0% Impurities sum: < 3.0%	RT(13.627): 0.1% RT(14.585): 0.2% RT(14.816): 0.1% RT(15.150): 0.2% < 3.0%
Net peptide content	HPLC	115 µg + 10% / -0%	117 µg
Molecular weight	LC-MS	m/z [M+2H] <sup>2+</sup> : 749.77 ± 0.5	749.95
TFA content	IC	< 20%	8.6%
Bacterial endotoxins	LAL	≤ 10 IU/container	< 10 IU/container
Bioburden	USP	TAMC: ≤ 10 <sup>7</sup> CFU/container TYMC: ≤ 10 <sup>1</sup> CFU/container	< 100 CFU/container < 10 CFU/container

This batch complies with the specification and has been released.

Gerching, 26.11.2020

*L. Dinkel*  
(Quality Control)

*R. J. H. H.*  
(Head of Quality Control)

- ✓ Production sous traité à Huyai Isotopes
- ✓ Audit par FDA / ITM
- ✓ Peptides libérés par ITM (EP)
- ✓ OK ANSM



# Matières premières à usage pharmaceutique ?

## ➤ Excipients

- Tampon ascorbate
- Eau ultra-pure



- ✓ Achat réactif grade pharmaceutique (Ph.Eu)
- ✓ Conditionnement Trasis
- ✓ Libérés par ITM (EP)

**CoA - CERTIFICATE OF ANALYSIS**

PRODUCT NAME **Ascorbate Buffer Vial**  
 PRODUCT REFERENCE **11061**  
 LOT **OFS294**

CONSTITUENT 2	Sodium Ascorbate
PRODUCT REFERENCE	11061
BATCH	IN4653

**CERTIFICATE OF ANALYSIS PROVIDED BY SUPPLIER**

Article	4488	Nomenclature	Result
Reference	ASCOB	Sodium ascorbate	
Batch	180324	Sodium ascorbate	
Expiry date	04.2025		
Test	Description	Result	
Character	In accordance	Complies	
Appearance	In accordance	Complies	
Identity	In accordance	Complies	
Identification	In accordance	Complies	
IT monograph compliance	In accordance	Complies	
Cl	In accordance	Complies	
Loss	In accordance	Complies	
Appearance of solution			
pH	7.0 - 8.0	7.7	
Optical density (absorbance)	< 0.01	< 0.01	
Water content	Max 0.2 %	0.1 %	
Residual ascorbate	In accordance	Complies	
Impurity C	Max 0.15 %	0.05 %	
Impurity D	Max 0.15 %	0.05 %	
Moisture	Max 10.0 %	9.5 %	
Substance impurity C and D	Max 0.3 %	0.2 %	
Residuals	Max 100 ppm	80 ppm	
Loss	Max 1.0 %	0.8 %	
Clagan	Max 0.1 ppm	0.05 ppm	
Iron	Max 0.1 ppm	0.05 ppm	
Loss on drying	Max 0.25 %	0.2 %	
Assay	100.0 - 101.0 %	100.5 %	
Complete identification		Yes	
Release date	10.11.2019	Head of Quality Control	
		Fr. Dr. Huber	



ITG Isotope Technologies  
 Garching GmbH  
 Lichtenbergstrasse 1  
 D-85748 Garching  
 info@itg-garching.de

### Certificate of Compliance

For provision only!

Material: Highly purified water (MQ)

Applicable ITG-internal specification: QK\_PA\_MQ+MQ-WFI ver. 07 dated 22.06.2018

The material identified with ITG-internal batch numbers MQ-WFI-1-2309191 is taken from a qualified water purification system which is regularly monitored to the following specifications:

Test	Method	Specification
Characteristics (Appearance)	Organoleptic	Clear colourless solution
Conductivity at 25°C	Internal sensor reading	≤ 50 µS/cm
TOC	Internal sensor reading	≤ 500 ppb
Nitrate	Ph. Eur. Monography 1927	≤ 0.2 ppm
Metals	ICP-MS	Al: ≤ 500 ppb
		Bi: ≤ 200 ppb
		Br: ≤ 100 ppb
		Ca: ≤ 20 ppb
		Co: ≤ 20 ppb
		Cr: ≤ 100 ppb
		Cu: ≤ 100 ppb
		Fe: ≤ 100 ppb
		Ga: ≤ 100 ppb
Mg: ≤ 500 ppb		
Mn: ≤ 100 ppb		
Ni: ≤ 100 ppb		
Pb: ≤ 20 ppb		
Zn: ≤ 100 ppb		
Bacterial endotoxins	Ph. Eur. 2.6.14	< 0.25 EU/mL
Microbiological monitoring (esp. sterility)	Ph. Eur. Monography 1927	< 10 cfu/100 mL

*23.09.2019*  
 Date, Signature

Quality Control, ITG Isotope Technologies Garching GmbH



# Matières premières à usage pharmaceutique ?

## ➤ Excipients

- Tampon ascorbate
- Eau ultra-pure
- NaCl 0,9 % ➔ Conditionnement sous traité par Trasis or il existe une AMM

**itm**  
MEDICAL ISOTOPES

CoA - CERTIFICATE OF ANALYSIS  
PRODUCT NAME Saline Vial  
PRODUCT REFERENCE 10800  
LOT CF6908

MANUFACTURE	31/2020
TOURNEE	N
EXPIRY DATE	
<b>Parameters</b>	
Appearance	conform
Appearance	conform
Weight/volume	conform
Total aerobic microb. count	1 CFU/vial
Bacterial endotoxin	0.25 IU/vial
Identity	
Identification	

The product is in accordance with the acceptance criteria.

DATE 24 SEP. 2020 SIGNATURE [Signature]  
Ulrich Lohli  
Quality Control

ITM Medical Isotopes GmbH  
A company of the ITM Group  
www.itm.de

Liebenbergstrasse 1 - 85748 Garching, Germany  
Phone: +49 89 329 8986 60  
Fax: info@itm.de



**FRESENIUS KABI**

Pharmacia AB  
an Amgen company  
99 000 Kista, Sweden  
Pharmacia AB (Germany)

**Certificate of Analysis**  
Chlorure de sodium Fresenius 0.9%

Product Code	1P0305016PR	Manufacturing Date	14 Sep 2020
Batch Number	11P03050	Expiration Date	Aug 2022
<b>Test</b>	<b>Method</b>	<b>Specifications</b>	<b>Result</b>
Clarity	Ph. Eur. 2.8.1	Clear solution	Clear
Coloration	Ph. Eur. 2.8.2	Colorless solution	Colorless
pH	Ph. Eur. 2.8.6	4.5 - 7.0	6.6
Adjustable volume	Ph. Eur. 2.8.17	1 nominal volume	99.0%
Chloride	Ph. Eur. 2.2.29	145 mmol/L - 165 mmol/L	145 mmol/L
Chloride (as methanol)	Ph. Eur. 2.2.1	Positive	Conforms
Residue	Ph. Eur. 2.2.29	145 mmol/L - 165 mmol/L	150 mmol/L
Residue (as methanol)	Ph. Eur. 2.2.29	Quantitative determination carried out post-treatment	Conforms
Sub-visible particles	Ph. Eur. 2.8.19		
Particles (≥ 10 µm)		4 000 Particles/mL	3 Particles/mL
Particles (≥ 25 µm)		4 000 Particles/mL	0 Particles/mL
Visible particles	Ph. Eur. 2.8.20	Particulate free from particles	Conforms
Refractivity	Ph. Eur. 2.8.1	Specific	Conforms
Residual endotoxin	Ph. Eur. 2.8.11	< 0.25 IU/mL	0.08 IU/mL

This is an electronic signature  
QC Approval By : Miroslav Jozwik  
QC Approval Date : 02 Oct 2020

Issue Report No.: 01906  
L0001-0001-0001-0001-0001-0001

Page 1 of 1  
Created: 02 Oct 2020 11:06:55 AM  
Revised: 10/02/2020



# Substance active

- Développement du procédé de fabrication
  - ✓ Citer articles scientifiques
  - ✓ Peu de publication étudiant le radiomarquage lui-même → Etudes portant sur la fixation tumorale la dosimétrie, l'efficacité
- Caractérisation
- Contrôles de la substance active
- Etalons et substances de référence
- Système de fermeture du conditionnement
- Stabilité

**Développer  
dans partie  
produit fini  
(3.2.P)**



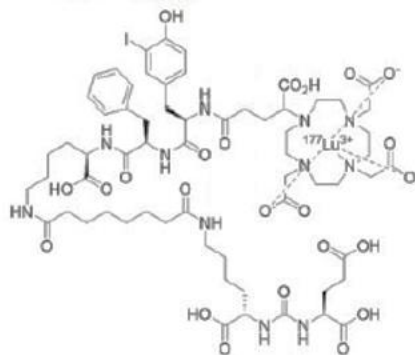
## DME 1

Données relatives à la qualité  
pharmaceutique, chimique et  
biologique

## 3.2.P Produit fini

### 3.2.P.1 Description et composition du produit fini

$^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1



DOTAGA( $^{177}\text{Lu}$ )-D-Tyr(3-I)D-Phe-D-Lys[Sub-Glu-CO-Lys]

### 3.2.P.2 Développement pharmaceutique

#### 3.2.P.2.1.1 Substance active

$^{177}\text{Lu}$ - PSMA-1 (la décrire!)

#### 3.2.P.2.1.2 Excipients

Eau ultra pure X mL

NaCl 0,9% X mL

#### 3.2.P.2.2 Formulation

Choix du NaCl 0,9% ? Isotonique

Substance formulée dans une solution saline à 0,9%/eau ppi (X/X/V/V)

Décrire les propriétés physico-chimiques et biologiques :

- Période physique, émissions, activité pharmacologique ?


### 3.2.P.2.3 Description du développement du procédé de fabrication.

Ref bibliographiques

### 3.2.P.2.4 Systèmes de fermeture du conditionnement

Décrire emballage primaire : flacon stérile (certificat ...)  
volume ? Bouchon , capsule alu

# 3.2.P Produit fini



## Huayi Isotopes Co.


The leading manufacturer of Oxygen 15 Water & PET Tracers

**FILL-EASE™**  
Sterile Vial  
According to cGMP Requirement

Catalog No.: SV-25A      Date of Manufacturing: Oct. 2017  
Lot No.: SV-25A-171001      Expiry Date: Oct. 2019

Certificate of Analysis

Step/Procedure	Method	Specification	Result
<b>Materials</b>			
Vial	Current SV-25A	USDA for injection glass type 1	USDA for injection glass type 1
Stopper	Current SV-25A	Chlorobutyl rubber stopper	Chlorobutyl rubber stopper
Cap	Current SV-25A	Blue semi-open combination aluminum cap	Blue semi-open combination aluminum cap
Test for sterility	Current USP <71>	Pass test	Pass test
Test for endotoxin	Current USP <85>	<math>0.005\text{ IU/ml}</math>	<math>0.005\text{ IU/ml}</math>
Dimension: 28 mm	Current SV-25A	28 mm	28 mm
Dimension: 30 mm	Current SV-25A	30 mm	30 mm
Dimension: 33 mm	Current SV-25A	33 mm	33 mm



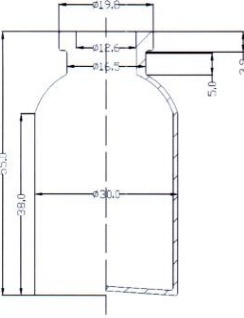
## Huayi Isotopes Co.

The leading manufacturer of Oxygen 15 Water & PET Tracers

**FILL-EASE™**  
Sterile Vial  
According to cGMP Requirement

Catalog No.: SV-25A      Date of Manufacturing: Oct. 2017  
Lot No.: SV-25A-171001      Expiry Date: Oct. 2019

**Product Description**  
Unit: mm



Filling Volume: 23.0ml  $\pm$  1.0ml  
Height: 55mm  $\pm$  0.5mm  
Thickness of bottle-lip: 3.9mm  $\pm$  0.2mm  
Height of bottle-neck: 5.0mm  $\pm$  0.3mm  
Effective height of bottle-body: 38mm  $\pm$  1mm  
Outer diameter of bottle-mouth: 19.8mm  $\pm$  0.2mm  
Inner diameter of bottle-mouth: 12.6mm  $\pm$  0.2mm  
Outer diameter of bottle-neck: 16.5mm  $\pm$  0.3mm  
Body diameter: 30mm  $\pm$  0.3mm  
Material: Neutral borosilicate glass  
Sealing type: Chlorobutyl rubber stopper  
Cap: Blue semi-open combination aluminum cap

**Note**

- Manufactured according to requirements of cGMP, ISO 9001:2008 and ISO 13485:2003.
- We certify that all test results meet the acceptable criteria of Huayi specification current QS-SV.
- Tested for sterility and Bacterial endotoxins.

QC Drafted: [Signature]      QC Reviewed: [Signature]      QM Approved: [Signature]

Siging Lv Date: 2017.11.13      Yuefei Zou Date: 2017.11.13      Lihua Wu Date: 2017.11.13

Version 7.0      Lot No.: SV-25A-171001      Page 1 of 2

18 Juyin Road, Hanyu Town, Changshu City, Jiangsu Province, P.R. CHINA    Zip: 215522  
Tel: +86 512 52461119    Fax: +86 512 52451920    E-mail: info@huayi-isotopes.com    http://www.hic.com

# Interaction contenu/contenant

Décrire le test et les critères de validation

<b>Lot Lot 177Lu-PSMA-1  20210106-2</b>	<b>Temps de mesure</b>	<b>Activité mesurée (MBq)</b>	<b>Activité à T0</b>	<b>Concentration de radioactivité corrigée (MBq/mL)</b>
<b>Solution mère (22mL)</b>	13 : 55	7450	7450	338.6
<b>Echantillon initial 1 mL</b>	14 : 10	334.6	335.0	335.0
<b>1<sup>er</sup> échantillon (t<sub>1</sub>) = 1mL</b>	17 : 45	333.6	339.2	339.2
<b>2<sup>ème</sup> échantillon (t<sub>2</sub>) = 1mL</b>	13 : 50	309.8	343.4	343.4
<b>3<sup>ème</sup> échantillon (t<sub>3</sub>) = 1mL</b>	14 : 20	271.6	334.5	334.5
<b>Moyenne (/solution mère)</b>				0.998
<b>Ecart type (σ)</b>				4.16

## 3.2.P.2.5 Attributs de qualité microbologique

- \* Décrire l'environnement de la fabrication :
  - enceinte flux laminaire
  - sas matériel
  - classe d'empoussièrement
- Essai de stérilité à réaliser sur produit fini: choix des milieux, volume...
- \* Recherche endotoxine ? méthode

## 3.2.P.3 Fabrication

- Spécifier le fabricant
- La composition : formulation/ activité volumique, le volume de la solution finale...
- Décrire le procédé de fabrication et des contrôles des opérations
  - Enceinte blindée, automate
  - Contrôles particulières des enceintes +flux
  - Étape de répartition aseptique (si besoin)

## 3.2.P.4 Procédures analytiques

- Validation des procédures analytiques (conforme à la pharmacopée européenne)
- Justifications des spécifications : conforme à la pharmacopée européenne

## 3.2.P.5 Contrôles du produit fini

Spécifications :

- Caractères organoleptiques : solution limpide, incolore et exempte de particules

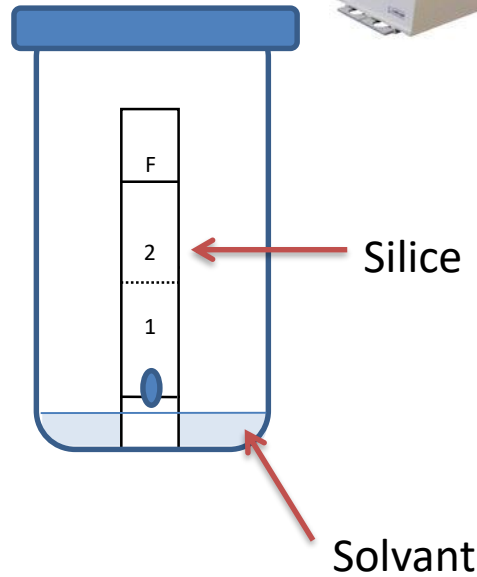
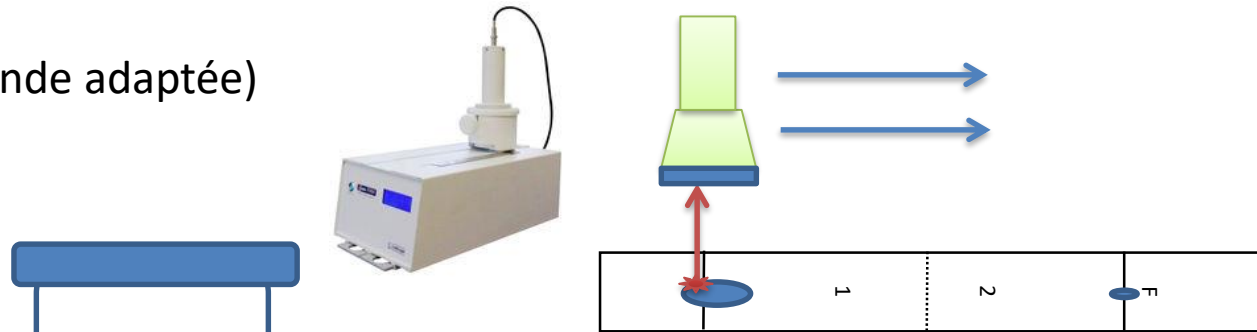
Volume final (X mL) : inspection visuelle à l'aide de graduation

pH : 4 – 8

- Pureté radiochimique : HPLC [177Lu]-X  $\geq$  97%, chlorure de 177Lu <3%
- TLC [177Lu]-X > 95%, Lu177 libre <5%
- Activité : X MBq +/- 10% à la date et l'heure de calibration (temps de fin de synthèse).
- Test d'intégrité du filtre > X bars
- Identification du radionucléide : période physique = X jours et  $\gamma$  spectroscopie : 2 pics : keV et keV
- Identification radiochimique HPLC : Temps de rétention de la solution testé identique au temps de rétention de la solution de référence
- Endotoxines bactériennes : test LAL < 175 UI/dose

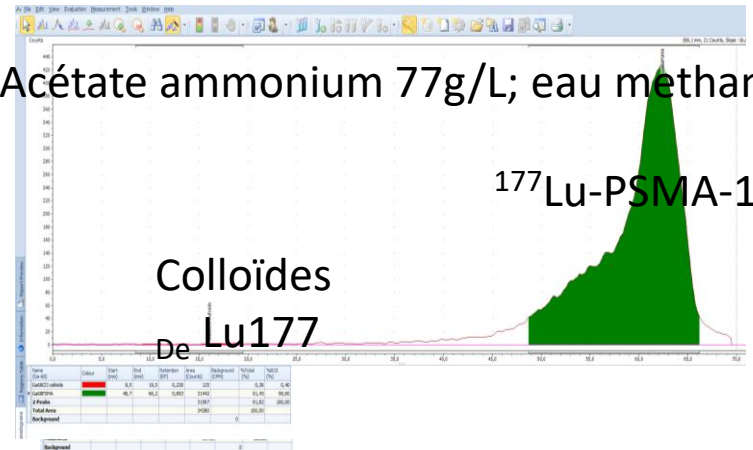
# 3.2.P.5.2 Procédures analytiques

(Sonde adaptée)

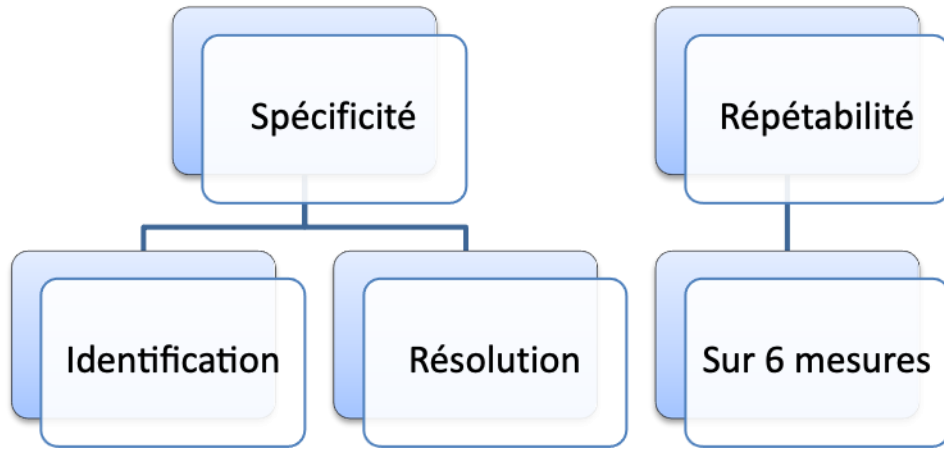


$$PRC = 1/(1+2)$$

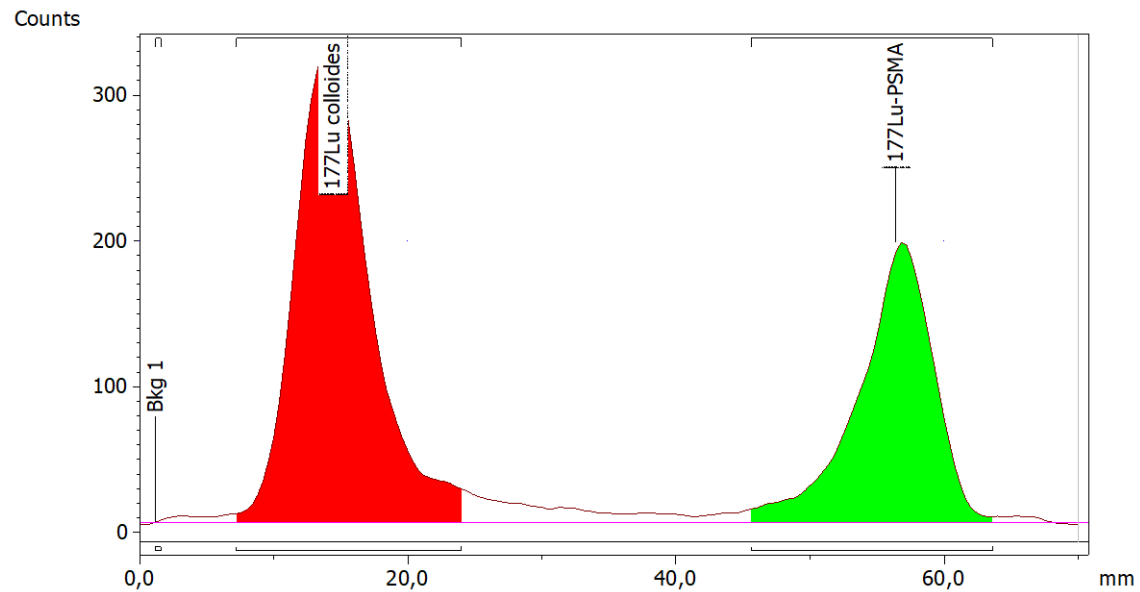
Acétate ammonium 77g/L; eau methanol 50:50 V/V



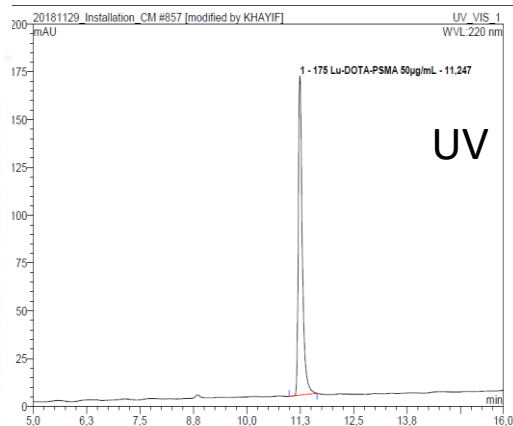
# Qualification ITLC $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1



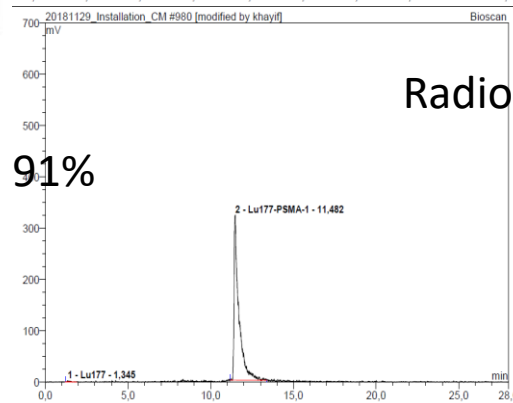
Chromatogram:  $^{177}\text{Lu}$



# Contrôle Qualité <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 : pureté radiochimique et chimique



UV

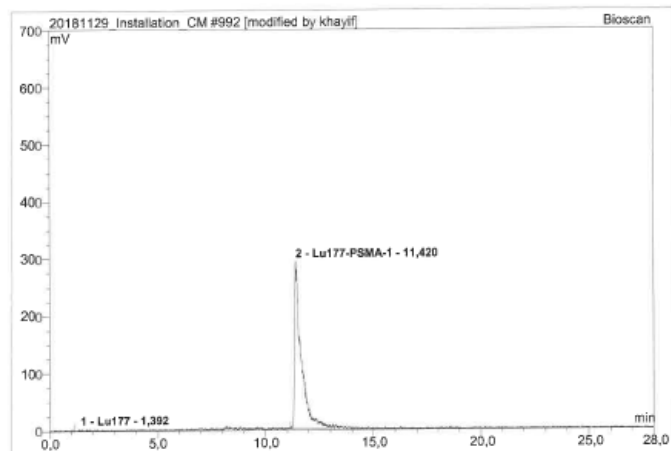


Radio

PSMA-Lu177 ≥ 91%  
Lu177 < 2%

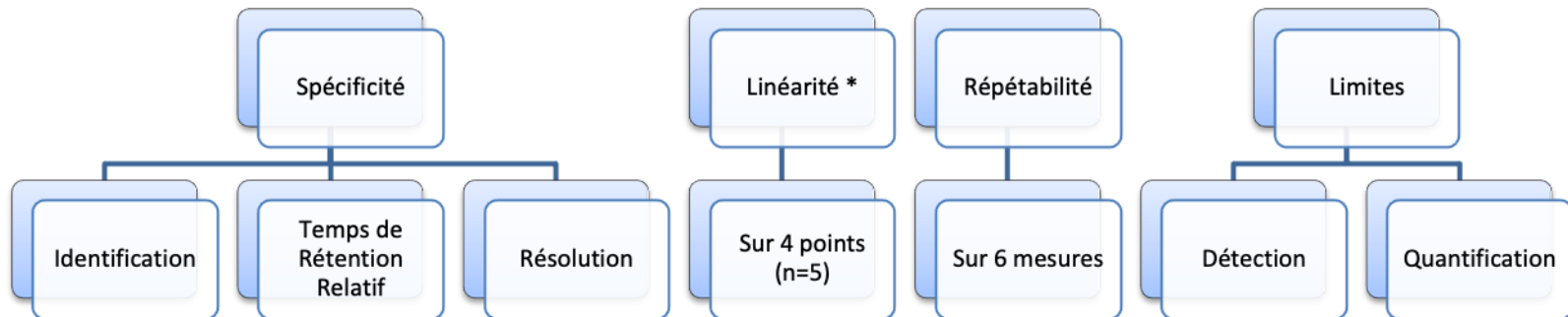
## 992 177Lu-psma-1 210106-3 t+48h

Sample Name:	177Lu-psma-1 210106-3 t+48h	Injection Volume:	20,0
Vial Number:	BA6	Channel:	Bioscan
Sample Type:	unknown	Wavelength:	n.a.
Control Program:	Lu-DOTA-PSMA	Bandwidth:	n.a.
Quantif. Method:	Lu177-PSMA-1	Dilution Factor:	1,0000
Recording Time:	8/1/2021 14:45	Sample Weight:	1,0000
Run Time (min):	28,00	Sample Amount:	1,0000

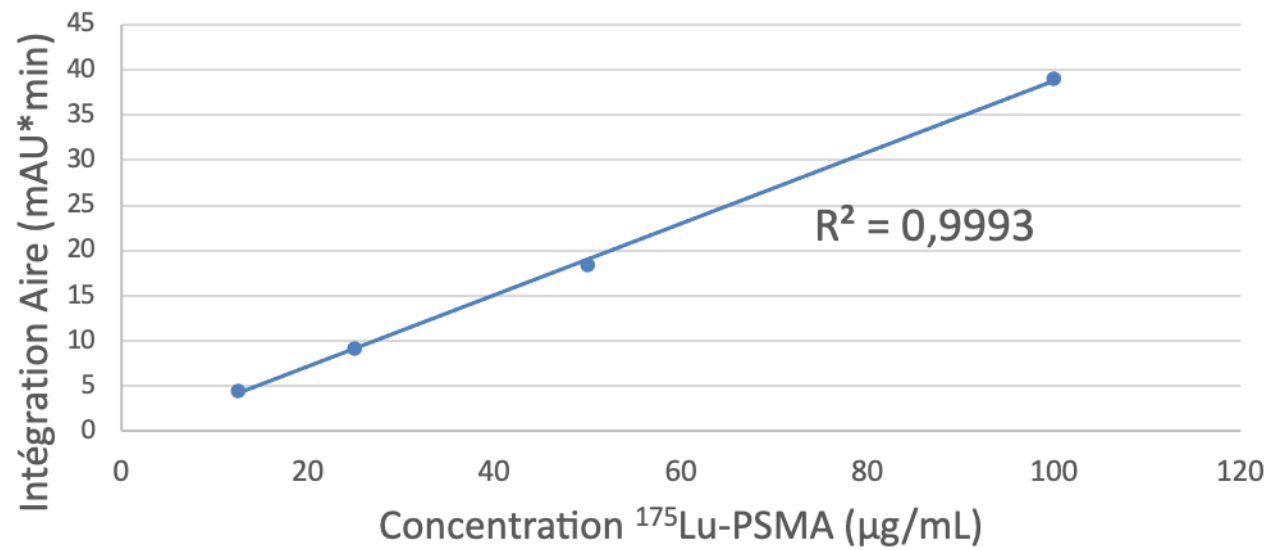


No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mV	Area mV*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	1,39	Lu177	2,501	0,379	0,38	n.a.	BMB*
2	11,42	Lu177-PSMA-1	291,613	98,888	99,62	n.a.	BMB*
<b>Total:</b>			294,114	99,267	100,00	0,000	

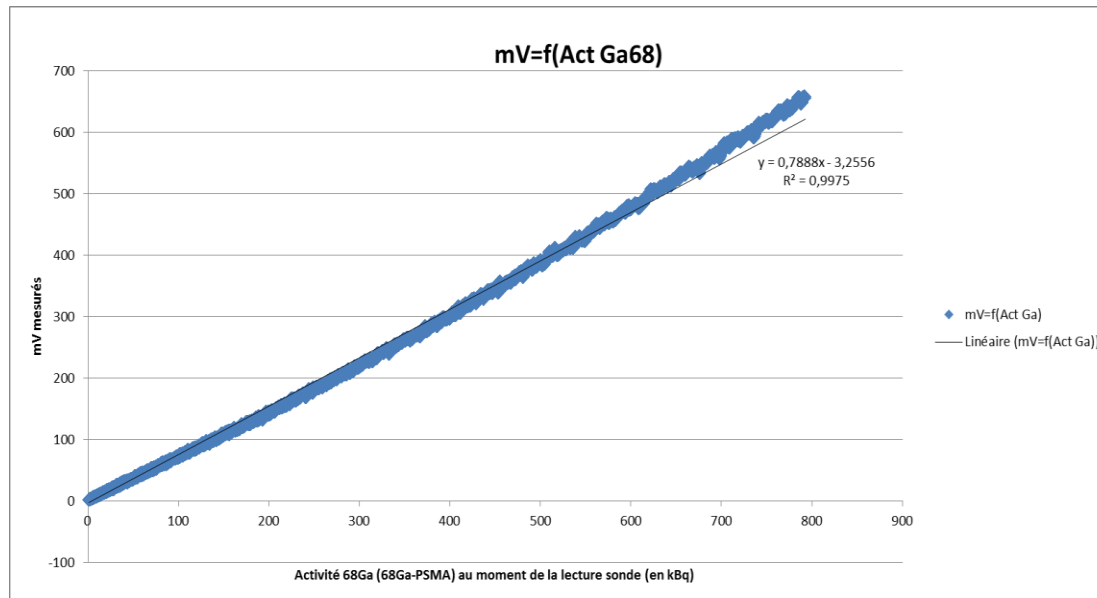
# Qualification HPLC $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1



# linéarité HPLC $^{175}\text{Lu}$ -PSMA-1



# Qualification méthode Linéarité réponse sonde



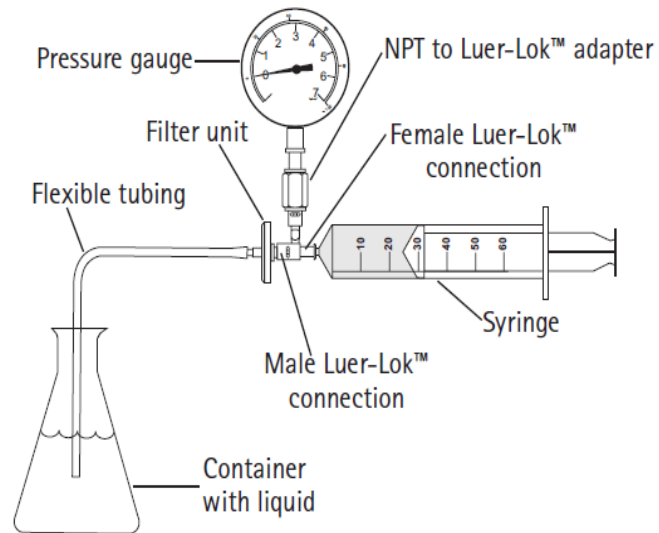
Linéarité du détecteur radioactivité de 0 à 1GBq/mL

Endotoxines bactériennes : < 175 UI/V LAL test et 2,5UI/kg  
(interférences+++)  
(validation de la méthode!)

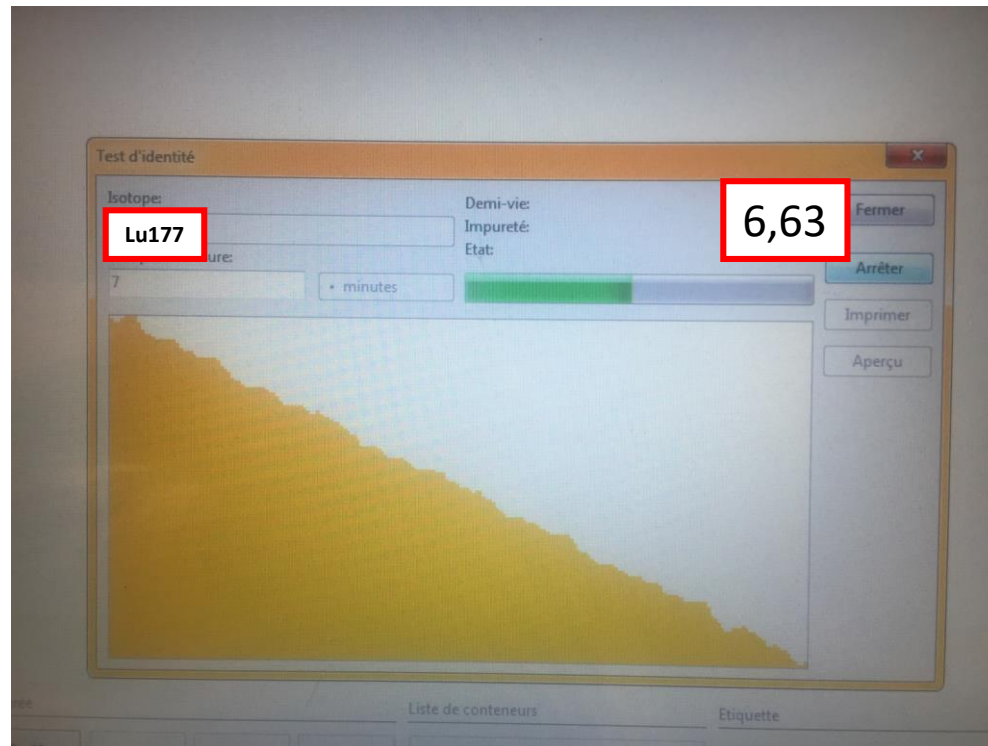


Stérilité : ensemencement dans des bouillons : thioglycolate 37°C  
(anaérobies) et trypticase soja à 25 °C (aérobies et filamenteux)

Contrôle intégrité du filtre (venté ou non venté !) 3,45 bar



# Contrôle Qualité $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-1 : demi-vie physique



Demi-vie : entre 6,315 et 6,979 jours

# Dossier de médicament expérimental

Contrôles de qualité	Méthodes	Spécifications	<sup>177</sup> Lu-PSMA-1 lot 20210601-1	<sup>177</sup> Lu-PSMA-1 20210601-2	<sup>177</sup> Lu-PSMA-20210601-3
Caractères organoleptiques	Contrôle visuel	Limpide et incolore	Limpide et incolore	Limpide et incolore	Limpide et incolore
Identification radionucléidique	Chambre d'ionisation	Demi-vie : 6,31-6.98 j	6,58 j	6,66 j	6,63 j
		2 pics : 112 keV et 208 keV	conforme	conforme	conforme
Activité	Chambre d'ionisation	7400 MBq +/-10%	conforme	conforme	conforme
Identification chimique	HPLC	Comparaison du temps de rétention à une référence	conforme	conforme	conforme
Pureté Radiochimique (PRC)	CCM	<sup>177</sup> Lu-PSMA1 ≥ 95%	99,17%	99,10%	98,88%
		<sup>177</sup> Lu ≤ 5%	0,83%	0,90%	1,12 %
	Radio-HPLC	<sup>177</sup> Lu-PSMA1 ≥ 97% <sup>177</sup> Lu <sup>3+</sup> libre ≤ 3%	99,45 % < LDQ (0,55 %)	99,26 % <LDQ (0,74 %)	97,83 % 2,17 %
pH	Papier indicateur de pH	4.0-8.0	5,6	5,6	5,6
Endotoxines bactériennes	Test LAL	<7,95 UI/mL	0,5< UI/mL	< UI/mL	< UI/mL
Stérilité	Ensemencement direct	Stérile	Stérile	Stérile	Stérile
Test d'intégrité du filtre	Point bulle	>3.45 bars	Conforme	Conforme	Conforme

**Conclusion : La solution de <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 est conforme aux spécifications 3.2.P.5.1**

# Stabilité

Contrôles de qualité à 48h post production	Méthodes	Spécifications	<sup>177</sup> Lu-PSMA-1 lot 20210601-1	<sup>177</sup> Lu-PSMA-1 lot 20210601-2	<sup>177</sup> Lu-PSMA-1 lot 20210601-3
Caractères organoleptiques	Contrôle visuel	Limpide et incolore	Limpide et incolore	Limpide et incolore	Limpide et incolore
Identification radionucléidique	Chambre d'ionisation	Demi-vie : 6,647-6.979 j	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé
Activité	Chambre d'ionisation	7400 MBq +/- 10%	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé
Identification chimique	HPLC	Comparaison du temps de rétention à une référence	conforme	conforme	conforme
Pureté Radiochimique (PRC)	CCM	<sup>177</sup> Lu-PSMA1 ≥ 95%	99,31%	99,07%	98,88%
		177Lu ≤ 5%	0,69%	0,93%	1,12%
	Radio-HPLC	<sup>177</sup> Lu-PSMA1 ≥ 97%	99,50%	99,07%	99,62%
		<sup>177</sup> Lu <sup>3+</sup> libre ≤ 3%	< LDQ (0,50%)	< LDQ (0,09%)	< LDQ (0,38%)
pH	Papier indicateur de pH	4.0-8.0	5,6	5,6	5,6
Endotoxines bactériennes	Test LAL	<7,95 UI/mL	<0,5 UI/mL	<0,5 UI/mL	<0,5 UI/mL
Stérilité après 5 prélèvements dans le flacon	Ensemencement direct	Stérile	Stérile	Stérile	Stérile
Test d'intégrité du filtre	Point bulle	>3.45 bars	Non réalisable	Non réalisable	Non réalisable

**ATU-PSMA1-Lu177**

**7400 MBq - 22 ml**

Lot : Lu-21-003-12 Tr : OF9627

Fab : 03/03/2021 10:15

Per : 05/03/2021 10:15

KHAYIF n° 21\_00559



\*P62187\*



- Caractères organoleptiques
- pH
- Identification chimique
- Identification radionucléidique
- Stérilité
- Endotoxines
- PRC
- Intégrité des filtres

- Décrire l'ensemble des méthodes analytiques mis en œuvre
- HPLC : colonne + phase mobile +/- gradient...
- Pureté radionucléidique : appareil ?
- CCM : méthode phase stationnaire + phase mobile + ref

# Validation du process aseptique

- Test de stérilité et d'applicabilité de la méthode réalisé en amont
- Recherche d'endotoxines et validation de la méthode (DMS) en amont
- Test de biocharge réalisé par un laboratoire extérieur
- Test de remplissage aseptique (TRA)
- Test d'intégrité du filtre



# Validation du process aseptique

- Essai d'applicabilité réalisé préalablement au test de stérilité
  - ✓ Méthode par ensemencement direct
  - ✓ Objectif: vérifier que le MRP à tester n'a pas d'effet antimicrobien en tant que tel, ce qui pourrait donner des résultats faussement négatifs
  - ✓ Dépôt de 1 mL de l'échantillon à tester dans les 4 tubes THIO (thioglycolate avec resazurine) et 4 tubes TSB (trypticase soja)
  - ✓ Maintien des règles de radioprotection : débit de dose  $< 5 \mu\text{Sv/h}$



# Validation du process aseptique

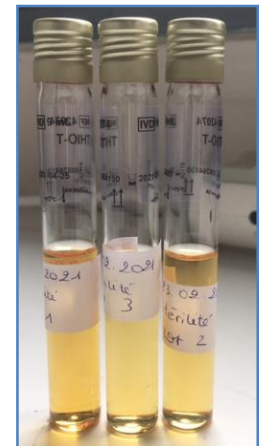
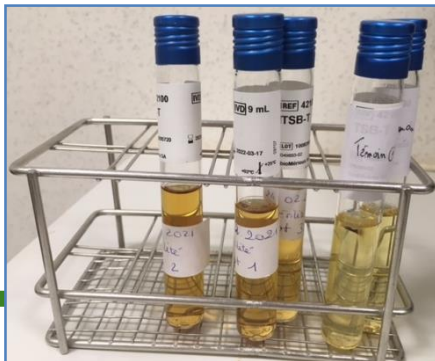
➤ Essai d'applicabilité réalisé préalablement au test de stérilité

	Milieu THIO		Milieu TSB	
	Témoin +	Tubes test (= vérum) avec 1 mL de MRP	Témoin +	Tubes test (= vérum) avec 1 mL de MRP
Aspergillus brasiliensis			☒	☒
Bacillus subtilis			☒	☒
Candida albicans			☒	☒
Clostridium sporogenes	☒	☒		
Pseudomonas aeruginosa	☒	☒		
Staphylococcus aureus	☒	☒		
Témoins négatifs		☒		☒



# Validation du process aseptique

- Test de stérilité par ensemencement direct du MRP dans deux milieux nutritifs :
  - ✓ Bouillon TSB (trypticase soja)
  - ✓ THIO (thioglycolate avec resazurine)
- Incubation 14 jours à :
  - ✓ Température ambiante pour le milieu TSB
  - ✓ Dans l'étuve à 30-35°C pour le milieu THIO
- Lecture des flacons à H48, J7 et J14



# Validation du process aseptique



## ➤ Recherche d'endotoxine par gélification

- ✓ Endosafe®
- ✓ Validation de la dilution maximale significative (DMS)
- ✓ Recherche concentration limite en endotoxine (poids du patient et volume injecté)
- ✓ Contrôle libérateur



# Validation du process aseptique

## ➤ Test de Biocharge

- ✓ Réalisé par un organisme extérieur (ERAS Labo)
- ✓ 3 lots de productions
- ✓ Objectif: Evaluer une éventuelle charge bactérienne avant filtration stérilisante
- ✓ Problématique:  $ddd < 5\mu\text{Sv/h}$  pour envoi au laboratoire



ERAS labo	RESULTATS DES ANALYSES	<i>[Signature]</i>
Références ERAS labo : PA.CHU.21.11 PA.CHU.21.12 PA.CHU.21.13	Page: 1/2	
<b>Biocharges</b>		
✓ PA.CHU.21.11 – Lot n° 210222 :		
Bactérie : < 1 UFC / 0,5 mL.		
Levures moisissures : < 1 UFC / 0,5 mL.		
✓ PA.CHU.21.12 – Lot n° 210223 :		
Bactérie : < 1 UFC / 0,5 mL.		
Levures moisissures : < 1 UFC / 0,5 mL.		
✓ PA.CHU.21.13 – Lot n° 210224 :		
Bactérie : < 1 UFC / 0,5 mL.		
Levures moisissures : < 1 UFC / 0,5 mL.		



# Validation du process aseptique

## ➤ Test de remplissage aseptique

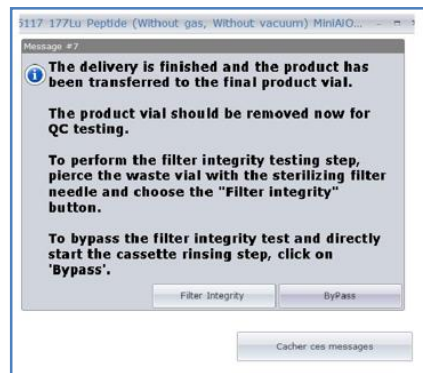
- ✓ Remplacement de chaque composant du marquage par un bouillon de culture (milieu trypticase-soja)
- ✓ Incubation des flacons obtenus 7 jours à température ambiante puis 7 jours à 30-35°C dans l'étuve du laboratoire
- ✓ Objectif: validation du processus de préparation aseptique du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA1



# Validation du process aseptique

## ➤ Test d'intégrité du filtre

- ✓ Réalisé par étude du point bulle en faisant passé de l'air sur une membrane mouillée via le miniAIO
- ✓ Ok si pression > 3,2 bar (filtre pall 0,2µm)
- ✓ Si test non conforme ➔ récupération filtre pour test point bulle manuel



DME 2

Données non cliniques

#### **4.2.1.1 Pharmacodynamie primaire**

Aucune toxicité n'est attendue par administration répétée en raison du schéma d'injection retenu : administration intraveineuse unique à dose traceuse.

#### **4.2.1.2 Pharmacodynamie secondaire**

Non applicable.

#### **4.2.1.3 Pharmacologie de sécurité**

Aucune donnée n'est disponible dans la littérature.

#### **4.2.1.4 Interactions pharmacodynamiques**

## 4.2.3 toxicité

### 4.2.3.1 Toxicité par administration unique

**Protocole** : Etude de la toxicité aiguë par injection chez le petit animal à la dose de 5mL/kg

Animaux utilisé : rats Sprague-Dawley

Nombre d'animaux : 20

Répartition des animaux en groupes : 2 groupes de 5 males et 5 femelles chacun :

- groupe 1 : injection du véhicule
- groupe 2 : injection du  $^{68}\text{Ga-X}$  à la dose de 5 mL/kg (soit environ 70 fois la dose injectée chez un Homme de 70 kg)
  
- Voie utilisée : intra-veineuse
  
- Mortalité / Morbidité : 1 fois par jour pendant 14 jours consécutifs
  
- Signes cliniques: observation générale :
  - A J1: une observation pendant 30 minutes après l'injection, périodiquement durant les 4 premières heures
  - Quotidiennement de J2 à J14.
  
- Modification de la masse corporelle : J1, J8, et J14.
  
- Nécropsie : Observation macroscopique (principaux organes) : foie, tube digestif, reins, rate, cœur, poumons pancréas et tous les autres organes avec signes d'anomalies.

## **Résultats :**

### - Mortalité:

Aucune mortalité n'a été observée.

### -Signes cliniques :

Aucun signe clinique n'a été observé

### -Prise de poids :

Aucune prise ou perte de poids n'a été observée au cours de l'étude.

### - Observations des organes :

aucune anomalie au niveau des organes n'a été observée chez les animaux des groupes 1 et 2.

## **Conclusion :**

Le  $^{68}\text{Ga}$  -X, a été administré par voie intraveineuse à des rats Sprague-Dawley sous un volume de dosage de 5 mL /kg.

Aucun décès ou aucun signe clinique n'a été observé. Aucun changement macroscopique pertinent n'a été noté.

Dans les conditions expérimentales de cette étude, une seule administration de  $^{68}\text{Ga}$  -X, sous un volume de dosage de 5 mL/kg, était bien toléré chez les rats.

### 4.2.3.2 Toxicité par administration répétée

Aucune toxicité n'est attendue par administration répétée en raison du schéma d'injection retenu : administration intraveineuse unique à dose traceuse.

### 4.2.3.3 Génotoxicité

Non applicable

### 4.2.3.4 Carcinogénicité, y compris des évaluations toxicocinétiques d'appui

Non applicable

### 4.2.3.5 Toxicité de la reproduction et du développement

Non applicable

### 4.2.3.6 Tolérance locale

Aucune anomalie n'a été observée.

### 4.2.3.7 Autres études de toxicité si disponibles

Non applicable

## 4.2.4 Analyse critique des données non cliniques disponibles

Le  $^{68}\text{Ga-X}$  administré à 70 fois la dose utilisée pour une injection humaine (Homme de 70 kg), n'induit pas de signes de toxicité chez les rats (Sprague-Dawley mâles et femelles) (cf rapport d'étude de toxicité).